

# Клинико-физиологическое обоснование применения газовоздушных углекислых ванн и ингаляций лизоцима у больных хронической обструктивной болезнью легких

👁 Н.С. Айрапетова<sup>1</sup>, М.А. Уянаева<sup>2, 3</sup>, С.Б. Першин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии, Москва

<sup>2</sup> Кафедра факультетской терапии Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 79 Департамента здравоохранения г. Москвы

В статье приведены результаты исследования, которые свидетельствуют о целесообразности использования газовоздушных углекислых ванн и ингаляций лизоцима для реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких. Установлено преимущество комплексного применения физических методов лечения.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, медицинская реабилитация, газозвушные углекислые ванны, ингаляции лизоцима.

## Введение

Частые обострения и постоянная клиническая симптоматика вынуждают больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) пожизненно использовать большое количество медикаментозных средств, действие которых направлено на то или иное звено патогенеза заболевания и часто сопровождается развитием аллергических и токсических реакций, осложнений, тахифилаксии.

В связи с этим актуальна разработка новых эффективных лечебных и реабилитационных методов с патогенетической направленностью действия, способствующих мобилизации неспецифических факторов защиты и функциональных резервов организма. Этим требованиям в полной мере отвечают методы физической терапии, в той или иной степени обладающие способ-

ностью оказывать влияние на физико-химические, биохимические, физиологические процессы, начиная с клеточного и заканчивая организменным уровнем.

Одним из таких методов является использование газовоздушных углекислых ванн (ГУВ), целесообразность применения которых у больных ХОБЛ объясняется благоприятным влиянием на вентиляционную функцию легких, состояние микро- и гемодинамики, процессы транспорта и утилизации кислорода в организме, генерацию активных форм кислорода. Теоретически предпосылками к применению ингаляций лизоцима служат сведения о противомикробном, противовоспалительном, муколитическом, иммуностропном свойствах лизоцима. Выбор ингаляционного способа доставки препарата продиктован важностью адресного воздействия на орган-мишень и увеличением депозиции лекарственного вещества в дыхательных путях.

**Контактная информация:** Уянаева Мария Аскеровна, [maria.80@inbox.ru](mailto:maria.80@inbox.ru)

Газовоздушные углекислые ванны отпускали в установке “Реабокс” объемом 600 л в положении больного сидя. Конструктивное устройство ванны предусматривает дозируемое подведение углекислого газа, автоматическое поддержание заданной температуры и влажности. Температура воздушно-газовой смеси составляла 36°С, влажность – 95%, концентрация углекислого газа – 52–56%. Ванны назначали ежедневно с экспозицией 20–25 мин; на курс – 12–15 процедур.

Для проведения небулайзерных ингаляций лизоцима использовали ингаляционный прибор PARI BOY (PARI GmbH, Германия). Предварительно (ex tempore) лиофилизированный порошок лизоцима (0,05 г) растворяли в 4 мл изотонического раствора хлорида натрия. В камеру небулайзера наливали 4 мл раствора лизоцима и проводили ингаляции в течение 7–10 мин; на курс – 12–15 ежедневных процедур.

При комплексном применении методов назначали сначала ГУВ, затем – ингаляционные воздействия.

## Материал и методы

Рандомизированное проспективное контролируемое исследование в параллельных группах включало 118 больных ХОБЛ (75 мужчин и 43 женщины в возрасте от 36 до 65 лет, средний возраст  $52,7 \pm 7,3$  года). Верификация ХОБЛ и тяжести ее течения выполнена в соответствии с рекомендациями международного соглашения GOLD (2009). В соответствии с классификацией у всех пациентов установлена ХОБЛ средней степени тяжести. Вялотекущий воспалительный процесс выявлен у 63 больных (53,4%), дыхательная недостаточность I и II степени – у 69 (58,5%) и 49 (41,5%) соответственно.

Критериями включения пациентов в исследование служили: установленный диагноз ХОБЛ средней степени тяжести в фазе полной или неполной ремиссии; дыхательная недостаточность не более II степени; возрастной диапазон от 36 до 65 лет. Крите-

риями исключения являлись: ХОБЛ легкой, тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести; обострение воспалительного процесса; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Динамику клинических симптомов (кашель, продукция мокроты) оценивали с помощью 4-балльной шкалы: 0 баллов – полное отсутствие симптома, 4 балла – наибольшая выраженность симптома. Уровень одышки определяли по шкале Борга. Для интегральной оценки уровня контроля над заболеванием использовали валидизированный клинический вопросник САТ (COPD Assessment Test).

Диагностика текущего воспалительного процесса базировалась на анализе клинической картины заболевания и результатов лабораторных тестов (морфологический состав периферической крови, биохимические эквиваленты воспаления (С-реактивный белок, фибриноген)), проводимых по стандартным методикам. Активность перекисного окисления липидов оценивали с помощью определения концентрации конечного продукта – **малонового диальдегида** (МДА) в сыворотке крови. При исследовании мокроты учитывали ее физические свойства (цвет, вязкость) и данные микроскопического исследования.

