

В.А.Юхимец, Л.С.Когосова

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИПИНА У БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Украинский НИИ фтизиатрии и пульмонологии им. акад. Ф.Г.Яновского

CLINICAL IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF LIPIN USE IN PATIENTS WITH NONSPECIFIC LUNG DISEASE

V. Yukhimetz, L. Kogosova

Summary

87 patients with nonspecific lung disease (NLD) complicated with respiratory distress syndrome were medicated with complex treatment in combination with Lipin (the compound of phospholipids). All patients were investigated by routine clinical, complex functional and immunological tests including ventilatory and oxygen-transport function of the lung, acid-base balance and blood gases, T- and B-systems of lymphocytes, T-cell subpopulation content, the level of autoimmune processes and nonspecific resistance. It was found that Lipin had positive influence on alveolar ventilation, improved oxygen perfusion through the airohematological membrane, decreased arterial hypoxemia, economized ventilatory function. The mechanism of the action is based on the surfactant system normalizing in lungs which had been disturbed by pulmonary disorders. Lipin had the normalizing influence on immune status owing to the oxygen regimen improvement. This influence was strongly pronounced on peripheral phagocytes and T-lymphocytes. Moreover, the positive dynamics has been obtained rather quickly.

Резюме

Проводилось комплексное лечение в комбинации с Липином (суспензия липосом) 87 пациентов с неспецифическими заболеваниями легких (НЗЛ), осложненных респираторным дистресс-синдромом. Все пациенты обследовались по рутинной клинической, комплексной функциональной и иммунологической методикам: вентиляционная и газообменная функции легких, кислотно-щелочное равновесие и концентрация газов крови, лимфоциты Т- и В- систем, субпопуляции Т-клеток, уровень аутоиммунных процессов и неспецифическое сопротивление. Установлено, что Липин имеет положительный эффект на альвеолярную вентиляцию, улучшает перфузию кислорода через легочную мембрану, снижает артериальную гипоксемию, повышает эффективность вентиляции. Механизм действия препарата основан на нормализации сурфактантной системы легкого, которая повреждается при легочных заболеваниях. Липин имеет нормализующее воздействие на иммунный статус через улучшение кислородного обмена. Это влияние сильно отражается на периферических фагоцитах и Т-лимфоцитах. Более того, положительная иммунная динамика наступает достаточно быстро.

В последние годы группой ученых ряда институтов Академии наук и Министерства здравоохранения Украины разработан новый патогенетический препарат на основе природных фосфолипидов, получивший название «Липин». Экспериментальными исследованиями доказано [1,2], что Липин улучшает легочную и альвеолярную вентиляцию, ускоряет скорость диффузии кислорода через биологические мембраны, уменьшает артериальную гипоксемию и лактат-ацидоз при различных видах дыхательной недостаточности. В основе фармакологической эффективности препарата лежит его нормализующее влияние на состояние сурфактантной системы легких [3,4]. Клинические исследования подтвердили экспериментальные данные [5]. В данной работе отражены результаты проведенного в Украинском НИИ фтизиатрии и пульмонологии им. акад. Ф.Г.Яновского клинического изучения Липина, который в настоящее время разрешен к применению в медицинской практике на территории Украины и выпускается предприятием «Биолек» (г.Харьков).

Под нашим наблюдением находилось 87 больных различными заболеваниями органов дыхания (абсцессы

и нагноившиеся кисты легкого — 17, бронхоэктазы — 7, хронический обструктивный бронхит — 40, бронхиальная астма — 3, острая затяжная пневмония — 3, прочие заболевания — 17), осложненными синдромом дыхательной недостаточности I—III ст. тяжести. Всем пациентам был проведен курс ингаляций Липина. Разовая доза препарата составила 10—15 мг/кг массы тела, курс лечения состоял из 5—7 ингаляций, проводившихся ежедневно. Для ингаляций использованы ультразвуковые ингаляторы «TUR USI-50» и «Вулкан-01».

