

"ИН-2": возмущения, возникающие от наличия препятствий, распространяются в обратном направлении с местной скоростью звука, что способствует плавному обтеканию препятствия и уменьшению контакта частиц порошка с его поверхностью. Таким образом, увеличение уровня давления срабатывания в ингаляторе "ИН-2", позволяющего создавать высокую начальную скорость потока воздуха в системе "ингалятор — респираторный тракт", способствует уменьшению потерь порошкового лекарственного средства и тем самым увеличению однократной дозы порошка, доставляемой в терапевтически важные зоны легких (рис.9).

В ы в о д ы

1. Предложенная математическая модель процесса ингаляции позволяет описать распределение вводимого порошкового лекарственного средства в респираторном тракте при использовании различных лекарственных форм.

2. Созданный стенд физического моделирования процесса ингаляции дает возможность оценить распре-

деление порошкового лекарственного средства в дыхательных путях в зависимости от применяемого устройства и способа ингаляции.

3. Созданные средства математического и физического моделирования процесса ингаляции могут быть использованы при закупке лекарственных форм зарубежного производства с целью определения наиболее эффективных моделей.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Биологическая кибернетика / Под ред. А.Б.Когана. — М., 1977.
2. Бреслав И.С., Глебовский В.Д. Регуляция дыхания. — Л., 1981.
3. Виндгрэн М., Кярккяйнен А., Каррйялайнен П., Паронен П., Нуутинен Дж. // Пульмонология. — 1991. — № 4. — С.26—30.
4. Образцов И.Ф., Ханин Н.А. Оптимальные биомеханические системы. — М., 1989.
5. Федоров С.Ю., Хадарцев А.А., Никаноров Б.А., Евтеев К.П. Эффективный способ ингаляции порошковых лекарственных средств // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Тезисы докладов. — М., 1994. — С.610.
6. Шик Л.Л. Биомеханика дыхания // Руководство по физиологии дыхания. — Л., 1973. — С.19—43.

Поступила 20.04.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.248-085.234

А.В.Черняк, Т.Л.Пашкова, Т.Н.Биличенко, А.С.Соколов, А.Г.Чучалин

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА САЛЬТОСА НА ИНДУЦИРОВАННУЮ ГИСТАМИНОМ БРОНХООБСТРУКЦИЮ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ и МП РФ, Москва

THE EFFECT OF SALTOS SINGLE USE ON HISTAMINE INDUCED BRONCHOCONSTRICTION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

A.V.Cherniack, T.L.Pashkova, T.N.Bilichenko, A.S.Sokolov, A.G.Chuchalin

S u m m a r y

The saltos effect on bronchial hyperresponsiveness was studied in 10 patients with bronchial asthma (4 females and 6 males), aged 20 to 59 years. The bronchial hyperresponsiveness was evaluated with bronchial challenge with histamine by the continuous normal breath method (2 minutes of aerosol inhalation) on baseline level and 3, 6, and 9 hours after medication (6 mg of the drug). FEV₁ changes and provocative histamine concentration, that provided 20% of FEV₁ decrease (PD₂₀) were measured. After 3 hours, the FEV₁ increase (in 5.1±1.9%, $p<0.05$) was noted. After 6 and 9 hours the significant FEV₁ increase was not noted. After 3, 6, and 9 hours from saltos medication, the significant histamine PD₂₀ increase in 1.1±0.2 of dual concentration (DC), $p<0.005$, in 0.8±0.2 of DC, $p<0.01$, and in 0.8±0.2 of DC respectively was noted. The obtained data allow to consider that in single use saltos have not only the prolonged broncholytic effect, but protective action on bronchial hyperresponsiveness.

Р е з ю м е

Влияние сальтоса на бронхиальную восприимчивость (bronchial hyperresponsiveness) изучено у 10 больных бронхиальной астмой (4 женщины и 6 мужчин) в возрасте от 20 до 59 лет. Бронхиальная восприимчивость определялась в гистаминовом провокационном тесте по методу непрерывного нормального дыхания (2 минутное вдыхание аэрозоля) исходно, до приема лекарственной формы, и после приема таблетки сальтоса (6 мг) через 3, 6 и 9 часов. Были измерены изменения объема форсированного

выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) и провокационная концентрация гистамина, приводящая к 20% снижению ОФВ₁ (ПК₂₀). Через 3 часа было отмечено увеличение ОФВ₁ (на $5,1 \pm 1,9\%$, $p < 0,05$), через 6 и 9 часов достоверного увеличения ОФВ₁ не наблюдали. Через 3 часа после приема сальтоса отмечается достоверное увеличение ПК₂₀ к гистамину (на $1,1 \pm 0,2$ двойных концентраций (ДК), $p < 0,005$), через 6 часов — достоверное увеличение ПК₂₀ к гистамину (на $0,8 \pm 0,2$ ДК, $p < 0,01$) и через 9 часов достоверное увеличение ПК₂₀ к гистамину (на $0,8 \pm 0,2$ ДК, $p < 0,05$). Полученные результаты позволяют предположить, что при однократном приеме сальтоса обладает не только продленным бронхолитическим эффектом, но и протективным действием на бронхиальную восприимчивость.

В настоящее время большинство исследователей считают, что бронхиальная астма является хроническим рецидивирующим воспалительным процессом в дыхательных путях с преобладанием эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки, для которого типичным являются приступы удушья, наступающие вследствие преходящего бронхоспазма, отека слизистой дыхательных путей, гиперсекреции и состояния гипервосприимчивости бронхов на множественные раздражители [4,5,7]. Исходя из патогенеза бронхиальной астмы вытекает необходимость комплексной терапии, основанная на сочетании бронходилатационных (β_2 -агонисты, теофиллины, антихолинэргические препараты) и противовоспалительных препаратов (интал, тайлед, кортикостероиды) [7,8]. В пульмонологии широко применяются бронходилатационные препараты, обладающие селективным β_2 -адреномиметическим эффектом [18,19]. β_2 -агонисты эффективны при бронхиальной обструкции как при ингаляционном, так и при парентеральном применении. Исследования последних лет позволили предположить, что β_2 -агонисты, кроме непосредственной стимуляции β_2 -адренорецепторов гладких мышц бронхов, приводящей к снижению их тонуса, обладают и противовоспалительным эффектом [13,20], подавляя выделение медиаторов из тучных клеток и лимфоцитов [7,9—11,16]. Известно, что салбутамол, входящий в группу β_2 -агонистов, кроме выраженного бронхолитического эффекта обладает и бронхопротективным эффектом у больных бронхиальной астмой [6,12,17]. Причем его протективный эффект выше, чем у атрорента [12]. Сальтос, новый отечественный селективный β_2 -агонист — лекарственная форма в виде осмогенной таблетки, содержащей 6 мг активной действующей субстанции (в пересчете на основание салбутамола). Представляет собой лекарственное ядро, покрытое полупроницаемой полимерной оболочкой, в которой имеется калибровочное отверстие, выполненное лазером. Его бронхолитический эффект хорошо изучен [1]. Целью исследования являлось изучение протективного эффекта сальтоса на индуцированный гистамином бронхоспазм и определение продолжительности его действия.

Обследовано 10 больных (6 мужчин и 4 женщины) бронхиальной астмой средней степени тяжести в возрасте 20—59 лет (средний возраст $35,5 \pm 4,2$ года, средний рост $170,6 \pm 2,4$ см). Начальные данные легочной функции: ОФВ₁ $82,8 \pm 2,8\%$ должн; $\log$ ПК₂₀ — $0,82 \pm 0,37$ мг/мл. Все пациенты реагировали на гистаминовую провокацию с провокационной концентрацией гистамина, вызывающей 20% падение ОФВ₁ (ПК₂₀) < 8 мг/мл. Среди обследуемых пациентов никто не принимал

оральных и ингаляционных кортикостероидов. Их терапия включала в себя оральные или ингаляционные бронходилататоры (β_2 -агонисты, эуфиллин). В день проведения провокационного теста прием лекарств был ограничен по крайней мере за 12 часов. Все пациенты имели базовую легочную функцию, разрешающую проведение гистаминовой провокации (ОФВ₁ был не ниже 60%).

Исследование проводилось по следующей схеме: каждый пациент приходил в лабораторию в 9.30 утра. Проводилось исследование функции внешнего дыхания (кривая поток—объем, общая бодиплетизмография) [3]. При наличии у пациентов удовлетворительной легочной функции (ОФВ₁ не менее 60%) проводили обследование с целью выяснения, обладает ли сальтос протективным эффектом на индуцированную гистаминовой провокацией бронхоконстрикцию и какова длительность этого эффекта при однократном приеме таблетки.

