

Б.Х.Ягмуров

ИЗМЕНЕНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО СТАТУСА И СТЕПЕНИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ БОЛЬНЫХ ПРИ МОНОТЕРАПИИ ТРОВЕНТОЛОМ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

EFFECTS OF TROVENTOL ON FREE RADICAL STATUS AND BRONCHIAL RESISTANCE

B.H.Yahgmurov

S u m m a r y

The effects of Russian antimuscarinic agent troventol on bronchial resistance and free radical generation in blood and bronchoalveolar lavage (BAL) were investigated in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma (BA).

Improvement in pulmonary function tests with enhancement of airway conductance in large and middle bronchi was found in COPD patients after treatment with troventol, but in BA patients there was a less effect on airway resistance and it was more noticeable in small bronchi.

Inhaled troventol in COPD patient led to reduction of reactive oxygen species generation by phagocytes in blood and BAL. Absence of inhibition of peroxide lipid oxydation (PLO) may be explained by residual phenomenon of "respiratory burst". Monotherapy with troventol in BA patients unlike of COPD patients led to PLO reduction only in BAL

The level of serum calcium changed nonsignificantly in observed groups after treatment.

Р е з ю м е

Исследовали бронхолитический эффект отечественного бронхолитика тровентола, а также влияние монотерапии препаратом на свободнорадикальные процессы (СРП) крови и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) и бронхиальной астмой (БА).

Обнаружено, что после курсового лечения тровентолом больных ХОБ происходит увеличение показателей функции внешнего дыхания с улучшением проводимости крупных и средних бронхов, в то время как у больных БА бронхолитический эффект препарата выражен в меньшей степени и с распространением его на мелкие бронхи.

У больных с ХОБ ингаляция тровентола приводит к уменьшению образования токсичных метаболитов кислорода фагоцитами крови и БАЛ. Отсутствие снижения перекисного окисления липидов при этом объясняется остаточными явлениями "оксидативного взрыва". Монотерапия тровентолом больных БА, в отличие от больных ХОБ, способствует снижению СРП только в БАЛ.

Уровень ионов кальция у обследованных групп больных до и после лечения, как более стабильный параметр, изменяется незначительно в данные сроки лечения.

Известно, что большинство распространенных заболеваний легких, таких как бронхиальная астма, хронический бронхит и другие, сопровождаются обструкцией дыхательных путей [4]. Поэтому лечение бронхообструктивного синдрома является важным элементом терапии бронхолегочной патологии. Так как процессы свободнорадикального окисления играют существенную роль в формировании бронхиальной обструкции [2,8], оправдано применение бронхолитиков, одновременно влияющих и на свободнорадикальные процессы (СРП).

Исходя из наличия выраженного ингибирующего действия тровентола по отношению к процессам свободнорадикального окисления [6], было проведено исследова-

ние влияния монотерапии отечественным бронхолитиком тровентолом на свободнорадикальный статус крови и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), а также на степень бронхиальной обструкции больных бронхиальной астмой (БА) и хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ).

Обследовали две группы больных: 1-я группа — 10 пациентов с ХОБ, средний возраст 56 лет, болеющие в течение 10—15 лет; 2-я группа — 10 пациентов с диагнозом БА, (инфекционно-аллергическая форма) средней тяжести (приступы удушья 3 — 4 раза в неделю), в стадии ремиссии, средний возраст 49 лет, с длительностью заболевания в среднем в течение 15 лет.

Показатели функции внешнего дыхания (% должн.) больных ХОБ и БА, до и после лечения тровентолом ($M \pm m$)

		ОФВ ₁	ФЖЕЛ	МОС ₇₅	МОС ₅₀	МОС ₂₅
Пациенты с ХОБ						
До лечения	Исходное	55,8±5,8	69,6±7,7	33,0±4,3	35,8±4,9	45,6±4,1
	Разовая ингаляция	72,0±6,1	85,0±7,3	39,8±4,8	36,0±3,7	46,8±4,1
После курса лечения	Исходное	83,4±6,3	89,0±7,5	57,4±6,0	58,4±5,8	49,2±3,7
	Повторная ингаляция	93,0±7,8	93,8±7,8	72,4±8,1	60,8±8,3	55,8±8,1
Пациенты с БА						
До лечения	Исходное	57,1±7,1	74,3±9,7	39,0±4,6	36,7±4,0	47,3±4,8
	Разовая ингаляция	70,0±8,1	82,6±8,9	49,9±5,4	46,7±4,2	53,1±5,7
После курса лечения	Исходное	73,3±7,7	79,6±7,8	52,9±3,6	50,0±4,1	55,3±4,3
	Повторная ингаляция	81,9±9,8	87,4±8,3	63,1±6,4	56,9±6,0	70,3±7,1

Примечание. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — функциональная жизненная емкость легких; МОС_{75, 50, 25} — максимальная объемная скорость прохождения воздуха по крупным, средним и мелким бронхам соответственно. Достоверность различия $p < 0,05$.