Помимо общеклинических, нами использованы следующие диагностические методы: исследование вентиляционной функции легких (ВФЛ) на автоматических анализаторах «Pneumoscreen-11» и «Pulma-01», кислородтранспортной функции легких (КТФЛ) на модифицированном газоанализаторе «Spirolyt-11», кислотно-основного равновесия (КОР) и газового состава артериальной крови на автоматическом анализаторе «AVL-945» и анализаторе «OP-215». Весь комплекс исследований проводили дважды, до и после курса ингаляций Липина. У 38 больных исследования проводили также и через 1 час после

первой ингаляции препарата. У 20 больных до и после курса ингаляций Липина (интервал между исследованиями 7—12 суток) исследован комплекс иммунологических показателей, позволяющий оценить состояние Т- и В-систем лимфоцитов, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов, уровень естественной резистентности организма, фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, интенсивность аутоиммунных процессов. В качестве контроля иммунологические исследования проведены у 20 больных, репрезентативных по характеру и тяжести заболеваний и осложнений основной группе, лечение которым проводилось традиционными методами, а также у 20 здоровых лиц—доноров крови.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием показателей асимметрии, эксцесса и *t*-критерия Стьюдента с помощью пакета программ «Starc» на ЭВМ «IBM PC/AT-286».

Исходное состояние больных в условиях относительного покоя характеризовалось вентиляционной недостаточностью по смешанному типу, умеренной артериальной гипоксемией и отсутствием заметных сдвигов КОР. Насыщение артериальной крови кислородом (SaO_2) было сниженным. Нарушения КТФЛ заключались в умеренной гипервентиляции, возрастании минутного потребления кислорода (VO_2), умеренном снижении соотношения альвеолярной (V_A) и минутной (V_E) вентиляции и повышении альвеолоартериального градиента кислорода, что свидетельствовало о наличии у больных не только вентиляционного, но и диффузионно-перфузионного компонента дыхательной недостаточности. Субъективно больные предъявляли, наряду с другими, жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке.

Функциональная реакция легких на 5-минутную велоэргометрическую нагрузку, равную 25% субмаксимальной величины, выражалась в незначительном росте парциального давления кислорода (PaO_2) и снижении парциального давления углекислого газа (PaCO_2) в артериальной крови, повышении SaO_2 и резком сдвиге КОР в кислую сторону с уменьшением содержания буферных оснований в крови на $4,34 \pm 0,83$ ммоль/л. Последнее говорило о росте кислородной задолженности несмотря на увеличение PaO_2 . Кислородтранспортная функция легких реагировала более чем трехкратным повышением V_E и VO_2 при пропорциональном возрастании дыхательного объема (V_T) и частоты дыхания (*f*), повышении коэффициента использования кислорода (КИО_2) и кислородного эффекта дыхательного цикла, что говорило о некотором увеличении экономичности работы аппарата внешнего дыхания. Улучшения эффективности альвеолярной вентиляции не было.

Таким образом, уменьшение артериальной гипоксемии на фоне гипервентиляции, улучшение диффузии кислорода через азрогематический барьер в ответ на физическую нагрузку свидетельствовали о наличии резервов внешнего дыхания у обследованных больных, однако развившийся метаболический ацидоз показал их неполное соответствие возросшим в условиях нагрузки потребностям организма.

После однократной ингаляции Липина у больных наблюдали статистически достоверное повышение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и улучшение

скоростных показателей выдоха (МОС_{25} , МОС_{50} , $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$) в среднем на 21—33%. Это совпадало с субъективной оценкой состояния больных, которые отмечали уменьшение одышки после ингаляции. Газовый состав и КОР артериальной крови в покое не претерпели существенных изменений, однако отмечена тенденция к увеличению PaO_2 и уменьшению гиперкапнии. Анализ динамики газового состава и КОР в ответ на велоэргометрическую нагрузку показал близкое к достоверному уменьшение сдвига КОР в кислую сторону при более выраженном росте SaO_2 . Под влиянием однократной ингаляции Липина благоприятно изменялось соотношение V_A/V_E , достигшее практически нормального значения, была заметна тенденция к уменьшению V_T и *f*, увеличению экономичности работы аппарата внешнего дыхания. На высоте велоэргометрической нагрузки под влиянием Липина происходило достоверное снижение V_E (в среднем на 9%), выделения углекислого газа (в среднем на 8,5%), увеличение КИО_2 (в среднем на 6,6%), снижение *f* (в среднем на 9,2%). Это можно расценить как тенденцию к более благоприятному кислородному режиму организма.

Курсовые ингаляции Липина привели к существенному улучшению состояния большинства больных. Положительная динамика ВФЛ заключалась в достоверном росте ЖЕЛ ($123,6 \pm 5,7\%$ от исходного уровня), ОФВ_1 ($129,6 \pm 10,6\%$), ПОС ($125,5 \pm 9,5\%$), МОС_{25} — МОС_{75} . Данные исследования КТФЛ свидетельствовали о достоверном улучшении альвеолярной вентиляции, увеличении экономичности работы аппарата внешнего дыхания за счет улучшения диффузионной способности легких. Это закономерно приводило к уменьшению у больных артериальной гипоксемии (рост PaO_2 с $72,3 \pm 2,0$ до $78,1 \pm 2,0$ Торр, $p < 0,05$; SaO_2 — с $94,2 \pm 0,48$ до $95,4 \pm 0,38\%$, $p < 0,05$), при этом у больных с дыхательной недостаточностью II—III ст. положительная динамика была более выраженной (рост PaO_2 в среднем на 12,8% от исходного уровня, SaO_2 — на 3,6%, $p < 0,05$). Клинически большинство больных отмечало после ингаляций Липина уменьшение одышки и облегчение отхождения мокроты.

