

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.248-092:616-008.939.15

*С.Болевич, И.Г.Даниляк, А.Х.Коган, А.А.Стремоухов, Са.Болевич*

## РОЛЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

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

### THE ROLE OF FREE RADICAL PROCESSES IN BRONCHIAL ASTHMA PATHOGENESIS

*S.Bolevich, I.G.Daniliack, A.H.Kogan, A.A.Stremoukhov, Sa.Bolevich*

#### S u m m a r y

46 patients with bronchial asthma (BA) were examined to evaluate the features of the bronchial asthma pathogenesis free radical component including the increased generation of reactive oxygen species by leukocytes (GROSL) on the background of inhibiting influence of trombocytes, CO<sub>2</sub> and histamine. GROSL was tested by the luminol dependent chemiluminescent method. It was found that the ketotifen block in mast cells induced the increase of GROSL on the background of the inhibiting influence decrease of trombocytes, CO<sub>2</sub>, and histamine in 42% of patients with allergic BA. The analogic results were obtained in patients with nonallergic BA. Thus, the obtained data testify about the essential role of free radical processes in pathogenesis of both allergic and nonallergic BA. Apparently, the free radical component may be the basis of the BA development in some patients.

#### Р е з ю м е

Для выяснения особенностей свободнорадикального компонента патогенеза бронхиальной астмы (БА), включающего увеличение генерации активных форм кислорода лейкоцитами (ГАФКЛ) на фоне снижения ингибирующего влияния тромбоцитов, СО<sub>2</sub> и гистамина на ГАФКЛ, было обследовано 46 больных БА. ГАФКЛ тестировалась лиминолзависимым хемилюминесцентным методом. Выявлено, что у 42% больных аллергической БА блокирование тучных клеток кетотифеном вызывало увеличение ГАФКЛ на фоне снижения ингибирующего влияния тромбоцитов, СО<sub>2</sub> и гистамина на ГАФКЛ. Аналогичные результаты были получены у больных неаллергической БА. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о существенном месте свободнорадикальных процессов в патогенезе как аллергической, так и неаллергической БА. По-видимому, у некоторых больных свободнорадикальный компонент может быть основным в развитии БА.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспаление воздухоносных путей [9], которое вызывается комплексом взаимодействий между нейтрофилами, эозинофилами, моноцитами, альвеолярными макрофагами, тучными клетками, тромбоцитами и освобождаемыми ими медиаторами. Среди последних важную роль играют активные формы кислорода (АФК), генерируемые фагоцитами [18]. Выявлено усиление генерации АФК лейкоцитами (ГАФКЛ) в фазе обострения БА и ее связь с тяжестью БА [1—4,16,17]. Обнаружено снижение присущего здоровым ингибирующего влияния тромбоцитов, СО<sub>2</sub> и гистамина на ГАФКЛ [1,5,6,10,14], что вызывает увеличение АФК, приводящее к выбросу гистамина тучными клетками [15], образованию лейкотриенов, а

также потенцированию и пролонгированию приступа удушья [18].

В связи с этим нами была принята рабочая гипотеза о возможном существовании свободнорадикального компонента патогенеза как аллергической, так и неаллергической БА, включающего увеличение ГАФКЛ на фоне снижения ингибирующего влияния тромбоцитов, СО<sub>2</sub> и гистамина на ГАФКЛ.

Целью настоящего исследования было выявление особенностей свободнорадикальных процессов у больных БА и определение их участия в патогенезе этого заболевания.

Было обследовано 46 больных БА (31 женщина и 15 мужчин) в возрасте 18—57 лет. Диагноз ставился

на основании общепринятых критериев [11,12] в результате общеклинического, лабораторного, инструментального и аллергологического исследований. По содержанию IgE в сыворотке все больные были разделены на две группы: с повышенным IgE — 37 больных (у всех диагностирована atopическая БА) и с нормальным IgE — 9 больных (у 5 была аспириновая, у 2 atopическая инфекционно-зависимая, у 1 профессиональная и у 1 БА, вызванная холодом). В соответствии с Международным Консенсусом по проблемам диагностики и лечения астмы [9] у всех пациентов отмечена средняя тяжесть БА на момент исследования. Больные получали бронхорасширяющую терапию. Кроме того, 5 больных получали интал, 7 — ингаляционно глюкокортикоиды, 26 — кетотифен. Пятерым больным на 15—20-й день лечения кетотифеном дополнительно назначался аевит. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров.

