

PEF и FEU_1/UC соответственно 53,0–63,0 и 47,5–52,5%. Всем больным проводилось указанное выше лечение. Один из пациентов дополнительно получал преднизолон 10 мг/сутки в качестве поддерживающей терапии. Лечение тайледом в дозе 16 мг/сут через 4 недели дало незначительный положительный результат: уменьшилось количество приступов удушья до одного раза в сутки и сухих рассеянных хрипов в грудной клетке, показатели функции внешнего дыхания существенных изменений не претерпели. Через 8 недель ингаляционной терапии тайледом приступы удушья стали реже – до 1–2 раз в неделю, уровень эозинофилов в периферической крови снизился в 2,5 раза, показатели PEF и FEU_1/UC увеличились соответственно на 17–20 и 11–13%. У двух больных через 2 недели лечения тайледом появились горечь во рту, тошнота и потеря аппетита. В связи с развившимися побочными действиями препарата доза его была уменьшена до 8 мг/сут, дополнительно назначен бекломед в дозе 800 мкг/сут сроком на 4 недели. Через 3–4 дня указанные выше жалобы прошли. В дальнейшем, через 4 недели сочетанной базисной терапии, продолжалась монотерапия тайледом.

Таким образом, новый противовоспалительный препарат тайлед оказывает выраженный положительный эффект при БА средней степени тяжести, купирует клинические проявления заболевания, значительно улучшает функцию внешнего дыхания. У больных БА тяжелой степени положительный клинический эффект и улучшение легочных функций менее выражены. Для достижения успеха в лечении этой категории больных и уменьшения побочных действий применяемых препаратов целесообразно сочетанное применение тайледа и ингаляционных стероидных препаратов. Побочные действия тайледа весьма незначительны и быстро проходят после уменьшения дозы препарата.

МИЛДРОНАТ КАК ПРОТЕКТОР И КОРРЕКТОР ДЕЙСТВИЯ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ГАЗОВ

Н.П.Стерехова, А.В.Воробьев, О.Г.Макеев

Изучая хроническое действие серосодержащих соединений у стажируемых рабочих, мы выявили полиорганную патологию, когда наряду с поражением органов дыхания развивается патология сердечно-сосудистой системы в виде миокардиодистрофий, органов пищеварения в виде хронического гастрита и токсического гепатита, а также возникают неврологические расстройства (вегетодистонии, невротические состояния).

Учитывая изученные механизмы повреждающего действия и клиничес-

кие проявления при действии серосодержащих газов, логично использовать фармакологические средства, способствующие предотвращению повреждающего действия токсических веществ. В связи с этим основным назначением фармакологических средств является коррекция метаболической составляющей окисления фосфолипидов, которые превалируют в условиях патологии.

Этим условиям удовлетворяет лекарственное средство милдронат (М.), который, являясь синтетическим аналогом γ -бутиробетаина, угнетает активность гидрокси- γ -бутиробетаина-фермента, ответственного за превращение γ -бутиробетаина в карнитин и уменьшение концентрации карнитина в клетке. При этом за счет ингибции дальнейшего метаболизма фосфолипидов возрастает степень ресинтеза фосфолипидов. Возрастание концентрации последних приводит к повышению сопряженности окисления жирных кислот - основного энергетического субстрата при повреждении, снижению концентрации фосфатида, свободных жирных кислот и их производных за счет реутилизации их в фосфолипиды клеточных мембран.

Методика лечения М. проведена простым "слепым" методом. При углубленном осмотре рабочих, подвергающихся воздействию диоксида серы и работающих в контакте с сероводородом и сероуглеродом, выделены 4 группы: 1) 69 чел., длительно подвергающихся воздействию диоксида серы, 2) 17 чел., подвергающихся воздействию сероводорода и сероуглерода, 3) 11 больных хронической интоксикацией диоксидом серы, 4) (контрольная) - 20 чел. того же производства, что и рабочие 1-ой группы. Для биохимических исследований выделена еще 5-я группа - практически здоровые лица, не имеющие контакта с профвредностями.

Во все три основные группы включены лица примерно одного возраста ($45,3 \pm 0,6$) и стажа (больше 15 лет работы во вредных условиях производства), лишь в 3-й группе инвалидов по профзаболеванию возраст был выше: $57,2 \pm 0,7$ со стажем работы $26,9 \pm 0,4$ лет.

Все рабочие получали лечение, не прекращая работу в цехах основного производства. Пенсионеры в период лечения находились в санатории-профилактории.

Главным критерием отбора больных для лечения было наличие сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы (дистрофия миокарда), патологии печени (типа хронического персистирующего гепатита) и функциональные расстройства нервной системы.

Лекарственное средство М. назначалось курсом в течение трех недель по 0,25 г 2 раза в сутки через 30 мин. после приема пищи утром

(7.00–8.00) и днем (13.00–14.00). Рабочие контрольной группы получали в эти же часы плацебо. 29 рабочих прошли через 8 мес. повторный курс лечения. Дополнительных методов лечения больным во время испытаний не проводилось.

