

*Ж.К.Науменко, О.В.Александров, Р.С.Виницкая, Г.В.Неклюдова*

## **ВЛИЯНИЕ ПОВЫШЕННЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ КИСЛОРОДА НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

НИИ пульмонологии МЗ РФ,  
кафедра внутренних болезней медико-биологического факультета РГМУ, Москва

### **EFFECT OF HIGH OXYGENATION LEVELS ON FREE RADICAL GENERATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND RESPIRATORY FAILURE**

*Zh.K.Naumenko, O.V.Alexandrov, R.S.Vinitskaya, G.V.Necludova*

#### **S u m m a r y**

Potentially detrimental oxygen concentrations were determined on the basis of assessment of free radical generation during breathing trials with oxygen-enriched air in COPD patients. It was shown that for patients with respiratory failure (2—3 stages) the fraction of inspired oxygen ( $FiO_2$ ) should not exceed 50%. Under this concentration there were no oxygen — induced tissue damage, the disbalance in free radical — antiradical activity system was reduced and there was an improvement in arterial oxygen partial tension ( $paO_2$ ). It was found that oxygen therapy (30 minute runs with  $FiO_2=50\%$ ) is not associated with oxygen toxicity, it enhances activity of superoxide dismutase and promotes the regression of arterial hypoxemia.

#### **Р е з ю м е**

На основании исследования динамики свободнорадикальных процессов выявлены концентрации кислорода, оказывающие неблагоприятное влияние на организм больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), осложненным дыхательной недостаточностью (ДН), при ингаляции газовых смесей с повышенным содержанием  $O_2$ . Показано, что у больных ХОБ с ДН II и III ст. концентрация ингалируемого кислорода не должна превышать 50%. При этой концентрации токсическое действие  $O_2$  не проявляется, снижается степень дисбаланса системы “свободнорадикальная — антирадикальная активность” и повышается парциальное напряжение кислорода в артериальной крови. Установлено, что сеансы кислородной терапии (20 сеансов по 30 мин 50%  $O_2$  ежедневно) не оказывают токсического влияния на организм больных с артериальной гипоксемией, способствуют повышению активности СОД и уменьшению выраженности артериальной гипоксемии.

В настоящее время хорошо известно, что кислород ( $O_2$ ) при повышении его концентрации во вдыхаемом воздухе может оказать токсическое влияние на живые организмы. Исследования последних лет показали, что существуют тонкие механизмы, которые связаны с кислородзависимыми свободнорадикальными процессами (СРП) и сопряженными с ними реакциями, активация которых в условиях гипероксии и обуславливает токсическое влияние  $O_2$  [2,3,11,14].

Согласно современным представлениям, усиление СРП окисления является одним из ведущих факторов повреждения клеточных мембран в патогенезе хронических обструктивных заболеваний легких [1,4,6,7,10,12,13]. Кроме того, в работах последних лет убедительно доказана роль гипоксии в повышении свободнорадикального окисления липидов, поэтому у больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) с дыхательной недостаточностью (ДН), нуждающихся в при-

менении повышенных концентраций  $O_2$  в качестве терапевтического средства, есть опасность еще большего повышения уровня окисленных радикалов. Помимо этого у больных с ДН обнаружено снижение многих компонентов антирадикальной системы защиты, состояние которой характеризует компенсаторные возможности организма и во многом определяет повреждающий эффект свободных радикалов [5,9]. Поэтому активация СРП в этих условиях может привести к усугублению состояния системы свободнорадикальная — антирадикальная активность (СР-АРА). Учитывая вышесказанное, мы провели исследование влияния повышенных концентраций  $O_2$  на организм больных с ДН разной степени тяжести, выявили концентрации  $O_2$ , не оказывающие токсического действия на организм, и провели сеансы кислородной терапии с выбранной концентрацией  $O_2$ .