Лейкоциты выделяли из венозной крови по уже известной методике [7,8] и взвешивали их в забуференном изотоническом растворе хлорида натрия, состоящем из изотонического раствора хлорида натрия и фосфатно-щелочного буферного раствора (7,5 мл + 2,5 мл, pH=7,35) в конечной концентрации 2500 клеток в 1 мкл. ГАФКЛ определяли методом люминол-зависимой хемилюминесценции (ХЛ) [7,8] на хемилюминометре ЛКБ, "Валлак" (Швеция) при 36,9°C. Рассчитывали показатель интенсивности ХЛ лейкоцитов (базальный — ПИХЛб и стимулированный опсонизированным зимозаном — ПИХЛс), как уже описано [7,8]. Влияние тромбоцитов на ГАФКЛ исследовали по уже известной методике [2]. Рассчитывали коэффициент ингибирующего влияния (КИВ) тромбоцитов на ГАФКЛ по формуле:

$$\text{КИВ тромбоцитов на ГАФКЛ} = \frac{\text{дельта ПИХЛ под влиянием ПБТ}}{\text{дельта ПИХЛ под влиянием ПОТ}}$$

где ПБТ — плазма бедная тромбоцитами, ПОТ — плазма обогащенная тромбоцитами.

Определяли влияние гистамина на ГАФКЛ по уже описанной методике [10]. Рассчитывали КИВ гистамина в концентрации  $10^{-5}$  М на ГАФКЛ по формуле:

$$\text{КИВ гистамина на ГАФКЛ} = \frac{\text{ПИХЛ до воздействия гистамина}}{\text{ПИХЛ после воздействия гистамина}}$$

Влияние CO<sub>2</sub> на ГАФКЛ исследовали по методике, описанной А.Х.Коганом. 0,2 мл полученной взвеси лейкоцитов концентрацией 2500 клеток в 1 мкл помещали в минибарокамеру, находившуюся в термостате с температурой 36,9°C. Из минибарокамеры под контролем манометра откачивали воздух на 67,5 мм рт. ст. (т.е. до 692,5 мм рт. ст.) и вводили CO<sub>2</sub> (+37,5 мм рт. ст.), повышая общее давление до 730 мм рт. ст. При этом в минибарокамере оставляли разрежение 30 мм рт. ст., необходимое для обеспечения ее герметичности. Таким образом, в минибарокамере создавалась газовая смесь: воздух Р=692,5 мм рт. ст. (94,9%) + CO<sub>2</sub> Р=37,5 мм рт. ст. (5,1%). Учитывая, что проведенные специальные исследования показали, что pH забуференного изотонического раствора хлорида натрия под влиянием 5,1% CO<sub>2</sub> снижается с 7,35 до 7,32, то для контроля лейкоциты взвешивали в забуференном изотоническом растворе хлорида натрия с pH=7,32, помещали их в минибарокамеру и точно так же, как в опыте под контролем манометра, на такие же величины Р откачивали воздух, однако вместо CO<sub>2</sub> опять вводили воздух на величину равную РCO<sub>2</sub> в опыте (37,5 мм рт. ст.). Опытные и контрольные пробы инкубировали 20 минут, после чего их извлекали и определяли ПИХЛб и ПИХЛс (см. выше). Об интенсивности влияния CO<sub>2</sub> на ГАФКЛ судили по КИВ CO<sub>2</sub> на ГАФКЛ, рассчитанного по формуле:

$$\text{КИВ CO}_2 \text{ на ГАФКЛ} = \frac{\text{ПИХЛ до воздействия CO}_2 \text{ (pH=7,32)}}{\text{ПИХЛ после воздействия CO}_2 \text{ (pH=7,32+5,1\% CO}_2 \text{)}}$$

Т а б л и ц а 1

Динамика хемилюминесцентных показателей ГАФКЛ (ПИХЛб и ПИХЛс), КИВ тромбоцитов на ГАФКЛ, КИВ CO<sub>2</sub> на ГАФКЛ и КИВ гистамина на ГАФКЛ до и после блокирования тучных клеток кетотифеном у больных бронхиальной астмой

| Исследуемые группы | n  | ПИХЛб, мВ/сек·10 <sup>6</sup> лейкоцитов | ПИХЛс, мВ/сек·10 <sup>6</sup> лейкоцитов | КИВ на ГАФКЛ |                 |              |              |              |
|--------------------|----|------------------------------------------|------------------------------------------|--------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|
|                    |    |                                          |                                          | тромбоцитов  | CO <sub>2</sub> |              | гистамина    |              |
|                    |    |                                          |                                          |              | по ПИХЛб        | по ПИХЛс     | по ПИХЛб     | по ПИХЛс     |
| Доноры             | 20 | 285,5±44,2                               | 433,9±64,1                               | 1,70±0,18    | 5,85±0,40       | 4,66±0,36    | 2,00±0,40    | 1,26±0,07    |
| 1-я группа         | 15 | 591,7±87,3*                              | 859,4±161,6*                             | 1,23±0,12*   | 4,73±0,30*      | 4,54±0,28    | 1,04±0,24*   | 0,97±0,04*   |
|                    |    | 545,4±66,2*                              | 598,7±97,4*                              | 1,61±0,15**  | 5,73±0,41**     | 4,84±0,31    | 1,49±0,60    | 1,03±0,05*   |
| 2-я группа         | 11 | 667,5±69,9*                              | 2026,5±204,8***                          | 0,86±0,15*** | 3,64±0,24***    | 3,43±0,30*** | 0,84±0,05*   | 1,02±0,06*   |
|                    |    | 2219,3±69,8***                           | 4572,0±390,7***                          | 0,75±0,15*** | 3,03±0,18***    | 2,58±0,22*** | 0,78±0,12*** | 0,88±0,07*** |

