

*На правах рукописи*

**ГРИГОРЬЕВ**  
**Сергей Павлович**

**ПРИМЕНЕНИЕ АЭРОИОНОВ КИСЛОРОДА - ГАЗОФАЗНОГО  
СУПЕРОКСИДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

**14.00.43. - Пульмонология**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**доктора медицинских наук**

**Москва- 2004**

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом функциональной и ультразвуковой диагностики медико-биологического факультета Российского государственного медицинского университета

***Научный консультант:***

заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор Александров Олег Васильевич

***Официальные оппоненты:***

академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор Соколов Евгений Иванович

член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор Федосеев Глеб Борисович

доктор медицинских наук, профессор Сильвестров Владимир Петрович

***Ведущая организация:***

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

Защита диссертации состоится 17 мая 2004 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 121.001.01 при ФГУ Учебного научного центра Медицинского центра Управления делами Президента РФ по адресу: 103875, Москва, ул. Воздвиженка, д.6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Медицинского центра Управления делами Президента РФ по адресу: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.21

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» апреля 2004 г.

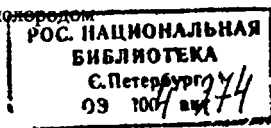
Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук



Н.К.Розова

## Список сокращений

<b>ЛИК</b>	- аэроионы кислорода
<b>АОЗ</b>	- антиоксидантная защита
<b>АРА</b>	- антирадикальная активность
<b>АФК</b>	- активные формы кислорода
<b>БА</b>	- бронхиальная астма
<b>ВО</b>	- вентиляторный ответ
<b>ВЭ</b>	- время экспекторации
<b>ГП</b>	- глутатион-пероксидаза
<b>ГР</b>	- глутатион-редуктаза
<b>ГС</b>	- газофазный супероксид
<b>ЖБЛ</b>	- жизненная емкость легких
<b>ИБС</b>	- ишемическая болезнь сердца
<b>КОС</b>	- кислотно-основное состояние
<b>МПК</b>	- максимальное потребление кислорода
<b>МОС<sub>25</sub></b>	- мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25% ФЖЕЛ
<b>МОС<sub>50</sub></b>	- мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ
<b>МОС<sub>75</sub></b>	- мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ
<b>НК</b>	- недостаточность кровообращения
<b>ОФВ<sub>1</sub></b>	- объем форсированного выдоха за 1 сек
<b>ПОЛ</b>	- перекисное окисление липидов
<b>ПОС</b>	- пиковая объемная скорость выдоха
<b>ПЕВ</b>	- пиковая скорость выдоха по пикфлоуметру
<b>САН</b>	- самочувствие, активность, настроение
<b>СОД</b>	- супероксиддисмутаза
<b>СР</b>	- свободные радикалы
<b>ТА</b>	- точка акупунктуры
<b>ТП</b>	- точка перегиба, соответствующая значению $pCO_2$ альвеолярном воздухе, при котором начинается быстрое возрастание минутного объёма дыхания
<b>ФВД</b>	- функция внешнего дыхания
<b>ФЖЕЛ</b>	- форсированная жизненная емкость легких
<b>ФРС</b>	- физическая работоспособность
<b>ХЛ</b>	- хемилюминисценция
<b>ХЛН</b>	- хроническая легочная недостаточность
<b>ХОБ</b>	- хронический обструктивный бронхит
<b>ХОБЛ</b>	- хронические обструктивные болезни легких
<b>C<sub>2</sub></b>	- угловой коэффициент, отражающий скорость прироста минутного объёма дыхания на участке быстрого возрастания вентиляции по отношению к изменению $pCO_2$ в альвеолярном воздухе
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	- пероксид водорода
<b>O<sub>2</sub><sup>•</sup></b>	- супероксид-радикал
<b>pO<sub>2</sub></b>	- парциальное давление кислорода
<b>ΔP<sub>A</sub>CO<sub>2</sub>/Δt</b>	- величина прироста Pco <sub>2</sub> в альвеолярную фазу выдоха
<b>P(A-a)O<sub>2</sub></b>	- альвеоло-артериальный градиент по кислороду
<b>Q<sub>2</sub>/Q<sub>T</sub></b>	- физиологический легочный шунт
<b>SaO<sub>2</sub></b>	- насыщение артериализованной крови кислородом
<b>pCO<sub>2</sub></b>	- парциальное давление углекислого газа



## Актуальность исследования

В последние десятилетия в условиях ухудшающейся экологии, широкого распространения табакокурения отмечается неуклонный рост числа больных хроническими obstructивными заболеваниями легких (ХОБЛ) (R.Peto и соавт.,1992). По прогнозам ВОЗ в XXI веке летальность от заболеваний органов дыхания будет занимать 2-3-е место в общей структуре причин смерти.

По данным American Thoracic Society, с 1982 по 1995 годы число больных ХОБЛ возросло на 41,5% и составило 14 млн. человек, причем в 12,5 млн. случаев причиной был хронический obstructивный бронхит (ХОБ), который выявлялся у 10% лиц старше 55 лет. В России по результатам подсчетов с использованием эпидемиологических маркеров число больных ХОБ приближается к 8 млн. человек (А.Г.Чучалин,2000).

Число больных бронхиальной астмой возросло за последние десятилетия более чем на 32% и составляет от 4 до 10% населения планеты. В России бронхиальной астмой болеют около 7 млн. человек (А.Г.Чучалин, 1997,2000).

ХОБЛ наносят значительный экономический ущерб, связанный с утратой трудоспособности наиболее активной части населения (S.A. Buist,1999). К сожалению, еще часто заболевание диагностируют на поздних стадиях (N.M. Siafakas и соавт.,1995), когда самые современные лечебные программы не в состоянии остановить неуклонное прогрессирование болезни. Это является основной причиной высокой смертности пациентов с ХОБЛ, определяющей большую социально-экономическую значимость этой патологии.

Лечение больных ХОБ и БА, как правило, требует постоянной медикаментозной терапии, которая нередко оказывается недостаточно эффективной. Это связано с высокой частотой аллергических реакций и других побочных эффектов на лекарственные препараты, большим количеством противопоказаний для назначения лекарственных средств, особенно у больных с сопутствующими заболеваниями, а также часто высокими ценами на медикаменты, что делает их малодоступными для многих пациентов. Поэтому в последнее десятилетие все большее внимание привлекают возможности немедикаментозных методов лечения.

Применение немедикаментозного лечения часто позволяет повысить эффективность лекарственной терапии с изменением характера течения заболевания, а в ряде случаев избежать или уменьшить назначение лекарственных средств. Возможности немедикаментозного лечения у больных ХОБ и БА велики, однако в настоящее время эти методы нередко игнорируются, что объясняется как недостаточной осведомленностью врачей практического здравоохранения о возможностях физической терапии, так и часто отсутствием научно обоснованных рекомендаций по их применению (Л.М. Клячкин и соавт., 1997; А.Г. Малявин,2000). Этим обусловлена актуальность разработки и внедрения в комплекс терапии больных ХОБ и БА немедикаментозных методов лечения, которые должны быть патогенетически обоснованы, безвредны, хорошо сочетаться с базисной терапией, позволяя уменьшить объем применения лекарственных препаратов.

Особый интерес привлекают методы немедикаментозной терапии с использованием природных факторов, целенаправленно действующих на основные патогенетические механизмы ХОБ и БА, активирующих процессы адапто- и саногенеза, что способствует повышению эффективности лечения (Л.М. Клячкин и соавт., 1997; А.Г. Малявин,2000). К числу факторов внешней среды, используемых с лечебно-профилактической целью, относятся аэроионы кислорода (АИК).

Несмотря на более чем полувековую историю применения АИК у больных БА и ХОБ (Н.И. Гольдштейн, 2002; В.П.Скипетров и соавт., 2001; АЛ.Чижевский,1960), до сих пор не определено место метода в лечении этих пациентов. Это является следствием того, что в настоящее время нет научно обоснованных методик использования ингаляций АИК в комплексной терапии больных ХОБ и БА, не разработаны показания и противопоказания к ним, не полностью выяснены механизмы терапевтического действия АИК-ГС, а в последние годы сформировалось скептическое отношение к терапевтической эффективности этого физического фактора (S.G.Nogrady, S.B.Fumass, 1983; K.R.Larsen и соавт., 1994).

Всё вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

#### Цель исследования

Определить эффективность и место ингаляций аэроионов кислорода - газофазного супероксида в комплексном лечении больных ХОБ и БА.

#### Задачи исследования

1. Выяснить физическую природу отрицательных аэроионов, продуцируемых использованными в клиническом исследовании ионизаторами, и уточнить механизм их терапевтического действия у больных ХОБ и БА.

2. Изучить влияние различных доз АИК на показатели функции внешнего дыхания, системы «свободные радикалы - антирадикальная активность», электропроводимость точек акупунктуры у больных ХОБ с ХЛН различной степени.

3. Разработать методику применения ингаляций АИК-ГС в комплексном лечении больных ХОБ в зависимости от выраженности ХЛН.

4. Оценить влияние курса комплексной терапии с применением ингаляций АИК на функцию внешнего дыхания, кислотно-основное состояние и газовый состав крови, вентиляторную чувствительность к гиперкапническому стимулу, мукоцилиарный транспорт, физическую работоспособность, систему «свободные радикалы - антирадикальная активность» и электропроводимость ТА у больных ХОБ с ХЛН различной степени.

5. Исследовать влияние различных доз АИК на показатели функции внешнего дыхания, системы «свободные радикалы - антирадикальная активность» у больных БА различной степени тяжести.

6. Разработать методику применения ингаляций АИК-ГС в комплексном лечении больных БА в фазе стихающего обострения в зависимости от степени тяжести заболевания.

7. Изучить изменения клинико-функциональных, иммунологических показателей, а также состояния системы «СР - АРА» у больных БА при использовании комплексной терапии с ингаляциями АИК-ГС, оценить эффективность использования этого метода при БА различной степени тяжести.

8. Исследовать отдаленные эффекты применения комплексной терапии с ингаляциями АИК-ГС у больных ХОБ и БА.

#### Научная новизна

Впервые показано, что ингаляции АИК - ГС у больных ХОБ и БА обладают дозозависимым эффектом, проявляющимся двухфазной динамикой показателей

ФВД, свободно-радикальной и антирадикальной активности, что отражает первоначальное усиление положительного действия метода, которое при достижении пороговой дозы сменяется отрицательным. По мере прогрессирования ХЛН у больных ХОБ и степени тяжести у пациентов с БА происходит сужение диапазона положительного действия ингаляций АИК - ГС.

Впервые установлено положительное влияние курса комплексной терапии с применением ингаляций АИК на показатели ФВД, КОС, вентиляторную чувствительность к гиперкапническому стимулу, мукоцилиарный транспорт, физическую работоспособность, систему «СР - АРА», общее функциональное состояние организма у больных ХОБ с ХЛН.

Впервые показана способность комплексного лечения с ингаляциями АИК-ГС улучшать клинические и иммунологические показатели, параметры функции внешнего дыхания, системы «СР-АРА», снижать потребность в лекарственной терапии у больных БА различной степени тяжести, повышать качество жизни.

Впервые доказана более выраженная эффективность комплексного лечения с использованием ингаляций АИК у больных ХОБ и БА по сравнению со стандартной базисной терапией, причем в группе пациентов с БА в условиях плацебоконтролируемого исследования.

Впервые показана способность комплексного лечения с использованием ингаляций АИК-ГС уменьшать генерацию активных форм кислорода лейкоцитами и повышать потенциал антиоксидантной системы у больных ХОБ с ХЛН и БА различной степени тяжести, что снижает выраженность оксидативного стресса.

Впервые изучены отдаленные эффекты комплексной терапии с применением АИК - ГС у больных ХОБ и БА, показавшие способность метода увеличивать длительность ремиссии и изменять характер течения заболевания.

Полученные данные расширяют представления о механизмах терапевтической действия АИК-ГС у больных ХОБ и БА.

### **Практическая значимость**

На основании результатов исследования разработана методика дифференцированного применения ингаляций АИК-ГС в комплексном лечении больных ХОБ с ХЛН и БА различной степени тяжести.

Использование ингаляций АИК-ГС на фоне базисной терапии у пациентов с ХОБ и БА сопровождается более выраженным улучшением клинической картины заболевания с изменением характера его течения, показателей функции внешнего дыхания, повышением качества жизни, уменьшением оксидативного стресса и лекарственной нагрузки на организм больных.

Показано, что максимально допустимая терапевтическая доза ингаляций АИК у больных ХОБ уменьшается по мере прогрессирования ХЛН, а у пациентов с БА - при нарастании тяжести заболевания. У больных ХОБ с ХЛН I ст. она ограничивается 16 млрд АИК за сеанс, с ХЛН II ст. - 12, с ХЛН III ст. - 5, а у пациентов с легкой БА - 20, с БА средней степени тяжести - 12, с тяжелой БА - 5 млрд АИК за процедуру. Минимально достаточным количеством для курса лечения является 15 ингаляций АИК-ГС.

Полученные данные позволили расширить показания к применению ингаляций АИК-ГС в комплексном лечении больных ХОБ и БА. Разработанная методика позволяет использовать метод в лечении больных ХОБ с ХЛН II и III степени, а также пациентов тяжелой и среднетяжелой БА.

К противопоказаниям ингаляций АИК-ГС следует отнести наличие у больных ХОБ и БА сердечной недостаточности ПБ стадии (IV ФК по NYHA) с выраженным снижением адаптационных возможностей организма, учитывая высокий риск негативного эффекта АИК.

Установлено, что акупунктурный метод является достоверным и высокочувствительным и может использоваться для оценки эффективности лечения и подбора оптимальной дозы АИК у больных ХОБ с ХЛН.

Впервые апробированы в клинических условиях аэроионизаторы следующих моделей: «Излучатель терапевтический аэроионный «ТАИ-Алмаз», «Аэроионизатор терапевтический малогабаритный АТМ-СС+» и «Москва СА-1».

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Разработанный метод лечения больных ХОБ и БА внедрен в работу и успешно применяется в течение ряда лет в пульмонологическом и терапевтических отделениях Центральной клинической больницы Российской академии наук и в поликлинике № 2 Медицинского центра УД Президента РФ.

### **Обсуждение результатов работы**

Основные положения проводимого диссертационного исследования докладывались и обсуждались на следующих научных конгрессах и конференциях: 2-й Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Челябинск, 14-19 сентября 1991 г.; Республиканская конференция «Кислородотерапия в пульмонологии». Тула, 11-13 июня 1992 г.; 2<sup>nd</sup> European Respiratory Congress Annual Congress, Vienna, 25-29 August, 1992; 3 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург, 1-4 декабря 1992 г.; IV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва 15-19 марта 1994 г.; 5 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 14-17 марта 1995 г.; 6 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Новосибирск, 1-4 июля 1996 г.; 7 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 2-5 июля 1997 г.;

Юбилейная сессия РАЕН «К столетию А.Л.Чижевского». Москва, 28 февраля 1997 г.; Восьмой национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 22-24 октября 1998 г.; World Congress on Lung Health and 10<sup>th</sup> ERS Annual Congress Florence, Italy, 30<sup>th</sup> August - 3<sup>rd</sup> September, 2000.; 10 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. С.-Петербург, 1-4 ноября 2000 г.; VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2-6 апреля 2001 г.; 11 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 9-13 ноября 2001 г.; К Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва, 8-12 апреля 2002 г.; 12<sup>th</sup> European Respiratory Annual Congress. Stockholm, Sweden, September 14-18, 2002.; 12 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 11-15 ноября 2002 г.; 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург, 10-14 ноября 2003 г.