В общую схему обследования больного кроме общеклинических методов включались: электрокардиография в 12 отведениях; определение активности АсТ, АлТ, щелочной фосфатазы в сыворотке по *Bessey*, коэффициента Де Ритиса наборами фирмы *la Chema*; ЛДГ – спектрофотометрически при 340 нм по убыли НАДН по *Bergmeyer*; определение содержания бета-липопротеидов и холестерина по Колбу и Камышникову, глицерина и его фракций по *Binet et al.*; радиоизотопные методы исследования: связывание меченых лигандов с эритроцитами периферической крови; исследовали показатели связывания эритроцитов с: ^3H -уридином, ^3H -холестерином, ^3H -кортикостероном, ^{14}C -глюкозой, ^3H -дигоммаглутаминной кислотой (ДГЛК), ^3H -арахидоновой кислотой, ^3H -проstagландинами A_2 и E_2 , ^{14}C -кортизолом. Все исследования проводились до лечения и после него.

Результаты контрольного обследования после лечения выявили у лиц I-ой группы уменьшение некоторых субъективных расстройств. Так, у 2/3 больных исчезли боли в области сердца, печени и диспепсические расстройства, прекратились головные боли, улучшился сон. Все рабочие отметили улучшение общего самочувствия, повышение работоспособности. При анализе ЭКГ положительная динамика зарегистрирована у 50% лиц (нормализовалась внутрисердечная проводимость, исчезла атриовентрикулярная блокада I ст., неполная блокада правой ножки пучка Гиса, увеличился вольтаж желудочкового комплекса, нормализовался ритм, уменьшилась перегрузка левого желудочка, нормализовался систолический показатель). Не исчезли нарушения внутрисердечной проводимости у одного рабочего, дисметаболические изменения – у двух и неполная внутривентрикулярная блокада – тоже у двух.

Во 2-ой группе у 50% лиц улучшилось самочувствие, уменьшились боли в области правого подреберья, исчезли диспепсические расстройства. У 35% рабочих исчезли боли в области сердца, улучшился сон, аппетит. При повторном ЭКГ-обследовании после лечения положительная динамика выявлена у большинства рабочих (80%): исчезла экстрасистолическая аритмия, увеличение вольтажа зубца Т; у остальных обследованных существенной динамики не отмечено.

Среди больных 3-й группы у 80% наблюдалось улучшение аппетита, уменьшились боли в области правого подреберья, диспепсические расст-

ройства, исчезли боли в области сердца, улучшилось общее самочувствие. Объективно у пяти больных исчезли желчно-пузырные симптомы. При повторном ЭКГ-исследовании зарегистрирована положительная динамика у 80% лиц: нормализовались систолический показатель, частота сердечных сокращений, атриовентрикулярная проводимость, улучшилось коронарное кровообращение, исчезла экстрасистолическая аритмия. У одного больного наблюдалась отрицательная динамика, заключавшаяся в ухудшении коронарного кровообращения в области постинфарктного рубца, у другого ухудшились метаболические процессы в миокарде.

В контрольной группе, получавшей плацебо, улучшение общего самочувствия отметил один рабочий. Электрокардиографически положительная динамика (исчезновение экстрасистолической аритмии) отмечена у двух рабочих, а некоторая отрицательная динамика в виде незначительного снижения вольтажа зубца Т — еще у двух.

После лечения М. в трех опытных группах снизилась активность АлТ до уровня контроля, в АсТ — только у лиц 2-ой группы. Содержание мочевины сыворотки не достигло контрольного уровня ни в одной из опытных групп. Активность ЩФ достоверно снизилась до контрольного уровня во всех трех группах. Содержание бета-липопротеидов в 3-ей группе увеличилось в 2,5 раза, а окисленного глутатиона снизилось в группе риска до контроля. Достоверное уменьшение содержания молочной кислоты отмечено у больных хронической профессиональной интоксикацией диоксидом серы (ХПДС).

При исследовании патофизиологического механизма влияния М. в I-, 2-, 3-ей группах наблюдалось статистически достоверное увеличение проницаемости эритроцитарной мембраны для уридина в результате лечения. Применение М. вызывает ингибицию сорбции холестерина у лиц обследованных групп. У больных других групп не выявлено достоверной разницы по этому показателю до и после лечения. У лиц 3-ей группы в результате применения М. обнаружена стимуляция транспорта глюкозы в эритроциты. На фоне действия М. отмечается повышение сорбции кортикостерона эритроцитами, полученными из крови обследованных I- и 3-ей групп. Изменения включения ПНЖК в фосфолипиды мембран эритроцитов под действием М. неоднозначны. Наблюдается достоверная стимуляция включения дигомогаммаиноленовой и арахидоновой кислот в фосфолипиды мембран эритроцитов лиц I-ой группы. Отмечена достоверная стимуляция включения ДГЛК в фосфолипиды эритроцитов лиц 3-ей группы. В то же время применение М. сопровождается ингибцией включения ДГЛК в фосфолипиды эритроцитов, полученных из крови людей 2-ой группы. Подоб-