Примечание. В числителе — показатели до лечения, в знаменателе — показатели после лечения.

\* — p<0,05 по сравнению с донорами; \*\* — p<0,05 между показателями до и после лечения; \*\*\* — p<0,05 между соответствующими показателями 1-й и 2-й групп больных.

## РАЗРАБОТКА И КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛЮТИКАЗОНА ПРОПИОНАТА

### Классификация ринита

Выделяют три основных вида ринита: аллергический, инфекционный и третий малоизученный и аморфный тип. Острый инфекционный ринит обычно имеет вирусное происхождение и проходит самостоятельно. Однако он может осложниться вторичной бактериальной инфекцией, которая иногда приводит к тяжелому острому синуситу. Ринит третьего типа называют "вазомоторным"; механизмы его развития до конца не изучены. Причиной вазомоторного ринита часто являются различные факторы, в том числе пищевые, гормональные, эмоциональные, факторы окружающей среды. Выделить какой-либо один этиологический фактор часто невозможно.

### Изучение и разработка Фликсоназе

В изучении химии стероидов можно выделить четыре четко очерченных этапа, длительность каждого из них составляла около 10 лет.

В 50-х годах были произведены различные изменения молекулы кортизона, что привело к снижению или полной утрате его минералокортикоидной активности и усилению противовоспалительных и глюкокортикоидных свойств. Одним из результатов подобных изменений стало создание дексаметазона, который в 25 раз сильнее кортизола, но при системном применении дает нежелательные побочные эффекты.

Следующим крупным шагом вперед было увеличение растворимости стероидов в жирах, что позволило использовать препараты этой группы местно для лечения заболеваний кожи и устранить нежелательные побочные эффекты. Первым препаратом для местного применения стал фторцинолона ацетонид (синтезирован в 1959 году), позднее был разработан бетаметазона валерат (в 1964 году). Частью той же программы было осуществление синтеза беклометазона дипропионата в том же году и позднее клобетазола пропионата, который является наиболее мощным стероидом для местного применения, который используется в дерматологии. Основой всех перечисленных выше препаратов является Pregnановое ядро, как у кортизола. Позднее было установлено, что местное применение таких препаратов другими путями (например, ингаляционно) позволяет добиться желательных терапевтических эффектов и снизить частоту побочных реакций, наблюдающихся при системном введении стероидов. Улучшение переносимости стало результатом уменьшения требуемой дозы при прямом попадании препарата к месту действия и биотрансформации некоторых стероидов в печени со снижением их системной биодоступности. Беклометазона дипропионат для ингаляций появился на рынке в 1971 году, будезонид — в 1981 году. Позднее внимание исследователей было сосредоточено на создании стероида с идеальными свойствами, который можно было вводить через легкие, носовую полость или кожу.

Важным условием является этерификация. Она повышает растворимость в жирах и, следовательно, всасывание стероидов, предназначенных для местного применения; способствует биотрансформации в печени пролонгированной части дозы интраназальных и ингаляционных стероидов. Важное значение имеет также высокая местная активность, в то время как биодоступность при приеме внутрь в идеале должна быть равной нулю. И наконец, еще одним требованием является полная неактивность образующихся метаболитов.

Поиски подобной молекулы начались в 70-х годах. Основное внимание было уделено андростановому, а не Pregnановому ядру, так как предполагалось, что дезэтерификация подобного вещества приведет к исчезновению глюкокортикоидной активности. В первых исследованиях изучалось вазоконстрикторное действие 17-бета-карбоксильных производных, а после дальнейших превращений был получен флютиказон пропионат. Было обнаружено, что по сосудосуживающей активности он в 9,5 раза превосходит фторцинолона ацетонид и в 2 раза — беклометазона дипропионат. Для дальнейших исследований был выбран именно флютиказон пропионат, а не другие вещества с более высокой вазоконстрикторной активностью, так как он оказывал наименее выраженное системное действие, но обладал высокой местной активностью. Было также показано, что он имеет хорошие противовоспалительные свойства и при местном применении минимально подавляет уровни кортизола в плазме. Это было главной причиной выбора препарата для наружного применения.