Материалы диссертационной работы докладывались на научных заседаниях кафедры внутренних болезней с курсом функциональной и ультразвуковой диагностики МБФ РГМУ, а также научных конференциях НИИ пульмонологии МЗ РФ.

## **Апробация диссертации**

Апробация диссертации состоялась 11 ноября 2003 года на кафедре внутренних болезней с курсом функциональной и ультразвуковой диагностики медико-биологического факультета Российского государственного медицинского университета с участием врачей Центральной клинической больницы Российской академии наук.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 36 работ.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 11 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа ихюжена на 340 страницах, содержит 147 таблиц и 14 рисунков. Список литературы включает 248 отечественных и 185 зарубежных источников.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Апробированные ионизаторы генерируют газофазный супероксид, который определяет терапевтическое действие ингаляций аэроионов кислорода.

2. Ингаляции аэроионов кислорода- газофазного супероксида у больных ХОБ и БА оказывают дозозависимое влияние на показатели ФВД, свободно-радикальной и антирадикальной активности. По мере прогрессирования ХЛН у больных ХОБ и степени тяжести у пациентов с БА происходит сужение диапазона доз ингаляций АИК - ГС, обладающих положительным действием.

3. Добавление к медикаментозной терапии ингаляций АИК-ГС по разработанной методике позволяет существенно повысить эффективность терапии больных ХОБ с ХЛН. Комплексное лечение по сравнению со стандартной медикаментозной терапией оказывает более выраженное нормализующее воздействие на легочную вентиляцию, улучшает газообмен, работу мукоцилиарного транспорта, оптимизирует работу кардиореспираторной системы, уменьшает выраженность оксидативного стресса за счет активизации антиоксидантной системы, изменяет характер течения заболевания с увеличением продолжительности ремиссии у больных ХОБ.

4. Комплексная терапия больных БА в фазе стихающего обострения с применением ингаляций АИК-ГС способствует улучшению клинической картины заболевания, показателей функции внешнего дыхания, позволяет уменьшить потребность в бронхолитиках и системных ГКС, обладает иммуномодулирующим действием, увеличивает антирадикальную активность с уменьшением оксидативного стресса, удлиняет периоды ремиссии заболевания и повышает качество жизни.

## МАТЕРИАЛ II МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы данные клинического и лабораторно-инструментального обследования 335 человек: 192 больных ХОБ и 103 - БА, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом и терапевтическом отделениях Объединенной больницы МЗ РФ при ВВЦ и Центральной клинической больницы Российской академии наук или проходивших амбулаторное лечение в поликлинике №2 МЦ УД Президента РФ, а также 40 практически здоровых лиц, не имевших в анамнезе бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний.

У всех пациентов ХОБ течение заболевания осложнилось развитием ХЛН (по А.Г.Дембо, 1962): I ст. была выявлена у 90 больных, II ст. - у 52 и III ст. - у 50 пациентов. Клиническая диагностика БА, определение тяжести течения и основных принципов лечения осуществлялось на основании Доклада рабочей группы GINA «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (2002). Больные БА были разделены на 3 группы в зависимости от тяжести заболевания: у 20 пациентов определялась легкая персистирующая БА (2 ступень), у 53 - персистирующая БА средней тяжести (3 ступень) и у 30 - тяжелая персистирующая БА (4 ступень).

Больные ХОБ и БА были также разделены в зависимости от проводимой терапии. В основные группы вошли 119 пациентов ХОБ (в т.ч. 8 человек с ХЛН III ст. на фоне длительной кислородотерапии) и 64 больных БА, которым дополнительно проводили ингаляции АИК-ГС после получения от них согласия на участие в исследовании. Контрольные группы составили 65 пациентов с ХОБ и 39 - с БА, которым проводилась только стандартная базисная терапия в соответствии с общепринятыми рекомендациями, а также 8 пациентов с ХОБ и ХЛН III ст., получавшие длительную кислородотерапию. Больным БА средней степени тяжести контрольной группы также проводили ингаляции-плацебо. Все пациенты с БА и большинство с ХОБ (за исключением части больных ХОБ с ХЛН III ст., находившихся в фазе ремиссии) были в фазе стихающего обострения. Сравнимые группы пациентов были отобраны методом случайной выборки и исходно имели сопоставимые по выраженности показатели клинической картины заболевания, лабораторно-инструментальные параметры, объем стандартной базисной терапии.

В работе исследовалась динамика клинических и лабораторно-инструментальных показателей до и после ингаляции АИК-ГС, до и после курса лечения (в среднем 21 день), анализировались отдаленные результаты на протяжении 3-12 месяцев.

Клинические проявления заболевания (кашель, количество приступов удушья за сутки, количество и характер мокроты, одышка, наличие и выраженность хрипов в легких) и объем проводимой медикаментозной терапии анализировались по данным опросника, а также врачебного наблюдения и оценивались в баллах.

Качество жизни больных оценивалось с использованием видоизмененной анкеты «САН» (самочувствие, активность, настроение) (В.А. Доскин и соавт., 1975) по бальной шкале.

О состоянии функции внешнего дыхания судили по результатам исследования основных спирографических показателей и показателей кривой «поток-объем» форсированного выдоха, диффузионной способности легких для окиси углерода, газового состава артериализованной капиллярной крови, вентиляционно-перфузионного отношения и пиковой скорости форсированного выдоха. Основные

спирографические показатели и показатели кривой «поток-объем» форсированного выдоха регистрировали на спироанализаторе «Spirosift 3000» (Япония), диффузионную способность легких - методом одиночного выдоха на аппарате «Mk 4 Morgan» (Великобритания), газовый состав артериализованной капиллярной крови - на аппарате «Radiometer ABC-1» (Дания), вентилиационно-перфузионное отношение - методом капнографии на капнографе «Godart» (Нидерланды), пиковую скорость форсированного выдоха - методом пикфлоуметрии с помощью пикфлоуметров «Ferraris Medical Pocketpeak» и «Vitalograph» (Великобритания). Фактические значения спирографических показателей и показателей кривой «поток-объем» форсированного выдоха сопоставляли с должными величинами. При интерпретации полученных результатов использовали методические рекомендации В.Б.Нефёдова и соавторов (1989). Величину физиологического легочного шунта  $QS/QT$  рассчитывали по формуле, предложенной Р.С.Виницкой (1987).

Для характеристики центральных и периферических механизмов обеспечения вентилиационной функции легких использовали гиперкапническую пробу методом возвратного дыхания в модификации Р.С.Виницкой (1967), выполнявшуюся с помощью спирографа «Godart» (Нидерланды), капнометра «Кедр» (Россия), оксимонитора «Datex» (Финляндия). При оценке вентилиационного ответа (ВО) на повышенные концентрации  $CO_2$  руководствовались результатами исследования О.Ф.Колодкиной (1991). Изучались показатели  $C_2$  (угловой коэффициент, отражающий скорость прироста минутного объема дыхания (МОД) на участке быстрого возрастания вентилиции по отношению к изменению  $PACO_2$ ), ТП  $CO_2$  (точка перегиба графика, соответствующая значению  $PACO_2$ , при котором начинается быстрое возрастание МОД) и время пробы.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась по тесту PWC на велоэргометре ВЭ-2 (Россия) и показателям спироэргометрии (газоанализатор «Spruolit-2» (Германия)).

Электропроводимость биологически активных точек изучалась методом И.Накатани с помощью прибора, изготовленного в отделе разработки и эксплуатации оборудования МЛК РГМУ. Полученные данные о состоянии точек акупунктуры (ТА) были обработаны с помощью специальной программы, составленной в лаборатории ЦНИЛа РГМУ. Оценивался так называемый энтропийный показатель, характеризующий выраженность отклонений от нормальных значений всех изучаемых показателей электропроводимости ТА и дающий представление об общем функциональном состоянии организма.

Свободно-радикальную активность лейкоцитов изучали методом хемилюминисценции (ХЛ) (Е.Б. Величковская, 1986) на аппарате ПХЛ-1 (Россия) и LKB 1251 (Швеция). Уровень ХЛ лейкоцитов, индуцированной зимозаном (у больных ХОБ) или  $BaSO_4$  (у пациентов с БА), выражали в условных единицах. Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах проводили по методу М. Nishikimi и соавт. (1972). Изучение активности каталазы в эритроцитах проводили по методу М. А.Королюк и соавт.(1988). Исследование активности глутатион-пероксидазы (ГП) в эритроцитах проводили по методу С.Н. Власовой и соавт. (1990). Определение активности глутатион-редуктазы (ГР) в эритроцитах проводили по методу Y. Yawata, K.R. и Tanaka (1974). Изучение антирадикальной активности плазмы проводили по методу F.Visioli и C.Galli (1997) на модели системы, в качестве с инициатора которой использовался азобис 2,2'-метилпропионамид дигидрохлорид. Для оценки степени дисбаланса системы «СР-

АРА» были использованы коэффициенты ХЛ/СОД (у больных ХОБ) и ХЛ/АРА (у пациентов с БА).

Состояние мукоцилиарного транспорта определялось по времени экспекторации (ВЭ) методом В.Н.Солопова (1987).

Показатели клеточного и гуморального иммунитета (стандартное исследование иммунного статуса) определялись в клинико-серологической лаборатории КВКД КЗ г. Москвы.

Расчеты производных параметров и статистическая обработка результатов проводились на компьютере Р III с помощью пакета прикладных программ Statgrafics версия 3.0, «Биостатистика» для Windows, версия 4.03. Достоверность различий одноименных показателей вычисляли по формулам параметрической с использованием *t*-критерия Стьюдента и непараметрической вариационной статистики с использованием непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни в 95% доверительном интервале. Для выявления взаимосвязи явлений применялись многофакторный регрессионный и пошаговый дискриминантный анализ.

Ингаляции АИК-ГС проводились с помощью ионизаторов 3 типов:

1. Излучатель терапевтический аэроионный «ТАИ-Алмаз», рекомендованный Комитетом по новой медицинской технике МЗ РФ к серийному производству и применению в медицинской практике. Сертификат соответствия Госстандарту РФ № РОССТУ.НМ02.В06570.
2. Аэроионизатор терапевтический малогабаритный АТМ-СС+, рекомендованный Комитетом по новой медицинской технике МЗ РФ к серийному производству и применению в медицинской практике. Сертификат соответствия Госстандарту РФ № РОССТУ.ИМ02.В08400.
3. Портативный аэроионизатор «Москва СА-1».

Определение концентрации аэроионов проводилось с помощью портативного счетчика ионов АИ-1М конструкции Ибрагимова АХ. и аспирационного счетчика АСИ-2 (Тарту, Эстония).

Полученная большим дозой рассчитывалась по формуле:  $D = \text{МОД} \cdot t \cdot C_{\text{АИ}}$ , где *t* - время сеанса,  $C_{\text{АИ}}$  - концентрация АИ во вдыхаемом воздухе, МОД - минутный объем дыхания.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Определение физической природы отрицательных аэроионов

Задачей первого этапа нашей работы было определение природы отрицательных аэроионов, образующихся при работе используемых в клиническом исследовании ионизаторов. Решение этого вопроса было необходимо для понимания механизмов терапевтического действия отрицательных АИ.

С этой целью был проведен эксперимент по регистрации свободных радикалов в атмосферном и аэроионизированном воздухе методом хемилюминисценции с использованием люцигенина в качестве индикатора кислородных радикалов (рис.1).

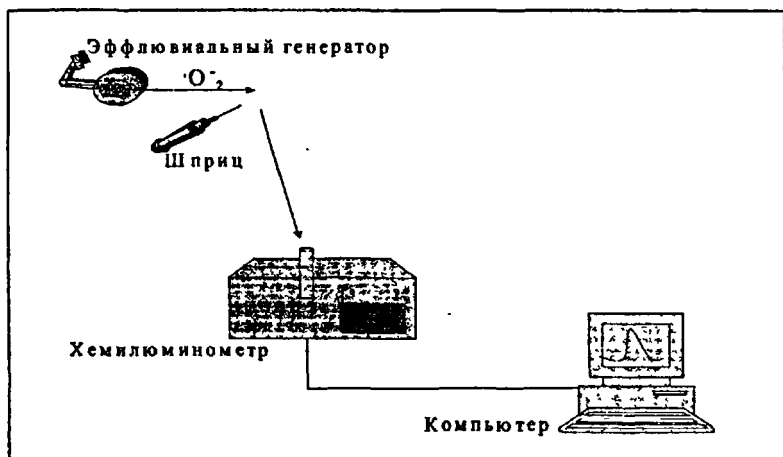


Рис.1. Схема эксперимента по идентификации природы аэроионов кислорода.

Выявленный резкий всплеск хемилюминисценции при введении аэроионизированного воздуха (рис.2), затем заблокированный предварительным добавлением фермента супероксиддисмутазы (рис.3), позволил нам сделать вывод о том, что при ионизации воздуха образуется газофазный супероксид, что соответствует данным литературы (Н.И.Гольдштейн,2000; М.Н.Кондрашова и соавт.,2000).

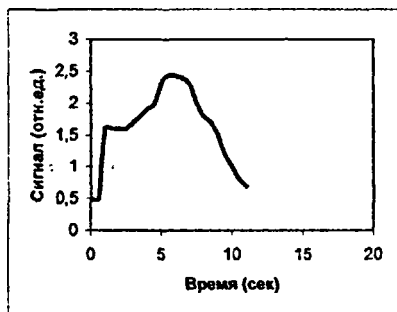


Рис2. Кривая хемилюминисценции аэроионизированного воздуха

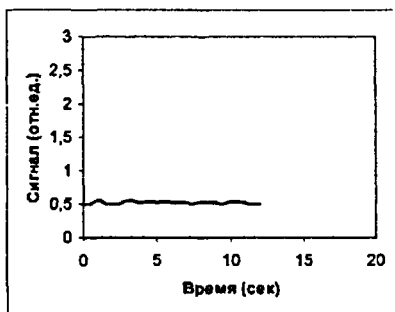


Рис3. Кривая ХЛ аэроионизированного воздуха с предварительным введением СОД

Следует отметить, что, согласно результатам гигиенических испытаний использованных в нашем исследовании аэроионизаторов, при их работе озон и оксиды азота не обнаруживались, а уровень электростатического поля был значительно ниже допустимых величин. Таким образом, эти ионизаторы генерировали газофазный супероксид при пренебрежимо малом содержании возможных побочных продуктов, что позволило нам применить их в лечении больных ХОБ и БА, сведя к минимуму риск негативных реакций.

## Разработка методики применения ингаляций АИК-ГС в комплексном лечении больных ХОБ и БА

Разработка методики дифференцированного применения ингаляций АИК-ГС в комплексном лечении больных ХОБ и БА требовала определения оптимальных доз АИК, обладающих максимальным терапевтическим эффектом без оказания негативного действия, а также продолжительности курса лечения.

