



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Том 73

*Асимо
Тем милош
69 ср*

3 .2001

А. В. Никитин, А. А. Зуйкова

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИЙ СУПЕРОКСИДА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КРИСТАЛЛИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ И СИСТЕМУ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ И КОНДЕНСАТА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав. — проф. А. В. Никитин) Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко

Цель исследования. Повышение эффективности комплексного лечения больных бронхиальной астмой (БА) с использованием интраназальных ингаляций газообразного супероксида на основе оценки клиничко-лабораторных, функциональных и биохимических показателей.

Материалы и методы. В исследование включили 20 здоровых лиц и 57 больных БА, из которых 27 получали традиционную терапию, а 30 больных — традиционную терапию в комбинации с интраназальными ингаляциями газообразного супероксида. У всех обследованных определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности ферментативного и неферментативного звеньев антирадикальной защиты (АРЗ) в крови конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), а также проводили морфометрию кристаллических структур КВВ.

Результаты. Выявлено, что включение в комплексную терапию ингаляций супероксида приводит к улучшению клинических показателей больных БА, которое основано на уменьшении эндогенного окислительного стресса и подтверждается комплексом показателей, включающим параметры ПОЛ, ферментативного и неферментативного звеньев АРЗ и тезиграфии крови и КВВ.

Заключение. Полученные данные указывают на возможное участие газообразного супероксида в купировании воспалительного процесса.

Ключевые слова: бронхиальная астма, супероксид, конденсат выдыхаемого воздуха, тезиграфия

A. V. Nikitin, A. A. Zuykova

CLINICAL EFFICIENCY OF SUPEROXIDE INHALATIONS AND THEIR INFLUENCE ON CRYSTALLINE STRUCTURE AND ANTIRADICAL DEFENSE OF THE SERUM AND EXPIRED AIR CONDENSATE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Aim. To raise efficiency of combined treatment of bronchial asthma (BA) by application of intranasal inhalations of gaseous superoxide (GSO) basing on clinicolaboratory, functional and biochemical indices.

Material and methods. The study entered 20 healthy subjects and 57 BA patients. All of the patients received conventional treatment, but 30 of them additionally inhaled GSO. The effect of inhalations was assessed by parameters of LPO products, enzymatic and nonenzymatic antiradical defense (ARD) in the blood and expired air condensate (EAC), morphometry of EAC crystalline structures.

Results. GSO intranasal inhalations improve treatment of BA as it produces positive effect on endogenous oxidative stress, LPO, enzymatic and nonenzymatic ARD, blood and EAC tesigraphy.

Conclusion. Antiinflammatory effect of GSO in BA is suggested.

Key words: bronchial asthma, superoxide, expired air condensate, tesigraphy

Интерес к максимально ранней диагностике и разработке новых методов лечения бронхиальной астмы (БА) обусловлен неуклонным ростом заболеваемости ею. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что 4—10% населения планеты страдают БА различной тяжести [1].

БА — хроническое персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей вне зависимости от тяжести течения. Вследствие воспалительного процесса в бронхолегочной системе происходят изменения в системе антирадикальной защиты (АРЗ) организма и изменения процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2]. Одним из методов воздействия на систему АРЗ организма и процессы ПОЛ являются меропрятия, направленные на оптимизацию окислительного статуса. Газообразный супероксид, интраназальное введение которого позволяет уравнивать про- и анти-

окислительные механизмы, оказывает стимулирующее (тренирующее) действие на систему АРЗ организма и процессы ПОЛ [3]. Воздействие ингаляционного супероксида можно изучить путем анализа состояния биологических жидкостей. Одними из наиболее доступных, а также наиболее информативных (учитывая локализацию патологического процесса в бронхолегочной системе) биологических жидкостей являются сыворотка крови и конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) [4]. Кроме исследования сыворотки крови и КВВ с целью изучения ферментативного и неферментативного звеньев системы АРЗ организма и процессов ПОЛ, показательно изучение морфологии кристаллических структур, полученных из указанных биологических жидкостей. Эти структуры отражают состояние обменных процессов до и после терапии газообразным супероксидом [5, 6]. Морфологическую структуру сыворотки крови и КВВ формирует

довольно большое количество веществ, которые в них содержатся. Естественно, что при патологических изменениях, в частности при БА, состав сыворотки крови и КВВ меняется, вследствие чего нарушается и морфологическая структура кристаллов. Это проявляется теми или иными клиническими симптомами [6, 7].