Для решения поставленных задач было исследовано влияние 30-минутных ингаляций 30%, 50% и 70% O<sub>2</sub> на систему СР-АРА у 74 больных ХОБ с ДН I—III ст.: 44 мужчин и 30 женщин в возрасте 18—75 лет. Контрольную группу составили 12 практически здоровых людей (7 мужчин и 5 женщин) в возрасте 22—51 года. Исследования выполняли в группах пациентов, выделенных в зависимости от степени дыхательной недостаточности, которую определяли по классификации А.Г.Дембо (1962 г.) с учетом парциального напряжения кислорода в артериализированной крови (РаО<sub>2</sub>). У 28 больных ХОБ была выявлена ДН I ст., II ст. — у 31 пациента и III ст. — у 15.

Все пациенты проходили общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Для оценки состояния системы СР-АРА мы определяли генерацию активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами методом люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) и активность антирадикальных ферментов: каталазы в цельной крови, глутатион-редуктазы, глутатион-пероксидазы и супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах. Мы исследовали состояние системы СР-АРА до пробы с кислородом, после и через сутки, а также оценивали кислотно-щелочное состояние и газовый состав крови.

Под действием 30% O<sub>2</sub> у всех больных происходили незначительные изменения в системе СР-АРА. Однако следует отметить, что после ингаляции O<sub>2</sub> у всех пациентов наблюдалось повышение активности СОД — ключевого фермента антирадикальной защиты, причем степень роста активности СОД превышала степень роста ХЛ.

На рис.1 представлены результаты влияния 30% O<sub>2</sub> у больных с ДН I—III ст. Как следует из рисунка, показатель ХЛ/СОД, с помощью которого мы оценивали степень дисбаланса системы СР-АРА, незначительно снижался сразу после ингаляции O<sub>2</sub> и повышался к следующим суткам, хотя и не достигал исходного уровня.

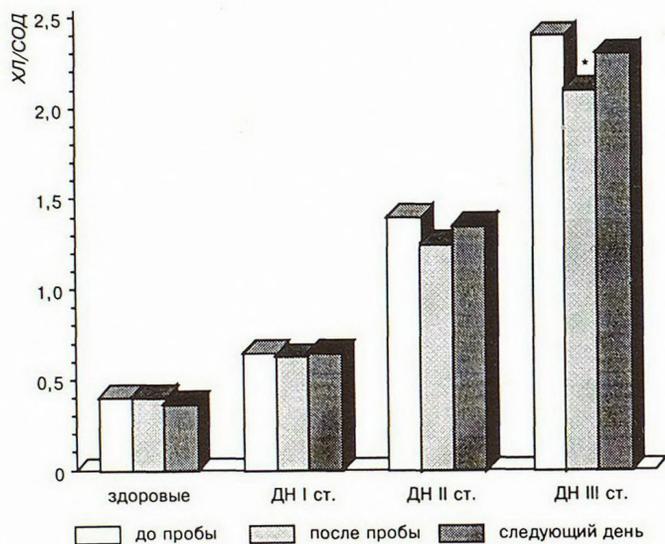


Рис.1. Динамика показателей состояния системы СР-АРА под действием 30% O<sub>2</sub> у больных ХОБ с разной степенью ДН.

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением.

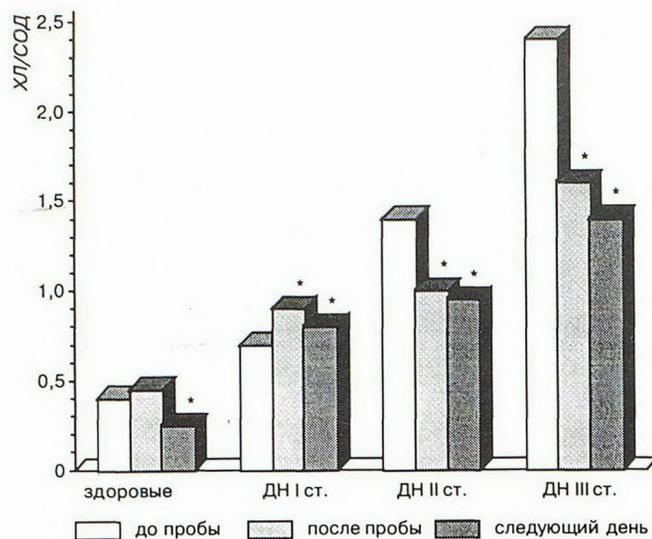


Рис.2. Динамика показателей состояния системы СР-АРА под действием 50% O<sub>2</sub> у больных ХОБ с разной степенью ДН.

