

В.М.Провоторов, Г.Г.Семенова, О.В.Великая, Н.Н.Никитина

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ В БРОНХИАЛЬНОМ СМЫВЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗАТЯЖНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭНТЕРОСОРБЕНТА

Воронежская государственная медицинская академия, кафедра факультетской терапии

DYNAMICS OF CLINICAL SYMPTOMS AND ACTIVITY OF ENZYMES IN BRONCHIAL LAVAGE WHEN TREATING
PATIENTS WITH DELAYED COURSE OF PNEUMONIA USING THE ENTEROSORBENT

V.M.Provotorov, G.G.Semenkova, O.V.Velikaya, N.N.Nikitina

S u m m a r y

97 patients with a delayed course of pneumonia and accompanying chronic obstructive bronchitis were observed. The bronchoscopy with the bronchial lavage (BL) examination was done for all the patients. The activity of acid and alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase as well as the condition of BL proteinase-inhibitors system were studied. All patients were divided into two groups: the main group where the enterosorbent Polyphedan (0.5g/kg body mass daily during 10 days) was prescribed in addition to the traditional treatment and the control group with the traditional treatment only. The high activity of proteinases, acid and alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase and low levels of inhibitors of proteinases in the bronchial lavage were revealed for all patients when they were admitted to a hospital. These changes correlated with the endobronchitis severity. The enterosorbent Polyphedan contributed to the positive dynamics of the clinical picture, correction of BL proteinases and inhibitors disbalance, decrease of negative influence of lysosomic and other enzymes on respiratory system.

Р е з ю м е

Под наблюдением находилось 97 больных с затяжной пневмонией и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Всем пациентам в динамике проводили бронхоскопию с исследованием бронхиального смыва (БС). Определяли активность кислой и щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и состояние протеиназно-ингибиторной системы БС. Все больные были разделены на две группы: основную, которая на фоне традиционного лечения получала энтеросорбент полифедан в суточной дозе 0,5 г/кг массы тела в течение 10 дней, и контрольную, которая получала только традиционное лечение. Установлено, что при поступлении у всех больных наблюдалась высокая активность протеиназ, ЛДГ, КФ, ЩФ и низкий уровень ингибиторов протеиназ в бронхиальном смыве, которые коррелировали с выраженностью эндобронхита. Энтеросорбент полифедан способствовал положительной динамике клинической картины заболевания, коррекции протеиназно-ингибиторного дисбаланса БС, уменьшению отрицательного влияния лизосомальных и других ферментов на органы дыхания.

В конце XX века пневмонии продолжают оставаться одной из актуальных проблем пульмонологии. На долю пневмоний приходится 1% заболеваний респираторной группы, которая составляет около 25% от общего числа обращающихся за помощью больных [9]. У каждого 3—4-го из 10 больных пневмония принимает затяжное течение [7].

Значительную роль в патогенезе бронхолегочных заболеваний играет состояние местной защиты органов дыхания. При затяжном течении, при рецидивирующих и хронических воспалительных процессах в легких отмечается развитие дисбаланса в системе протеазы—ингибиторы с угнетением антипротеиназного потенциала бронхиального смыва у взрослых и детей [1,4,11]. М.А.Хасина и соавт. [8] наблюдали увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ),

лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы в бронхоальвеолярном смыве у больных пневмонией. Однако имеется и другое мнение: активность кислой фосфатазы (КФ) и эластазы (Э) растет пикообразно при эффективном лечении больных хроническим бронхитом, при отсутствии эффекта от проводимой терапии повышения активности ферментов не наблюдается [3]. Дальнейшее изучение уровней ферментов в бронхиальном смыве у больных затяжной пневмонией позволит правильно оценить состояние системы местной защиты органов дыхания и более целенаправленно подходить к лечению.

Последнее время в комплексной терапии бронхолегочной патологии все шире используются методы эфферентной терапии, в том числе энтеросорбция.

Применение энтеросорбентов в пульмонологии обуславливает интерес к вопросу об их влиянии на механизмы местной защиты респираторного тракта.

Целью нашего исследования было изучение активности ферментов в бронхиальном смыве у больных затяжной пневмонией с хроническим обструктивным бронхитом и влияния энтеросорбентов на нее.