Положительные клинические результаты отмечены у 81 из 87 больных, получавших препарат (93,1%). Безуспешным оказалось лечение у больных системной красной волчанкой с диссеминированным поражением легких (2) и легочной формой саркоидоза (2), осложненных дыхательной недостаточностью III ст. По-видимому, применение препарата у больных с заболеваниями, приводящими к массивному замещению нормальной легочной паренхимы фиброзной тканью, нецелесообразно, так как процесс газообмена в фиброзно измененных участках необратимо нарушен вплоть до его полного прекращения, а оставшиеся неповрежденными функционируют с предельной нагрузкой и стимулирование их уже не может привести к положительному результату.

При иммунологическом обследовании было установлено, что при поступлении в клинику у больных основной (1-я) и контрольной (2-я) групп отмечен клеточный иммунодефицит, проявляющийся достоверным падением числа Т-клеток (1-я группа — $25,1 \pm 2,04\%$; 2-я — $25,2 \pm 1,4\%$; норма — $41,3 \pm 2,1\%$, $p < 0,01$), нарушением их субпопуляционного состава,

Т-система лимфоцитов у больных в процессе лечения

Изучаемые показатели ($M \pm m$)	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Е-РОК, %	25,1 $\pm$ 2,04*	36,1 $\pm$ 3,03**	25,2 $\pm$ 1,4*	28,9 $\pm$ 2,3*
Е _а -РОК, %	13,5 $\pm$ 1,44*	28,8 $\pm$ 2,89**	12,9 $\pm$ 2,0*	17,3 $\pm$ 2,9*
Е _{тс} -РОК, %	10,3 $\pm$ 1,5*	7,0 $\pm$ 0,61**	9,4 $\pm$ 1,1*	8,1 $\pm$ 0,9*
Е _{тфр} -РОК, %	17,5 $\pm$ 1,68	24,5 $\pm$ 1,83**	18,6 $\pm$ 1,02	18,3 $\pm$ 1,05
Е _{тфч} -РОК, %	6,6 $\pm$ 0,60*	12,0 $\pm$ 0,51**	6,2 $\pm$ 0,71*	6,7 $\pm$ 0,33*
Е _{тфр} /Е _{тфч}	2,8 $\pm$ 0,01*	2,0 $\pm$ 0,2**	3,0 $\pm$ 0,02*	2,7 $\pm$ 0,09*
РБТЛ с ЛМ, %	60,2 $\pm$ 3,5*	66,2 $\pm$ 2,5	61,2 $\pm$ 2,8*	60,9 $\pm$ 4,5*
% снижения РБТЛ + ЛМ + ГК	18,6 $\pm$ 1,8*	34,0 $\pm$ 1,3**	21,4 $\pm$ 2,4*	22,0 $\pm$ 1,8*
РБТЛ на КопА, %	13,4 $\pm$ 2,2	18,0 $\pm$ 2,0	11,5 $\pm$ 1,8	13,0 $\pm$ 2,0
ИМЛ с ЛМ, (индекс)	0,76 $\pm$ 0,05*	0,45 $\pm$ 0,03**	0,74 $\pm$ 0,03*	0,66 $\pm$ 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 одна звездочка — достоверное различие со здоровыми лицами, две звездочки — достоверное различие до и после лечения.