ная же картина наблюдается в отношении включения арахидоновой кислоты у обследованных из 2- и 3-ей групп. Применение M_1 не вызывает достоверных изменений в сорбции эритроцитами кортизола, в то же время обращает на себя внимание стимуляция сорбции эритроцитами простагландина A_2 у лиц из 1- и 3-ей групп. Не отмечено достоверных изменений в сорбции простагландина E_2 эритроцитами под влиянием M_1 у рабочих всех групп. У обследованных 2- и 3-ей групп применение M_1 сопровождается стимуляцией сорбции кортизола белками крови. У всех обследованных (за исключением 4-ой группы) отмечается повышение связывания простагландинов A_2 и E_2 .

Милдронат оказывает ингибирующий эффект на концентрацию кортизола в крови обследованных 3-ей группы и существенно не влияет на концентрацию катехоламинов у всех обследованных.

В группе контроля не отмечается достоверной разницы концентрации эйкозаноидов в крови, как и различий по значению светосуммы, характеризующей ПОЛ сыворотки.

Показатели крови рабочих, получивших 2 курса M_1 в течение 8 мес., характеризуются достоверным снижением концентраций лейкотриенов (C_4 , D_4 , E_4 и B_4), простагландина I_2 и некоторым повышением ($P < 0,05$) концентрации тромбоксана B_2 . Интенсивность ПОЛ после терапии достоверно снизилась на 25%. При этом у больных ХИДС все показатели снизились на 53,7%. В то же время у рабочих группы риска, но после одного курса лечения, указанные показатели снизились на 23%.

Полученные результаты достоверно подтверждают обоснованность сформулированной гипотезы об ингибирующем влиянии M_1 на каскад окисления полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Только у лиц, получавших плацебо, нет динамики в показателях до и после лечения.

Для изучения терапевтического эффекта M_1 на клеточные мембраны, повреждаемые серосодержащими газами, исследовано их состояние в отдаленные сроки после его применения. При этом выявлены снижение проницаемости клеточной мембраны для уридина (нейтральный трейсер) и глюкозы (энергетический субстрат), повышение ресинтеза фосфолипидов, определяемому по включению ДГЛК и АК, возрастание рецепторного связывания глюкостероидов и простагландинов A_2 и E_2 полностью нивелируется спустя 8 мес. после лечения. Однако у рабочих, не получавших M_1 , прогрессируют процессы патологии в мембранах: резкое изменение соотношения включения ДГЛК/АК в фосфолипиды мембран (10,92 против 2,35 в исходе), изменения соотношения $P_g A_2/P_g E_2$ - чувствительных рецепторов.

Таким образом, получен хороший терапевтический эффект М у больных хронической интоксикацией диоксидом серы и серосодержащими газами и рабочих группы риска.

Биохимические исследования показали отчетливую корреляцию с показателями общеклинических исследований.

Патофизиологические исследования уточнили, что точкой приложения М является ингибция утилизации ПНЖК по катаболическому пути, что находит подтверждение в снижении в крови концентрации простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, простаглицлинов и субстрактной ингибции ПОЛ. Накапливающиеся в результате воздействия повреждающего фактора ПНЖК индуцируют ресинтез фосфолипидов, что подтверждается уровнем включения меченых аналогов ПНЖК в фосфолипиды мембран. Стабилизация фосфолипидного состава мембран клеток, снижение концентрации эйкозаноидов и продуктов ПОЛ приводит к повышению сопряжения окисления и фосфорилирования в митохондриях, снижению уровня анаэробного окисления, нормализации кальциевого обмена клетки и функции мембран-ассоциированных ферментов и рецепторов. Результатов названных изменений механизмов от действия М является положительная клиническая динамика заболевания.

Мидронат как средств для профилактики и лечения отравлений серосодержащими газами утвержден Фармкомитетом и НИИ государственной патентной экспертизы, выдано решение о признании заявленного средства изобретением.

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Д.В.Гладышев, Л.Т.Шмелёва

Нормобарическая гипокситерапия (НБГТ) – это современный метод немедикаментозного лечения различных заболеваний человека. Она основана на адаптации организма к периодической гипоксии. Повышаемая в процессе НБГТ устойчивость организма является неспецифической и проявляется не только в отношении гипоксии, но и целого ряда других патогенных факторов.

Гипоксия в организме создается с помощью обедненных кислородом газовых смесей. Нами использовались аппараты, основанные на принципе возвратного дыхания, позволяющие регулировать уровень кислорода во вдыхаемом воздухе в пределах 11%.

НБГТ проводилась в группах больных хроническим панкреатитом,