*О. В. Александров, Б. Л. Лурье, В. В. Гноевых, С. П. Григорьев,
Л. Г. Коркина, Е. Ю. Манакова, В. В. Мадаев, Г. А. Ибрагимова*

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ КИСЛОРОДОТЕРАПИИ НА ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИЮ И АНТИРАДИКАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

Кафедра внутренних болезней МБФ, лаборатория патогенеза и экспериментальной
терапии пневмокониозов РГМУ

INFLUENCE OF LONG-TERM OXYGEN THERAPY ON CHEMOLUMINESCENCE AND ANTIRADICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS.

*O. V. Alexandrov, B. L. Lurie, V. V. Gnoevykh, S. P. Grigoriev, L. G. Korkina,
E. Yu. Manakova, V. V. Madaev, G. A. Ibragimova*

Summary

Chemoluminescence of leukocytes and antiradical activity of blood were studied in 21 patients with chronic severe lung insufficiency aged 48 to 78 years who received long-term oxygen therapy during treatment in hospital. The use of 38 % O₂ for long-term therapy (>15 hours per day) provides improvement of the antiradical activity/lipid peroxidation relationship without any toxic effects.

Резюме

Хемилюминесценция лейкоцитов и антирадикальная активность крови изучена у 21 пациента с тяжелой степенью хронической дыхательной недостаточности в возрасте от 48 до 78 лет. Все пациенты получали длительную оксигенотерапию во время пребывания в стационаре. Использование длительной терапии 38 % кислородом (не менее 15 часов в сутки) не только не оказывает цитотоксического действия, но и способствует уменьшению дисбаланса между скоростью образования активных форм кислорода и активностью антиоксидантной защиты.

Применение кислородотерапии в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) и гипоксемией является патогенетически обоснованным и приводит к положительному клиническому эффекту [13]. Однако известно, что кислород обладает цитотоксическими свойствами, и при длительном воздействии относительно больших концентраций (50 %) возможно возникновение ателектазов [14]. Цитотоксическое действие O₂ связано с образованием в результате его метаболизма свободных радикалов и активных форм кислорода (АФК), в том числе: O₂⁻ — супероксидного радикала, OH⁻ — гидроксильного радикала, H₂O₂ — пероксида водорода. Путь одноэлектронного восстановления O₂, приводящий к образованию АФК, в норме составляет 1—2 % [9]. Свободные радикалы являются инициаторами перекисного окисления липидов (ПОЛ), повреждения белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов. Известно, что гипероксия приводит к уменьшению метаболической и вентиляционной функции легких, повреждению тка-

невых структур и системы сурфактанта, а также развитию бронхиальной обструкции [5].

Защиту клеток и межклеточного пространства от свободнорадикального повреждения осуществляет антиоксидантная система, в которую входят вещества ферментной и неферментной природы, способные снижать концентрацию свободных радикалов в организме и тем самым тормозить окислительное поражение биологически важных молекул и структур. Основными ферментами антиоксидантами в клетке являются супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза [6], которые осуществляют превращение супероксидного радикала и пероксида водорода в воду.

Дисбаланс между образованием свободных радикалов и их утилизацией антиоксидантными ферментами является основным патогенетическим механизмом развития многих патологий, особенно заболеваний органов дыхания [8].

В связи с этим представляет интерес исследование системы ферментов свободнорадикаль-

Эффективность БТ у контрольной группы больных

Показатели	Здоровые лица	Больные с ХЛН II ст.		Больные с ХЛН III ст.	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
PaO ₂ , мм рт. ст.	82,5±1,200	65,2±0,92*	65,9±1,240	55,7±1,9*	55,8±2,1
PaCO ₂ , мм рт. ст.	38,6±0,600	39,9±2,40*	35,5±1,900	48,0±2,2*	47,6±2,6
pH	7,40±0,004	7,407±0,01*	7,405±0,01	7,366±0,02*	7,365±0,02
SaO ₂ , %	96,4±0,500	93,0±0,50*	93,0±0,500	86,9±1,6*	86,4±2,2
QS/Qt, %	13,3±0,800	23,0±1,14*	32,2±1,150	35,0±2,93*	35,1±3,08
ΔPACO ₂ /Δt, мм рт. ст./с	3,60±0,60	6,20±0,72*	6,09±0,76	9,90±0,63*	9,60±0,49

Примечание. Звездочкой отмечено достоверное отличие показателей от уровня, характерного для здоровых лиц; изменения показателей под влиянием БТ недостоверны.