Под наблюдением находились 97 больных с затяжным течением пневмонии и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Диагноз затяжного течения пневмонии был поставлен на основании того, что воспалительный процесс в легких не разрешился в течение 4 недель при лечении пациентов в других учреждениях здравоохранения до поступления в стационар. Больные были разделены на две группы. 1-ю, основную, группу составили 63 пациента, из них 44 — мужчины, 19 — женщины, в возрасте от 16 до 63 лет, которые на фоне общепринятой терапии получали энтеросорбент полифепан в суточной дозе 0,5 г/кг массы тела в течение 10 дней. 2-ю группу составили 34 пациента с затяжной пневмонией, идентичных по полу, возрасту, характеру и течению заболевания, которые получали традиционное лечение без применения энтеросорбентов. В комплексном лечении больные обеих групп получали антибиотики с учетом антибиотикограммы, отхаркивающие, жаропонижающие средства, физиотерапевтические процедуры.

Всем пациентам в динамике проводили клиническое, биохимическое, бактериологическое и бронхоскопическое обследование. Этиологическая диагностика пневмонии основывалась на бактериологическом исследовании мокроты, бронхиального содержимого и серологическом исследовании сыворотки крови.

Бронхоскопию проводили дважды: при поступлении и после лечения. Осуществляли ее с помощью жесткого бронхоскопа Фриделя или фибробронхоскопа фирмы "Olympus" (Япония). После визуальной оценки трахеобронхиального дерева получали бронхиальный смыв путем инфузии 15—20 мл подогретого до 37°C изотонического раствора хлорида натрия в бронхи с последующей его аспирацией. Бронхиальный смыв центрифугировали при скорости около 3000 оборотов/мин в течение 20 минут. В супернатанте на автоматическом анализаторе фирмы "Kona" на базе Воронежского областного диагностического центра определяли уровень КФ, ЩФ, ЛДГ. Одновременно определяли состояние протеазно-ингибиторной системы бронхиального смыва методом О.Г.Оглоблиной и соавт. [6]. Исследовали активность трипсиноподобных протеиназ (ТПП), эластолитическую активность (ЭА), антитриптическую активность (АТА) и активность кислотостабильных ингибиторов протеаз (КСИ). Общий белок определяли по Лоури. Результаты исследований выражали в виде удельной активности на 1 мг белка.

За условно-нормальные показатели принимали результаты, полученные при обследовании пациентов, у которых подозреваемое заболевание легких или бронхов эндоскопически не подтвердилось. Эту группу составил 21 человек: 16 мужчин и 5 женщин в возрасте от 18 до 59 лет.

Для сравнительной оценки степени воспаления бронхиального дерева и уровня биохимических показате-

телей в бронхиальном смыве сформирована группа больных с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) в стадии обострения. В нее вошли 24 пациента: 17 мужчин и 7 женщин, аналогичных основной группе по возрасту, длительности и течению ХОБ.

Больные с затяжным течением пневмонии при поступлении жаловались на общую слабость (100%), повышение температуры тела до 38—39° С (87,6%), потливость (100%), сердцебиение (100%), кашель с отделением слизисто-гнойной (56%) или гнойной мокроты (44%). У 12 (12,3%) больных было кровохарканье. 30% больных пневмонией отмечали боли в грудной клетке при дыхании.

При аускультации у 79 (82,6%) больных, находившихся под наблюдением, выслушивались жесткое или ослабленное дыхание, сухие и влажные хрипы на стороне поражения, у остальных наблюдалась бедная аускультативная картина, характеризующаяся отсутствием хрипов. У 43 (44,3%) пациентов определялось ограничение подвижности легочного края. Притупление перкуторного звука на стороне поражения было выявлено у 84 (86,5%) больных. СОЭ составила в среднем $28 \pm 1,75$ мм/ч, число лейкоцитов в периферической крови $12 \pm 0,75 \times 10^9$ /л. У 81 (83,4%) больного отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево, у 20% — лимфопения. У большинства пациентов (90,7%) наблюдались диспротеинемия, увеличение С-реактивного белка. У 1/3 больных было зарегистрировано уменьшение числа Т- и В-лимфоцитов и увеличение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

При рентгенологическом исследовании поражение правого легкого наблюдалось у 2/3 больных, левого — у 1/3, поражение 1—2 сегментов — у 20%, доли — у 12%. У 17 (17,5%) пациентов были признаки деструкции. У всех больных (100%) выявлено наличие инфильтрации в одном или нескольких сегментах.

Нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу наблюдалось у 45%, по рестриктивному — у 5%, по смешанному — у 50% больных пневмонией.