В исследованиях на животных было установлено, что при подкожном введении флютиказона пропионата не уступает по активности бетаметазону, но оказывает очень слабое действие при приеме внутрь, что указывало на низкую биодоступность препарата.

Исследования у человека подтвердили результаты экспериментов на животных. Системная биодоступность флютиказона пропионата при приеме внутрь 5–40 мг препарата составила около 1%. При интраназальном применении флютиказона пропионата едва определялся в плазме.

### Клинический опыт применения Фликсоназе

Клинические исследования показали, что флютиказон пропионат при интраназальном применении в дозе 200 мкг один раз в день является эффективным и безопасным средством лечения круглогодичного ринита. По

сравнению с антигистаминными средствами флютиказон пропионат оказывал более выраженное действие на все симптомы аллергического ринита, включая заложенность носа.

Эффективность водного назального спрея флютиказона пропионата в лечении сезонного аллергического ринита была показана в крупном двойном слепом многоцентровом исследовании в США. Это исследование также продемонстрировало, что флютиказон, который вводили один или два раза в день, превосходил беклометазон с введением два раза в день по влиянию на заложенность носа и ринорею и скорости достижения эффекта.

В многоцентровом двойном слепом исследовании, проведенном в США у 466 больных, водный назальный спрей флютиказона пропионата, который применяли один раз в день утром, оказался эффективным и безопасным средством лечения круглогодичного аллергического ринита, не уступавшим по эффективности бетаметазона дипропионату, который назначали два раза в день.

Результаты многоцентрового исследования, проведенного во Франции, продемонстрировали значительное более выраженное снижение общего индекса клинической симптоматики у больных, получавших флютиказон пропионат в виде водного спрея по 200 мкг два раза в день, чем у больных, которым проводилась терапия антигистаминным препаратом цетризином по 10 мг один раз в день. Два других сравнительных исследования интраназального водного спрея флютиказона пропионата (200 мкг один раз в день) и лоратадина (один раз в день) показали более выраженное влияние флютиказона пропионата на симптомы со стороны носа. В обоих исследованиях действие антигистаминных средств и флютиказона пропионата, который вводили интраназально, начиналось одинаково быстро уже на второй день лечения.

Переносимость антигистаминных препаратов и интраназальных стероидов хорошая. По возможности монотерапию следует проводить интраназальными стероидами, так как они оказывают более выраженное влияние на все симптомы ринита, включая заложенность носа, чем антигистаминные средства.

Эффективность интраназального флютиказона пропионата, интраназального беклометазона дипропионата и плацебо была сопоставлена в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, которые проводились у больных круглогодичным ринитом (как взрослых, так и более молодых пациентов). Исследования показали, что флютиказон пропионат (один раз в день) является эффективным и безопасным средством лечения детей и взрослых, страдающих хроническим круглогодичным ринитом. Однократная схема применения препарата более удобна, чем двукратная схема, что может способствовать повышению приверженности больных к лечению и его эффективности.

В Европе и США были проведены три исследования у 642 детей с аллергическим ринитом с целью оценки эффективности интраназального флютиказона пропионата.

В этих исследованиях у больных, получавших флютиказон пропионат в дозе 100 или 200 мкг один раз в день, наблюдалось значительно более выраженное улучшение индексов назальных и всех других симптомов по сравнению с таковыми у больных, получавших плацебо. Характер побочных эффектов был одинаковым у больных трех групп сравнения; побочные реакции в целом были легкими и связанными с ринитом. Доктор Boner прокомментировал полученные результаты следующим образом: "Это исследование четко продемонстрировало хорошую переносимость, безопасность и эффективность интраназального флютиказона пропионата в симптоматическом лечении сезонного аллергического ринита у детей".

Ранние симптомы аллергического ринита являются следствием дегрануляции тучных клеток, индуцированной аллергеном, и местного высвобождения воспалительных медиаторов. Аллергический ринит характеризуется эозинофильной инфильтрацией и увеличением числа тучных клеток, которые повышают восприимчивость слизистой оболочки к последующему воздействию аллергена.

Флютиказон пропионат, как и другие интраназальные кортикостероиды, ингибирует ранние и поздние реакции на провокацию аллергеном. В недавнем исследовании доктор Durham показал, что предварительное введение водного назального спрея флютиказона пропионата в дозе 200 мкг/сут примерно на 50% снижало выраженность ранних реакций и практически полностью подавляло поздние симптомы ринита, возникавшие после воздействия аллергена.