Кровь и БАЛ больных получали в условиях клиники в клинической больнице № 23 Москвы. Плазму крови

и клетки лейкоциты выделяли по общепринятой методике [3], альвеолярные макрофаги по методу [7].

Образование активных форм кислорода (АФК) клетками регистрировали по хемилюминесценции (ХЛ) на приборе ЛКВ-1251 (Швеция) в режиме автоматического управления и контроля за условиями и процессом измерения [5]. Уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по образованию малонового диальдегида (МДА) [9], концентрацию ионов кальция — комплексонометрическим методом с использованием набора реактивов BIOTEST-LACHEMA фирмы "СНЕМАРОЛ" (Чехословакия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием критерия Стьюдента.

С целью выявления бронхолитического действия тровентола проведены исследования функции внешнего дыхания (ФВД) после однократной ингаляции, а также после курсовой монотерапии тровентолом в дозе по два вдоха 4 раза в сутки в течение 10 суток. Среднее значение ОФВ₁, ФЖЕЛ и всех скоростных показателей до и после лечения приведены в табл. 1. После однократной ингаляции наблюдался бронхолитический эффект препарата у больных как ХОБ, так и БА. В результате курсового лечения у больных с ХОБ происходит достоверное улучшение динамики показателей ФВД с увеличением ОФВ₁, превышающее 20%, и с улучшением проводимости крупных и средних бронхов. В то же время у больных БА бронхолитический эффект препарата был выражен в меньшей степени и с распространением его на мелкие бронхи.

Для оценки состояния процессов свободнорадикального окисления крови и БАЛ больных были проведены исследования окислительного метаболизма фагоцитов, ПОЛ и определение содержания ионов кальция.

Полученные данные показывают, что до лечения у больных ХОБ был увеличен уровень стимулированного и спонтанного ХЛ-ответа клеток лейкоциты и

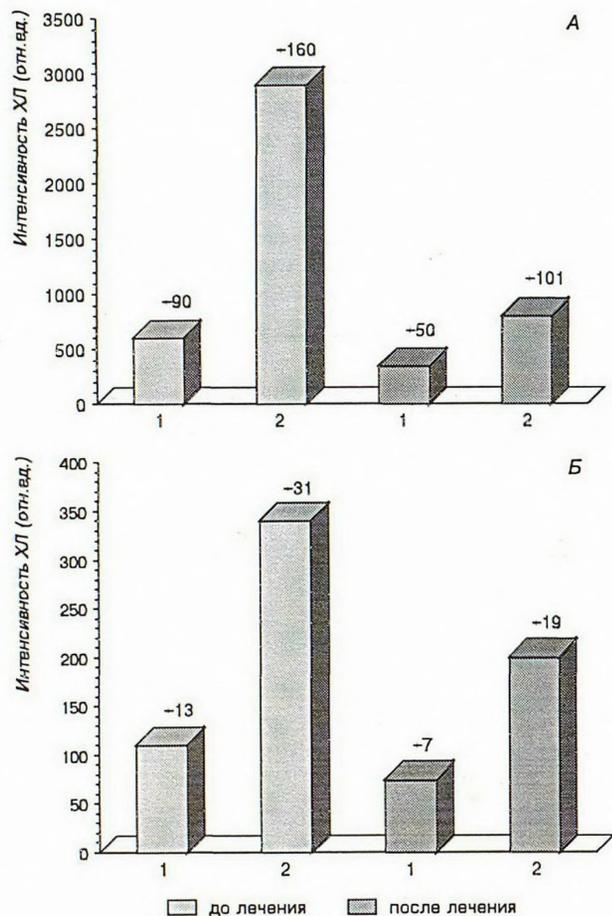


Рис. Изменение ХЛ-ответа клеток лейкоциты (А) и БАЛ (Б) больных ХОБ до и после лечения тровентолом.

1 — спонтанная ХЛ; 2 — стимулированная (10^6 мг/мл ФМА) ХЛ.