Для разработки методики лечения было изучено действие различных доз АИК на больных ХОБ и БА. Пациенты с ХОБ получали АИК в дозе от 3 до 20 млрд за сеанс, а с БА - от 2,5 до 50 млрд. Влияние различных доз АИК оценивалось по изменению показателей ФВД, системы «СР-АРА», а у больных ХОБ, кроме этого, по динамике электропроводимости точек акупунктуры.

Положительное влияние ингаляций АИК объективно доказывало уменьшение выраженности бронхообструкции, проявлявшееся улучшением преимущественно скоростных показателей ФВД (табл.1). К механизму действия ингаляций АИК-ГС, способного привести к быстрым (в течение нескольких минут) изменениям легочной вентиляции, следует отнести угнетение парасимпатической системы, что запускается через рецепторные структуры слизистой оболочки полости носа (вомероназального органа, а также обонятельного и тройничного нервов) и реализуется через гипоталамус. Вероятность такого механизма подтверждается данными о воздействии АИК на передний отдел гипоталамуса, где находятся парасимпатические центры (А.А.Минх и соавт., 1975), и на инспираторные нейроны блуждающего нерва (В.И.Бут,1967). Следует отметить, что значимое повышение скоростных показателей (в среднем на 18,3%), свидетельствующее о бронходилатации, отмечалось только у больных БА, что определяется ведущим механизмом бронхообструкции.

Оценка динамики показателей ФВД у больных ХОБ под влиянием различных доз АИК выявила следующую закономерность: изменения показателей легочной вентиляции и их выраженность зависят от дозы, которая, в свою очередь, определяется степенью ХЛН. По мере прогрессирования ХЛН диапазон положительного действия ингаляций АИК на показатели ФВД у больных ХОБ сужался: при ХЛН I ст. он ограничивался 16 млрд за сеанс, при ХЛН II ст. - 10, а при ХЛН III ст. - 5 млрд АИК. Диапазон положительного действия АИК на показатели ФВД у пациентов с БА средней степени тяжести ограничивался 20 млрд за сеанс (рис.4).

Дальнейшее повышение доз АИК сопровождалось отрицательной динамикой параметров ФВД с ухудшением бронхиальной проходимости, что обусловлено, по-видимому, срывом механизмов центральной нейро-гуморальной регуляции бронхиальной проходимости в условиях слишком сильного стресс-воздействия с нарушением процессов адаптации и извращением физиологического эффекта (Ф.З.Меерсон,1981,1988; А.А.Минх,1976), а также избыточным образованием АФК (в т.ч. в бронхиальном дереве) с последующей стимуляцией  $H_2O_2$ -сенсоров нейроэпителиальных клеток легкого, что может вызывать бронхоконстрикцию (В.П.Скулачев,2001). У пациентов с ХОБ снижение показателей ФВД не достигало значимых изменений и было ниже 15%. У больных БА средней степени тяжести при увеличении дозы АИК свыше 30 млрд происходило достоверное снижение МОС75 (в среднем на 16,1%), что свидетельствовало о гиперреактивности бронхов с ухудшением бронхиальной проходимости за счет развития бронхоспазма.

Таблица 1

## Влияние различных доз АПК на показатели ФВД у больных ХОБ, М±m

Показатели	Больные ХОБ с ХЛН I ст. (n=21)				Больные ХОБ с ХЛН II ст. (n=17)			Больные ХОБ с ХЛН III ст. (n=10)		
	Доза АПК				Доза АПК			Доза АПК		
	6 млрд	12 млрд	16 млрд	20 млрд	5 млрд	10 млрд	15 млрд	5 млрд	8 млрд	
ЖЕЛ, л	А	3.07±0.62	3.18±0.32	3.33±0.31	3.43±0.51	2.64±0.90	2.92±0.91	3.20±0.61	2.07±0.25	2.05±0.30
	В	3.14±0.40	3.27±0.28	3.52±0.52	3.57±0.50	2.96±0.81	3.10±0.84	3.00±0.56	2.00±0.20	1.93±0.24
ФЖЕЛ, л	А	2.99±0.46	3.09±0.25	3.27±0.20	3.34±0.32	2.58±0.20	2.80±0.72	3.07±0.68	1.85±0.23	1.80±0.17
	В	3.12±0.31	3.20±0.25	3.33±0.30	3.35±0.35	2.87±0.31	2.99±0.63	2.95±0.39	1.90±0.18	1.71±0.30
ОФВ <sub>1</sub> , л	А	2.09±0.34	2.13±0.10	2.19±0.13	2.20±0.23	1.43±0.12	1.64±0.52	2.05±0.53	0.89±0.09	0.88±0.12
	В	2.12±0.13	2.20±0.10	2.35±0.12	2.38±0.31	1.59±0.21	1.72±0.48	1.88±0.61	0.93±0.11	0.72±0.18
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ %	А	65.0±2.5	66.0±3.1	65.4±3.21	64.2±2.64	53.2±3.5	56.0±2.9	62.6±3.33	43.6±1.9	44.0±1.9
	В	68.0±2.9	67.3±3.0	66.8±2.94	65.7±2.95	54.9±3.8	56.0±3.6	61.2±2.96	46.1±2.3	42.3±2.5
ПОС <sub>мид</sub> , л/с	А	5.11±0.41	5.43±0.41	5.56±0.98	5.67±1.04	3.96±0.30	4.13±0.51	4.78±0.24	2.37±0.20	2.38±0.21
	В	5.40±0.39	5.76±0.33	5.91±1.93	5.80±1.00	4.11±0.42	4.76±0.37	4.91±0.62	2.54±0.29	2.36±0.30
МОС <sub>25</sub> , л/с	А	3.84±0.53	4.04±0.67	4.24 ± 0.31	4.51±0.71	2.52±0.21	2.65±0.42	2.84±0.31	0.93±0.14	0.97±0.16
	В	4.05±0.71	4.32±0.50	4.59±0.42	4.57±0.63	2.88±0.31	2.70±0.44	2.79±0.40	1.22±0.30	0.90±0.24
МОС <sub>30</sub> , л/с	А	2.50±0.30	2.64±0.29	2.65±0.25	3.10±0.47	1.34±0.15	1.46±0.32	1.47±0.23	0.55±0.10	0.56±0.12
	В	2.68±0.32	2.91±0.17	3.09±0.29	2.69±0.39	1.51±0.21	1.49±0.41	1.26±0.34	0.58±0.09	0.50±0.11
МОС <sub>75</sub> , л/с	А	0.92±0.08	0.95±0.09	0.98 ± 0.09	1.01±0.21	0.55±0.11	0.59±0.17	0.68±0.09	0.34±0.07	0.39±0.07
	В	1.03±0.10	1.09±0.12	0.96±0.14	0.91±0.19	0.62±0.19	0.62±0.13	0.58±0.16	0.37±0.07	0.32±0.12

А, В - значения показателей до и после ингаляции АПК.

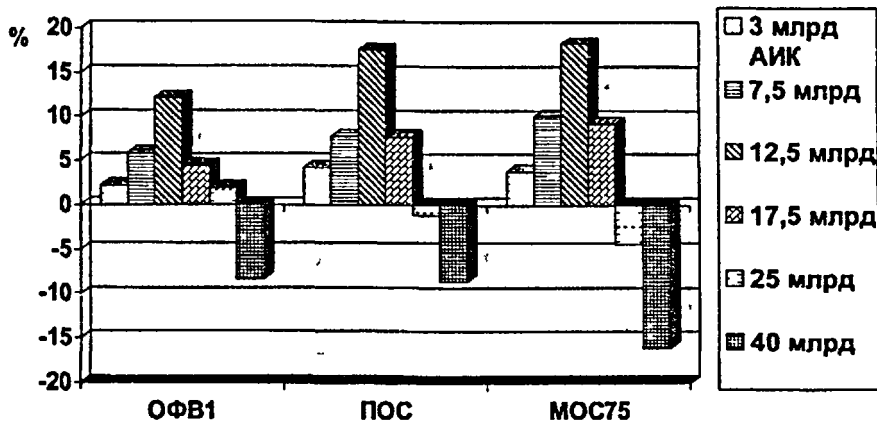


Рис 4. Динамика показателей ФВД у больных БА средней степени тяжести в зависимости от дозы ЛИК

Анализ динамики показателей ФВД позволил определить оптимальные дозы ингаляций АИК, приводящие к наиболее выраженному улучшению показателей легочной вентиляции, что составило у больных ХОБ с ХЛН I, II и III степени 12, 8 и 5 млрд АИК за сеанс соответственно. У пациентов с БА средней степени тяжести наиболее выраженный положительный эффект на показатели ФВД оказывали ингаляции АИК в средней дозе 12,5 млрд.

Известно, что интенсификация процесса липопероксидации, вызванная дисбалансом между уровнем образования АФК и антиоксидантной защитой, имеет большое значение в патогенезе бронхо-легочных заболеваний, в т.ч. ХОБ и БА (Л.М.Абдрахманова и соавт.,2001; В.Г.Аматуни и соавт.,1986; С.Болевич,1991; Б.Т.Величковский,2000; И.Г.Даниляк и соавт.,1992; Ж.К.Науменко,1995; Ю.К.Довиков, 1997; А.Г. Чучалин,1998; S.Teramoto. 1996), а АИК, являясь газофазным супероксидом, могут проявлять своё терапевтическое действие через уменьшение эндогенного окислительного стресса за счет индукции антиокислительных механизмов (Н.И.Гольдштейн,2000; М.Н.Кондрашова и соавт.,2000). Вместе с тем, ингаляции АИК-ГС в больших дозах могут вызвать срыв процессов адаптации с избыточной генерацией АФК и активацией процессов ПОЛ. Учитывая риск негативного действия АИК-ГС, при подборе оптимальных доз этого фактора мы изучили динамику показателей системы «СР - АРА».

Исходно у больных ХОБ и БА в фазе стихающего обострения было выявлено значимое ( $p < 0.05$ ) по сравнению с группой здоровых повышение уровня индуцированной ХЛ лейкоцитов, что свидетельствует о повышенном образовании АФК лейкоцитами. Уровень ХЛ лейкоцитов у больных ХОБ зависел от выраженности ХЛН, а у пациентов с БА - от тяжести заболевания, что соответствует литературным данным (А.Г. Чучалин,1998; S.Teramoto. 1996, С.Болевич,1991; Д.М. Габитова,1998; И.Г.Даниляк и соавт.,1992; Ж.К.Науменко,1995; Ю.К.Новиков, 1997; А.Г. Чучалин,1998; S.Teramoto. 1996). Наиболее высокие показатели

индуцированной ХЛ лейкоцитов отмечались у больных тяжелой БА и ХОБ с ХЛН III степени (соответственно в 2,3 и 2,1 раза выше по сравнению со здоровыми донорами,  $p < 0.01$ ). Повышенный уровень индуцированной ХЛ лейкоцитов свидетельствовал о высокой готовности клеток к продукции свободных радикалов с последующей стимуляцией процессов ПОЛ.

Одновременно с этим у пациентов с ХОБ и БА по сравнению со здоровыми донорами выявлено снижение потенциала антиоксидантной защиты, степень которого также зависела от выраженности ХЛН и тяжести заболевания, значимо различаясь между группами больных (рис.5).

Таким образом, у больных ХОБ и БА выявлен дисбаланс между образованием свободных радикалов и активностью антиоксидантной защиты, что способствует индукции процессов липопероксидации и является патогенетическим механизмом развития этих заболеваний.

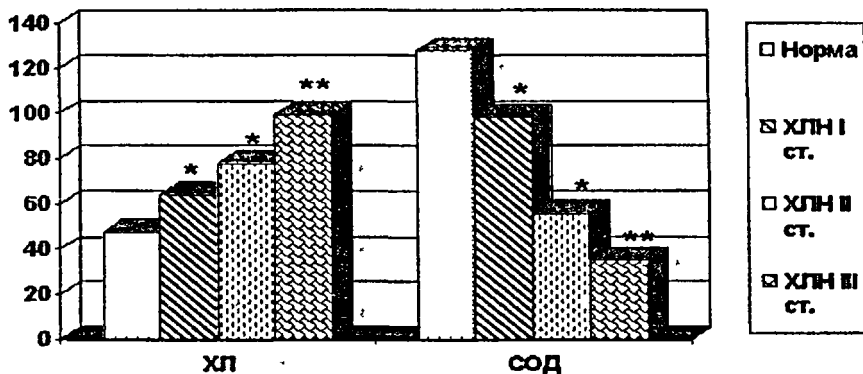


Рис 5. Показатели системы «СР-АРА» у больных ХОБ

- - достоверное различие ( $p < 0.05$ ) между показателями здоровых и больных ХОБ;
- \* - достоверное различие ( $p < 0.01$ ) между показателями здоровых и больных ХОБ.

У больных ХОБ и БА отмечалась аналогичная реакция системы «СР-АРА» на ингаляции АИК-ГС (табл.2): сразу после сеанса происходило увеличение уровня ХЛ лейкоцитов с одновременным снижением АРА крови. Повышение генерации АФК лейкоцитами после ингаляции АИК-ГС, по-видимому, связано с процессом прайминга, который запускается образуемым из супероксида пероксидом водорода и реализуется в сборке мембраносвязанной НАДФН-оксидазы и экспрессии поверхностных рецепторов за счет увеличения внутриклеточной концентрации ионов кальция (Г.И.Клебанов Г.И, Ю.А.Владимиров, 1999). Процесс прайминга ведет к увеличению функционального потенциала фагоцитов, который проявляется при последующей стимуляции фагоцитов большей продукцией АФК, что наблюдалось при исследовании уровня индуцированной ХЛ лейкоцитов после ингаляции АИК-ГС.