Таким образом, флютиказон пропионат — это новый стероид, в основе которого лежат изменения андростанового, а не Pregnанового стероидного ядра. По сосудосуживающей активности он по крайней мере в два раза превосходит беклометазона дипропионат и будезонид, что позволяет предположить и соответствующие различия выраженности основного действия. Препарат биотрансформируется с образованием неактивных метаболитов и практически не обладает биодоступностью при приеме внутрь. После интраназального применения в плазме почти не определяется. При интраназальном введении флютиказона пропионата в дозах, которые в 10 раз превышали рекомендуемые для терапевтического применения, какие-либо системные эффекты не наблюдались.



# Фликсоназе

водный назальный спрей

## Форма выпуска

Водная суспензия микронизированного флутиказона пропионата для топического применения на слизистую оболочку носа путем распыления. Каждые 100 мг спрея, выделяемых назальным адаптером, содержат 50 микрограммов флутиказона пропионата.

## Показания к применению

Предназначен для профилактики и лечения сезонных аллергических ринитов, сенной лихорадки. Оказывает противовоспалительное действие, но не обнаруживает системных действий при введении интраназально.

## Дозировка и введение

Назначается для интраназального применения. Взрослым и детям старше 12 лет: по 2 дозы в день в каждую половину носа, предпочтительно по утрам. В некоторых случаях, если это необходимо, допустимо 2 дозы 2 раза в день. Максимальная суточная доза не должна превышать 4 дозы в каждую половину носа. У пожилых лиц допустима нормальная взрослая доза. Детям до 12 лет: нет достаточных данных для рекомендации употребления спрея. Однако маловероятно, что коэффициент риска и эффективности у детей сильно превышает таковой у взрослых. Для достижения наибольшей терапевтической эффективности очень важно регулярное употребление препарата. Отсутствие немедленного эффекта объясняет, что максимальное облегчение наблюдается только на 3-4-й день лечения.

## Противопоказания

Гиперчувствительность к каким-либо из компонентов препарата является противопоказанием к применению. При беременности возможен небольшой риск аномалий развития плода, аналогичных наблюдаемым у животных (волчья пасть, замедленное внутриутробное развитие). При назначении матерям, кормящим грудью, требуется взвесить терапевтические преимущества и возможные последствия для матери и ребенка. Инфекции носовых ходов и придаточных пазух носа не являются специфическим противопоказанием к применению препарата. Следует помнить, что в случае нерегулярного использования полная эффективность от приема препарата не будет достигнута. Следует проявлять осторожность при переводе больных со стероидов общего действия на препарат флутиказона пропионат, если есть основание полагать, что у них нарушена функция надпочечников. Несмотря на то, что препарат достаточно эффективен при обострении сезонной аллергии, может потребоваться дополнительная терапия, в особенности при поражении глаз. Сообщалось о чрезвычайно редких случаях перфорации носовой перегородки после использования интраназальных стероидных препаратов, в особенности у пациентов, имеющих в анамнезе хирургические операции в полости носа.

## Побочные эффекты

Сведений о серьезных побочных эффектах нет. Сухость и раздражение носоглотки, неприятный привкус и запах отмечались крайне редко.

## Передозировка

Данных об острой и хронической передозировке при использовании интраназального спрея получено не было. Однако при комбинированном использовании вместе с ингаляционными или системными стероидами следует помнить, что длительно применяемые высокие дозы кортикостероидов могут подавлять гипоталамо-гипофизарно-адреналовую активность.

## Фармацевтические предосторожности

Хорошо встряхнуть перед использованием. Хранить при температуре не ниже 30°C.

Фликсоназе - торговая марка.

**Glaxo Export Ltd**

Представительство в Москве:

Россия, 109017, Москва, Кадашевская наб., 6/1, подъезд 5, этаж 6. Тел.: (095) 230-23-14, 238-85-97. Факс: (095) 238-39-35.

Представительство в Санкт-Петербурге:

Россия, 199053, Санкт-Петербург, Большой проспект В.О., 9/6. Тел./факс: (812) 119-62-73.

Для того, чтобы определить особенности свободно-радикальных процессов у больных аллергической БА, блокировали тучные клетки кетотифеном. Известно, что кетотифен обладает антианафилактической активностью, связанной со способностью тормозить высвобождение биологически активных веществ, в том числе и хемотаксического фактора [11], способного вызвать возбуждение лейкоцитов и, соответственно, увеличение генерации ими АФК.

