

8. Лукомский Г.И. Неспецифические эмпиемы плевры.— М., 1976.
9. Отс О.Н., Бирюков Ю.В., Бронская Л.К. Результаты оперативного лечения эмпиемы плевры после резекции легкого и пневмонэктомии // Грудная и серд.-сосуд. хир.— 1991.— № 5.— С.45—48.
10. Пасхина Т.С., Гуликова О.М., Егорова Т.П. и др. Определение брадикинина при помощи биологических и хроматографических методов // Современные методы в биохимии.— М., 1968.— С.205—231.
11. Путов Н.В., Левашев Ю.Н., Коханенко В.В. Пиопневмоторакс.— Кишинев, 1988.
12. Стилиди И.С. Экстренные повторные операции при раке легкого // Грудная и серд.-сосуд. хир.— 1992.— № 11—12.— С.48—51.
13. Стручков В.И., Недвецкая Л.М., Бочарова В.М. Гнойные заболевания легких.— М., 1987.
14. Чхетия Н.Ш. Профилактика острых пострезекционных эмпием плевры при хронических нагноительных заболеваниях легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Тбилиси, 1983.

Поступила 03.04.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-07:616.15-073

А.П.Погромов, А.А.Белов, О.А.Цветкова, В.М.Гукасов

КИНЕТИКА Fe^{2+} -ИНДУЦИРОВАННОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ПЛАЗМЫ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ДРУГИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ АТОПИИ

Кафедра внутренних болезней № 2 1-го лечебного факультета ММА им И.М.Сеченова

KINETICS OF Fe^{2+} -INDUCED PLASMA CHEMILUMINESCENCE IN ATOPIC ASTHMA AND OTHER ATOPY
MANIFESTATIONS

A.P.Pogromov, A.A.Belov, O.A.Tsvetkova, V.M.Gukasov

Summary

Seventeen patients with atopy symptoms (rhinitis, hay fever, allergic dermatitis) and without either clinical or spirometric bronchoconstriction signs have been examined along with 25 patients with mild atopic bronchial asthma exacerbation (ABA) and a control group of 15 healthy subjects. All the patients underwent the skin tests with standard set of allergens and the acetylcholine bronchial challenge test (Ach-test). Serum common IgE level have been detected by ELISA test. The antioxidant defence (AOD) condition and its changes during the Ach-test were estimated using indices of kinetics of Fe^{2+} -induced plasma chemiluminescence (ChL). As it was shown the increase of ChL intensity index was the most expressed in high inflammatory activity cases. It was not found any correlation between ChL intensity, atopy clinical manifestation and IgE level. So it should be possible to define the ChL intensity as non-specific parameter which reflects the increase of free radicals plasma production and its involvement in inflammatory reactions forming. On the other hand a relationship between serum common IgE level and AOD was demonstrated in our investigation. In cases with IgE level higher than 300 U/ml the speed of ChL inhibition (V) was higher and integrated ChL index (ChLI) was lower than in other patients. It was also shown that there was the correlation between non-specific bronchial hyperreactivity and AOD activity. Negative Ach-test results were accompanied by the increase of AOD activity after the test (the increase of V and the reduction of half-fading time of ChL — ChL). The similar AOD-response was found in patients with ABA and low Ach sensitivity, high IgE level and skin sensibilization to variety of antigens. On the contrary discordant AOD response (the reduction of V and the increase of ChL) was typical for patients with high Ach sensitivity. The involvement of free radicals and AOD in the initial stage of asthma forming in atopic patients is suggested by this discordant AOD response also in certain patients (35%) with hay fever and/or positive Ach-test. It should be possible to use this laboratory phenomenon to distinguish patients with great risk of asthma development.