Снижение АРА после ингаляции АИК-ГС объясняется как ростом затрат внеклеточных антиоксидантов, направленным на элиминацию возросшего количества АФК, так и уменьшением активности СОД вследствие её ингибирования образующимися гидроперекисями липидов (В.А.Гусев, Л.Ф.Панченко, 1982; Н.В.Сыромятникова и соавт., 1987), а также возможной блокадой фермента,

Таблица 2

Влияние различных доз АПК на систему «СР-АРА» у больных ХОБ, М+п

Показатели		Больные ХОБ с ХЛН I ст. (n=18)				Больные ХОБ с ХЛН II ст. (n=17)				Больные ХОБ с ХЛН III ст. (n=10)			Здоровые лица (n=12)
		Доза АПК				Доза АПК				Доза АПК			
		6 млрд	12 млрд	16 млрд	20 млрд	5 млрд	8 млрд	12 млрд	15 млрд	3 млрд	5 млрд	8 млрд	
ХЛ, усл.ед.	A	64.4±2.0	61.3±2.1	68.5±2.1	63.4±2.4	80.0±2.1	82.0±3.3	74.3±3.4	76.8±2.7	99.0±2.3	99.8±3.2	99.0±1.2	47.7±2.2
	B	67.9±2.0	68.5±1.8*	80.4±2.8*	76.9±1.8*	85.3±2.0	91.0±2.9*	86.7±3.6*	95.3±3.3*	106.6±2.5	109.6±2.3*	113.4±1.1*	
	C	62.3±2.1	57.0±2.1	69.7±1.6	69.2±2.2	77.0±1.5	80.2±3.8	74.8±2.8	79.0±3.1	97.6±2.4	100.6±3.3	104.0±2.0	
СОД, Е/мг Нб	A	98.5±6.4	88.4±5.7	94.3±3.9	109.7±7.9	53.9±5.2	60.1±2.9	56.9±4.9	50.7±3.9	37.8±2.5	31.5±0.7	35.7±2.3	127.7±8.7
	B	88.7±6.0	75.3±3.4	75.4±4.9*	77.9±4.2*	47.2±4.6	49.9±3.8*	42.2±3.5*	34.9±3.8*	33.2±1.7	26.9±0.4*	28.8±2.2*	
	C	103.3±5.7	106.1±4.1*	110.3±5.9	117.3±6.2	61.3±5.7	73.7±4.5*	65.7±7.5	47.7±4.3	41.2±1.0	36.1±1.4*	36.4±1.9	
ХЛ/СОД	A	0.65±0.02	0.69±0.02	0.73±0.03	0.58±0.04	1.52±0.17	1.39±0.11	1.36±0.15	1.53±0.11	2.67±0.18	3.18±0.16	2.90±0.25	0.39±0.03
	B	0.77±0.03*	0.91±0.05*	1.07±0.04*	0.99±0.04*	1.84±0.21	1.87±0.17*	2.14±0.22*	2.82±0.24*	3.24±0.19	4.10±0.15*	4.08±0.32*	
	C	0.60±0.07	0.53±0.05*	0.63±0.04*	0.59±0.05	1.28±0.13	1.10±0.06*	1.21±0.15	1.68±0.11	2.42±0.17	2.81±0.17*	2.98±0.27	
Каталаза, Е/мг Нб	A	30.6±2.1	28.9±1.5	30.2±1.4	28.9±1.1	25.1±2.2	24.6±3.1	24.3±3.3	25.2±2.8	18.3±3.4	18.2±1.8	18.4±3.0	17.73±2.50
	B	32.2±1.7	31.6±1.8	33.6±1.6	31.3±1.5	27.2±4.5	28.2±2.8	28.8±3.6	27.8±2.7	19.9±3.7	20.8±2.1	20.7±3.3	
	C	32.0±1.7	30.5±1.7	32.6±1.8	32.3±1.6	27.3±4.5	29.4±2.8	28.9±3.6	28.1±2.7	20.1±3.7	21.0±2.1	20.2±3.4	
ГП, Е/мг Нб	A	9.79±2.38	10.42±3.01	9.01±2.45	10.47±3.13	10.39±1.21	10.35±1.32	10.31±1.86	10.24±1.20	9.40±1.37	9.25±1.42	10.14±1.29	10.74±2.16
	B	10.16±2.14	11.74±2.96	9.93±2.30	11.45±3.18	11.20±0.80	11.39±1.28	11.45±2.02	11.25±1.23	10.07±1.41	10.25±1.54	10.65±1.31	
	C	10.23±2.20	11.91±2.73	10.07±2.31	11.40±3.69	11.64±1.52	11.57±1.25	12.07±2.12	11.42±1.17	10.30±1.35	10.67±1.60	11.02±1.27	
ГР, Е/мг Нб	A	2.68±0.33	2.28±0.27	2.30±0.34	2.38±0.36	1.82±0.27	1.83±0.29	1.85±0.36	1.84±0.10	1.34±0.12	1.35±0.24	1.34±0.21	2.14±0.21
	B	2.82±0.41	2.59±0.32	2.58±0.31	2.59±0.30	1.88±0.28	2.00±0.27	2.11±0.35	1.99±0.10	1.44±0.12	1.53±0.27	1.46±0.23	
	C	2.90±0.37	2.65±0.30	2.64±0.37	2.67±0.28	1.92±0.27	2.03±0.27	2.17±0.35	2.02±0.09	1.53±0.09	1.60±0.28	1.49±0.22	

\* - достоверная динамика показателей по сравнению с исходным уровнем (p<0.05); А, В, С - значения показателей до, после и на следующий день после ингаляции АПК.

связанной с необходимостью утилизации избытка субстрата (М.А.Симонян,1974) в условиях исходно пониженного потенциала АРА.

Действие ингаляций АИК-ГС расценивалось как положительное, если через сутки после первого и перед каждым последующим сеансом происходило уменьшение ХЛ лейкоцитов и повышение АРА крови или восстановление их уровня до исходных значений, определяемых перед предшествующей ингаляцией. Доза АИК, при которой через сутки после первой ингаляции происходило лишь восстановление уровня ХЛ и показателей АОЗ до исходных значений, считалась максимально допустимой.

Снижение уровня ХЛ лейкоцитов под влиянием курса ингаляций АИК-ГС можно объяснить пролонгированным праймингом лейкоцитов, формирование которого связано с активацией синтетических процессов (Л.В.Ковальчук и соавт.,1991). Этот механизм запускается экзогенным пероксидом водорода, который, воздействуя на NF-kB, индуцирует синтез белков, включая СОД и каталазу, под влиянием которых происходит снижение генерации АФК лейкоцитами, что и наблюдалось у больных ХОБ и БА при использовании ингаляций АИК-ГС в терапевтических дозах.

Один из механизмов адаптации на действие окислителей ведет к активации антирадикальной системы в легких и крови (М.Galston и соавт.,1984], компенсируя увеличение свободных радикалов и уменьшая выраженность оксидативного стресса (Н.И.Гольдштейн,2000; А.А. Кубатнев, С.В.Андреев,1981; Ф.З.Меерсон, М.Г.Пшенникова,1988). О наличии подобного механизма терапевтического действия у ингаляций АИК-ГС свидетельствует наблюдаемое через сутки после процедуры повышение активности СОД у больных ХОБ, достигающее значимых изменений, и АРА плазмы крови у пациентов с БА.

Анализ полученных данных у больных ХОБ выявил сужение диапазона положительного действия ингаляций АИК на систему «СР-АРА» по мере прогрессирования ХЛН: при ХЛН I ст. он ограничивался 16 млрд АИК, при ХЛН II ст. - 12, а при ХЛН III ст. - 5. Наиболее выраженный положительный эффект на показатели системы «СР-АРА» с максимальным уменьшением степени дисбаланса наблюдался после воздействия 12, 8 и 5 млрд АИК за ингаляцию соответственно у больных ХОБ с ХЛН I, II и III ст. У больных БА диапазон положительного действия ингаляций АИК на систему «СР-АРА» зависел от тяжести заболевания: при легкой БА ограничивался 20 млрд, при БА средней степени тяжести - 12 млрд, а при тяжелой БА - 5 млрд АИК.

При превышении терапевтической дозы АИК-ГС происходит дальнейшее углубление дисбаланса в системе «СР-АРА», что может быть вызвано как избыточным образованием экзогенного пероксида водорода в бронхо-легочной системе с истощением потенциала антиоксидантной системы, так и связано с чрезмерной активацией стресс-реализующих систем (главным образом, адренергической системы) и может сопровождаться отрицательным эффектом стресс-реакции, оказывающим повреждающее действие. Этот эффект обусловлен вызванной под влиянием катехоламинов чрезмерной активацией ПОЛ в мембранах клеток бронхо-легочной системы и других тканей (Ф.З.Меерсон, М.Г.Пшенникова,1988; С.С.Диллард и соавт.,1978; А.Quantanilha,1984). В комплексе с другими причинами активации свободно-радикального окисления — избыточной генерацией АФК лейкоцитами в условиях истощения АРА, гипоксемией, тканевой гипоксией — это действие катехоламинов приводит к повреждению клеточных

мембран, сопровождающемуся функциональными и морфологическими нарушениями органов и систем (Ф.З.Мсерсон, М.Г.Пшенникова,1988; R.Dunn, J.Critz, 1971; A.Quantanilha,1984). В результате положительные эффекты ингаляций АИК-ГС переходят в повреждающие, отрицательные.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что ингаляции АИК у больных ХОБ и БА обладают дозозависимым эффектом, проявляющимся двухфазной динамикой показателей ФВД, ХЛ лейкоцитов, АРА, что отражает первоначальное усиление положительного действия АИК, которое при достижении пороговой дозы сменяется отрицательным.

Использование в нашей работе для оценки эффективности ингаляций АИК-ГС метода электропунктурной диагностики обусловлено его неинвазивностью, высокой чувствительностью, достоверностью и необременительностью для больного. Этот метод позволяет провести комплексную оценку функционального состояния организма. Нами была выявлена зависимость между состоянием энергетических меридианов и выраженностью ХЛН у больных ХОБ, что проявлялось в фазовом изменении электропроводимости ТА, характеризующих меридианы легких и сердца.

Результаты изучения электропроводимости ТА под действием различных доз АИК показали (табл.3), что диапазон положительного действия АИК на состояние энергетических меридианов оказался таким же как и для системы «СР-АРА» и ФВД. Ингаляции АИК в дозах, не превышающих 16,10 и 5 млрд за сеанс у больных ХОБ с ХЛН соответственно I, II и III ст., вызывают улучшение большинства показаний электропроводимости ТА, в том числе характеризующих меридианы легких и сердца, а также энтропийного показателя.

Использование метода пошагового регрессионного анализа позволило выявить прямую зависимость между дозой АИК и показаниями электропроводимости ТА, а также получить уравнение, позволяющее рассчитать индивидуальную дозу ингаляции АИК для больных ХОБ.

У всех больных ХОБ с ХЛН I и II ст., а также пациентов с БА наблюдалась хорошая субъективная переносимость ингаляций АИК в диапазоне использованных доз. После сеанса они отмечали улучшение самочувствия, облегчение дыхания, уменьшение одышки и интенсивности кашля, лучшее отделение мокроты, появление чувства бодрости. Большинство больных ХОБ с ХЛН III ст. также не предъявляли жалоб на ухудшение состояния после ингаляций АИК, за исключением 2 пациентов, имевших сопутствующую ИБС и НК ПБ стадии (ФК IV по NYHA), которые отмечали переходящее ухудшение самочувствия в виде усиления одышки, появления перебоев в работе сердца (суправентрикулярной экстрасистолии) и головной боли, при отсутствии существенной отрицательной динамики со стороны показателей ФВД. Изменения показателей «СР - АРА» в виде усиления исходно высокого дисбаланса этой системы с сохранением этого уровня и через сутки после ингаляции АИК-ГС указывало на передозировку и послужило основанием для отказа от применения АИК у пациентов, имеющих такую патологию.

Таким образом, необходимо соблюдать осторожность при назначении ингаляций АИК-ГС больным ХОБ с ХЛН III ст., а наличие у этих больных сопутствующей ИБС и НК ПБ стадии (ФК IV по NYHA) с выраженным снижением адаптационных возможностей организма следует считать противопоказанием для их

Таблица 3

## Влияние различных доз АПК на состояние меридианов у больных ХОБ, М+п

Меридианы		Больные ХОБ с ХЛН I ст. (n=15)				Больные ХОБ с ХЛН II ст. (n=12)			Больные ХОБ с ХЛН III ст. (n=8)	Здоровые лица (n=100)
		Доза АПК				Доза АПК			Доза АПК	
		6 млрд	12 млрд	16 млрд	20 млрд	5 млрд	10 млрд	15 млрд	5 млрд	
легкие	левый А В	-0.471±0.041	-0.326±0.054	-0.190±0.080	-0.255±0.025	-0.106±0.037	-0.090±0.016	-0.301±0.031	-0.030±0.012	-0.021±0.009  0.011±0.007
		-0.313±0.038*	-0.157±0.031*	-0.094±0.031	-0.301±0.051	-0.026±0.015	0.168±0.096*	-0.169±0.028*	0.031±0.018	
	правый А В	-0.245±0.043	-0.353±0.099	-0.410±0.047	-0.017±0.015	-0.194±0.099	-0.148±0.041	-0.285±0.042	-0.158±0.050	
		-0.211±0.031	-0.204±0.067	-0.337±0.048	-0.147±0.040*	-0.078±0.010	-0.101±0.071	-0.189±0.037	-0.130±0.031	
сердце	левый А В	-0.427±0.082	-0.455±0.099	-0.342±0.065	-0.426±0.081	-0.140±0.110	-0.232±0.067	-0.191±0.079	-0.096±0.041	-0.289±0.098  -0.324±0.087
		-0.378±0.071	-0.133±0.048*	-0.301±0.051	-0.549±0.103	-0.296±0.051	-0.295±0.134	0.084±0.023	-0.287±0.056*	
	правый А В	-0.580±0.078	-0.347±0.059	-0.337±0.096	-0.324±0.054	-0.198±0.089	-0.250±0.086	-0.481±0.049	0.098±0.074	
		-0.324±0.063*	-0.296±0.048	-0.453±0.050	-0.536±0.101	-0.221±0.057	-0.395±0.147	-0.395±0.032	-0.048±0.031*	
печень	левый А В	-0.361±0.084	-0.393±0.010	-0.255±0.061	-0.194±0.021	-0.162±0.010	-0.043±0.013	-0.043±0.023	-0.235±0.071	-0.074±0.010  -0.088±0.021
		-0.260±0.050	-0.057±0.011	-0.203±0.072	-0.208±0.029	-0.053±0.017*	-0.016±0.019	-0.157±0.024*	-0.040±0.056	
	правый А В	-0.362±0.076	-0.122±0.048	-0.384±0.020	-0.518±0.029	-0.225±0.049	0.045±0.032	0.157±0.032	-0.240±0.070	
		0.173±0.053	-0.194±0.051	-0.348±0.033	-0.512±0.037	-0.164±0.031*	0.277±0.098	-0.006±0.015*	-0.771±0.087	
энтропия	А	0.483±0.091	0.672±0.054	0.665±0.096	0.435±0.075	0.530±0.127	0.614±0.108	0.666±0.101	0.264±0.032	0.826±0.057
	В	0.447±0.083	0.845±0.056*	0.831±0.081	0.391±0.050	0.578±0.065	0.688±0.121	0.469±0.076	0.297±0.034	

\* - достоверная динамика показателей по сравнению с исходным уровнем (p<0.05); А, В, - значения показателей до и после ингаляции АПК.

применения даже в небольших дозах, учитывая большой риск негативного эффекта этого метода.

Анализ результатов показал, что при увеличении количества ингаляций АИК-ГС у больных ХОБ и БА происходит снижение выраженности эффекта каждой последующей процедуры, что обусловлено постепенной реабилитацией больного с уменьшением патологических сдвигов в процессе лечения и переходе заболевания в фазу ремиссии. Результаты работы показали, что минимально достаточным количеством является 15 ингаляций АИК-ГС, поскольку после этого курса дальнейшей существенной положительной динамики показателей ФВД и системы «СР - АРА» не наблюдалось.

На основании вышеизложенного, можно сделать вывод, что максимальный положительный эффект у больных ХОБ с ХЛН I, II и III ст. оказывают ингаляции АИК соответственно в дозе 12, 8 и 5 млрд, а у пациентов с БА легкой, средней степени тяжести и тяжелой - в пределах 20, 12 и 5 млрд соответственно.

После разработки методики применения ингаляций АИК-ГС нами проводилась оценка эффективности комплексной терапии больных ХОБ и БА по сравнению с контрольной группой пациентов, получавших стандартное базисное лечение, в т.ч. у больных БА средней степени тяжести в сочетании с ингаляциями-плацебо.