что проявлялось резким повышением иммунорегуляторного индекса — соотношения $E_{тфр}$ —РОК к $E_{тфч}$ —РОК (1-я группа — $2,8 \pm 0,01$; 2-я — $3,0 \pm 0,02$; норма — $1,7 \pm 0,1$, $p < 0,01$), снижением функциональных свойств указанных клеток (РБТЛ с лимфоцитарным митогеном — ЛМ — $60,2 \pm 3,50\%$ в 1-й группе и $61,2 \pm 2,8\%$ — во 2-й; норма — $76,0 \pm 2,5\%$, $p < 0,01$) и тенденцией к падению РБТЛ на КопА (1-я группа — $13,4 \pm 2,2\%$; 2-я — $11,5 \pm 1,8\%$; норма — $15,9 \pm 3,2\%$), угнетением ИМЛ с ЛМ (1-я группа — $0,76 \pm 0,05$; 2-я — $0,74 \pm 0,03$; норма — $0,4 \pm 0,004$ усл.ед., $p < 0,001$), резким угнетением чувствительности лимфоцитов к кортикостероидам (в 1-й группе РБТЛ+ЛМ+преднизолон — $18,6 \pm 1,8\%$; во 2-й — $21,4 \pm 2,4\%$; норма — $68,1 \pm 5,0\%$, $p < 0,001$). Количество В-лимфоцитов у обследованных больных не отличалось от нормы, однако функциональная активность их была нарушена, что проявлялось в достоверном уменьшении содержания нормальных антител (1-я группа — $1,5 \pm 0,18$ усл.ед; 2-я группа — $2,0 \pm 0,2$; норма — $3,0 \pm 0,3$; $p < 0,01$), повышением уровня сывороточных

иммуноглобулинов G, M и A. У больных сравниваемых групп наблюдались выраженные аутоиммунные реакции: содержание противолечных комплемент-связывающих антител составляло в 1-й группе — $11,1 \pm 3,02$ усл.ед., во 2-й — $12,0 \pm 1,7$ усл.ед. (норма — $4,3 \pm 0,6$ усл.ед., $p < 0,05$), а уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — соответственно $240,5 \pm 29,6$ ед. и $224,3 \pm 12,5$ ед. оптической плотности (норма — $96,1 \pm 12,4$ ед., $p < 0,001$). У больных обеих групп отмечено падение комплементарной активности сыворотки крови, повышенное содержание С-реактивного протеина (СРП).

Значительные изменения наблюдались у больных и со стороны фагоцитирующих клеток периферической крови — нейтрофильных гранулоцитов (НГ), изучаемых при помощи показателей, отражающих их поглотительную способность (ПФ и ФЧ) и кислородзависимый метаболизм (НСТ—тест). Так, при поступлении в клинику у пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалось достоверное падение поглотительных свойств НГ (ПФ составлял: в 1-й группе — $28,2 \pm 1,43\%$; во 2-й —

Таблица 2

В-система лимфоцитов и выраженность аутоиммунных реакций у больных в процессе лечения

Изучаемые показатели ($M \pm m$)	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЕАС-РОК, %	14,4 $\pm$ 1,23	18,0 $\pm$ 1,08	15,0 $\pm$ 1,7	14,9 $\pm$ 2,1*
IgM, г/л	1,54 $\pm$ 0,11*	1,60 $\pm$ 0,12*	1,48 $\pm$ 0,09*	1,52 $\pm$ 0,12*
IgG, г/л	15,3 $\pm$ 1,07*	16,9 $\pm$ 1,07*	15,2 $\pm$ 0,90*	16,0 $\pm$ 1,11*
IgA, г/л	2,76 $\pm$ 0,20	2,67 $\pm$ 0,16	2,57 $\pm$ 0,19	2,62 $\pm$ 0,20
ГА, усл. ед.	1,5 $\pm$ 0,18	3,1 $\pm$ 0,40**	2,0 $\pm$ 0,19*	2,3 $\pm$ 0,41
ЦИК, ед. опт. плотности	240,5 $\pm$ 29,6*	225,1 $\pm$ 19,6*	224,3 $\pm$ 12,5*	238,9 $\pm$ 21,4*
РПК, усл. ед.	11,1 $\pm$ 3,02*	8,9 $\pm$ 1,87*	12,0 $\pm$ 1,70*	10,3 $\pm$ 2,20*
СРП, усл. ед.	1,20 $\pm$ 0,3	0,20 $\pm$ 0,03**	1,3 $\pm$ 0,2	0,90 $\pm$ 0,2
Титр комплемента, усл. ед.	0,24 $\pm$ 0,03*	0,08 $\pm$ 0,01**	0,12 $\pm$ 0,07	0,08 $\pm$ 0,01

Функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных в процессе лечения

Изучаемые показатели ($M \pm m$)	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ПФ, %	$28,2 \pm 1,43^*$	$47,6 \pm 2,13^{**}$	$38,9 \pm 1,70^*$	$40,1 \pm 2,51^*$
ФЧ, ед.	$12,3 \pm 0,89^*$	$15,4 \pm 0,92^*$	$11,7 \pm 0,99^*$	$12,9 \pm 0,87^*$
НСТ-тест, %	$73,6 \pm 0,80^*$	$40,6 \pm 1,48^{**}$	$68,1 \pm 2,90^*$	$48,6 \pm 1,80^*$

$38,9 \pm 1,7\%$; норма — $60,3 \pm 2,1\%$, $p < 0,001$) и резкое повышение кислородзависимого метаболизма этих клеток (НСТ-тест составил соответственно $73,6 \pm 1,8\%$ и $68,1 \pm 2,9\%$; норма — $30,7 \pm 1,9\%$, $p < 0,001$), что свидетельствовало о высокой стимуляции НГ антигенами, обусловившей изменение метаболического профиля клеток, и угнетении их функциональных свойств.