У 28 (28,9%) пациентов возбудителем пневмонии был *Str.pneumoniae*, у 27 (27,8%) — грамотрицательные микроорганизмы, у 11 (11,3%) — *H.influenzae*. В 31 (32%) случае этиология пневмонии не была установлена.

Исходно при диагностической бронхоскопии у всех больных пневмонией был выявлен диффузный эндобронхит. У 26 (26,8%) пациентов отмечался катаральный эндобронхит, у 56 (57,7%) — гнойный, у 4 (4,1%) — гипертрофический, у 11 (11,3%) — атрофический. При исследовании растворимых компонентов бронхиального смыва отмечено увеличение содержания белка, активности протеаз, КФ, ЩФ, ЛДГ и снижение ингибиторов протеаз. Анализ полученных данных позволил выявить четкую зависимость уровней ферментов бронхиального смыва от характера эндобронхита. Наиболее выраженные изменения наблюдались при гнойном эндобронхите: активность ТПП увеличилась почти в 3,5 раза, ЭА — в 2 раза, ЛДГ —

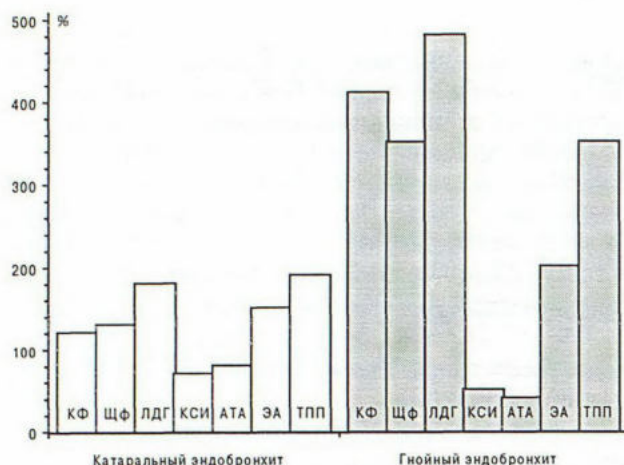


Рис.1. Изменение уровней ферментов в бронхиальном смыве при пневмонии в зависимости от характера эндобронхита.

Здесь и на рис.2. за 100% приняты показатели в группе здоровых.

в 4 раза, КФ — в 4,8 раза, ЩФ — в 3,5 раза, активность КСИ уменьшилась примерно в 2 раза, АТА — в 3 раза по сравнению с условно-нормальными показателями. При катаральном бронхите изменения ферментов в бронхиальном смыве были менее значительными (рис.1).

В группе больных ХОБ при диагностической бронхоскопии у 14 (58,3%) пациентов был выявлен гнойный эндобронхит, у 7 (29,2%) — катаральный, у 3 (12,5%) — атрофический бронхит. При изучении биохимических показателей бронхиального смыва отмечена корреляция активности ферментов и характера эндобронхита. При гнойном эндобронхите активность ТПП увеличилась в 3,2 раза, ЭА — в 1,9 раза, ЛДГ — в 3,7 раза, КФ — в 3,5 раза, ЩФ — в 3 раза; уровень КСИ снизился в 1,5 раза, АТА — в 1,5 раза по сравнению с группой "здоровых" пациентов (рис.2).

За время пребывания в стационаре самочувствие больных пневмонией улучшилось. Уменьшение общей слабости, потливости, нормализация температуры тела

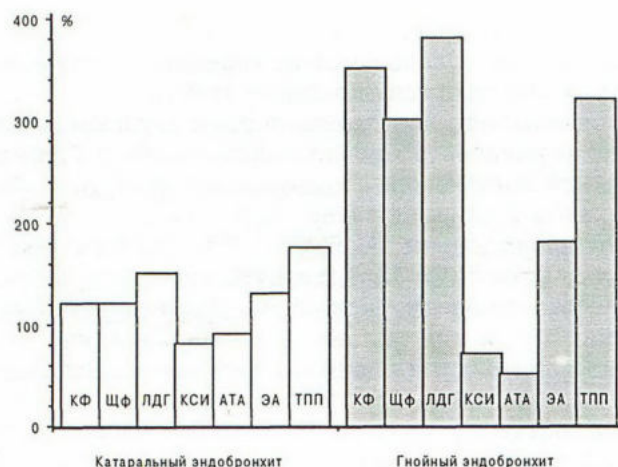


Рис.2. Изменение уровней ферментов в бронхиальном смыве при ХОБ в зависимости от характера эндобронхита.