#### **Оценка эффективности комплексной терапии с применением ингаляций АИК-ГС у больных ХОБ и БА**

Все больные основной группы переносили ингаляции АИК-ГС хорошо, без негативных реакций. У пациентов ХОБ после курса комплексной терапии отмечалось уменьшение кашля, одышки, количества мокроты, которая стала слизистого характера, с облегчением ее отделения, нормализация температуры, улучшение аускультативной картины в легких, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение сна.

С целью сравнительной оценки динамики клинической симптоматики, объема лекарственной терапии, показателей качества жизни у больных БА основной и контрольной группы были использованы опросники. Анализ результатов показал, что после курса комплексной терапии с ингаляциями АИК-ГС значительно уменьшились количество приступов удушья, интенсивность кашля, количество отделяемой мокроты и хрипов в легких. Максимальный лечебный эффект был отмечен у больных БА легкой и средней степени тяжести. В контрольной группе динамика симптомов, свидетельствующая об улучшении клинической картины заболевания, была менее выражена по сравнению с пациентами БА основной группы, причем наиболее существенно было заметно различие по изменению таких основных клинических показателей, как количество приступов удушья и кашель. У больных легкой, средней степени тяжести и тяжелой БА основной группы количество приступов удушья уменьшилось на 62,5 (с  $0,80 \pm 0,13$  до  $0,30 \pm 0,15$ ,  $p < 0,05$ ), 61,7 (с  $1,94 \pm 0,13$  до  $0,74 \pm 0,14$ ,  $p < 0,01$ ) и 56,6% (с  $2,65 \pm 0,18$  до  $1,15 \pm 0,18$ ,  $p < 0,01$ ), выраженность кашля на 55,8 (с  $1,20 \pm 0,21$  до  $0,53 \pm 0,17$  баллов,  $p < 0,05$ ), 49,4 (с  $1,74 \pm 0,21$  до  $0,88 \pm 0,16$  баллов,  $p < 0,05$ ) и 37,5% (с  $2,0 \pm 0,15$  до  $1,25 \pm 0,16$  баллов,  $p < 0,05$ ), тогда как в контрольной группе - только на 33,3 (с  $0,90 \pm 0,10$  до  $0,60 \pm 0,16$ ,  $p > 0,05$ ), 44,4 (с  $1,89 \pm 0,17$  до  $1,05 \pm 0,15$ ,  $p < 0,05$ ) и 42,9% (с  $2,45 \pm 0,27$  до  $1,40 \pm 0,16$ ,  $p < 0,05$ ) и 33,3 (с  $1,20 \pm 0,13$  до  $0,80 \pm 0,13$  баллов,  $p < 0,05$ ), 37,5 (с

1,84±0,16 до 1,15±0,16 баллов,  $p<0,05$ ) и 31,5% (с  $1,90 \pm 0,23$  до  $1,30 \pm 0,15$ ,  $p<0,05$ ) соответственно.

Очень важным для объективизации улучшения состояния больных является динамика аускультативной картины легких: у больных БА легкой, средней степени тяжести и тяжелой основной группы количество хрипов уменьшилось на 55,6, 58,2 и 55,2%, а у пациентов контрольной группы - на 37,5, 43,3 и 38,9% соответственно.

У больных БА легкой, средней степени тяжести и тяжелой, получавших комплексную терапию с ингаляциями АИК-ГС, достоверно ( $p<0,05$ ) уменьшалась потребность в бронхолитиках (на 29, 47,9 и 37,5%, соответственно), прежде всего за счет снижения доз симпатомиметиков (количество ингаляций симпатомиметиков уменьшилось у больных средней степени тяжести с  $6,56 \pm 0,26$  до  $3,67 \pm 0,24$ ,  $p<0,01$ , а у пациентов с тяжелой БА - с  $8,1 \pm 0,2$  до  $5,1 \pm 0,3$ ,  $p<0,01$ ). В контрольной группе больных суточная потребность в бронхолитиках также снижалась, однако в меньшей степени, чем в основной группе, причем у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести эти изменения были недостоверными.

Комплексная терапия, включавшая ингаляции АИК-ГС, позволила существенно снизить дозы принимаемых перорально ГКС у больных тяжелой БА (с  $14,4 \pm 1,2$  до  $9,2 \pm 1,0$  мг в пересчете на преднизолон,  $p<0,05$ ). В КГ уменьшение суточной потребности в таблетированных стероидах за курс лечения было недостоверным (с  $13,6 \pm 1,7$  до  $9,6 \pm 1,3$  мг,  $p>0,05$ ).

Таким образом, уменьшение суточной потребности в бронхолитиках и системных ГКС отражает положительную динамику симптомов астмы, снижение выраженности воспаления и гиперреактивности бронхов, что связано с повышением эффективности базисной противовоспалительной терапии под влиянием ингаляций АИК-ГС.

По данным опросника «САН», у больных БА на фоне проводимой терапии отмечалось улучшение самочувствия (рис.6), активности и настроения, т.е. повышалось качество жизни, причем положительная динамика этих показателей

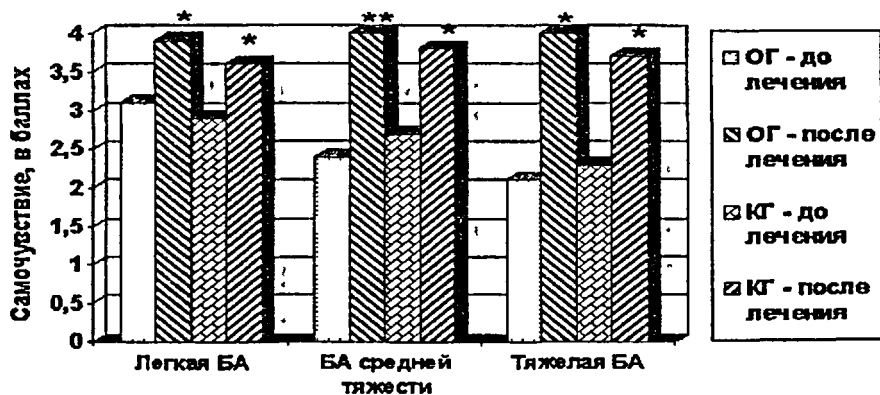


Рис 6. Динамика самочувствия у больных БА на фоне терапии

\*\* - обозначены достоверные изменения признаков по сравнению с исходным уровнем ( $p<0,01$ ); \* - обозначены достоверные изменения признаков по сравнению с исходным уровнем ( $p<0,05$ ).

была больше у пациентов с БА основной группы по сравнению с лицами, получавшими только стандартную базисную терапию. В частности, настроение у больных БА легкой, средней степени тяжести и тяжелой основной группы повысилось на 20,21,2 и 26,5%, а у пациентов контрольной группы - на 15,2,11,8 и 17% соответственно.

Клиническое улучшение состояния больных объективизировалось положительной динамикой показателей ФВД. После курса комплексной терапии у больных ХОБ с ХЛН I и II ст. отмечено значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение вентиляционной способности легких, что проявилось в уменьшении выраженности бронхообструкции с достоверным снижением неравномерности вентиляции к легочному кровотоку (с  $5,18 \pm 0,31$  до  $4,12 \pm 0,36$  и с  $6,72 \pm 0,65$  до  $5,23 \pm 0,50$  мм рт.ст./с,  $p < 0,05$ , соответственно) и ростом парциального напряжения кислорода крови (с  $74,1 \pm 1,2$  до  $78,4 \pm 0,9$  мм рт.ст.,  $p < 0,05$  и с  $66,5 \pm 2,7$  до  $71,5 \pm 1,7$  мм рт.ст.,  $p < 0,05$ ). Следует отметить, что у пациентов с ХЛН II ст. наблюдалось значимое повышение диффузионной способности легких (с  $14,3 \pm 1,9$  до  $18,1 \pm 2,4$  мл/мм рт.ст.·мин,  $p < 0,05$ ) и уменьшение легочного физиологического шунта (с  $23,9 \pm 1,3$  до  $19,1 \pm 1,4\%$ ,  $p < 0,05$ ).

У больных ХОБ с ХЛН III ст. под влиянием курса комплексной терапии существенной динамики большинства показателей ФВД не происходило, что обусловлено наличием выраженных морфологических необратимых изменений в бронхах. Положительный эффект у больных ОГ проявлялся достоверным ( $p < 0,05$ ) уменьшением неравномерности вентиляционно-перфузионных отношений и легочного физиологического шунта (с  $31,2 \pm 2,3$  до  $25,3 \pm 2,1\%$ ,  $p < 0,05$ ), хотя и без существенного уменьшения степени гипоксемии ( $p > 0,05$ ).

В КГ у пациентов с ХОБ после курса стандартной медикаментозной терапии также происходила положительная динамика показателей ФВД, однако она была недостаточной и менее выраженной, чем у больных ОГ.

После курса комплексной терапии у больных БА основной группы было выявлено улучшение вентиляционной способности легких за счет достоверного ( $p < 0,05$ ) увеличения скоростных показателей (рис.7), что отражает уменьшение

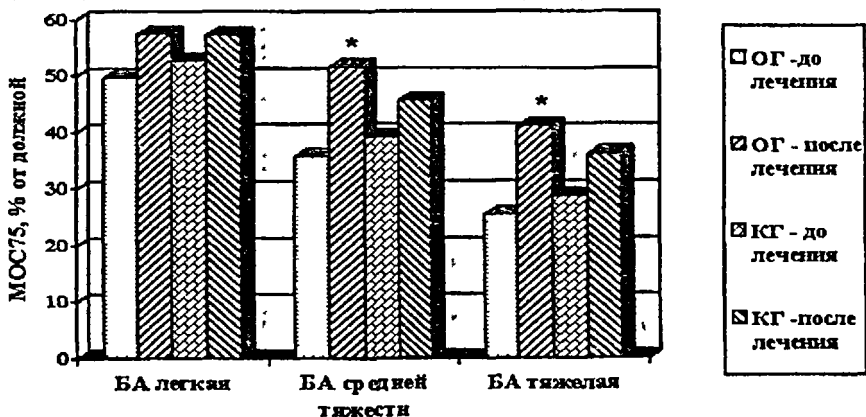


Рис. 7. Динамика  $MOC_{75}$  у больных БА на фоне терапии

\*- обозначены достоверные изменения признаков по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ).

степени бронхиальной обструкции. При этом важно отметить, что у ряда лиц эти положительные изменения происходили на фоне снижения доз бронхолитиков. У пациентов контрольной группы также отмечалась положительная динамика показателей ФВД, однако эти изменения были недостоверными и менее выраженными по сравнению с пациентами основной группы, что свидетельствовало о меньшей эффективности базисной терапии. У больных легкой, средней степени тяжести и тяжелой БА основной группы  $MOC_{75}$  повысилась на 15,7, 44,1 и 61,8%, тогда как в контрольной группе - только на 8,5, 16,1 и 26,6% соответственно.

По данным пикфлоуметрии, у больных БА после курса терапии повысилась ПСВ (рис.8) и уменьшился ее суточный разброс. Эти изменения ПСВ свидетельствуют об уменьшении бронхиальной гиперреактивности и бронхиальной обструкции. У пациентов ОГ наблюдался более выраженный положительный эффект на изучаемые показатели ПСВ по сравнению с больными КГ: вариабельность ПСВ у больных легкой, средней степени тяжести и тяжелой БА основной группы снизилась на 21,25, 1 и 21,9%, тогда как в контрольной группе - только на 10,3, 15,4 и 12,7% соответственно.

Функциональные критерии ремиссии заболевания были достигнуты только у больных легкой БА основной группы, а наиболее существенная положительная динамика происходила у пациентов с БА средней степени тяжести, получавших ингаляции АИК-ГС, причем ПСВ в этой группе почти достигла нормальных значений (повысилась с  $68,7 \pm 4,1$  до  $79,5 \pm 3,9$  % от должной,  $p < 0,05$ ) и существенно снизилась вариабельность ПСВ (с  $28,3 \pm 3,4$  до  $21,2 \pm 3,2$ %,  $p < 0,05$ ).

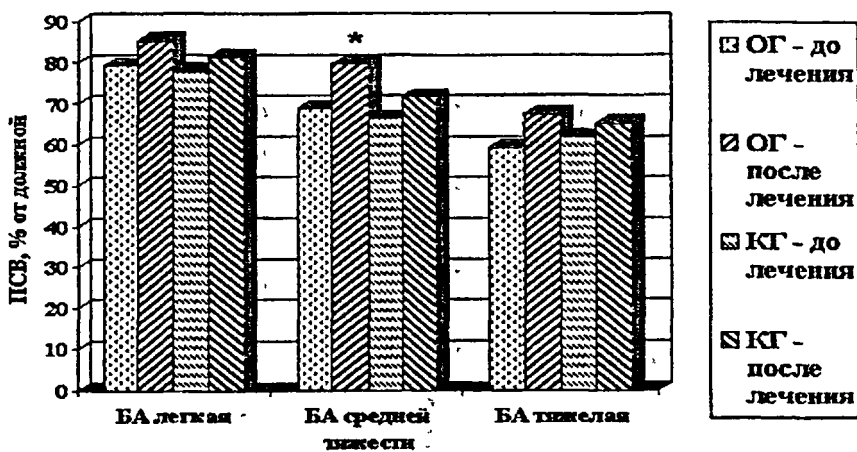


Рис 8. Динамика ПСВ у больных БА на фоне терапии

\*- обозначены достоверные изменения признаков по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ).

С целью оценки функционального состояния дыхательной системы и выяснения механизмов терапевтического действия АИК-ГС больным ХОБ проводилась гиперкапническая проба, которая представляет совокупную реакцию дыхательной системы на изменение газовой среды и определяется как состоянием

дыхательного центра, так и механическими препятствиями дыханию (О.Ф.Колодкина,1991).

У пациентов, получавших комплексную терапию, по сравнению с контрольной группой отмечалась более выраженная положительная динамика показателей ВО на гиперкапнический стимул. Особенно существенная положительная динамика значений  $S_2$ , ТП и времени пробы наблюдалась у больных ХОБ с ХЛН II степени основной группы: с  $0,64 \pm 0,04$  до  $0,74 \pm 0,04$  л/мин/мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), с  $43,5 \pm 1,1$  до  $40,1 \pm 0,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) и с  $4,1 \pm 0,3$  до  $6,2 \pm 0,3$  мин. ( $p < 0,05$ ) соответственно, а в контрольной группе достоверных изменений не было. Это отражает улучшение работы как периферического, так и центрального звена респираторной системы под влиянием комплексной терапии с ингаляциями АИК-ГС. Даже у больных ХОБ с ХЛН III ст. основной группы происходило достоверное повышение  $S_2$  (с  $0,36 \pm 0,02$  до  $0,49 \pm 0,07$  л/мин/мм рт.ст.,  $p < 0,05$ ).

Описанные положительные изменения ВО к гиперкапническому стимулу под влиянием ингаляций АИК-ГС прежде всего обусловлены существенным улучшением легочной вентиляции с уменьшением бронхообструкции, однако полученные данные позволяют предполагать наличие нормализующего действия АИК-ГС на работу дыхательного центра. Улучшение состояния системы регуляции дыхания, по-видимому, определяется «облегчением» передачи нервного сигнала внутри ЦНС и связаны с нормализацией порогов при проведении нервных импульсов в звеньях соответствующих рефлекторных реакций под влиянием АИК-ГС (Н.И.Гольдштейн, 2000).