Цель настоящей работы — изучение воздействия интраназальных ингаляций газообразного супероксида при БА средней тяжести смешанного генеза в комплексной терапии, анализ информативности показателей процессов ПОЛ и системы АРЗ организма (ферментативного и неферментативного звеньев) сыворотки крови и КВВ у больных БА, выяснение диагностической значимости характеристик кристаллических структур сыворотки крови и КВВ.

Материалы и методы

Обследовали 77 человек, которые были разделены на следующие группы: 1-я (основная) — 30 больных БА средней тяжести смешанного генеза, которые на фоне стандартной противоастматической терапии получали ежедневно интраназальные ингаляции газообразного супероксида; 2-я группа сравнения — 27 больных БА смешанного генеза средней тяжести (тяжесть БА определяли на основании рекомендаций Международной согласительной комиссии по диагностике и лечению БА, 1992) [8], которые получали стандартную противоастматическую терапию; 3-я (контрольная) — 20 клинически здоровых лиц. Ингаляции супероксида проводили с использованием ингалятора рго-Inhal® (ФРГ) в течение 15 мин ежедневно 10 дней. Все больные были обследованы 2 раза — перед началом лечения и после него. Обследование включало анкетирование, всем больным были розданы анкеты, в которых они отмечали: число приступов удушья за одни сутки: число ночных приступов удушья, длительность купирования приступа удушья β -адреностимуляторами короткого действия; наличие одышки (0 — нет, 1 — при подъеме на 3-й этаж, 2 — при подъеме на 1-й этаж, 3 — в покое); наличие кашля (0 — нет, 1 — редкое покашливание, 2 — приступообразный кашель); наличие чувства заложенности за грудиной и ощущения зуда передней поверхности грудной клетки. Были также выполнены физическое и общепринятые лабораторные исследования. Функцию внешнего дыхания (ФВД) у всех больных определяли на спирографе "Fukuda Denshi Spirosift 3000" с регистрацией петли поток—объем и компьютерным расчетом бронхиальной проводимости крупных и дистальных бронхов; изучали активность процессов ПОЛ и системы АРЗ организма. О состоянии ПОЛ судили по уровню малонового диальдегида (МДА) [9] и оснований Шиффа [10]. Состояние неферментативного и ферментативного звеньев АРЗ оценивали по уровню церулоплазмينا, антиокислительной активности сыворотки крови [11], глутатионредуктазы крови [12], супероксид-

дисмутазы (СОД) [13, 14]. Исследование кристаллических структур сыворотки крови и КВВ проводили методом открытой капли в отраженном свете на анализаторе изображения "Видео тест-морфо" [5].

Результаты и обсуждение

Больные, получавшие традиционную противоастматическую терапию, отмечали, что после лечения число приступов удушья сократилось вплоть до исчезновения, уменьшилось время купирования приступов удушья β -адреностимуляторами короткого действия, уменьшилась одышка, реже стал беспокоить кашель, исчезло чувство заложенности за грудиной, не беспокоит зуд передней поверхности грудной клетки. Такую же динамику симптомов отмечали и те больные, которые на фоне стандартной противоастматической терапии получали ингаляции супероксида, но у них данные симптомы уменьшались быстрее. В обеих группах несколько улучшились показатели, полученные при физическом обследовании (частота дыхательных движений в 1 мин, аускультативная картина легких, пульс, частота сердечных сокращений, артериальное давление).

При исследовании ФВД у больных после лечения стандартными противоастматическими средствами и в комбинации с ингаляционным супероксидом отмечено улучшение вентиляционной функции легких. Такие показатели, как жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекс ОФВ₁/ЖЕЛ, максимальная объемная скорость воздуха на уровне 75% ЖЕЛ, имели тенденцию к увеличению. У больных БА уровень МДА и оснований Шиффа в сыворотке крови был существенно увеличен. Однако антиокислительная активность сыворотки и активность СОД не изменились. После стандартной терапии уровень МДА и оснований Шиффа несколько снизился, но не достиг уровня здоровых лиц. Вместе с уменьшением содержания продуктов ПОЛ снижались и показатели АРЗ, что выражалось в уменьшении активности глутатионредуктазы и антиокислительной активности сыворотки (см. таблицу).