у пациентов, принимавших энтеросорбент, отмечались в среднем на $4,5 \pm 0,5$ день пребывания в стационаре, тогда как в группе контроля — на $7,5 \pm 0,5$. Уменьшение кашля, одышки, улучшение показателей функции внешнего дыхания у больных основной группы наблюдались на $8,8 \pm 1,4$ койко-день, в контрольной группе — на $13,8 \pm 1,2$. Физическое улучшение самочувствия подтверждалось и положительной динамикой при рентгенологическом исследовании. Увеличение количества ЦИК у больных, принимавших полифепан, наблюдалось на протяжении $6,4 \pm 1,2$ дня, а в группе контроля — $9,7 \pm 1,6$. Энтеросорбент хорошо переносился пациентами и не вызывал побочных явлений.

При повторной бронхоскопии через $13,8 \pm 1,2$ дня в основной группе пациентов уменьшились явления воспаления слизистой бронхов, тогда как в контрольной группе больных изменения были незначительными. При изучении активности ферментов в бронхиальном смыве у пациентов, принимавших полифепан, отмечалось достоверное повышение уровней ингибиторов протеаз, в основном за счет увеличения АТА, и снижение роли протеиназ. В этой группе были зафиксиро-

Т а б л и ц а

Активность ферментов в бронхиальном смыве у больных затяжной пневмонией при лечении энтеросорбентами

Биохимические показатели	Группа здоровых, n=21	Группа больных, лечившихся без применения энтеросорбентов, n=34		Группа больных, получавших энтеросорбент полифепан, n=63	
		До лечения	На 12—14-й день лечения	До лечения	На 12—14-й день лечения
ТПП, мЕ/мг	$2,14 \pm 0,5$	$6,35 \pm 0,75$	$4,9 \pm 0,5^*$	$6,48 \pm 0,7$	$3,15 \pm 0,62^*$
ЭА, мЕ/мг	$2,8 \pm 0,9$	$5,1 \pm 0,73$	$4,82 \pm 0,45^*$	$5,0 \pm 0,75$	$3,7 \pm 0,52^*$
КСИ, мИЕ/мг	$198,5 \pm 10,1$	$118 \pm 10,3$	$126 \pm 9,2^*$	$115,4 \pm 9,7$	$152,0 \pm 13,8^*$
АТА, мИЕ/мг	$114,0 \pm 10,6$	$68,5 \pm 6,9$	$88,2 \pm 7,7^*$	$62,3 \pm 7,1$	$109,0 \pm 9,8^*$
ЛДГ, мЕ/мг	$32,8 \pm 8,1$	$122,9 \pm 10,5$	$69,2 \pm 5,4^*$	$130,2 \pm 15,5$	$39,5 \pm 7,4^*$
КФ, мЕ/мг	$8,5 \pm 2,1$	$34,2 \pm 5,7$	$12,8 \pm 2,4^*$	$35,4 \pm 7,1$	$8,9 \pm 1,8^*$
ЩФ, мЕ/мг	$22,8 \pm 8,4$	$89,2 \pm 9,4$	$40,4 \pm 6,8^*$	$90,4 \pm 14,3$	$25,3 \pm 4,3^*$

П р и м е ч а н и е. * — $p < 0,001$ — показатели достоверно изменились по сравнению с аналогичными в этой группе.

рованы следующие показатели протеазно-ингибиторной системы бронхиального смыва: ТПП $3,15 \pm 0,62$ мЕ/мг, ЭА $3,7 \pm 0,52$ мЕ/мг, КСИ $152,0 \pm 13,8$ мИЕ/мг, АТА $109,0 \pm 9,8$ мИЕ/мг. В контрольной группе изменения были, но в меньшей степени: ЭА $4,85 \pm 0,45$ мЕ/мг, ТПП $4,9 \pm 0,5$ мЕ/мг, КСИ $126,0 \pm 9,2$ мИЕ/мг, АТА $88,2 \pm 7,7$ мИЕ/мг.

Активность лизосомальных и окислительно-восстановительных ферментов в бронхиальном смыве уменьшилась в обеих группах. Так, у больных, получавших полифепан, уровень КФ, ЩФ, ЛДГ достоверно снизился и почти достиг нормальных величин. У пациентов, принимавших традиционное лечение, медленнее снижалась активность этих ферментов (таблица).

Пребывание больных основной группы в стационаре составило в среднем $20,3 \pm 1,7$ койко-дня, контрольной — $24,5 \pm 1,5$.