Большое значение в патогенезе ХОБ и развитии бронхообструкции имеет нарушение мукоцилиарного транспорта, которое исследовалась по ВЭ. Нами был проведен анализ результатов применения ингаляций АИК-ГС отдельно и в сочетании с отхаркивающими и муколитическими препаратами. Применение ингаляций АИК-ГС без отхаркивающих препаратов сопровождалось снижением ВЭ у больных ХОБ с ХЛН II степени в пределах 20%. У больных ХОБ с ХЛН I ст. в основной группе, получавших мукалтин, эффективность экспекторации составила 43,1% ( $p < 0,05$ ), а у лиц КГ - 29,1% ( $p > 0,05$ ), у пациентов с ХОБ и ХЛН II ст. ОГ прием мукалтина и бромгексина уменьшал ВЭ на 35% и 42,8% ( $p < 0,05$ ), а в КГ - на 30 и 37% соответственно ( $p > 0,05$ ). Даже у больных с МЦН 3 степени при сочетанном применении ингаляций АИК-ГС и бромгексина эффективность экспекторации повысилась до 15,2% (табл.4).

Таблица 4

**Время экспекторации у больных ХОБ на фоне терапии, М±m**

Показатель	Больные ХОБ с ХЛН I ст. (n=40)		Больные ХОБ с ХЛН II ст. (n=40)		Больные ХОБ с ХЛН III ст. (n=18)	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
ВЭ до лечения, час	$30,6 \pm 2,8$	$29,4 \pm 2,9$	$46,9 \pm 3,3$	$48,0 \pm 2,9$	$74,1 \pm 4,2$	$75,1 \pm 5,3$
ВЭ после лечения, час	$20,5 \pm 2,1^*$	$23,2 \pm 2,2$	$32,2 \pm 3,9^*$	$38,0 \pm 2,7$	$63,7 \pm 4,3$	$69,5 \pm 4,9$

\* - обозначены достоверные изменения признаков по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, ингаляции АИК-ГС по влиянию на эффективность экспекторации уступают отхаркивающим препаратам, однако при сочетанном применении с ними эффект усиливается, особенно в комплексе с бромгексином. Это объясняется тем, что АИК-ГС и бромгексин имеют различный механизм действия. Влияние бромгексина на вязко-эластические свойства мокроты при одновременном воздействии АИК-ГС на скорость мерцания ресничек эпителия и секреторную активность желез создаст оптимальные условия для эффективного бронхиального дренажа.

После курса лечения у больных ХОБ и БА основной группы было отмечено достоверное уменьшение интенсивности образования АФК (табл.5 и 6), что проявлялось значимым снижением уровня индуцированной ХЛ лейкоцитов ( $p < 0,05$ ). Одновременно с этим, на фоне комплексной терапии происходило достоверное повышение потенциала антиоксидантной системы, что сопровождалось уменьшением дисбаланса системы «СР-АРА». Однако только у больных БА легкой степени основной группы интенсивность образования АФК и АРА плазмы достигла уровня здоровых доноров.

Обращает на себя внимание достоверное ( $p < 0,05$ ) и более значительное увеличение активности ферментативного звена АОЗ у больных ХОБ, получавших комплексную терапию с использованием ингаляций АИК-ГС, причем только у пациентов ХОБ с ХЛН I ст. активность СОД после лечения достигла значений здоровых людей (повысилась с  $98.2 \pm 5.0$  до  $120.4 \pm 4.1$  Е/мг Нв,  $p < 0,05$ , при нормальных значениях -  $127.7 \pm 8.7$  Е/мг Нв).

Таким образом, дисбаланс в системе «СР-АРА» оставался у больных ХОБ и БА средней степени тяжести и тяжелой даже после курса комплексной терапии, что свидетельствует о сохранении оксидативного стресса, имеющего большое значение как для прогрессирования патологических процессов в бронхолегочной системе, так и повторного обострения заболевания.

У пациентов с ХОБ и БА контрольной группы после курса лечения сохранялся более высокий уровень дисбаланса в системе «СР-АРА» по сравнению с лицами, получавшими ингаляции АИК-ГС, что доказывает более высокую эффективность комплексной терапии.

Этот положительный эффект свидетельствует о более выраженном противовоспалительном действии комплексной терапии, т.к. основная роль в активации свободно-радикальных процессов принадлежит воспалительному процессу в бронхах. Снижению генерации АФК и интенсивности процессов ПОЛ способствует повышение АРА вследствие адаптивной реакции с увеличением мощности стресс-лимитирующих систем (Ф.З.Меерсон и соавторы, 1982-1988), в т.ч. через активацию СОД, пролонгированный прайминг лейкоцитов, а также противовоспалительное и антиоксидантное действие образующегося за счет активации гипоталамо-гипофизарного комплекса эндогенного кортизола (Гольдштейн Н.И., 2000; Сыромятникова Н.В. и соавт, 1987).

Важность иммунологических механизмов в развитии и течении БА и ХОБ, а также данные литературы об участии АФК (супероксид-радикала и  $H_2O_2$ ) в регуляции активности клеточного иммунитета (S.Devadas и соавт., 2002) послужили основанием для изучения влияния на это звено патогенеза ингаляций АИК-ГС.

Таблица 5

Динамика показателей системы «СР-АРА» у больных ХОБ в процессе лечения, М±m

Показатели	Здоровые	Больные ХОБ с ХЛН I ст.				Больные ХОБ с ХЛН II ст.				Больные ХОБ с ХЛН III ст.			
		основная группа		контрольная группа		основная группа		контрольная группа		основная группа		контрольная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ХЛ, усл.ед.	47.7±2.2	64.0±1.5	53.8±1.5*	64.0±1.5	53.8±1.5*	77.9±1.7	66.4±1.7*	72.2±1.9	65.9±1.6*	99.3±1.3	88.7±1.6*	95.6±2.4	88.0±1.3*
СОД, Е/мл НЬ	127.7±8.7	98.2±5.0	120.4±4.1*	98.2±5.0	120.4±4.1*	55.9±2.2	89.0±2.1*	52.1±3.4	65.8±3.5*	35.0±1.7	50.2±1.2*	39.1±2.8	46.4±2.7
ХЛ/СОД	0.39±0.03	0.65±0.02	0.44±0.01*	0.65±0.02	0.44±0.01*	1.43±0.07	0.75±0.03*	1.41±0.10	1.01±0.08*	2.91±0.12	1.78±0.05*	2.43±0.16	1.92±0.12*

\* - обозначены достоверные изменения признаков по сравнению с исходным уровнем (p&lt;0,05).

Таблица 6

Динамика показателей системы «СР-АРА» у больных БА в процессе лечения, М±m

Показатели	Здоровые	Больные легкой БА				Больные БА средней тяжести				Больные тяжелой БА			
		основная группа		контрольная группа		основная группа		контрольная группа		основная группа		контрольная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ХЛ, усл.ед.	73,1± 5,5	90,9±3,5	79,8±2,0*	92,8±5,4	88,9±4,8	122,1±8,2	105,7±6,4*	130,4±9,6	123,1±8,9	169,2±10,1	139,8±7,6*	162,4±8,8	147,6±7,6
АРА, усл.ед.	1314,1 ±23,4	1207,9± 28,5	1302,9± 15,8*	1218,2± 31,7	1244,1± 23,9	1073,3± 28,4	1189,9± 25,8*	1090,4± 44,6	1128,7± 40,5	930,8± 50,8	1071,6± 43,6*	947,8± 34,0	988,0± 36,6

\* - обозначены достоверные изменения признаков по сравнению с исходным уровнем (p&lt;0,05).

\* - обозначены достоверные изменения признаков по сравнению с исходным уровнем по критерию Манна-Уитни (p&lt;0,06).

Состояние иммунной системы исследовалось у больных инфекционнозависимой БА средней степени тяжести, не получавших пероральные ГКС.

У больных БА средней степени тяжести с длительностью заболевания более 10 лет, имевших предрасположенность к развитию вторичного иммунодефицита, под влиянием комплексной терапии происходило улучшение показателей Т-клеточного иммунитета, что проявлялось достоверным повышением количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов (с 1072±52 до 1568±74 и с 695,4±33,0 до 1081,3±56,9,  $p < 0,05$ , соответственно). Отсутствие динамики Т-хелперов в контрольной группе ( $p > 0,05$ ), больные которой исходно имели аналогичные изменения Т-клеточного иммунитета на фоне заболевания длительностью более 10 лет, позволило сделать вывод о наличии у ингаляций АИК-ГС модулирующего действия на клеточное звено иммунитета (рис.9).

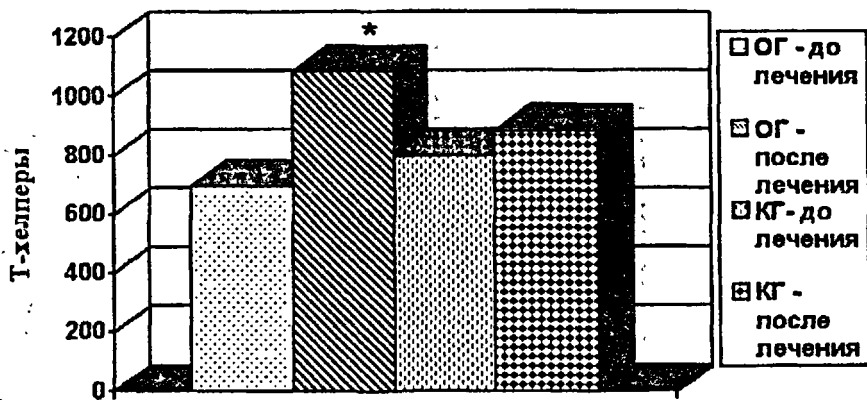


Рис 9. Показатели клеточного иммунитета у больных БА средней степени тяжести на фоне терапии

\* - обозначены достоверные изменения признаков по сравнению с исходным - уровнем ( $p < 0,05$ ).

При изучении гуморального звена иммунитета у больных БА средней степени тяжести на фоне проводимой терапии в основной и в контрольной группах заметной динамики не наблюдалось, что может объясняться как исходным отсутствием существенных нарушений, так и более медленно происходящими изменениями в этой системе.

Повышение абсолютных показателей Т-клеточного иммунитета указывает на сохраняющуюся пластичность иммунокомпетентных клеток бронхов у больных БА средней степени тяжести на фоне комплексной терапии, и, по-видимому, вызвано индукцией АФК генов интерлейкина-8 с усилением его синтеза, что потенцирует миграцию Т-хелперов и В-клеток в периферическое русло.

Содружественное вовлечение в процесс цитотоксических лимфоцитов указывает на активацию Th1-зависимого иммунного ответа. В свете патогенеза иммунных механизмов при БА смещение равновесия в сторону активации Th1-зависимого иммунного ответа является положительным фактором. Выявленные изменения

косвенно указывают на влияние АФК на процессы равновесия в системе  $Tы \leftrightarrow Th2$ .

Таким образом, комплексная терапия с ингаляциями АИК-ГС улучшает показатели клеточного иммунитета, оказывая иммуномодулирующее действие, по видимому, вследствие адаптивной реакции с участием АФК.

У больных ХОБ определяют физическую работоспособность (ФРС), которая позволяет объективно оценить функциональное состояние кардиореспираторной системы, реальные физические возможности, эффективность лечебно-реабилитационных программ.

Анализ результатов исследования показал, что у больных ХОБ в фазе обострения имелось достоверное снижение ФРС по сравнению со здоровыми. У пациентов с ХЛН I и II ст. было выявлено значимое ( $p < 0,05$ ) снижение ТФН по пробе РВС с уменьшением МПК ( $p < 0,05$ ), причем эти изменения зависели от выраженности ХЛН. Таким образом, физическая нагрузка позволила выявить прогрессирующее снижение резервных возможностей кардио-респираторной системы по мере развития хронической легочной недостаточности, что совпадает с результатами исследования А.В.Соколова (1988).

Отличались от нормы и спиреоэргометрические показатели у больных с ХЛН I ст. ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о снижении адаптационной возможности к физическому усилию с развитием неадекватной реакции на него и значительным удлинением восстановительного периода.

Таким образом, у больных ХОБ в фазе обострения наблюдается уменьшение функциональных и компенсаторных возможностей кардиореспираторной системы. Снижение ФРС коррелировало с выраженностью нарушений ФВД.

На фоне комплексной терапии у пациентов ОГ достоверно повысилась ФРС, о чем свидетельствует улучшение показателей нагрузочных тестов (рис.10). У

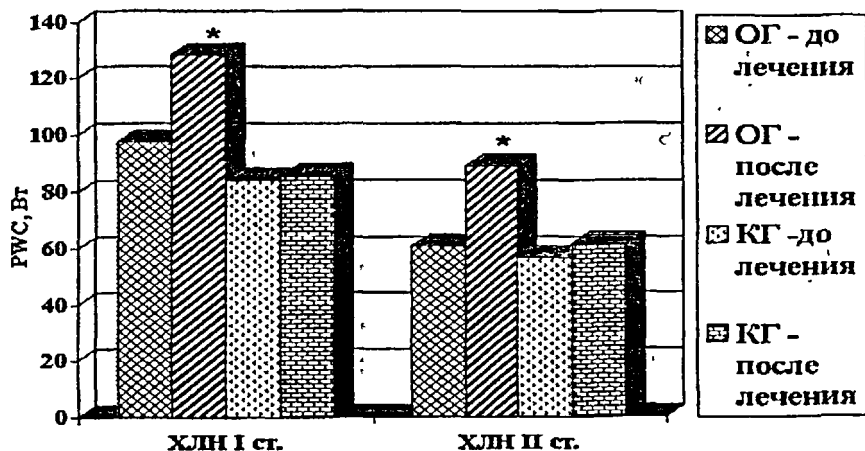


Рис 10. Динамика физической работоспособности у больных ХОБ на фоне терапии

\*- обозначены достоверные изменения признаков по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ).

больных ХОБ с ХЛН I ст. ТФН по пробе PWC выросла на 31,6%, а у пациентов с ХЛН II ст. - на 46,5% при одновременном повышении МПК на 22,2 и 24,1% соответственно ( $p < 0,05$ ). Положительная достоверная динамика большинства изучаемых спирозрометрических показателей в ОГ у больных ХОБ с ХЛН I ст. свидетельствует о повышении функциональных возможностей кардиореспираторной системы, оптимизации ее деятельности в покое и при выполнении физической нагрузки, о большей эффективности вентиляции и кровотока в лёгких.

В КГ пациентов, несмотря на улучшение общего самочувствия, не было выявлено значимой положительной динамики ни одного из показателей нагрузочных тестов, более того, к концу курса лечения отмечалось достоверное снижение коэффициента восстановления (с  $3,92 \pm 0,24$  до  $3,36 \pm 0,15$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о неполноте физической реабилитации и детренированности.

Наши результаты согласуются с данными других авторов (Л.В.Серова, А.М.Лакшин, 1970; О. Inbar и соавт., 1982), показавших положительное действие АИК на физическую работоспособность у здоровых нетренированных лиц и спортсменов. По-видимому, имеется несколько механизмов, обеспечивающих повышение ФРС у больных ХОБ под влиянием АИК. Прежде всего следует отметить повышение функциональных возможностей кардиореспираторной системы, связанное с существенным улучшением вентиляционной функции легких с оптимизацией газообмена на фоне уменьшения выраженности бронхообструктивного синдрома, неравномерности вентиляции к легочному кровотоку.