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением.

Влияние 50% O<sub>2</sub> отличалось от действия 30% O<sub>2</sub> (рис.2). У больных с ДН I ст., несмотря на значительное повышение ХЛ (на 20,4%), активность всех антиокислительных ферментов снижалась, что приводило к усугублению состояния системы СР-АРА и сдвигу равновесия СР ↔ АРА влево. На следующий день наблюдалось дальнейшее снижение активности СОД, поэтому степень дисбаланса оставалась выше исходной (см. рис.2). Таким образом, механизмы антиокислительной защиты, по-видимому, не справлялись с возросшей активностью свободнорадикальных процессов окисления.

Система антирадикальной защиты у больных с ДН II и III ст. реагировала по-другому: повышалась активность глутатион-редуктазы и значительно активизировалась СОД (у больных с ДН II ст. в 1,5 раза, а с ДН III ст. — в 1,7 раза), поэтому показатель ХЛ/СОД снижался. Равновесие сдвигалось вправо, что в конечном итоге приводило к дальнейшему падению степени дисбаланса (см. рис.2).

Результаты влияния пробы с 70% O<sub>2</sub> представлены на рис.3. В отличие от здоровых людей, у больных ХОБ с ДН I ст. выявлялось значительное снижение активности СОД (на 38%), а также каталазы и глутатион-пероксидазы сразу после ингаляции O<sub>2</sub>. Степень дисбаланса системы СР-АРА увеличивалась в 2 раза. К следующим суткам показатель ХЛ/СОД оставался выше исходного уровня. Сравнение результатов влияния 50% и 70% O<sub>2</sub> у больных данной группы показывает, что действие 70% O<sub>2</sub> приводило к более резко выраженному сдвигу равновесия СР ↔ АРА влево, что свидетельствует о недостаточной защите от окислительного повреждения.

У больных с ДН II ст. 70% O<sub>2</sub> в отличие от 50% O<sub>2</sub> приводил к инактивации всех антиокислительных ферментов. За счет снижения активности СОД и значительного повышения концентрации свободных радикалов показатель ХЛ/СОД увеличивался в 1,5 раза и сохранялся выше исходного уровня на сле-

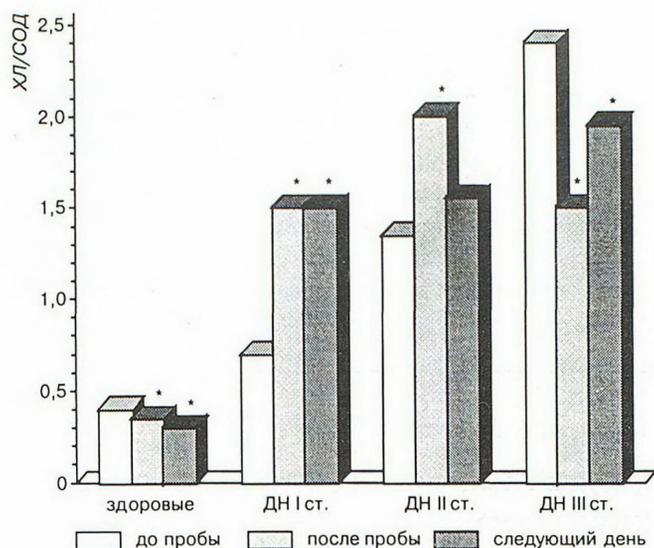


Рис.3. Динамика показателей состояния системы СР-АРА под действием 70% O<sub>2</sub> у больных ХОБ с разной степенью ДН.  
\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением.

дующий день (см. рис.3). Параллельное исследование каскадов кислорода показало, что нормальное насыщение крови кислородом, повышение эффективности и экономичности транспорта O<sub>2</sub> было достигнуто уже при ингаляции 50% O<sub>2</sub> [8]. Поэтому мы считаем, что для больных с ДН II ст. концентрацией выбора является 50% O<sub>2</sub>, а 70% O<sub>2</sub> оказывает неблагоприятное влияние на состояние системы СР-АРА.