Таким образом, у больных с затяжной пневмонией с сопутствующим ХОБ наблюдался дисбаланс протеиназно-ингибиторной системы бронхиального смыва с угнетением антипротеиназного потенциала и увеличение активности лизосомальных и окислительно-восстановительных ферментов. Истощение комплекса ингибиторов более выражено при гнойном эндобронхите [1,4]. Отмечается также зависимость активности и других ферментов бронхиального смыва от характера эндобронхита.

Повышение уровней КФ, ЩФ и ЛДГ в бронхиальном смыве, вероятно, связано как с активизацией альвеолярных макрофагов, так и с наличием незаконченного фагоцитоза и деструкцией этих клеток, что способствовало затяжному течению пневмонии [2,3,5]. Увеличение активности протеаз в бронхиальном смыве обусловлено как ростом числа нейтрофильных гранулоцитов в нем при бронхолегочных заболеваниях, так и с повышенной секрецией этими клетками, а также и с увеличением роли протеаз бактерий на фоне неполноценного фагоцитоза [2,3,5,12].

При сравнении группы больных с затяжным течением пневмонии и сопутствующим ХОБ и группы пациентов с ХОБ без пневмонии можно отметить одинаковую зависимость изменений биохимического состава бронхиального смыва от выраженности воспалительных изменений бронхов. Однако при пневмонии более выражено истощение системы ингибиторов и увеличение активности протеаз и лизосомальных ферментов бронхиального смыва.

Обобщая результаты лечения, можно отметить, что в группе пациентов, получавших энтеросорбент полифепан, время сохранения общей слабости, потливости, хрипов при аускультации и других симптомов воспаления меньше, чем в контрольной группе. По данным биохимического исследования бронхиального смыва у больных основной группы быстрее восстанавливался протеазно-ингибиторный баланс за счет увеличения уровня АТА и снижения активности ТПП, а также уменьшалось количество лизосомальных ферментов.

Энтеросорбенты способствуют инактивации биологически активных веществ, токсических продуктов метаболизма, бактериальных агентов и выведению их из организма [10]. Вероятно, энтеросорбент полифепан, воздействуя на многочисленные механизмы дезинтоксикации в организме, приводит к стабилизации и увеличению защитных возможностей респираторного тракта, положительной динамике клинических проявлений пневмонии с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом.

Выводы

1. У больных затяжной пневмонией с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом наблюдается дисбаланс протеиназно-ингибиторной системы бронхиального смыва с угнетением антипротеиназного потенциала и увеличение активности лизосомальных и окислительно-восстановительных ферментов.
2. Отмечается зависимость активности лизосомальных и окислительно-восстановительных ферментов в бронхиальном смыве от характера эндобронхита. Наиболее выраженное увеличение их наблюдается при гнойном эндобронхите.
3. Энтеросорбент полифепан способствует положительной динамике клинических проявлений пневмонии и коррекции протеиназно-ингибиторного дисбаланса, уменьшению активности лизосомальных и окислительно-восстановительных ферментов в бронхиальном смыве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богадельников И.В., Кубышкин А.В., Гавалова Н.Г. // Педиатрия. — 1990. — № 3. — С.17—20.
2. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких. — М., 1990.
3. Дроженников В.А., Дыханов И.И., Оглоблина О.Г. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1990. — № 2. — С.130—132.
4. Каминская Г.О., Степанян И.Э., Жукова Н.Л. // Вопр. мед. химии. — 1988. — № 6. — С.100—104.
5. Маянский Д.Н., Цырендоржиев Д.Д. // Успехи соврем. биол. — 1990. — Т.109, № 6. — С.352—368.
6. Оглоблина О.Г., Платонова Л.В., Мясникова Л.В. и др. // Вопр. мед. хир. — 1980. — № 6. — С.387—392.
7. Сильвестров В.П. Клиника и лечение затяжной пневмонии. — М., 1986.
8. Хасина М.А., Васькова Н.А., Гельцер Б.И. и др. // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Сборник резюме. — М., 1994. — С.94.
9. Чучалин А.Г. // Тер. арх. — 1995. — № 3. — С.3—7.
10. Энтеросорбция / Под ред. Н.А.Белякова. — Л., 1991.
11. Henderson B., Pettinher R. // Semin. Arthr. Rheum. — 1985. — Vol.15. — P.1—32.
12. Vogelmeier C. // Atemwegs - Lungenkr. — 1992. — Bd 18, № 7. — S.251—254.