Резюме

Изучена кинетика Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции плазмы у 57 обследованных: с обострением atopической бронхиальной астмы, с аллергической риносинусопатией, поллинозом в форме риноконъюнктивального синдрома, atopическим дерматитом и у 15 здоровых доноров. Наряду со стереотипным повышением интенсивности хемилюминесценции при обострении atopических заболеваний, свидетельствующим об активации свободнорадикальных процессов, выявлены различия в исходном состоянии систем антиоксидантной защиты и варианты ответа на ацетилхолиновый тест в зависимости от

уровня общего IgE, наличия клинически выраженного бронхообструктивного синдрома в программе атопии и степени бронхиальной гиперреактивности. Обсуждается значение нарушений функционирования систем АОЗ на ранних стадиях формирования атопической бронхиальной астмы, на основании чего предложен дополнительный лабораторный критерий для выделения группы риска.

Наряду с многочисленными биохимическими, иммунологическими, молекулярными аспектами патогенеза атопической бронхиальной астмы (АБА), показано участие такого общебиологического процесса, как свободнорадикальное окисление [7]. По экспериментальным данным свободные радикалы сами по себе способны вызывать бронхоспастическую реакцию [10]. Повышение продукции свободных радикалов на фоне измененных систем антиоксидантной защиты (АОЗ) участвует, по-видимому, в формировании хронического персистирующего воспаления дыхательных путей, лежащего, по современным представлениям, в основе бронхиальной гиперреактивности [2]. Найдена четкая корреляция при астме между генерацией супероксиданиона в периферической крови и степенью чувствительности бронхов к метахолину [9]. С другой стороны, известно о повреждающем действии свободных радикалов на иммунную систему, что находит свое отражение, в частности, в изменениях синтеза IgE и IgE-опосредованных реакций. Поэтому существует необходимость комплексной оценки роли свободнорадикальных процессов (СРП) и состояния АОЗ в формировании гиперреактивности бронхов на фоне атопического состояния.

Обследовано 57 человек: 25 пациентов с обострением атопической бронхиальной астмы (АБА) легкого персистирующего течения; 17 пациентов с внелегочными атопическими проявлениями (аллергическая риносинусопатия, поллиноз в форме риноконъюнктивального синдрома, атопический дерматит) без клинических и спирометрических признаков бронхоспазма; группу контроля составили 15 здоровых доноров.

Уровень общего иммуноглобулина Е определялся методом иммуноферментного анализа (IgE Total EIA COBAS CORE). Всем больным проводились скарификационные кожные пробы по общепринятой в клинической аллергологии методике [8] со стандартным

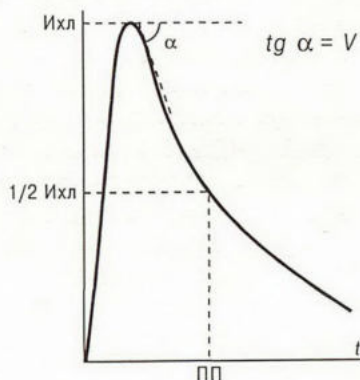


Рис. 1. Типовая кривая кинетики Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции плазмы.

Ихл — интенсивность хемилюминесценции (в относительных единицах); V — скорость ингибирования; ПП — период полужатухания; t — время (в секундах).

набором готовых аллергенов с использованием в качестве тест-контроля гистамина и растворителя. Для оценки уровня неспецифической реактивности бронхов проводился ацетилхолиновый тест по принятой в клинике методике [1]. Для оценки состояния системы СРП—АОЗ и ее изменений на фоне ацетилхолинового теста использован микрометод изучения кинетики Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) в плазме, предложенный Ю.А. Владимировым [3] в модификации [6]. Определяли в относительных единицах следующие параметры кривой ХЛ, представленной на рис. 1.

Для оценки интенсивности СРП в плазме определялась интенсивность хемилюминесценции (Ихл), рассчитываемая как максимальная амплитуда быстрой вспышки; для оценки антиокислительных систем плазмы — максимальная скорость ингибирования ХЛ (V), рассчитываемая как тангенс угла наклона ($\text{tg}\alpha$) начальной "исходящей части вспышки", период полужатухания ХЛ (ПП) — время в минутах, в течение которого интенсивность ХЛ достигает полуамплитуды вспышки. Затем регистрировали свечение контрольных проб, не содержащих плазмы. Конечные результаты представляли в виде индексов, являющихся отношением соответствующих параметров в опыте и контроле. Для суммарной оценки СРП рассчитывали интегральный показатель хемилюминесценции (ИПХ) по формуле: $\text{ИПХ} = (\text{Ихл} \times \text{ПП}) / V$. В каждом случае для всех перечисленных показателей определялась разность значение Δ (исходного и сразу по завершении ацетилхолинового теста).