Полученные результаты могут объясняться снижением активности процессов липопероксидации с повышением мощности системы антиоксидантных ферментов, в том числе в миоцитах, что способствует уменьшению активации ПОЛ в мышцах при максимальных нагрузках, повышая толерантность к физической нагрузке (Ф.З.Меерсон, М.Г. Пшениникова, 1988). Возможно, АИК ускоряют ход восстановительных процессов в утомленной мышечной системе, снижая накопление молочной кислоты за счет повышения обменных процессов (Л.В.Серова, А.М.Лакшин, 1970). Вероятно, имеет значение адаптационная перестройка на уровне ЦНС (дыхательного центра), обеспечивающая ритмичность дыхания и четкую координацию его с работой двигательного аппарата, что способствует экономичности функционирования аппарата дыхания (Ф.З.Меерсон, М.Г. Пшениникова, 1988).

Таким образом, использование ингаляций АИК в комплексном лечении больных ХОБ в отличие от стандартной терапии повышает физическую работоспособность, обеспечивая полноту физической реабилитации и повышая качество жизни больных.

Эффективность комплексной терапии у пациентов ХОБ оценивалась также по состоянию энергетических меридианов. У больных ХОБ с ХЛН I ст. ОГ после курса лечения отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) улучшение состояния меридианов легких (уменьшение энергетического дефицита с  $-0,471 \pm 0,041$  до  $-0,117 \pm 0,030$ ), сердца, тонкой и толстой кишки, а также энтропийного показателя (с  $0,483 \pm 0,091$  до  $0,955 \pm 0,056$ ,  $p < 0,05$ ), что говорит о нормализации энергетического баланса организма. У пациентов ХОБ с ХЛН II ст., получавших комплексную терапию, электропунктурная диагностика показала достоверное улучшение энтропийного показателя (с  $0,530 \pm 0,067$  до  $0,830 \pm 0,129$ ,  $p < 0,05$ ). В основной группе больных с ХЛН III ст. после курса лечения достоверно ( $p < 0,05$ ) улучшилось состояние

меридианов топки кишки и желчного пузыря. В контрольных группах улучшение показателей электропроводности ТА было менее выраженным.

Таким образом, метод электропунктурной диагностики подтвердил наличие положительного эффекта ингаляций АИК-ГС у больных ХОБ, проявляющегося улучшением функционального состояния организма.

Обобщая полученные данные, можно представить несколько механизмов терапевтического действия ингаляций АИК-ГС, которые у больных ХОБ и БА во многом аналогичны. Прежде всего надо остановиться на механизмах, обеспечивающих улучшение бронхиальной проходимости. В связи с этим следует отметить, что АИК-ГС действуют на основные механизмы бронхообструкции: воспаление слизистой оболочки бронхов, нарушение мукоцилиарного транспорта и бронхоспазм.

Противовоспалительный эффект АИК-ГС доказывается положительной динамикой показателей системы «СР-АРА», свидетельствующей об уменьшении выраженности оксидативного стресса. Это является следствием ЦНС-зависимой активации (через увеличение продукции АКТГ) образования кортизола, повышения АРА, а также пролонгированного прайминга фагоцитов. Кроме этого, возможно определенную роль играет элиминация из регионального кровотока медиаторов воспаления, в первую очередь таких, как субстанция Р, серотонин и гистамин, о чем свидетельствует увеличение количества и индекса насыщенности клеток АПУД-системы в тканях трахео-бронхиального отдела в результате ингаляций ГС (Н.И. Гольдштейн, 2000).

Особый интерес представляют механизмы действия ингаляций АИК-ГС, обеспечивающие бронходилатацию, что имеет особое значение у больных БА. Как уже указывалось, АИК-ГС способны вызвать бронходилатацию, оказывая на парасимпатическую систему угнетающее действие, которое запускается через рецепторные структуры слизистой оболочки полости носа и реализуется через передний отдел гипоталамуса и инспираторные нейроны блуждающего нерва (В.И.Бут,1967; А.А.Минх и соавт., 1975). Кроме центрального механизма угнетения парасимпатической системы можно предположить развитие блокады М-холинорецепторов 3-го типа, расположенных в бронхах, что может быть вызвано повышением активности холинэстеразы под влиянием ингаляций АИК (А.А.Минх и соавт., 1972). Ускорение расщепления тканевого серотонина, обусловленное активацией моноаминоксидазы (А.Р.Кюегер и соавт.,1958-1985), может также определять бронходилатирующий эффект АИК-ГС. Улучшение бронхиальной проходимости может быть связано с уменьшением интенсивности процессов ПОЛ, что способствует повышению чувствительности Р-адренорецепторов и снижению адренорецепторного дисбаланса (Н.В. Сыромятникова и соавт., 1987), который характерен для больных БА (Г.Б.Федосеев, Г.П.Хлопотова,1988; А.Г.Чучалин,1997). Учитывая действие АИК-ГС на метаболизм субстанции Р и серотонина (Н.И.Гольдштейн,2000), можно предположить изменение активности неадренергической нехолинергической системы у больных БА под влиянием комплексной терапии, что также ведет к бронходилатации (Г.Б.Федосеев, Г.П.Хлопотова,1988; А.Г.Чучалин,1997).

Важным механизмом патогенетического воздействия, особенно у больных ХОБ, является влияние ингаляций АИК-ГС на мукоцилиарный транспорт. Об этом свидетельствуют экспериментальные данные об усилении активности мерцательного эпителия, вызванное действием АИК-ГС (Н.И.Гольдштейн,2000; А.Г.Яхница,1970;

А.Р.Кюегег и соавт., 1958-1962), а также результаты нашего исследования МЦТ, основанные на динамике времени экспекторации мокроты у больных ХОБ. Определенную роль играет этот механизм и у больных инфекционнозависимым вариантом БА.

Учитывая большое значение альвеолярной гипервентиляции в патогенезе БА (Н.С.Татаурщикова,1994) представляется важной возможность ингаляций АИК-ГС оказывать нормализующее действие на работу дыхательного центра, что было показано в исследовании, выполненном Г.Б.Федосеевым у больных БА (1962), и в нашей работе у пациентов с ХОБ. Улучшение работы системы регуляции дыхания, по-видимому, определяется активацией гипоталамо-гипофизарного комплекса с нормализацией чувствительности нейронов к входящим сенсорным импульсам и изменением латентных периодов ответных реакций (Н.И.Гольдштейн,2000).

Возможно, что ингаляции АИК-ГС улучшают функцию дыхательной мускулатуры, в частности диафрагмы, оказывая положительное действие на нервно-мышечный аппарат за счет воздействия на ацетилхолинэстеразу (Л.П.Рыбчипская, Г.Гринин,1973).

Большое значение для повышения эффективности терапии, а также вторичной профилактики заболевания имеет иммуномодулирующее действие, которым обладает комплексная терапия с ингаляциями АИК-ГС, о чем свидетельствует динамика показателей клеточного иммунитета у больных БА.

Взаимодействие всех вышеперечисленных механизмов и определяет более выраженное положительное действие комплексной терапии с ингаляциями АИК-ГС на клиническую симптоматику и функцию респираторной системы по сравнению со стандартной терапией у больных БА и ХОБ, что повышает физическую работоспособность и качество жизни больных.

С целью повышения эффективности лечения нами была предпринята попытка сочетанного применения ДКТ с ингаляциями АИК у больных ХОБ с ХЛН III степени. Анализ динамики показателей ФВД, газов крови и системы «СР-АРА» не выявил преимуществ сочетанного применения ингаляций АИК с ДКТ перед использованием только ДКТ. Полученный результат подтвердил высокую эффективность длительной кислородотерапии в комплексном лечении больных ХОБ с ХЛН III степени. Применение ДКТ является наиболее патогенетически обоснованным методом лечения данной категории больных (О.В.Александров, 1996;И.Г.Даниляк, 1984; А.Г.Чучалин,1998).

## **Отдаленные результаты применения комплексной терапии в лечении больных ХОБ с ХЛН и БА**

С целью оценки эффекта последствия и возможности использования ингаляций АИК-ГС для вторичной профилактики развития хронической легочной недостаточности нами наблюдались больные ХОБ с ХЛН II степени. Как известно, уменьшение ОФВ<sub>1</sub> типично для данной патологии и составляет от 30 мл до 140 мл в год (Хронические обструктивные болезни легких (Федеральная программа), 1999;А.Г.Чучалин, 1998). Уменьшение ОФВ<sub>1</sub> в контрольной группе полностью соответствовало литературным данным: за 6 месяцев он снизился в среднем на 70 мл. В основной группе этот показатель в первые 3 месяца после комплексной терапии оставался стабильным, а через 6 месяцев снизился в среднем

на 20 мл (табл.7). Этот факт представляется весьма существенным, т.к. замедление динамики снижения  $ОФВ_1$  в основной группе отражает уменьшение скорости

Таблица 7

Показатели  $ОФВ_1$  и  $РаО_2$  у больных ХОБ с ХЛН II ст. в течение 6 месяцев после курса терапии, M+m

Показатели	Больные основной группы (n=15)			Больные контрольной группы (n=10)		
	после курса лечения	через 3 месяца	через 6 месяцев	после курса лечения	через 3 месяца	через 6 месяцев
$ОФВ_1$ , л	1,78+0,18	1,81+0,19	1,76+0,2	1,67+0,22	1,64+0,23	1,60+0,23
$РаО_2$ , мм рт.ст.	70,2+2,1	70,9+1,9	69,4+2,3	66,7+1,9	65,9+2,3	65,6+2,1

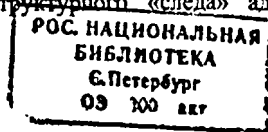
прогрессировать легочной недостаточности, что позволяет улучшить прогноз больных с увеличением продолжительности жизни. Анализ полученных результатов свидетельствует о сохранении положительного эффекта, полученного при применении комплексной терапии у больных ХОБ с ХЛН II степени, в течение 6 месяцев, что определяет сроки повторных курсов ингаляций АИК-ГС - в среднем через 6 месяцев.

Динамическое наблюдение за больными ХОБ с ХЛН II ст. основной группы в течение одного года выявило урежение количества обострений в 1,9 раза, причем протекали они легче, чем до курса комплексной терапии.

Представляют большой интерес отдаленные результаты комплексной терапии больных БА, показавших увеличение продолжительности ремиссии, что особенно было заметно при легкой и средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой. Было выявлено, что положительный эффект курса комплексной терапии у большинства больных БА легкой степени тяжести сохранялся в течение года (в среднем 10,7+0,8 мес), а у пациентов с БА средней степени тяжести - в течение 6 месяцев (в среднем 6,2+0,8 мес), что определяет сроки повторных курсов ингаляций АИК-ГС соответственно через 8 и 4 месяца. У больных БА легкой и средней степени тяжести КГ средняя длительность ремиссии составила 8,6+0,5 и 4,5+0,5 месяцев соответственно. У пациентов ОГ отмечалась большая устойчивость к респираторным вирусным инфекциям, более легкое протекание сезонных и метеозависимых обострений по сравнению с контрольной группой и аналогичным периодом до курса лечения.

Учитывая отсутствие полной ремиссии у больных тяжелой БА, оценивалось сохранение достигнутого положительного эффекта курса комплексной терапии, который отмечали 57% пациентов, что проявлялось более мягким течением заболевания, урежением и меньшей выраженностью дневных и ночных симптомов астмы, большей устойчивостью к респираторным вирусным инфекциям в первые 1-3 месяца после выписки в сравнении с аналогичным периодом после предыдущих госпитализаций.

Полученный эффект от комплексной терапии с изменением течения заболевания и удлинением периода ремиссии объясняется формированием под влиянием ингаляций АИК-ГС системного структурного «следа» адаптации с



повышением мощности стресс-лимитирующих систем, что определяет пролонгированный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты с повышением неспецифической резистентности организма.

Следует отметить, что в нашей работе в комплексном лечении больных БА в фазе стихающего обострения были использованы дозы ингаляций АИК на уровне максимально допустимых, поэтому во избежание возможных негативных реакций, вызванных передозировкой, мы считаем целесообразным рекомендовать использование ингаляций АИК в широкой клинической практике у больных БА легкой, средней степени тяжести и тяжелой в фазе стихающего обострения соответственно в дозе 16, 10 и 3 млрд за сеанс. Эти дозы определены нами на основании закономерностей, выявленных у больных ХОБ, а также степени напряженности компенсаторных механизмов по данным динамики показателей системы «СР-АРА».

## ВЫВОДЫ

1. Терапевтический эффект ингаляций аэроионов кислорода у больных ХОБ и БА обусловлен активацией газофазным супероксидом центральных и местных механизмов саногенеза, обеспечивающих противовоспалительное, антиоксидантное, бронходилатирующее и иммуномодулирующее действие.

2. Ингаляции АИК-ГС у больных ХОБ и БА обладают дозозависимым эффектом, проявляющимся по мере увеличения дозы АИК первоначальной положительной, а после достижения пороговой величины отрицательной динамикой показателей ФВД, свободно-радикальной и антирадикальной активности, электропроводимости точек акупунктуры.

3. Терапевтическая доза АИК у больных ХОБ уменьшается по мере прогрессирования ХЛН, а у пациентов с БА - при нарастании тяжести заболевания. У больных ХОБ с ХЛН I ст. целесообразно применять ингаляции АИК в дозе 12 млрд за сеанс, с ХЛН II ст. - 8 млрд, с ХЛН III ст. - 5 млрд, а у пациентов с легкой БА - 16 млрд, с БА средней тяжести - 10 млрд и с тяжелой БА - 3 млрд АИК за процедуру. Минимально необходимым для курса лечения является 15 ингаляций АИК-ГС.

4. Применение комплексной терапии с ингаляциями АИК-ГС у больных ХОБ и БА значимо ( $p < 0,05$ ) снижает интенсивность образования АФК лейкоцитами и повышает потенциал антиоксидантной системы с достоверным ( $p < 0,05$ ) увеличением активности СОД у больных ХОБ и АРА плазмы у пациентов с БА, что сопровождается более выраженным уменьшением дисбаланса системы «свободные радикалы - антирадикальная активность» по сравнению с больными, получающими только базисную терапию.

5. Использование ингаляций АИК-ГС у больных ХОБ по разработанной методике повышает эффективность стандартной медикаментозной терапии, что выражается в положительной динамике клинических симптомов заболевания, улучшении легочной вентиляции, газообмена, показателей вентиляторного ответа на гиперкапнический стимул, работы мукоцилиарного транспорта, электропроводимости точек акупунктуры, повышении физической работоспособности.

6. Наиболее высокая эффективность комплексной терапии наблюдается у больных ХОБ с ХЛН I и II степени, что проявляется значимым ( $p < 0,05$ ) уменьшением выраженности бронхообструкции с достоверным ( $p < 0,05$ ) снижением неравномерности вентиляции к лёгочному кровотоку и ростом парциального напряжения кислорода крови, существенным ( $p < 0,05$ ) повышением эффективности экспекторации и физической работоспособности, что обеспечивает полноту реабилитации и повышает качество жизни больных.

7. Сочетанное применение длительной кислородотерапии с ингаляциями АИК-ГС у больных ХОБ с ХЛН III степени не имеет преимуществ перед использованием только оксигенотерапии.