ной защиты у больных ХОБ с хронической легочной недостаточностью (ХЛН) II—III ст., в комплексном лечении которых применялся 38 % O₂.

Цель работы — оценить влияние длительной кислородотерапии (ДКТ) на образование свободных радикалов и антирадикальную систему (СОД, каталаза) у больных ХОБ с ХЛН II—III ст.

С этой целью обследован 21 больной в возрасте 48—76 лет с ХОБ вне обострения, вторичной эмфиземой легких, пневмосклерозом, ХЛН II и III ст. у 11 и 10 больных соответственно. При этом признаки легочного сердца имелись у 6 пациентов, причем у 2 — в фазе декомпенсации. Больные были разделены на две группы: основную (13 пациентов) и контрольную (8 больных). Все больные в течение месяца получали общепринятое лечение (антибиотики, бронхолитики, отхаркивающие препараты, дезагреганты, физиотерапию). Больные основной группы кроме того получали 38 % O₂ по 15 часов в сутки в течение 30 дней. Подачу O₂ осуществляли от отечественной мембранной газоразделительной установки МВК 0,0125 М завода «Криогенмаш» через лицевые маски со скоростью газового потока 4—6 л/мин.

Газовый состав артериальной крови и кислотно-основное состояние (КОС) изучали на аппарате «Radelkis» (Венгрия) микрометодом Аструпа. Капнографическое исследование проводили на аппарате «Godart» (Нидерланды). Генерацию

лейкоцитами свободных радикалов исследовали при помощи хемиллюминесцентного метода на аппарате ЛКВ-1251 (Швеция). Активность каталазы цельной крови определяли титрованием [5], активность СОД эритроцитов — спектрофотометрически [19]. Уровень ХЛ и активность СОД, каталазы определяли до и после лечения как в основной, так и контрольной группе больных.

Под влиянием проводимой терапии в обеих группах больных уменьшились одышка, цианоз, количество сухих хрипов над легкими, активность воспалительного процесса в бронхиальном дереве, тахикардия. Однако у больных основной группы отмечена более выраженная регрессия одышки и цианоза.

Результаты исследования газового состава крови и КОС представлены в табл. 1 и 2. У больных, получавших кислородотерапию, отмечено достоверное улучшение газового состава крови в виде прироста парциального напряжения кислорода (PaO₂), насыщения артериальной крови кислородом (SaO₂) с одновременным уменьшением легочного физиологического шунта (Qs/Ot) и неравномерности вентиляционно-перфузионного соотношения, что свидетельствует о более высокой эффективности ДКТ по сравнению с базисной терапией (БТ), которая не улучшила вышеназванные показатели.

Результаты исследования свободнорадикальных процессов и антиоксидантных ферментов представлены в табл. 3. У большинства больных

Таблица 2

Эффективность ДКТ у больных основной группы

Показатели	Здоровые лица	Больные с ХЛН II ст.		Больные с ХЛН III ст.	
		исходно	после лечения ДКТ	исходно	после лечения ДКТ
PaO ₂ , мм рт. ст.	83,5±1,200	62,7±0,80	68,9±0,700*	53,1±1,200	60,30±1,400*
PaCO ₂ , мм рт. ст.	38,6±0,600	39,0±0,90	39,30±0,700	48,3±1,900	42,70±1,500*
pH	7,40±0,004	7,404±0,006	7,401±0,007	7,379±0,012	7,378±0,0072
SaO ₂ , %	96,4±0,500	91,90±0,350	93,80±0,230*	85,40±1,200	89,90±0,910*
Qs/Qt, %	13,3±0,800	25,00±0,780	20,30±0,590*	36,70±1,930	28,50±1,560*
ΔPACO ₂ /Δt, мм рт. ст./с	3,60±0,60	7,20±0,50	6,0±0,40*	10,6±0,80	7,96±0,48*

Примечание. Звездочкой отмечена достоверная динамика показателей.

Динамика свободнорадикальной и антирадикальной активности под влиянием БТ и ДКТ

Показатели	Здоровые	Больные ХОБ			
		до БТ	после БТ	до ДКТ	после ДКТ
ХЛ, mv	18,0±3,3	36,4±4,9	37,7±2,90	40,6±8,10	35,3±7,00*
СОД, Е/мг Нв	4,30±0,50	3,21±0,13	3,39±0,13	3,37±0,12	4,02±0,12*
Каталаза, каталазное число	17,0±1,50	15,4±0,96	16,7±0,88*	14,7±0,69	17,0±0,62*

Примечание. Звездочкой отмечена достоверная динамика показателей.