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных статистических программ *Statistica for Windows*, версия 4.3, StatSoft, Inc. 1993.

У больных АБА легкого персистирующего течения в фазе обострения, также как и у больных другими атопическими заболеваниями, по сравнению со здоровыми лицами наблюдается стереотипное повышение уровня Ихл в плазме в среднем в 1,5—2 раза ($p < 0,01$).

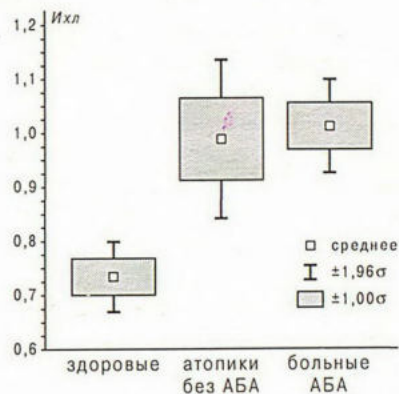


Рис. 2. Показатель интенсивности хемилюминесценции (Ихл) в группах обследованных

Таблица 1

Результаты исследования IgE, кожных проб и ацетилхолинового теста в группах пациентов с atopическими заболеваниями

Признак	Атопия без АБА		Атопия с АБА	
	n	%	n	%
Повышение IgE				
незначительное	5	29	6	24
умеренное	7	41	12	48
значительное	5	29	7	28
Сенсибилизация к кожным аллергенам				
I	5	29	4	16
II	3	18	7	28
III	3	18	6	24
IV	6	35	8	32
Ацетилхолиновый тест				
положительный	3	18	25	100
отрицательный	14	82	—	—

Так, у здоровых исходная ИХЛ составила $0,74 \pm 0,03$, в группе пациентов с обострением АБА $1,01 \pm 0,04$, $p < 0,001$, при аллергическом рините $1,08 \pm 0,05$, $p < 0,01$, при atopическом дерматите $1,12 \pm 0,08$, $p < 0,05$. В то же время поллиноз, который у всех обследованных был вне обострения (обследование проводилось в осенне-зимний период) и диагностировался по анамнестическим и аллергологическим данным, не сопровождался повышением ИХЛ. Полученные данные могут свидетельствовать, что обострение atopических заболеваний сопровождается повышением активности свободнорадикальных процессов в плазме (рис.2).

Что касается особенностей состояния АОЗ при atopических заболеваниях, то выявлялись достоверные различия по показателю V — более высокая скорость ингибирования при наличии ринита ($1,15 \pm 0,06$ и $0,91 \pm 0,07$, $p < 0,05$). При наличии аллергического дерматита отмечалась более высокая скорость ингибирования, чем при его отсутствии ($1,28 \pm 0,13$ и $0,81 \pm 0,08$, $p < 0,01$), различия по скорости ингибирования сохранялись и после ацетилхолинового теста, несмотря на разнонаправленность изменений V — увеличение при отсутствии дерматита и уменьшение при его наличии. Таким образом, такие клинические проявления atopии, как аллергический ринит и, особенно, аллергический дерматит, при отсутствии бронхообструктивного синдрома сопровождаются, помимо отчетливого повышения интенсивности СРП, достаточно активным состоянием систем АОЗ, что, возможно, препятствует реализации аллергической реакции на уровне бронхов.

При наличии ринита у пациентов с АБА показатель ИПХ как до, так и после теста был выше, чем у пациентов без ринита ($1,19 \pm 0,14$ и $0,87 \pm 0,05$, $p < 0,05$). Это может свидетельствовать о меньшей напряженности системы АОЗ с отсутствием реакции на нагрузку при сочетании ринита и астмы. В то же время при сравнении средних значений показателей ХЛ у паци-

ентов с АБА при наличии или отсутствии аллергического дерматита достоверных различий не выявлено.