Сразу после ингаляции с 70% O<sub>2</sub> у больных с III ст. ДН наблюдалось 2-кратное повышение активности СОД. Степень дисбаланса снижалась на 36%. Однако на следующий день динамика этих параметров отличалась от изменений в системе СР-АРА, происходивших через сутки после действия 50% O<sub>2</sub>: выявлялась инактивация СОД, а показатель ХЛ/СОД увеличивался за счет высокого уровня свободных радикалов (см. рис.3)

Анализ транспорта кислорода из легких к тканям, проведенный в этой группе больных, показал, что ингаляция 70% O<sub>2</sub> при той же экспозиции не усиливала эффект по сравнению с действием 50% O<sub>2</sub> [8]. Поэтому, на основании проб с различной концентрацией O<sub>2</sub>, мы считаем, что для больных с III ст. ДН оптимальным также является 50% O<sub>2</sub>.

Отсутствие токсического действия 50% O<sub>2</sub>, а также положительное влияние этой концентрации O<sub>2</sub> послужило основанием для проведения серии сеансов кислородной терапии (20 сеансов по 30 мин 50% O<sub>2</sub>).

Основную группу составили 16 пациентов, которым на фоне базисной терапии было проведено 20 сеансов оксигенотерапии. В контрольную группу вошли 9 больных, которые получали только базисную терапию и существенно не отличались по степени выраженности ХЛН от больных основной группы.

У больных в основной группе к 10-му сеансу наблюдалось достоверное повышение активности СОД (в 2 раза), каталазы и ГР, а также в 1,3 раза увеличивалась генерация АФК. Такое поведение изучаемых показателей свидетельствует об интенсификации СРП окис-

ления в организме больных. Однако степень роста активности СОД превышала степень роста ХЛ, поэтому показатель ХЛ/СОД снижался незначительно (на 15%). К 20-му сеансу выявлялся дальнейший рост активности всех ферментов защиты, а показатель ХЛ падал ниже исходного уровня.

В контрольной группе под влиянием базисной терапии наблюдалось постепенное снижение генерации АФК и повышение активности всех антиоксидательных ферментов, однако различия изучаемых показателей к концу лечения (через 20—22 дня) в основной и контрольной группах были недостоверны, то есть даже при многократных сеансах 50% O<sub>2</sub> не оказал токсического действия на организм. Параметры КЩС и газового состава крови значительно не изменялись.

Таким образом, в качестве критерия возможного токсического действия O<sub>2</sub> можно использовать анализ состояния системы СР-АРА, а именно показатель ХЛ/СОД. Выбранная нами с помощью этого критерия, а также анализа транспорта кислорода от легких к тканям концентрация O<sub>2</sub> и проведенные затем 50% O<sub>2</sub> сеансы кислородной терапии не оказали токсического влияния на организм больных. Кроме того, выявлялась тенденция к более значительному повышению активности СОД, достоверно увеличивались РаО<sub>2</sub> и СаО<sub>2</sub>. Мы считаем, что контроль за системой СР-АРА помогает объективизировать возможное токсическое действие O<sub>2</sub> в условиях оксигенотерапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алатуни В. Г., Сафарян М.Д. Определение соотношений между оксидантной и антиоксидантной системой в характеристике течения бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1984.— № 8.— С.81—85.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.Н. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.— М., 1972.
3. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В., Осипов А.Н., Рощупкин Д.И. Свободные радикалы в живых системах.— М., 1991.
4. Гольденберг Ю.М., Кокосов А.Н., Мищенко В.П., Редчиц И.В. Свободнорадикальное окисление в генезе болезней органов дыхания // Пульмонология.— 1991.— № 4.— С.50—55.
5. Григорьев С.П. Состояние системы "Перекисное окисление липидов — Антирадикальная активность" у больных хроническим обструктивным бронхитом с хронической легочной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1989.
6. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами крови, перекисное окисление липидов и антирадикальная защита у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1992.— № 3.— С.54—57.
7. Коган А.Х., Болевич С., Даниляк И.Г., Болевич С.А. Свободнорадикальные механизмы патогенеза бронхиальной астмы // Пульмонология.— 1995.— Приложение.— № 1666.
8. Неклюдова Г.В. Кислород и его транспорт у больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1995.
9. Редчиц И.В., Борисова З.А., Гольденберг Ю.М. и др. Антиоксидантная обеспеченность и состояние перекисного окисления липидов у больных хроническим бронхитом // Пульмонология.— 1992.— № 1.— С.32—34.
10. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких.— Л., 1987.
11. Bryan Ch.L., Jenkinson S.G. O<sub>2</sub> toxicity // Clin. Chest Med.— 1988.— Vol.9, № 1.— P.141—152.