исходно отмечено увеличение интенсивности ХЛ в среднем на 100 %, что свидетельствует о повышенном уровне образования свободных радикалов. Оказалось, что ни ДКТ, ни общепринятое лечение не оказали существенного влияния на хемилюминесценцию. Следует, однако, отметить, что под воздействием ДКТ произошло некоторое снижение ХЛ к концу лечения в среднем на 14 % ($p > 0,05$).

У обследованных нами больных в 68 % случаев выявлено снижение активности СОД в среднем на 26 %, активность каталазы снижена в меньшей степени у 30 % больных. Необходимо отметить отрицательную корреляцию между уровнем антиоксидантной защиты и степенью выраженности бронхообструктивного процесса. У больных с ХЛН II ст. антиоксидантная активность была в среднем на 10—15 % выше, чем у больных с ХЛН III ст. Исходно угнетенная активность каталазы под влиянием лечения повысилась в контрольной группе в среднем на 8,8 %, а под влиянием ДКТ на 15,7 % ($p < 0,05$) без статистически достоверного различия между группами ($p > 0,05$). Преимущество ДКТ перед БТ выразилось в усилении исходно угнетенной СОД в среднем на 19 % ($p < 0,01$) при отсутствии положительной динамики СОД в контрольной группе (прирост на 5,6 %).

Известно, что в нормально функционирующем организме существует определенный баланс между продукцией свободных радикалов и степенью их утилизации, который изменяется при старении, воздействии ряда факторов окружающей среды. Однако при развитии патологического процесса этот баланс существенно нарушается. Так, мы выявили у больных ХОБ с ХЛН II—III ст. нарушение этого соотношения, вызванное увеличением образования свободных радикалов клетками крови и уменьшением активности основных антиоксидантов, что соответствует литературным данным, полученным для других патологий легких. Так, по данным В. Г. Аматыни и др. [1], дисбаланс, вызванный увеличением образования свободных радикалов и врожденной или приобретенной недостаточностью функции антиоксидантной системы, способствует развитию бронхолегочных заболеваний. Увеличение образования свободных радикалов у больных с бронхолегочными заболеваниями может быть

вызвано различными причинами. Показано существование врожденных нарушений липид-белкового матрикса клеточных мембран у детей, больных бронхиальной астмой [2]. Подобный дефект состава мембран создает условия для активации свободнорадикального окисления под влиянием факторов, которые не вызывают нарушений в мембранах нормальных клеток (аллергены, инфекции, механические и химические раздражители) [3]. Это приводит к сдвигу метаболизма арахидоновой кислоты, один из метаболитов которой (15-гидропероксиарахидоновая кислота) снижает β -адренергическую активность прямым действием на β -адренорецепторы [18]. β -адренорецепторы регулируют в легких продукцию АФК нейтрофилами и моноцитами. В условиях дисбаланса β -адренергической системы отмечается неконтролируемое образование свободных радикалов [8]. Кроме того, снижение β -адренергической активности способствует выделению биологически активных веществ из тучных клеток, что приводит к усилению генерации свободных радикалов активированными гранулоцитами и альвеолярными макрофагами [8].

Наряду с увеличением образования свободных радикалов, отмечено снижение антиоксидантной функции у бронхолегочных больных, причем степень снижения коррелировала со степенью выраженности бронхообструктивного синдрома [6]. Это соответствует полученным нами данным. При увеличении количества свободных радикалов происходит повреждение ткани легких, вызванное «окислительным стрессом», при этом нарушается эндокринная функция легких. Например, происходит снижение синтеза ПГЕ₂ в легочной ткани и нарастание синтеза тромбоксанов и лейкотриенов, что приводит к увеличению содержания веществ, обладающих вазоконстрикторным действием [10], и к нарушению микроциркуляции легких. Установлено, что активация свободнорадикальных процессов способствует инактивации протеиназ за счет окисления метионина, входящего в активный центр ингибиторов, что приводит к дисбалансу системы протеазы-ингибиторы, реализующемуся в развитии эмфиземы [12]. Кроме того, выявлена возможность развития бронхообструктивного синдрома при интенсификации свободнорадикальных процессов, что приводит к бронхоспазму вслед-

ствие снижения β -адренергической активности при нарастании β -адренергических и холинергических структур. Вентиляционная функция легких, регулируемая состоянием β -адренергических и холинергических рецепторов легочной ткани, также нарушается, особенно на фоне бронхиальной обструкции.