Динамика ХЛ показателей ГАФКЛ и КИВ тромбоцитов,  $\text{CO}_2$  и гистамина на ГАФКЛ до и после блокирования тучных клеток кетотифеном у больных БА представлена в табл.1. До начала лечения у всех больных БА независимо от последующей эффективности кетотифена по сравнению со здоровыми донорами отмечено увеличение ХЛ показателей ГАФКЛ (ПИХЛб и ПИХЛс) и снижение ингибирующего влияния тромбоцитов,  $\text{CO}_2$  и гистамина на ГАФКЛ. Это подтверждает патогенетическую роль свободнорадикальных кислородных процессов в развитии БА и включение в ее патогенез тромбоцитов,  $\text{CO}_2$  и гистамина через снижение их свободнорадикально-ингибирующего влияния [14]. Однако после распределения больных БА в зависимости от терапевтической эффективности кетотифена на 1-ю группу (с высокой эффективностью) и 2-ю группу (с низкой эффективностью) оказалось, что у больных 2-й группы до начала лечения показатели ПИХЛб и ПИХЛс были более высокие по сравнению с больными 1-й группы (соответственно в 1,13 и 2,36 раза;  $p > 0,05$  и  $p < 0,001$ ). Одновременно у этих же больных по сравнению с больными 1-й группы был снижен КИВ тромбоцитов на ГАФКЛ (в 1,43 раза;  $p < 0,05$ ), КИВ  $\text{CO}_2$  на ГАФКЛ (ПИХЛб в 1,30 раза;  $p < 0,05$ ; ПИХЛс в 1,32 раза,  $p < 0,05$ ) и КИВ гистамина на ГАФКЛ (ПИХЛб в 1,24 раза,  $p > 0,05$ ). Таким образом, у больных 2-й группы выявлено более выраженное увеличение свободнорадикальных кислородных процессов на фоне большего снижения свободнорадикально-ингибирующего влияния тромбоцитов,  $\text{CO}_2$  и гистамина. В процессе лечения кетотифеном у больных 1-й и 2-й групп происходили разнонаправленные изменения ГАФКЛ и факторов, влияющих на нее. У больных 1-й группы снижались как ПИХЛб (в 1,09 раза,  $p > 0,05$ ), так и ПИХЛс (в 1,44 раза,  $p > 0,05$ ) и увеличивался КИВ тромбоцитов на ГАФКЛ (в 1,31 раза,  $p < 0,05$ ), КИВ  $\text{CO}_2$  на ГАФКЛ (ПИХЛб в 1,21 раза,  $p < 0,05$ ; ПИХЛс в 1,07 раза,  $p > 0,05$ ), КИВ гистамина на ГАФКЛ (ПИХЛб в 1,43 раза,  $p < 0,05$ ; ПИХЛс в 1,06 раза,  $p > 0,05$ ). Таким образом, у больных 1-й группы кетотифен вызывал снижение обоих ХЛ-показателей ГАФКЛ и увеличение ингибирующего влияния тромбоцитов,  $\text{CO}_2$  и гистамина на ГАФКЛ, приближающегося к норме, однако не достигающего ее. У больных 2-й группы в отличие от больных 1-й группы после лечения кетотифеном по сравнению с периодом до лечения увеличивались как ПИХЛб (в 3,33 раза,  $p < 0,001$ ), так и ПИХЛс (в 2,26 раза,  $p < 0,001$ ) и в несколько меньшей степени снижались КИВ тромбоцитов на ГАФКЛ (в 1,15 раза,  $p > 0,05$ ), КИВ  $\text{CO}_2$  на ГАФКЛ (ПИХЛб в 1,20 раза,  $p < 0,05$ ; ПИХЛс в 1,34 раза,  $p < 0,05$ ) и КИВ

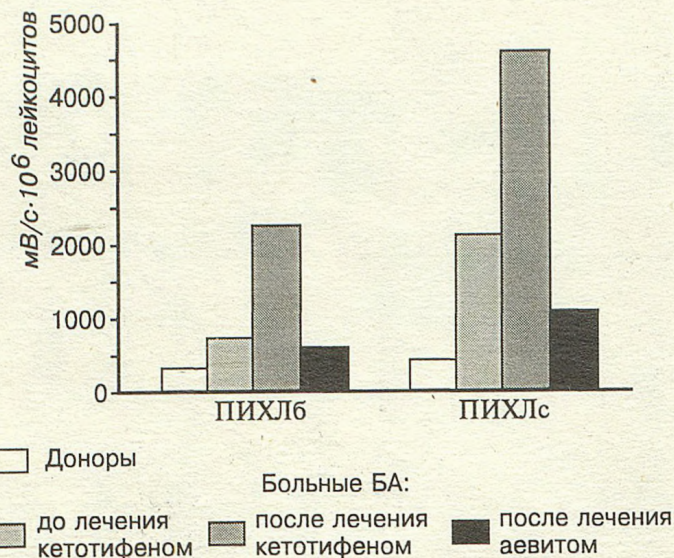


Рис. Влияние аевита на хемилюминесцентные показатели генерации активных форм кислорода лейкоцитами у больных бронхиальной астмой с низкой эффективностью кетотифена.