8. Применение разработанной методики ингаляций АИК-ГС в комплексном лечении больных БА в фазе стихающего обострения повышает эффективность базисной противовоспалительной терапии, уменьшая потребность в бронхолитиках и системных ГКС, приводит к выраженному улучшению клинической картины заболевания, бронхиальной проходимости, показателей клеточного иммунитета и повышению качества жизни больных.

9. Максимальный лечебный эффект комплексной терапии с ингаляциями АИК-ГС наблюдается у больных БА легкой и средней тяжести в фазе стихающего обострения: количество приступов удушья уменьшается на 62,5 и 61,7% ( $p < 0,01$ ), выраженность кашля на 55,8 и 49,4% ( $p < 0,05$ ), тогда как у пациентов, получающих стандартное лечение, - только на 33,3 ( $p > 0,05$ ) и 44,4% ( $p < 0,05$ ) и соответственно на 33,3 и 37,5% ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о потенцировании противовоспалительного эффекта базисной терапии ингаляциями АИК-ГС.

10. Положительный эффект комплексной терапии с курсом ингаляций АИК-ГС у большинства больных легкой БА сохраняется в течение года (10,7±0,8 мес), у пациентов с БА средней тяжести - в течение 6 месяцев (6,2±0,8 мес), у больных тяжелой БА - до 3 месяцев. У пациентов с БА легкой и средней степени тяжести, получающих базисную терапию, средняя длительность ремиссии составляет 8,6±0,5 и 4,5±0,5 месяцев соответственно. У пациентов с ХОБ и ХЛН II степени положительное действие ингаляций АИК-ГС сохраняется в течение 6 месяцев после лечения, причем в течение года количество обострений уменьшается в 1,9 раза.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Результаты проведенного исследования показывают целесообразность широкого использования ингаляций АИК-ГС у больных ХОБ и БА с целью повышения эффективности их лечения и вторичной профилактики.

2. У больных ХОБ с хронической легочной недостаточностью I, II и III степени рекомендуется использование ингаляций АИК в дозе 12, 8 и 5 млрд за сеанс соответственно, а у пациентов с БА легкой, средней тяжести и тяжелой в фазе стихающего обострения - в дозе 16, 10 и 3 млрд АИК за процедуру. Целесообразно постепенное достижение рекомендуемой дозы АИК за 3-4 сеанса, начиная с половинной дозировки. Минимально необходимым количеством является 15 ингаляций АИК. Ингаляции АИК-ГС необходимо проводить 1 раз в день с обязательным периодическим контролем за количеством АИК, генерируемых ионизатором.

3. Наиболее доступным методом, позволяющим оценить адекватность используемой дозы ингаляции АИК-ГС, является исследование ФВД, причем у больных БА важно проводить пикфлоумониторинг. Наиболее чувствительным показателем воздействия ингаляции АИК-ГС у больных ХОБ и БА являются отношения ХЛ/СОД или ХЛ/АРА, отражающие состояние системы «СР-АРА».

4. Для подбора оптимальной дозы и оценки эффективности проводимой терапии ингаляций АИК у больных ХОБ может быть использован метод электропуштурной диагностики. Расчет дозы ингаляции аэроионов кислорода индивидуально для каждого больного ХОБ рекомендуется проводить по формуле:  $D = 6.9921 - 4.1326 * RN3 + 3.3445 * RN4 + 1.6543 * RN6 - 5.1878 * RF2 + 1.5892 * entr$ , где D - доза АИК за сеанс для данного больного; RN3, RN4, RN6, RF2 - показатели электропроводимости ТА, характеризующие состояние правых меридианов сердца, печени, толстой и тонкой кишки конкретного больного; entr - значение энтропийного показателя, отражающего выраженность отклонений от нормальных значений всех изучаемых показателей электропроводимости ТА.

5. С целью предупреждения обострений ХОБ и БА, а также сохранения достигнутого положительного эффекта целесообразно повторение курсов комплексной терапии с ингаляциями АИК-ГС: у больных ХОБ с ХЛН II степени с частотой 2 раза в год, у пациентов с БА легкой, средней тяжести и тяжелой - через 8,4 и 2 месяца соответственно.

6. Наличие у больных ХОБ и БА сердечной недостаточности ПБ стадии (IV ФК по NYHA) с выраженным снижением адаптационных возможностей организма является противопоказанием для применения ингаляций АИК-ГС даже в небольших дозах, учитывая высокий риск негативного эффекта.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. С.П.Григорьев, В.В.Мадаев, И.С.Ежова, Б.Л.Лурье. Применение аэроионотерапии в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом // 2-й Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Челябинск, 14-19 сентября 1991 г. Сборник резюме.- Челябинск, 1991. - С.311.

2. О.В.Александров, С.П.Григорьев, В.В.Мадаев, Б.Л.Лурье. Эффективность применения аэроионотерапии в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом//Рукопись депонирована в Гос. центр, науч. мед. библ. №Д-22438.

3. С.П.Григорьев, В.В.Мадаев, Э.Г.Давыдов. Оценка параметров газообмена и физической работоспособности у больных хроническим обструктивным бронхитом при аэроионотерапии //Рукопись депонирована в Гос. центр, науч. мед. библ. № Д - 22437.

4. С.П.Григорьев, Б.Л.Лурье, В.В.Мадаев, О.В.Александров. О возможности сочетанного применения длительной кислородотерапии с аэроионотерапией у больных хроническим обструктивным бронхитом // Республиканская конференция «Кислородотерапия в пульмонологии». Тула, 11-13 июня 1992 г. Тезисы докладов. -Тула, 1992.-С.52-53.

5. О.В.Александров, Б.Л.Лурье, В.В.Гноевых С.П.Григорьев, Е.Ю.Манакова, Л.Г.Коркина, В.В.Мадаев, Г.А.Ибрагимова. Влияние длительной оксигенотерапии на гемилиюминисценцию и антирадикальную активность у больных хроническим

обструктивным бронхитом // Республиканская конференция «Кислородотерапия в пульмонологам». Тула, 11-13 июня 1992 г. Тезисы докладов. - Тула, 1992. - С.29-30.

6. O.V.Alexandrov, S.P.Grigoriev, V.V.Jvladajev. Use of Aeroionotherapy (ATT) in the treatment of patients with Chronic Obstructiv Bronchitis (COB)// 2<sup>nd</sup> European Respiratory Congress Annual Congress, Vienna, 25-29 August, 1992. Abstracts / European Respiratory J. - 1992. - Vol. 5. - Suppl. 15, P. 45-46.

7. С.П. Григорьев, В.В.Мадаев, Б.Л. Лурье. Аэроионотерапия в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом// 3 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург, 14 декабря 1992. Сборник резюме./ Пульмонология. - 1992. - Прил.4. - № 260.

8. О.В.Александров, Б.Л.Лурье, В.В.Гноевых, С.П.Григорьев, Л.Г.Коркина, Е.Ю.Манаква, В.В.Мадаев, П.А.Ибрагимова. Влияние длительной кислородотерапии на хемилюминесценцию и антирадикальную активность у больных хроническим обструктивным бронхитом// Пульмонология. - 1992. - Т.2. - № 3. - С. 13-16.

9. С.П.Григорьев, О.В.Александров, В.В.Мадаев. О возможности применения аэроионотерпии в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом с хронической легочной недостаточностью II степени// IV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва 15-19 марта 1994. Сборник резюмеУ Пульмонология. -1994. - публ.278.

10. О.Ю.Зайцева, О.В. Александров, С.П.Григорьев, А.С.Креч. Оптимизация применения аэроионотерапии в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом с ХЛН I степени// IV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва 15-19 марта 1994. Сборник резюме./ Пульмонология. - 1994. - публ.560.

11. Л.В.Кубатина. С.П.Григорьев. К вопросу о механизмах лечебного действия аэроионотерапии при хроническом обструктивном бронхите // IV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва 15-19 марта 1994. Сборник резюме/ Пульмонология. - 1994. - публ.575.

12. С.П.Григорьев, О.Ю.Зайцева., О.В. Александров, А.Э. Еремина. Использование метода электропунктурной диагностики для оценки эффективности аэроионотерапии //5 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 14-17 марта 1995. Сборник резюме./ Пульмонология. - 1995. - публ.557.

13. С.П.Григорьев, О.В.Александров, Л.В. Кубатина. Использование аэроионотерапии у больных хроническим обструктивным бронхитом с хронической легочной недостаточностью III степени //15 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 14-17 марта 1995. Сборник резюме. / Пульмонология. - 1995. - публ. № 577.

14. О.В. Александров, Р.С.Виницкая, С.П.Григорьев, О.Ю.Зайцева, Л.В.Кубатина, Ж.К.Науменко, Г.В.Неклюдова, П.В.Стручков. Влияние газовой терапии на оптимизацию газообмена при обструктивных заболеваниях легких //Пути оптимизации функции дыхания при нагрузках, в патологии в экстремальных состояниях. Сборник научных трудов. - Тверь. - 1995. - С.136-144.

15. О.Ю.Зайцева, С.П. Григорьев, О.В. Александров. Метод аэроионотерапии в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом //Пульмонология. - 1996. -Т.6. -№3. -С73-76.

16. С.П. Григорьев, О.В.Александров, О.Ю.Зайцева. Методические аспекты применения аэроионотерапии в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом //6 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Новосибирск, 1-4 июля 1996. Сборник резюме./ Пульмонология. - 1996. - публ. №1008.
17. С.П. Григорьев, О.Ю. Зайцева, О.В. Александров. Антиоксидантное действие отрицательных аэроионов у больных хроническим обструктивным бронхитом //III Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 2-5 июля 1997. Сборник резюме. /Пульмонология.- 1997.- публ. №0781.
18. С.П. Григорьев, О.В.Александров, О.Ю. Зайцева, Е.Э. Рязанова. Применение отрицательных аэроионов в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом //Юбилейная сессия РАЕН «К столетию А.Л.Чижевского». Москва, 28 февраля 1997. Тезисы. - М., 1997. - С.61-63.
19. С.П.Григорьев, О.В. Александров, Е.Э.Рязанова. Применение аэроионотерапии в комплексном лечении больных бронхиальной астмой// Восьмой национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 22-24 октября 1998. Сборник резюме. /Пульмонология. - 1998. - С.253.
20. С.П.Григорьев, О.В.Александров, Е.Э.Рязанова Аэроионотерапия в лечении больных с бронхолегочной патологией//Российский медицинский журнал. - 2000. - №6. - С.44-46.
21. S.P.Grigoirev, O.V.Alexandrov, E.E.Ryazanova, I.V.Zolkina. Superoxide inhalations as adjuvant therapy in patients with COPD // World Congress on Lung Health and 10\* ERS Annual Congress Florence, Italy, 30<sup>th</sup> August - 3<sup>rd</sup> September, 2000. Abstracts / European Respiratory J. - 2000 - Vol. 16. - Suppl.31. - P. 275s.
22. С.П. Григорьев, О.В. Александров, Л.В. Кубатина, И.В. Золкина. Аэроионотерапия как метод патогенетического лечения больных хроническим обструктивным бронхитом//10 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. С.-Петербург, 1-4 ноября 2000.Сборник резюме./ Пульмонология. - 2000. - С.163.
23. С.П. Григорьев, О.В. Александров, Е.Э.Рязанова, И.В. Золкина. Свободнорадикальное окисление в патогенезе хронической обструктивной болезни легких// 10 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. С.-Петербург, 1-4 ноября 2000. Сборник резюме./ Пульмонология. - 2000. - С.251.
24. С.П. Григорьев, О.В. Александров, Л.В. Кубатина, И.В. Золкина, И.С. Ежова. Коррекция мукоцилиарной недостаточности у больных хроническим обструктивным бронхитом //VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва, 2-6 апреля 2001. Тезисы докладов. - М., 2001. - С. 128.
25. С.П. Григорьев, О.В. Александров. Аэроионотерапия в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом//Российский медицинский журнал. - 2001. - №3. - С22-25.
26. С.П. Григорьев, О.В. Александров, Е.Э. Рязанова, И.В. Золкина, И.С. Ежова. Газообразный супероксид в комплексном лечении больных бронхиальной астмой//11 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 9-13 ноября 2001. Сборник резюме/Пульмонология.- 2001.- С. 151.
27. С.П. Григорьев, О.В. Александров, И.С.Ежова, И.В. Золкина. Применение газообразного супероксида в реабилитации больных хроническим обструктивным бронхитом//IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва, 8-12 апреля 2002. Тезисы докладов. - М., 2002. - С.114.

28. С.П. Григорьев, О.В. Александров, И.С. Ежова, И.В. Золкина, Е.Э. Рязанова. Антиоксидантное действие газообразного супероксида у больных бронхиальной астмой // DC Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Москва, 8-12 апреля 2002. Тезисы докладов. - М., 2002. - С.114.
29. С.П. Григорьев, О.В. Александров. Электростимуляционная диагностика у больных хроническим обструктивным бронхитом // Российский медицинский журнал. - 2002. - №2. - С.19-22.
30. С.П. Григорьев, О.В. Александров, Е.Э. Л.В. Кубатина, И.С. Ежова, И.В. Золкина. Легочная вентиляция у больных хронической обструктивной болезнью легких под влиянием аэроионотерапии // 12 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 11-15 ноября 2002. Сборник резюме./ Пульмонология. - 2002. - С.171.
31. S.P.Grigoriev, O.V.Alexandrov. Superoxide inhalations in treatment and rehabilitation of patients with bronchial asthma// 12<sup>th</sup> European Respiratory Annual Congress. Stockholm, Sweden, September 14-18, 2002. Abstracts / European Respiratory J. - 2002 - Vol. 20. - Suppl.38. - P. 454s.
32. С.П. Григорьев, О.В. Александров, И.В.Золкина, И.С. Ежова. Методические аспекты применения аэроионов кислорода в комплексном лечении больных бронхиальной астмой // 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург, 10-14 ноября 2003. Сборник резюме./ Пульмонология. - 2003.- С.52.
33. С.П. Григорьев, О.В. Александров, И.В.Золкина, И.С. Ежова. Иммуномодулирующее действие аэроионов кислорода в комплексном лечении больных бронхиальной астмой // 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург, 10-14 ноября 2003. Сборник резюме./ Пульмонология. - 2003.- С.52.
34. С.П. Григорьев, О.В. Александров. Аэроионотерапия в комплексном лечении больных бронхиальной астмой // Российский медицинский журнал. - 2003.- №2.- С.14-16.
35. С.П. Григорьев. Физическая работоспособность у больных хроническим обструктивным бронхитом // Российский медицинский журнал. - 2003. - №6. - С 21-23.
36. С.П. Григорьев, О.В. Александров, И.В.Золкина, И.С. Ежова. Газофазный супероксид в комплексном лечении и реабилитации больных хроническим обструктивным бронхитом // Реабилитология. Сб. научных трудов. - М., 2003. - С.259-262.

Отпечатано в ООО «Компания Спутник+»

ЦД № 1-00007 от 25.09.2000 г.

Подписано в печать 07.04.04

Тираж 100 экз. Усл. пл. 2,44

**Печать авторефератов (095) 730-47-74,**

**778-45-60 (сотовый)**







**№ - 684 6**