Все сказанное требует разработки методов патогенетической терапии, направленной на повышение активности антиоксидантной системы и стабилизации образования свободных радикалов кислорода лейкоцитами крови и тканевыми макрофагами. Известно, что антиоксидантная система способна активироваться в ответ на окислительный стресс. Адаптационная реакция антиоксидантной системы в ответ на действие окислителей проявляется в повышении ее активности в легких [20] и в сыворотке крови [16]. Так, показана стимуляция СОД и каталазы при воздействии O_2 под избыточным давлением при гипероксии [4, 15], что объясняется индуцирующим действием кислорода на эти ферменты, а также, возможно, стимуляцией эритропоэза с омоложением популяции эритронов, обладающих более высокой антиокислительной активностью [7]. По-видимому, аналогичный механизм активации СОД и каталазы действует и в условиях применения ДКТ.

Таким образом, использование 38 % O_2 не только не оказывает цитотоксического действия, но и способствует уменьшению дисбаланса между скоростью образования АФК и активностью антиоксидазной защиты, что также ведет к улучшению функционального состояния бронхолегочной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амагуни В. Г., Сафарян М. Д. Пол и некоторые показатели антирадикальной системы у больных острой

- пневмонией // Журн. exper. и клин. мед.— 1982.— № 5.— С. 414—418.
2. Апаненко А. А., Пуховская Н. В., Спектр Е. В. и др. // Биоантиокислители: — М., 1975.— С. 111—116.
3. Аряев Н. П. Свободнорадикальные окисления при пневмонии у детей // Педиатрия.— 1984.— № 5.— С. 19—25.
4. Гусев В. А. Исследование супероксиддисмутазы при гипероксии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1978.
5. Методы исследования в профпатологии / Под ред. О. Г. Архиповой.— М.: Медицина, 1988.
6. Резник Б. Я., Бирюков В. С., Налбандян Р. М. и др. // Педиатрия.— 1984.— № 9.— С. 16—19.
7. Свободные радикалы в биологии.— М.: Мир, 1979.— Т. 1.— С. 300—308.
8. Сергеева Е. А. Морфологические особенности эритроцитов у больных хроническим бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1987.
9. Сыромятникова Н. В., Гончарова В. А., Котенко Т. В. Метаболическая активность легких.— Л.: Медицина, 1987.
10. Ahmed T., Greenblatt D. W., Birch S. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1981.— Vol. 124, N 2.— P. 110—114.
11. Bulkey G. // Surgery.— 1983.— Vol. 94, N 3.— P. 407—411.
12. Cohen A., Rossi M. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1983.— Vol. 127, N 2.— P. 53—59.
13. Cooper C. B., Howard P. // Bul. int. Un. Tuberc.— 1987.— Vol. 62, N 1—2.— P. 35—36.
14. Fisher A. B., Block E., Srapo D. et al. // Chest.— 1984.— Vol. 86, N 2.— P. 242—244.
15. Forman H. J., Fisher A. // Handbook of Methods for Oxygen Radical Research.— Florida: CRS Press, 1987.— P. 359—362.
16. Galstom M., Levytska V., Schwartz M. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1984.— Vol. 129, N 2.— P. 258—283.
17. Korkina L. G., Chiremisina Z. P., Suslova T. B. et al. // Studia biophys.— 1988.— Vol. 126, N 2.— P. 105—115.
18. Nijkamp E. P., Costerhout A. J. // Agents Actions.— 1984.— Vol. 15, N 1—2.— P. 85—86.
19. Nishikini M., Rao N. A., Jaga K. // Biochem. biophys. Res. Commun.— 1972.— Vol. 2, N 46.— P. 849—853.
20. Sevanian A., Elsayed H., Hasker C. et al. // J. Toxicol. environ. Hlth.— 1982.— Vol. 10, N 45.— P. 743—756.

Поступила 17.03.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 612.217.014.47

А. А. Хадарцев, Б. А. Никаноров, К. П. Евтеев, С. Ю. Фёдоров,
В. В. Шкари

НОВЫЙ ПРИНЦИП ТРЕНИРОВКИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ

Областное общество пульмонологов, г. Тула

A NEW PRINCIPLE OF BREATH MUSCLE TRAINING

A. A. Khadartsev, B. A. Nikanorov, K. P. Evteev, S. Yu. Feodorov, V. V. Shkarin

Summary

A method of breath muscle training using a simulator (S) with peak resistance at the beginning of the phases of inspiration and expiration is suggested. It was tested in 52 patients with chronic bronchitis (CB). Its prevalence over trottle S was found when compared in control group of 43 patients with CB. Lung functions, acid — base indexes and ultra — sound heart scans were made in all the patients.