12. *Dorinsky P.M., Davis W.B.* Chronic bronchitis; Oxidant damage by leukocytes // *Chest.*— 1986.— Vol.89, № 3.— P.321.
13. *Faylor J.C., Oey L., Mittman C.* Protection of alpha-1 protease inhibitor by plasma antioxidants potential abnormality in chronic obstructive pulmonary (COPD) // *Ibid.*— 1983.— Vol.83, № 5.— P.90—92.
14. *Fisher A.B., Block E.R., Crapo J. et al.* Oxygen toxicity // *Ibid.*— 1984.— Vol.86, № 2.— P.242—244.

Поступила 22.07.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.233—002.2:577.3

*Ю.Д.Азизов, А.М.Убайдуллаев, И.В.Ливерко*

## ДЕСИНХРОНОЗ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

НИИ фтизиатрии и пульмонологии МЗ Республики Узбекистан, Ташкент

DESYNCHRONISM OF RESPIRATORY SYSTEM IN CHRONIC BRONCHITIS

*Yu.D.Azizov, A.M.Ubaydullaev, I.V.Liverko*

### S u m m a r y

The circadian fluctuations of the basic respiratory function data were studied five time a day in 103 patients with chronic bronchitis. The results of chronobiologic research of lung function data revealed the obvious desynchronism of respiratory system in patients with chronic bronchitis. The value of desynchronism was increased in chronic bronchitis from afternoon to evening and morning types of biorhythme of respiratory system.

### Р е з ю м е

У 103 больных различными формами хронического бронхита (ХБ) пятикратно в течение суток изучались циркадные колебания основных параметров функции внешнего дыхания. Результаты хронобиологических исследований функции внешнего дыхания установили отчетливо выраженный десинхроноз респираторной системы у больных ХБ. Выраженность десинхроноза нарастает у больных от дневного к вечернему и утреннему типам биоритма дыхательной системы.

Хронический бронхит (ХБ), особенно его обструктивные формы, закономерно сопровождается дисфункцией дыхательной, сердечно-сосудистой систем. Своевременная диагностика и адекватная количественная оценка патологических сдвигов в этих системах в значительной степени определяют выраженность адаптационно-компенсаторных реакций, течение и исход хронического воспаления бронхолегочной системы. В то же время можно считать твердо установленным существование циркадианных ритмов у здоровых людей и влияние десинхроноза различных органов и систем на течение и исход заболевания [1—4, 6].

Подобные исследования при хроническом бронхите ранее не проводились, хотя очевидно, что они способствовали бы более углубленному пониманию механизмов функционирования организма в рамках патологии и определению степени выраженности возможных компенсаторных реакций, оценке их роли в развитии заболевания, с учетом особенностей его клинического течения, с целью прогноза.

Целью настоящего исследования являлось изучение суточных колебаний показателей функции внешнего

дыхания у больных различными формами ХБ и оценка их влияния на клинико-функциональное течение заболевания.

Для достижения поставленной цели клинически наблюдались 103 больных ХБ: с хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) 41 больной и с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) 62 больных. Критериями диагноза ХБ служили рекомендации ВОЗ, клинически группа больных характеризовалась наличием продуктивного кашля, одышки, реже приступами экспираторного диспноэ при нарушении дренажной функции бронхиального дерева.

Комплексную оценку системы внешнего дыхания проводили методом общей плетизмографии на аппарате "Masterlab" и анализа кривой "поток—объем" форсированного выдоха на аппарате "Пневмоскрин-2" ("Erich Jaeger", Германия), обеспечивающих автоматический анализ структуры легочных объемов (ЖЕЛ, ООЛ, ОЕЛ, ВГО, ООЛ/ОЕЛ), мгновенных максимальных объемных скоростей при выдохе 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>), выраженных в процентах от должных.