На следующий день в 9.30 утра проводили гистаминовый провокационный тест исходно для определения базовой ПК₂₀ к гистамину, после чего пациент принимал 1 таблетку сальтоса (6 мг). Провокационный тест с гистамином повторялся через 3, 6 и 9 часов в целях определения наличия протективного эффекта и его длительности, если таковой имеется.

В гистаминовом провокационном тесте использовались гистаминовые растворы с двойной концентрацией (0,03—8,0 мг/мл) [3,14], в качестве растворителя использовался буферный фосфатный солевой раствор (БФС). Все растворы были приготовлены в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [3]. Чтобы приготовить БФС использовали PBS buffer (EIA "Roche" Co. Ltd. Switzerland). Для приготовления гистаминового раствора с концентрацией 8 мг/мл использовали гистамин дифосфат (ГДФ) (Sigma Chemical Company, USA). Гистаминовый провокационный тест проводили по методу непрерывного нормального дыхания [3,15]. Аэрозоли генерировались в течение двух минут струевым распылителем Provocations Test I (Paul Ritzau Pari-Werk GmbH, Germany) с производительностью 0,12 мл/мин. Аэрозоль поступал через клапанную коробку с загубником. На выходе клапанной коробки был фильтр с низким сопротивлением, что позволяло поглощать выдыхаемый воздух. Каждый аэрозоль ингалировали при спокойном нормальном дыхании с использованием носового зажима. Первым ингалировали аэрозоль БФС, затем через каждые 5 минут двойные концентрации ГДФ, начиная с 0,03 до 8,0 мг/мл. ОФВ₁ измеряли с помощью Mass Flow Sensor (SensorMedics. The CardioPulmonary Care Company, USA) перед провокацией и через 30 и 90 сек после



Taema

ПРЕДСТАВЛЯЕТ

Кислородный концентратор ЗЕФИР, предназначенный для проведения оксигенотерапии на дому



СОВЕРШЕНСТВО

объемный выход кислорода может достигать 5 л/мин.

НАДЕЖНОСТЬ

концентрация кислорода 94% $\pm$ 2% при объемном выходе ниже 4 л/мин

КАЧЕСТВО

несколько тысяч коммерческих организаций в Европе отдают предпочтение по качеству проведения кислородотерапии на дому прибору ЗЕФИР



CP90 и DP90 используются для лечения синдрома ночного апноэ.

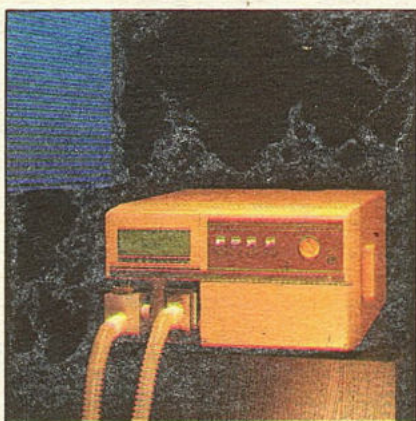
БЕСШУМНОСТЬ

уровень шума ниже 38 Дб

**КОМПАКТНОСТЬ
И ЛЕГКОСТЬ**

масса менее 3 кг.

УДОБСТВО ДЛЯ ПАЦИЕНТА



DP90/VP90 и MONNAL DCC используются для проведения вспомогательной вентиляции

**ПРОСТОТА
И ТОЧНОСТЬ
РЕГУЛИРОВКИ**

возможность проведения спирометрии

АВТОНОМНОСТЬ

встроенные батареи обеспечивают трехчасовую вентиляцию при объемном выходе 12 л/мин в случае перебоев электроснабжения

ПРОСТОТА В ЭКСПЛУАТАЦИИ И ОБСЛУЖИВАНИИ

За дополнительной информацией просим обращаться:

во Франции: г-н Иссам Бенайед тел: 8-1033-1-40-96-66-00 факс: 8-1033-1-40-96-67-00

в России: г-н Оливье Карли (Москва) тел: (095)-280-03-40 факс: (095)-288-95-16

Т а б л и ц а

Полученные результаты обследования

ОФВ ₁ , % долж.			logПК ₂₀ , мг/мл		
V1	V2	V3	V1	V2	V3
87,9±2,6	87,8±3,4	85,5±3,5	-0,23±0,35	-0,37±0,41	-0,38±0,37
p<0,05	p — н/д	p — н/д	p<0,005	p<0,01	p<0,05

Примечание. V1 — исследование через 3 ч после приема сальтоса, V2 — через 6 ч, V3 — через 9 ч.