У пациентов с atopическими проявлениями выявлено три уровня повышения IgE — незначительное ($30-130$ ме/л), умеренное ($130-300$ ме/л) и значительное (свыше 300 ме/л). У всех отмечены положительные результаты кожных проб от моновалентной (I) до поливалентной (IV) сенсибилизации. Положительный результат ацетилхолинового теста отмечен у всех пациентов с АБА и у 3 (18%) пациентов с другими atopическими заболеваниями. Сопоставление результатов исследования IgE, кожного аллергологического тестирования, состояния бронхореактивности в группах обследованных пациентов приведено в табл.1.

При поливалентной сенсибилизации и содержании IgE свыше 300 ед/мл у пациентов с внелегочной аллергией показатель скорости ингибирования (V) был достоверно выше ($1,22 \pm 0,15$ и $0,82 \pm 0,12$, $p < 0,05$), а интегральный показатель ХЛ — ниже ($0,86 \pm 0,07$ и $1,23 \pm 0,09$, $p < 0,01$), что свидетельствует о более напряженном исходном состоянии АОЗ, чем при моновалентной. У этих пациентов повышению активности АОЗ на фоне ацетилхолинового теста, о чем свидетельствовало повышение V и снижение периода полужатухания вспышки ПП, клинически соответствовал отрицательный результат теста. Несмотря на то, что у всех пациентов с АБА результат ацетилхолинового теста был положительным, реактивность бронхов на ацетилхолин оказалась различной. При этом у пациентов со значительным повышением уровня IgE и поливалентной кожной сенсибилизацией, которые клинически демонстрировали меньшую степень чувствительности к ацетилхолину, имелись определенные особенности реакции системы АОЗ на ацетилхолиновый тест. Так, период полужатухания ПП у них достоверно снижался (а при моновалентной аллергии с незначительным повышением IgE имел тенденцию к повышению, различия по ΔПП достоверны: $-0,20 \pm 0,08$ и $0,05 \pm 0,03$, $p < 0,01$). За счет повышения на фоне теста показатель скорости ингибирования V после теста у пациентов с поливалентной сенсибилизацией становился достоверно более высоким ($0,95 \pm 0,06$ и $1,19 \pm 0,05$, $p < 0,05$). Что касается ИПХ, то этот показатель на фоне ацетилхолинового теста достоверно уменьшался на 40% при значительном и, наоборот, увеличивался при незначительном повышении IgE (различия по ΔИПХ достоверны: $-0,55 \pm 0,24$ и $0,12 \pm 0,13$, $p < 0,05$). Все это позволяет высказать предположение о важном значении состояния системы СРП—АОЗ в формировании (или, наоборот, в неформировании) atopического бронхообструктивного синдрома. Следует еще раз подчеркнуть, что помимо известной концепции "свободнорадикального воспаления" при бронхиальной астме [5] необходимо учитывать также возможность влияния состояния системы СРП—АОЗ на степень выраженности проявлений генетически детерминированного atopического состояния. Поскольку известно о существовании различных факторов, повышающих риск формирования АБА [4], нами была предпринята попытка выявить особенности состояния системы СРП—

Таблица 2

Показатели ХЛ и их изменения на фоне ацетилхолинового теста в группе риска по развитию atopической бронхиальной астмы

	Группа А (n=6)	Группа Б (n=11)
Ихл		
до	0,93±0,13	1,02±0,09
после	0,91±0,08	1,10±0,08
Δ	-0,02±0,06	0,08±0,08
ПП		
до	1,02±0,07	0,99±0,02
после	1,04±0,04	0,98±0,03
Δ	0,02±0,06	-0,02±0,02
V		
до	1,36±0,22*	0,94±0,07
после	0,92±0,09	1,12±0,06**
Δ	-0,43±0,16*	0,08±0,06
ИПХ		
до	0,73±0,07	1,10±0,08
после	1,11±0,05**	0,97±0,06
Δ	0,36±0,07*	-0,13±0,04

Примечание: * — различия между группами достоверны; ** — различия до и после теста достоверны.