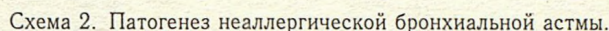
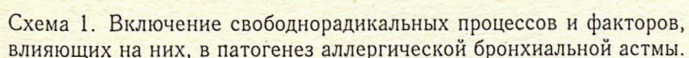
гистамина на ГАФКЛ (ПИХЛб в 1,08 раза,  $p > 0,05$ ; ПИХЛс в 1,16 раза,  $p > 0,05$ ). Таким образом, у больных с низкой терапевтической эффективностью кетотифена после лечения происходило дальнейшее увеличение обоих ХЛ-показателей ГАФКЛ и снижение ингибирующего влияния тромбоцитов,  $\text{CO}_2$  и гистамина на ГАФКЛ. В конце лечения у больных 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы ПИХЛб был увеличен в 4,07 раза ( $p < 0,001$ ), ПИХЛс — в 7,64 раза ( $p < 0,001$ ), КИВ тромбоцитов на ГАФКЛ меньший в 2,15 раза ( $p < 0,001$ ), КИВ  $\text{CO}_2$  на ГАФКЛ по ПИХЛб — в 1,89 раза ( $p < 0,001$ ), по ПИХЛс — в 1,88 раза ( $p < 0,001$ ), КИВ гистамина на ГАФКЛ по ПИХЛб — в 1,91 раза ( $p < 0,05$ ), по ПИХЛс — в 1,17 раза ( $p > 0,05$ ). Пяти больным 2-й группы дополнительно был назначен аевит, после лечения которым по сравнению с периодом после лечения кетотифеном улучшилась клиническая картина и снизились оба ХЛ-показателя ГАФКЛ: ПИХЛб — до  $505,5 \pm 33,5$  мВ/сек· $10^6$  лейкоцитов (в 4,39 раза,  $p < 0,001$ ), ПИХЛс — до  $1144,0 \pm 131,2$  мВ/сек· $10^6$  лейкоцитов (в 4,00 раза,  $p < 0,001$ ). Таким образом, у больных БА, у которых на фоне лечения кетотифеном увеличивались свободнорадикальные кислородные процессы, антиоксидант (аевит) вызывал их снижение (рисунок).

Для того чтобы выявить аналогичную группу среди больных неаллергической БА нами проведено сравнительное исследование ХЛ-показателей ГАФКЛ у двух групп больных с нормальным IgE (табл.2): 1-я группа с нормальным ингибирующим влиянием тромбоцитов,  $\text{CO}_2$  и гистамина на ГАФКЛ и 2-я группа со сниженным ингибирующим влиянием тромбоцитов,  $\text{CO}_2$  и гистамина на ГАФКЛ. Для сравнения аналогичное исследование было проведено и у больных с повышенным IgE. Выявлено, что у больных с нормальным IgE и сниженным ингибирующим влиянием тромбоцитов,  $\text{CO}_2$  и гистамина на ГАФКЛ по сравнению с аналогичным больным с нормальным ингибирующим

Хемилюминесцентные показатели ГАФКЛ (ПИХЛб и ПИХЛс) у больных бронхиальной астмой с нормальным и повышенным уровнем IgE в сыворотке

П р и м е ч а н и я. В числителе — показатели больных с нормальным КИВ на ГАФКЛ тромбоцитов, СО<sub>2</sub> и гистамина; в знаменателе — показатели больных со сниженным КИВ на ГАФКЛ тромбоцитов, СО<sub>2</sub> и гистамина.  
\* —  $p < 0,05$  по сравнению с донорами; \*\* —  $p < 0,05$  между показателями в числителе и знаменателе; \*\*\* —  $p < 0,05$  между соответствующими показателями исследуемых групп БА.

Таким образом, у большинства больных аллергической БА кетотифен, наряду с клиническим эффектом, снижал свободнорадикальные кислородные процессы, что согласуется с литературными данными [13]. Одна-



Аналогичные результаты были получены и у больных неаллергической БА, у которых, по-видимому (схема 2), происходит первичное изменение реактивности фагоцитов (снижение ингибирующего влияния тромбоцитов,  $\text{CO}_2$  и гистамина), что вызывает усиление (“взрыв”) свободнорадикальных процессов. АФК, повреждая органишьень, вызывают воспаление в бронхах и приступы удушья. Кроме того, увеличение АФК приводит к выбросу тучными клетками гистамина, а через усиление перекисного окисления липидов — к повышенному образованию лейкотриенов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о существенном месте свободнорадикальных процессов в патогенезе как аллергической, так и неаллергической БА. По-видимому, у некоторых больных свободнорадикальный компонент может быть основным в развитии БА. В связи с этим следует отметить возможность существования свободнорадикального клинко-патогенетического варианта БА.

1. **Болевич С.** Свободнорадикальные кислородные и липидные процессы и возможность их коррекции у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1991.
2. **Болевич С.** Свободнорадикальные кислородные и липидные процессы и возможность их коррекции у больных бронхиальной астмой // Свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов при заболеваниях внутренних органов.— М., 1993.— С.62—66.

3. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами у больных бронхиальной астмой // Пульмонология.— 1991.— № 1.— С.39—42.
4. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами крови, перекисное окисление липидов и антиперекисная защита у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1992.— № 3.— С.54—57.
5. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. Влияние повышенной концентрации CO<sub>2</sub> ин витро и гиперкапнии на генерацию активных форм кислорода лейкоцитами крови у больных бронхиальной астмой // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Сборник резюме.— М., 1994.— № 35.
6. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. О влиянии тромбоцитов на генерацию активных форм кислорода лейкоцитами крови у больных бронхиальной астмой // Свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов при заболеваниях внутренних органов.— М., 1993.— С.67—71.
7. Коган А.Х., Лосев Н.И., Цыпин А.Б. и др. Генерация активных микробицидных форм кислорода лейкоцитами через сосудистое русло легких // Бюл. exper. биол.— 1989.— № 6.— С.688—690.
8. Коган А.Х., Цыпин А.Б., Мануйлов Б.М. О роли легких в регуляции генерации активных форм кислорода лейкоцитами в норме и патологии // Пат. физиол.— 1991.— № 1.— С.46—50.
9. Международный консенсус по проблемам диагностики и лечения астмы: Резюме докладов.— СПб., 1992.
10. Стремоухов А.А. Хемилюминесцентное исследование особенностей гистаминреактограммы лейкоцитов при бронхиальной астме в зависимости от тяжести обострения // Свободно-радикальные процессы и перекисное окисление липидов при заболеваниях внутренних органов.— М., 1993.— С.72—77.
11. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма.— Л., 1988.
12. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М., 1985.
13. Godard P., Damon M., Cluzel M. et al. Oxygen free radicals and bronchial asthma // Allerg. Immunol.— 1987.— Vol.19, № 8.— Suppl.— P.15—18.
14. Kogan A. Kh., Bolevich S., Daniliak I.G. et al. The chemiluminescence examination of free radical component of bronchial asthma // Clinical Chemiluminescence: Abstract book.— Berlin, 1994.— P.P—019.
15. Mannaioni P.F., Palmerani B., Pistolly A. et al. Histamine release by platelet aggregation // Agents and Actions.— 1990.— Vol.30.— P.44—48.
16. Meltzer S., Goldberg B., Lad P. et al. Superoxide generation and its modulation by adenosine in the neutrophils of subjects with asthma // J. Allergy.— 1989.— Vol.83.— P.960—966.
17. Sustiel A.M., Joseph B., Rocklin R.E. et al. Asthmatic patients have neutrophils that exhibit diminished responsiveness to the adenosine // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.140.— P.1556—1561.
18. Wasserman S.I. The lung mast cell: its physiology and potential relevance to defense of the lung // Environ. Hlth Persp.— 1980.— Vol.35.— P.153—164.

Поступила 07.11.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.248-07/08

*Н.А.Дидковский, Ю.А.Владимиров, Н.В.Решетова, В.К.Трескунов,  
И.К.Малашенкова, В.А.Путвинский, В.С.Малинин*

## ЛЮМИНОЛЗАВИСИМАЯ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И КОНТРОЛЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АСПИРИНОВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ физико-химической медицины МЗ РФ,  
кафедра биофизики РГМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

### LUMINOL DEPENDENT CHEMILUMINESCENCE IN DIAGNOSTICS AND CONTROL OF ASPIRINIC BRONCHIAL ASTHMA TREATMENT EFFECTIVITY

*N.A.Didkovsky, Y.A.Vladimirov, N.V.Reshetova, V.K.Treskunov, I.K.Malashenkova, V.A.Putvinsky, V.S.Malinin*

#### S u m m a r y

The intensity of stimulated with non-specific activators luminol dependent blood hemiluminescence (ChL) was estimated with the presence of non-steroid antiinflammatory drugs (NAID) analgin and aspisol in 52 patients with aspirinic bronchial asthma. The control group contained 10 persons without pathology evidence and 11 patients with atopic bronchial asthma. The ChL coefficient was  $0.59 \pm 0.01$  in patients with clinical signs of intolerance to NAID during the peroral analgin test and was  $1.33 \pm 0.02$  in the control group. The positive clinical desensitisation effect was accompanied with the ChL coefficient increase. Thus, blood predincubation with NAID in patients with aspirinic bronchial asthma decreases the stimulated ChL intensity. The ChL test with NAID can be used to control the desensitisation effectivity.

#### Р е з ю м е

Исследовали интенсивность стимулированной неспецифическими активаторами люминол-зависимой хемилюминесценции (ХЛ) цельной крови 52 больных аспириновой бронхиальной астмой в