У больных БА, получавших на фоне стандартной терапии ингаляции газообразным суперокси-

Динамика содержания продуктов ПОЛ и активности системы АРЗ в сыворотке и КВВ в процессе противоастматической терапии

Показатель	Здоровые	Больные БА		
		до лечения	после стандартной терапии	после комбинированной терапии
Церулоплазмин, ед/мл	0,1120 ± 0,0009	0,1330 ± 0,0004	0,1370 ± 0,0040	0,1329 ± 0,0006
Глутатионредуктаза, мкМ/л · мин	353,91 ± 27,17	286,53 ± 17,48	266,24 ± 16,37*	287,30 ± 27,05
МДА, мкМ/л:				
КВВ	0,362 ± 0,009	0,689 ± 0,009*	0,461 ± 0,046*	0,641 ± 0,023*
сыворотка	1,32 ± 0,20	3,11 ± 0,29*	2,113 ± 0,26*	3,30 ± 0,24*
Основания Шиффа, отн. ед/мл крови	0,430 ± 0,047	0,800 ± 0,001*	0,740 ± 0,017*	0,510 ± 0,051
СОД, ед/мл:				
КВВ	25,84 ± 5,52	17,38 ± 0,13*	3,95 ± 0,08*	27,90 ± 1,56
сыворотка	48,78 ± 1,70	45,21 ± 1,04	47,99 ± 1,71	45,00 ± 1,80
Антиокислительная активность, л · мл ⁻¹ · мин ⁻¹	0,450 ± 0,005	0,400 ± 0,003	0,350 ± 0,003*	0,400 ± 0,003

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

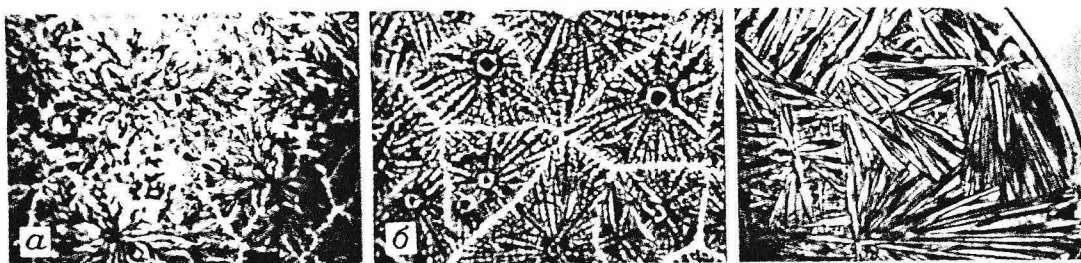


Рис. 1. Кристаллические структуры КВВ в норме.
Здесь и на рис. 2—4: а — КВВ, б — КВВ + NaCl, в — КВВ + CuCl₂.

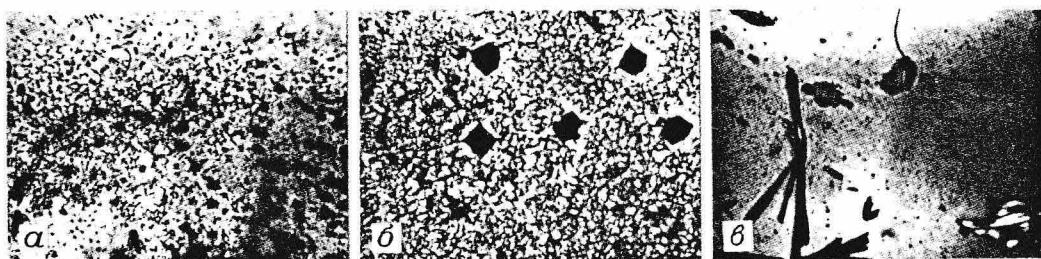


Рис. 2. Кристаллические структуры при БА до лечения.