АОЗ, которые, возможно, способствуют развитию бронхообструктивного синдрома в программе atopического состояния.

Как видно из табл.2, при анализе исходного состояния АОЗ, а также по реакции системы АОЗ на ацетилхолиновый тест среди больных с различными внелегочными проявлениями atopии отчетливо выделялось две группы: для 6 пациентов, отнесенных к группе А, были характерны более высокие значения исходного показателя скорости ингибирования ($1,36 \pm 0,22$ и $0,94 \pm 0,07$, $p < 0,05$). Характерной особенностью ответа системы СРП—АОЗ на ацетилхолиновый тест вне зависимости от его клинического результата в указанной группе в отличие от остальных пациентов с atopией явилось снижение скорости ингибирования V более чем на 30% ($-0,43 \pm 0,16$ и $0,18 \pm 0,06$, $p < 0,001$). Исходно более низкий показатель ИПХ в этой группе ($0,73 \pm 0,07$ и $1,10 \pm 0,07$, $p < 0,01$) на фоне теста достоверно увеличивался в 1,5 раза при уменьшении его у остальных пациентов с atopией ($0,36 \pm 0,07$ и $-0,13 \pm 0,04$, $p < 0,001$). Для этой группы больных были типичны клинические проявления, которые по современным представлениям значительно повышают риск формирования астмы: либо положительный результат ацетилхолинового теста, либо поллиноз, сочетавшийся с высокой степенью аллергизации и эозинофилией. Учитывая этот факт, а также соответствие описанных разнонаправленных изменений показателей АОЗ на фоне ацетилхолинового теста типичным изменениям АОЗ при АБА с высокой степенью бронхиальной гиперреактивности,

мы сочли возможным обсудить существование двух вариантов ответа систем АОЗ при предъявлении к ним повышенных требований, выявляемых, в частности, при проведении бронхоторного ацетилхолинового теста — согласованного и рассогласованного. При этом последний, по-видимому, является наименее адекватным и может иметь наибольшее значение в формировании бронхообструктивного синдрома в программе atopического заболевания. Поэтому обнаружение рассогласованного ответа АОЗ у пациента с проявлениями atopии вне зависимости от традиционной спирографической оценки результата ацетилхолинового теста может рассматриваться как дополнительный лабораторный критерий для выделения группы риска по развитию АБА.

Выводы

1. Как для обострения atopической бронхиальной астмы, так и для обострения atopических заболеваний, не сопровождающихся развитием бронхообструктивного синдрома, характерно стереотипное повышение свободнорадикальных процессов в плазме. При этом основные различия между пациентами с АБА и atopией без астмы касаются состояния систем АОЗ, что заставляет предполагать их участие в патогенезе бронхоспастических реакций в программе atopии.
2. По-видимому, у пациентов с внелегочными проявлениями atopии активация свободнорадикальных процессов отчасти компенсируется значительным напряжением систем антиоксидантной защиты, что предотвращает формирование у них atopической бронхоспастической реакции.
3. Вне зависимости от исходного состояния АОЗ анализ показателей кинетики затухания вспышки ХЛ позволяет говорить о двух основных вариантах функционирования систем АОЗ, выявляемых при проведении ацетилхолинового теста — по типу согласованной или рассогласованной реакции. В целом, значительному повышению уровня неспецифического IgE (более 300 МЕ/мл) при atopии соответствует согласованная реакция систем антиоксидантной защиты.
4. Для тех пациентов с обострением atopической бронхиальной астмы, у которых определяется высокая степень бронхиальной гиперреактивности в процессе проведения ацетилхолинового теста, при этом уровень повышения общего IgE, наоборот, незначителен, характерна реакция систем антиоксидантной защиты по типу рассогласованного ответа, что позволяет считать этот вариант ответа систем АОЗ при предъявлении к ним повышенных требований наименее адекватным.
5. Выявление рассогласованного ответа АОЗ при проведении ацетилхолинового теста у 35% пациентов с внелегочными проявлениями atopии (у всех при положительном результате теста, 18%, а также у 17% при его отрицательном результате) может рассматриваться, вне зависимости от традиционной интерпретации результата теста, как фактор риска развития у них в дальнейшем АБА.