Т а б л и ц а 2

Изменение ПОЛ БАЛ больных бронхиальной астмой до и после лечения тровентолом ($M \pm m$)

Пациенты	s.БАЛ, нмоль/мл	кл.БАЛ, нмоль/ 10^6 кл.
Доноры	2,01 \pm 0,50	0,60 \pm 0,14
Больные до лечения	5,89 \pm 0,98	3,31 \pm 0,62
Больные после лечения	2,62 \pm 0,44	1,17 \pm 0,54

П р и м е ч а н и е. s.БАЛ — супернатант из бронхоальвеолярного лаважа (бронхоальвеолярная лаважная жидкость); кл.БАЛ — клетки из бронхоальвеолярного лаважа. Достоверность различия $p < 0,05$.

фагоцитов БАЛ (рис., а, б). Эти данные согласуются с литературными данными [1] и указывают на повышение интенсивности СРП в крови и БАЛ больных, а также на усиление функционального ответа фагоцитирующих клеток на стимулятор. После лечения тровентолом в течение 10 суток выявлено снижение как спонтанного (в 1,5 раза) и стимулированного (в 3 раза), так и разности между стимулированным и спонтанным ответом. В то же время процессы перекисидации липидов в БАЛ и крови больных ХОБ до и после лечения существенно не отличались от нормы.

Таким образом, снижение отношения стимулированного ХЛ-ответа клеток лейкоциты и БАЛ к спонтанному у больных ХОБ после курса лечения, наряду с уменьшением ответа клеток на стимулятор, свидетельствует о стабилизации окислительного метаболизма клеток. Выявленное отсутствие эффекта препарата на процессы перекисидации липидов в крови и БАЛ больных после лечения объясняются, по-видимому, тем, что после коротких сроков (10 суток) лечения имеют место остаточные явления "оксидативного взрыва".

Монотерапия тровентолом больных БА практически не приводит к изменению спонтанного и стимулированного образования радикалов клетками лейкоциты. Уровень процессов ПОЛ в крови больных остается на таком же уровне и после лечения. Однако при исследовании клеток БАЛ обнаруживалось, что после применения препарата у больных более чем в 2

раза снижается как спонтанный, так и стимулированный ХЛ-ответ клеток БАЛ. Наряду с этим курсовая терапия тровентолом снижает и интенсивность процессов ПОЛ, уменьшая уровень образования МДА как в супернатанте, так и в клетках БАЛ, которые были значительно увеличены до лечения больных (табл.2).

Итак, у больных БА изменение процессов свободнорадикального окисления после монотерапии тровентолом наблюдалось только в БАЛ. Видимо, это связано с характером воспалительного процесса и особенностями действия тровентола на продукцию АФК фагоцитирующими клетками, так как тровентол влияет на механизмы генерации АФК, но не инактивирует уже образовавшиеся радикалы [6], а ключевым звеном свободнорадикальных нарушений при БА является уже сформировавшийся вал токсичных метаболитов кислорода.

Комплексонометрическое определение общего количества ионов кальция не выявило достоверных различий данного параметра у обследованных групп больных до и после лечения как в крови, так и в БАЛ. По-видимому, уровень ионов кальция как более стабильный параметр в данные сроки лечения изменяется незначительно.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Антипин А.Н. Исследование динамики хемилюминесценции лейкоцитов и антиоксидантной защиты у больных пневмониями в зависимости от проводимой терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
2. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. // Пульмонология. — 1991. — № 1. — С.39—42.
3. Клаус Д. Лимфоциты. Методы. — М.: Медицина, 1987.
4. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М., 1985.
5. Ягмуров Б.Х., Тимофеев А.А., Соодаева С.К., Чучалин А.Г. // Бюл. exper. биол. — 1994. — № 6. — С.619—621.
6. Ягмуров Б.Х., Острахович Е.А., Тимофеев А.А., Чучалин А.Г., Соодаева С.К. // Пульмонология. — 1995. — № 1. — С.60—63.
7. Bechard D.E., Fisher B.J., Kessler F.K. et al. // J. Clin. Lab. Immunol. — 1988. — Vol.26. — P.67—71.
8. Godard P., Damon M., Cluzel M. et al. // Allerg. Immunol. — 1987. — Vol.19, № 8. — P.15—18.
9. Linseman K.L., Larson P., Braughler G.M., McCall G.M. // Biochem. Pharmacol. — 1993. — Vol.45, № 7. — P.1477—1482.

Поступила 11.07.96.