каждой ингаляции. Тест прекращался при падении ОФВ₁ на 20% и более от базового значения или при ингаляции аэрозоля с максимальной концентрацией. За базовое значение бралось наименьшее из измеренных технически удовлетворительных значений ОФВ₁ через 30 или 90 сек после ингаляции БФС. ПК₂₀ вычислялась методом линейной интерполяции по кривой логарифм концентрации - эффект в соответствии с формулой [20]:

$$ПК_{20} = 10^{lg C1 + (lg C2 - lg C1) \frac{(20 - R1)}{(R2 - R1)}}, \text{ где}$$

C2 — последняя концентрация, где падение ОФВ₁ > 20%;
C1 — предпоследняя концентрация, где падение ОФВ₁ < 20%;

R2 — процент падения ОФВ₁ при C2;

R1 — процент падения ОФВ₁ при C1.

Для оценки протективного действия сальтоса на индуцированный гистамином бронхоспазм анализировали изменение уровня двойной концентрации гистамина для ПК₂₀ через 3, 6 и 9 часов по сравнению с уровнем двойной концентрации исходной ПК₂₀. Сравнение ОФВ₁ и ПК₂₀ проводилось по парному t-критерию Стьюдента для связанных выборок. Различия определялись при предварительном интервале более 95%.

В результате исследования были получены следующие данные (таблица). Анализ данных оценки гипервосприимчивости дыхательных путей на фоне разового приема таблетки сальтоса показал, что у больных с бронхиальной астмой (средней степени тяжести) через



Рис. 1. Изменения форсированного объема выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) после однократного приема сальтоса. Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка. * — p<0,05.



Рис. 2. Временная кривая изменения ПК₂₀ к гистамину после однократного приема сальтоса (6 мг). Изменения ПК₂₀ к гистамину по отношению к ПК₂₀ до приема таблетки. ПК₂₀: провокационная концентрация, приводящая к 20% падению объема форсированного выдоха за 1 секунду от базового значения. * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,005.

3 часа после приема таблетки отмечалось увеличение ОФВ₁ (на 5,1±1,9%, p<0,05), через 6 и 9 часов увеличение ОФВ₁ было недостоверным (на 5,0±3,4% и 2,7±3,8% соответственно) (рис.1). Через 3 часа после приема сальтоса отмечалось достоверное увеличение ПК₂₀ к гистамину (на 1,1±0,2 двойных концентраций — ДК, p<0,005), через 6 часов — достоверное увеличение ПК₂₀ к гистамину (на 0,8±0,2 ДК, p<0,01) и через 9 часов — достоверное увеличение ПК₂₀ к гистамину (на 0,8±0,2 ДК, p<0,05) (рис.2)

Таким образом, было показано, что сальтос обладает протективным действием на индуцированный гистамином бронхоспазм, достоверно увеличивая уровень ПК₂₀ к гистамину через 3, 6 и 9 часов после разового приема таблетки сальтоса. Механизм влияния сальтоса на бронхиальную гипервосприимчивость у больных бронхиальной астмой требует дальнейшего изучения. Наиболее вероятно, что он связан с подавлением выделения медиаторов воспаления из тучных клеток и снижения уровня гистамина. На это указывают имеющиеся литературные данные [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Дюкарева Л.В., Скачилова С.Я., Павлов В.М. Новый отечественный β₂-агонист (X) // Сальбутамол / Под ред. А.Г.Чучалина, И.Хаида. — М., 1992. — С.192—199.
2. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Легочные объемы и форсированные вентиляционные потоки // Пульмонология. — 1993. — Приложение. — С.6—44.
3. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Восприимчивость дыхательных путей // Пульмонология. — 1993. — Приложение. — С.60—86.
4. Чучалин А.Г. Редакционная колонка // Пульмонология. — 1992. — № 1. — С.5.
5. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма // Сальбутамол / Под ред. А.Г.Чучалина, И.Хаида. — М., 1992. — С.4—66.
6. Bardin P.G., Joubert J.R. Inhaled beta-stimulants — a study of high-dose v. conventional-dose treatment in asthmatic outpatients // S. Art. Med. J. — 1991. — Vol.79, № 11. — P.655—659.
7. Barnes P.J. New concepts in the pathogenesis of bronchial responsiveness and asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 1989. — Vol.83. — P.1013—1026.
8. Barnes P.J. Our changing understanding of asthma // Respir. Med. — 1989. — Vol.83, № 1. — P.17—23.