1. Бородин Ю.П., Дорогова О.А. Применение ингаляционного теста с ацетилхолином в комплексной диагностике хронического астматического бронхита и бронхиальной астмы // Воен. мед. журн.— 1984.— № 11.— С.55—56.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Пульмонология.— 1996.— Приложение.
3. Владимиров Ю.А. Сверхслабое свечение плазмы в клинической диагностике.— М., 1974.
4. Зимина А.А. Активное выявление больных на ранних этапах развития бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1991.
5. Новиков Ю.К. Свободно-радикальное воспаление и антирадикальная защита у больных бронхиальной астмой // Русск. мед. журн.— 1997.— Т. 5, № 17.— С.1143—1148.
6. Сергеев П.В., Белых А.Г., Чукаев С.А., Гукасов В.М. Влияние антиоксидантов на быструю вспышку Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции // Экспер. и клин. фармакол.— 1992.— № 2.— С.60—62.
7. Jarjour N.N., Calhoun W.J. Enhanced production of oxygen radicals in asthma // J. Lab. Clin. Med.— 1994.— Vol.123.— P.131—137.
8. Lieberman P.L., Crawford L.V. Management of the Allergic Patient.— New York, 1982.— P.38—82.
9. Meltzer S., Goldberg B., Lad P., Easton J. Superoxide generation and its modulation by adenosine in the neutrophils of subjects with asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83.— P.960—966.
10. Misawa M., Arai H. Airway inflammation induced by xanthin/xanthineoxidase in guinea pigs // Agents Actions.— 1993.— Vol.38, № 1—2.— P.19—26.

Поступила 03.11.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-008.443-06:616.12-008.3

И.М.Воронин, А.М.Белов, Д.Ю.Каллистов, Ю.А.Говша, Т.А.Истомина

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ, ВЫЗВАННЫХ ОБСТРУКЦИЕЙ ВЕРХНИХ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ВО ВРЕМЯ СНА, У ПАЦИЕНТОВ
С НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА**

НИИ пульмонологии МЗ РФ; МЦ УДП РФ, Москва; Тамбовская областная больница

**SPREADING AND CLINICAL IMPORTANCE OF RESPIRATORY DISORDERS CAUSED BY SLEEP AIRWAY
OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH CARDIAC ARRHYTHMIAS**

*I.M.Voronin, A.M.Belov, D.Yu.Kallistov, Yu.A.Govsha, T.A.Istomina***Summary**

Cardiac arrhythmias and respiratory disorders caused by upper airway obstruction during sleep are quite common pathologies. Fifty two patients with paroxysmal atrial fibrillation and frequent ventricular extrasystoles were examined in order to evaluate the spreading of sleep respiratory disorders and their role for arrhythmias pathogenesis.

The obtained results revealed the high frequency of respiratory disorders in arrhythmias patients and the relationship between circadian arrhythmias character and the intensity of sleep respiratory disorders. Comparative analyse of the SPAP-therapy and the anti-arrhythmic medication effect on SOAHS showed more high efficacy of the first one.

Резюме

Аритмии сердца и нарушения дыхания, вызванные обструкцией верхних дыхательных путей во время сна, являются весьма распространенным патологическим состоянием. С целью оценки распространенности нарушений дыхания во время сна и их роли в патогенезе аритмий были исследованы 52 пациента с пароксизмальной мерцательной аритмией и частой желудочковой экстрасистолой.

По результатам исследования выявлена высокая распространенность нарушений дыхания в группе больных с аритмиями, а также наличие определенной взаимосвязи циркадного характера аритмий с выраженностью нарушений дыхания во время сна. Сравнительный анализ антиаритмического эффекта медикаментозной терапии СОАГС и СПАП-терапии показал более высокую эффективность последней.

Аритмии сердца являются широко распространенной патологией, влияющей на особенности клиничес-

кого течения различных заболеваний сердечно-сосудистой системы и прогноз для жизни пациентов [3].