дом, уровень МДА оставался повышенным, но снижалось содержание оснований Шиффа, конечных продуктов ПОЛ. Антиокислительная активность сыворотки крови нормализовалась без участия СОД, так как активность этого фермента не увеличилась. Таким образом, введение в комплекс противоастматической терапии интраназальных ингаляций газообразного супероксида изменяет состояние системы ПОЛ — АРЗ, действуя на конечные этапы ПОЛ и антиокислительную активность сыворотки крови.

При изучении уровня МДА и активности СОД в КВВ у здоровых лиц выявлены значительные колебания уровня МДА (от следовых значений до значительных количеств). Однако у всех больных БА в КВВ обнаружен МДА. На фоне повышенного содержания МДА активность СОД в КВВ имела тенденцию к снижению при нормальной активности в сыворотке крови, что можно объяснить локализацией патологического процесса в бронхолегочной системе, при этом сам КВВ можно считать достаточно информативным биологическим материалом.

В КВВ больных БА, леченных традиционно, происходило некоторое снижение уровня МДА, но при этом резко снижалась активность СОД и, следовательно, возникал дисбаланс в системе ПОЛ —

АРЗ. При комбинированной терапии с ингаляционным газообразным супероксидом уровень МДА в КВВ оставался высоким, но повышалась активность СОД, что в конечном счете должно положительно сказаться на их балансе.

Таким образом, ингаляции газообразного супероксида в сочетании со стандартной противоастматической терапией способствуют оптимизации и нормализации процессов ПОЛ — СОД у больных БА, что выражается в увеличении активности ферментов системы АРЗ, особенно СОД в КВВ, и нормализации содержания конечных продуктов ПОЛ в сыворотке крови.

При исследовании кристаллических структур КВВ здоровых лиц выявлены крупные разветвленные структуры с центром кристаллизации внутри (рис. 1, а). У больных БА картина нарушается: преобладают кристаллы в виде мелких дендритов (рис. 2, а). У больных БА после лечения стандартными противоастматическими препаратами исходная архитектура кристаллических структур не восстанавливается, однако имеется тенденция к формированию более крупных дендритов (рис. 3, а).

У больных БА, которые на фоне стандартной противоастматической терапии получали ингаляции супероксида, формировались кристаллические

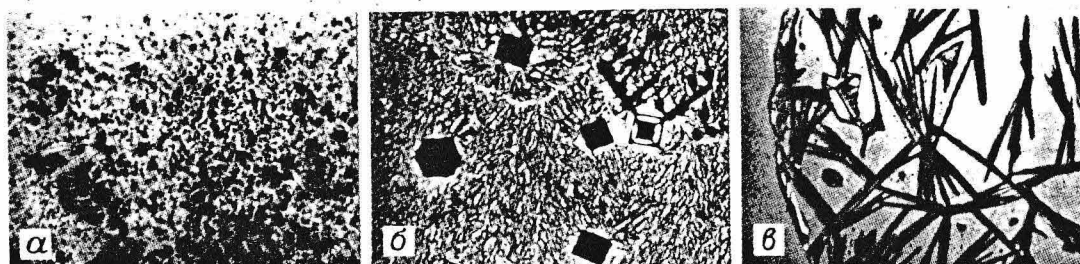


Рис. 3. Кристаллические структуры при БА после стандартного лечения.

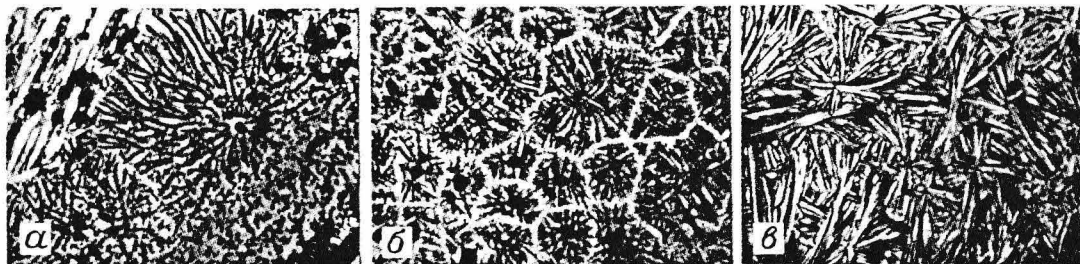


Рис. 4. Кристаллические структуры при БА после комплексного лечения с ингаляционным супероксидом.