9. *Cochrane G.M.* Bronchial asthma and the role of β_2 -agonists // *Lung*.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.66—70.
10. *Church M.K., Young K.D.* The Characteristics of inhibition of histamine release from human lung fragments by sodium cromoglycate, salbutamol and chlorpromazine // *Br. J. Pharmacol.*— 1983.— Vol.78, № 4.— P.671—769.
11. *Church M.K., Hiroi J.* Inhibition of IgE dependent histamine release from human dispersed lung must cells by anti-allergic drugs and salbutamol // *Ibid.*— 1987.— Vol.90, № 2.— P.421—429.
12. *Higgins B.G., Powell R.M., Cooper S., Tattersfield A.E.* Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway colibree and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis // *Eur. Respir. J.*— 1991.— Vol.4, № 4.— P.415—420.
13. *Holgate S.T., Kay A.B.* Mast cells, mediators and asthma // *Clin. Allergy*.— 1985.— Vol.15, № 3.— P.221—234.
14. *Juniper E.F., Frith P.A., Hargreave F.E.* Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma // *Thorax*.— 1981.— Vol.36.— P.575—579.
15. *Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E.* Histamine and Methacholine Inhalation Tests: Tidal Breathing Method. Laboratory Procedure and Standardization.— Lund, 1991.
16. *Kerrebijn K.F.* Long-term drug treatment of asthma in childrens // *Lung*.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.142—153.
17. *Le Roux A.M., Kotze D., Wium C.A. et al.* Inhaled and oral salbutamol: how effective in the prophylaxis of asthma? // *Respiration*.— 1991.— Vol.58, № 3.— P.192—197.
18. *Volmax Technical Monograph. Introduction. 5.*— London, 1989.
19. *Volmax Technical Monograph. Selektive β_2 -adrenoreceptor agonist: 6.*— London, 1989.
20. *Ziment J.* Risk/benefit ratio of long-term treatment with β_2 -adrenoreceptor agonists // *Lung*.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.168—176.

Поступила 08.11.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24-006.6-07:616.233-008.83-074

В.М.Провоторов, В.И.Бузуртанов

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЭНДОБРОНХИАЛЬНЫХ СМЫВОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Воронежский государственный медицинский институт имени Н.Н.Бурденко,
кафедра факультетской терапии

CLINICAL DIAGNOSTICAL BENEFIT OF ACID FAT CONTENT INVESTIGATION IN ENDOBONCHIAL FLUIDS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

V.M.Provotorov, V.I.Buzurtanov

S u m m a r y

The comparative estimation of lipid content changes in tracheobronchial secretion in patients with malignant tumor and non-specific pulmonary diseases was carried out. The percent ratio of lipid acids content in lipid extracts of endobronchial lavage fluids was studied by the gase-fluid chromatography method. 20 patients with non-specific pulmonary diseases and 52 patients with verified pulmonary oncopathology were examined. It was found, that during malignant tumor, the percent content of stearinic and oleinic acids is significantly greater than in non-specific pulmonary diseases. During lung cancer, the arachidonic acid content is significantly lower in comparison with non-specific pulmonary diseases and control values. The diagnostical coefficient was calculated: the content of stearinic acid in percents plus the oleinic acid content in percents and all that is divided on the arachidonic acid content in percents. During that index increase in bronchial lavage lipid extract more than 8.5 r.u., the diagnosis of malignant pulmonary tumor may be established.

Р е з ю м е

Проводилась сравнительная оценка изменений липидного состава трахеобронхиального секрета при злокачественном новообразовании и у больных с неспецифическими заболеваниями легких. Изучалось процентное соотношение жирных кислот в липидных экстрактах эндобронхиальных смывов методом газожидкостной хроматографии. Обследовано 20 больных с неспецифическими заболеваниями легких и 52 пациента с гистологически верифицированной онкопатологией легких. Установлено, что процентное содержание стеариновой и олеиновой кислот при злокачественной опухоли достоверно выше, чем при неспецифических заболеваниях легких. Содержание арахидоновой кислоты при раке легкого достоверно понижено по сравнению с неспецифическими заболеваниями легких и контрольной цифрой. Был выведен диагностический коэффициент: содержание стеариновой кислоты в процентах плюс содержание олеиновой