Как видно из табл.1—3, исходное состояние системного иммунитета у больных изучаемых групп было вполне сопоставимо.

Как уже упоминалось, иммунологические исследования были проведены у 20 больных, получавших Липин (1-я группа) и у 20 пациентов контрольной группы (2-я группа), у которых этот препарат не применялся. В остальном лечение больных обеих групп было полностью идентичным.

Повторное исследование пациентов 1-й группы показало достоверное повышение числа Т-клеток (с $25,1 \pm 2,04\%$ до $36,1 \pm 3,03\%$), нормализацию их субпопуляционного состава, иммунорегуляторного индекса и ИМЛ с ЛМ, значительное повышение РБТЛ на КопА и чувствительности лимфоцитов к кортикостероидам (с $18,6 \pm 1,8$ до $34,0 \pm 1,3\%$, $p < 0,05$). У лиц 1-й группы число и функциональные свойства В-лимфоцитов достоверно не изменились, однако была выявлена четкая тенденция к падению выраженности аутоиммунных реакций: уровня ЦИК и содержания противолечных антител. В результате проведенного лечения у больных 1-й группы нормализовался титр комплемента и снизилось количество С-реактивного белка. Весьма значительными были под влиянием ингаляций Липина положительные сдвиги со стороны фагоцитирующих клеток периферической крови. Последнее проявлялось достоверным повышением поглотительных свойств НГ и нормализацией НСТ-теста (с $73,6 \pm 1,8\%$ до $40,6 \pm 1,48\%$, $p < 0,01$), что достоверно не отличается от нормы. Как видно из табл.1—3, у больных 2-й группы, не получавших Липин, положительные изменения со стороны иммунокомпетентных и фагоцитирующих клеток были мало выражены.

Ни у одного из больных, получавших Липин, мы не отметили побочные реакции и осложнения, которые можно было бы связать с его применением.

Таким образом, фармакологический препарат Липин является эффективным патогенетическим средством при лечении синдрома дыхательной недостаточности, осложняющего течение различных заболеваний органов дыхания. Препарат оказывает благотворное влияние на вентиляционную функцию легких, в частности на альвеолярную вентиляцию, ускоряет процесс диффузии кислорода через аэрогематический барьер, повышает экономичность работы аппарата внешнего дыхания, что в свою очередь приводит к уменьшению артериальной гипоксемии. Основным механизмом его действия заключается в нормализующем влиянии на состояние легочного сурфактанта, нарушенного протекающими в легких патологическими процессами.

Посредством улучшения кислородного режима организма Липин оказывает нормализующее влияние на иммунный статус организма больных неспецифическими заболеваниями легких. Это действие более выражено в отношении Т-системы лимфоцитов и фагоцитирующих клеток периферической крови, причем положительная динамика иммунологических показателей достигается в сравнительно короткие сроки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брыгинский С.А., Зубаренко А.В., Лишко В.К. и др. Особенности течения гипоксемических состояний при введении липосом // Докл. АН СССР. — 1986. — Т.291, №4. — С.1022—1024.
2. Брыгинский С.А., Зубаренко А.В., Лишко В.К. и др. Применение липосом для коррекции респираторной гипоксии при экспериментальной пневмонии // Бюл. экспер. биол. — 1988. №10. — С.421—423.
3. Ежова О.А. Взаимосвязь между изменениями фосфолипидного состава легких и биомеханикой дыхания при гипоксии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1993.
4. Пожаров В.П., Миняйленко Т.Д., Ежова О.А. и др. Использование экзогенных фосфолипидов в виде липосом для защиты сердца от гипоксических повреждений // Физиология и патофизиология сердца и коронарного кровообращения: Киев. — 1992. — С.131—132.
5. Радионов Б.В., Юхимец В.А. Новые возможности улучшения функционального состояния легких при воспалительных и невоспалительных заболеваниях органов дыхания // Функциональные резервы и адаптация. — Киев, 1990. — С.372—373.

Поступила 07.06.93.