структуры полигональной формы с четко выраженным центром кристаллизации, сходные с таковыми в КВВ здоровых людей (рис. 4, а).

Тезиграфический анализ с использованием в качестве кристаллообразующего вещества раствора NaCl позволил выявить сложное строение кристаллических структур, в центре которой находится кубический кристалл NaCl, от которого отходят лучи, формируя фигуру, чаще гексагональной формы (рис. 1, б). У больных БА до терапии выявлялись более крупные кристаллы NaCl, не являющиеся центрами кристаллизации (рис. 2, б). После стандартного лечения кристаллы оставались крупными и некоторые из них становились центрами кристаллизации (рис. 3, б). После комбинированной терапии формировались кристаллы, которые по форме и структуре приближаются к таковым у здоровых лиц (рис. 4, б).

При тезиграфии КВВ здоровых лиц с использование в качестве кристаллического агента CuCl_2 обнаружено большое количество игольчатых кристаллов с центрами кристаллизации (рис. 1, в). У больных БА встречались единичные игольчатые кристаллы (рис. 2, в). После стандартного лечения количество игольчатых кристаллов увеличивалось при сохранении значительного числа пустот (рис. 3, в). После комбинированной терапии пустоты заполнялись игольчатыми кристаллами с центрами кристаллизации, текстура которых была сходной с таковой у здоровых (рис. 4, в).

Таким образом, воспалительный процесс в бронхолегочной системе приводит к изменению кристаллической структуры КВВ. В результате противоастматической терапии форма кристаллов частично восстанавливается. При использовании на фоне стандартного противоастматического лечения ингаляций газообразного супероксида, оказывающего противовоспалительное действие, восстановление морфологических структур КВВ происходит более эффективно. Видимо, положительный эффект газообразного супероксида объясняется не только его противовоспалительным действием, но и тем, что его вводят ингаляционно, т. е. он воздействует непосредственно в месте патологического процесса.

Следовательно, морфологическая структура КВВ отражает состояние метаболизма, что может быть

использовано с целью максимально ранней диагностики и контроля за эффективностью терапии.

Выводы

1. Использование интраназальных ингаляций в комплексе со стандартной противоастматической терапией у больных бронхиальной астмой (БА) смешанного генеза средней тяжести дает хороший клинический результат.

2. Показатели активности процессов перекисного окисления липидов и системы антирадикальной защиты организма, определяемые для сыворотки крови и конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), являются информативными (особенно показатели КВВ).

3. Изучение кристаллических структур сыворотки крови и КВВ может использоваться для диагностики и контроля за лечением больных БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями. Приказ МЗ РФ от 09.10.98 № 300. Библиотека журнала "Качество мед. помощи" 1999; 1: 4—5.
2. Федосеев Г. Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб.; 1995.
3. Гольдштейн Н., Реберг Г., Клефиш Ф. Р. Пробл. туб. 1997; 6: 54—59.
4. Гельцер Б. И., Майданов Ю. В. Тер. арх. 1997; 3: 9—12.
5. Саввина Л. В. Кристаллические структуры сыворотки крови в клинике внутренних болезней: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь; 1992.
6. Шабалин В. Н., Шатохина С. А. и др. Кристаллические структуры крови в норме и при патологии: Метод. рекомендации. М.; 1992.
7. Браун Г., Уолкен Дж. Жидкие кристаллы и биологические структуры. М.; 1982.
8. Международный консенсус по диагностике и лечению бронхиальной астмы. СПб.; 1995.
9. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. В кн.: Современные методы в биохимии. М.; 1977. 66—68.
10. Bidlack W. R., Tappel A. L. Lipids 1973; 1 (4): 203—207.
11. Семенова В. Л., Ярош А. М. Укр. биохим. журн. 1985; 3: 50—52.
12. Кругликова Г. О., Штутман И. М. Там же. 1976; 2: 223—227.
13. Пашков А. Н. Клиническая диагностика. 1992; 5—6: 62—63.
14. Попов И., Hornig J., Baehr A. Z. med. Lab. Diagn. 1985; 26: 417—422.

Поступила 22.03.2000