Исследование **функции внешнего дыхания** (ФВД) осуществляли методами пневмотахометрии во время форсированного экспираторного маневра и спирографии. Пневмотахометрию с регистрацией кривой поток–объем форсированного выдоха проводили на спироанализаторе японской фирмы Fukuda по общепринятой методике. Нормальные индивидуальные значения показателей рассчитывали по формулам R. Knudson. Запись спирограмм проводили на отечественном спирографе СГ-1М; полученные значения **минутного объема дыхания** (МОД), дыхательного объема и частоты дыхания приводили к условиям ВTPS, сравнивали с должными величинами и выражали в процентах. Зарегистрированные параметры газообмена (**поглощение кисло-**

рода ( $\text{PO}_2$ ), коэффициент использования кислорода ( $\text{КИО}_2$ ) приводили к условиям STPD.

Оценку легочной гемодинамики и сократительной функции миокарда правого желудочка проводили с помощью **реопульмонографии** (РПГ). Запись РПГ осуществляли на 6-канальном электрокардиографе 6-НЕК-3 (Германия) с присоединением к нему 4-канальной реографической приставки 4-РГ-1А. Изучение центральной гемодинамики осуществляли методом тетраполяризации грудной реографии по Kubicek в модификации Ю.Т. Пушкаря.

Для определения толерантности к физическим нагрузкам использовали нагрузочный тест с 6-минутной ходьбой в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества. Должные величины пройденного расстояния рассчитывали по специальным формулам с учетом возраста, пола, роста, массы тела пациента.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0. Различия между средними величинами определяли по критерию Стьюдента и считали достоверными при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Согласно задачам исследования все пациенты были разделены на 4 группы, идентичные по клинико-функциональной характеристике. Пациенты 1-й группы ( $n = 30$ ) получали ГУВ, пациенты 2-й группы ( $n = 28$ ) – ингаляции лизоцима, пациенты 3-й группы ( $n = 32$ ) – ГУВ в комплексе с ингаляциями лизоцима. Пациентам 4-й группы (контрольной) ( $n = 28$ ) назначали только лечебную физкультуру и симптоматические лекарственные средства (отхаркивающие, бронхолитики короткого действия, в единичных случаях – противомикробные препараты), аналогичные тем, которые получали пациенты основных групп (без включения реабилитационных методов). Исходные нарушения функционального состояния пациентов заключа-

лись в развитии обструкции крупных, средних и мелких дыхательных путей, снижении **жизненной емкости легких** (ЖЕЛ). Несмотря на увеличение МОД и  $\text{PO}_2$ , утилизация кислорода тканями ( $\text{КИО}_2$ ) оказалась сниженной.

### Клиническая эффективность

Клиническая эффективность применения ГУВ и ингаляций лизоцима (1-я и 2-я группы) оказалась сопоставимой и составила 73,3 и 71,4% соответственно. Комплексное применение реабилитационных методов обусловило достоверно более высокие непосредственные результаты лечения ( $90,6\%$ ,  $p < 0,05$ ), что убедительно демонстрирует его преимущество.

После лечения у больных ХОБЛ наблюдалось уменьшение интенсивности кашля, продукции и вязкости мокроты, в большей степени – у лиц, получавших ингаляции лизоцима и комплексный метод (таблица). Это сопровождалось уменьшением содержания лейкоцитов в мокроте у больных 2-й и 3-й групп (с  $29,72 \pm 5,39$  до  $10,95 \pm 4,62$  в поле зрения,  $p < 0,02$ , и с  $27,61 \pm 6,16$  до  $4,10 \pm 5,24$  в поле зрения,  $p < 0,01$ , соответственно). В то же время обращает на себя внимание отчетливое уменьшение одышки у пациентов, получавших ГУВ в виде монофактора и в комплексе с ингаляциями лизоцима (1-я и 3-я группы). Отражением клинической динамики служили результаты САТ, свидетельствующие о снижении влияния заболевания на самочувствие и повседневную жизнь.

Данные отдаленных наблюдений соответствовали результатам непосредственной эффективности лечения: число обострений заболевания в течение последующего года у больных, получавших ГУВ, уменьшилось в 1,5 раза, у получавших ингаляции лизоцима – в 1,3 раза, при использовании комплексного метода – в 2,9 раза. У больных контрольной группы удлинения сроков ремиссии не наблюдалось. Положительные клинические результаты прослеживались в течение 6 мес у 23,1% больных 1-й группы,

Динамика клинических симптомов у больных ХОБЛ (в баллах, М ± m)

Группа	Кашель	Выделение мокроты	Одышка по шкале Борга	Результаты САТ
1-я				
до лечения	2,17 ± 0,18	1,69 ± 0,17	4,07 ± 0,25	20,10 ± 1,75
после лечения	1,64 ± 0,16*	1,22 ± 0,20	3,16 ± 0,19**	14,74 ± 1,38**
2-я				
до лечения	2,14 ± 0,17	1,75 ± 0,18	3,86 ± 0,24	19,21 ± 1,54
после лечения	1,57 ± 0,15**	1,08 ± 0,15**	3,20 ± 0,22*	14,87 ± 1,40*
3-я				
до лечения	2,10 ± 0,19	1,71 ± 0,19	3,91 ± 0,25	19,54 ± 1,77
после лечения	1,42 ± 0,15**	0,96 ± 0,17**	2,69 ± 0,20***	12,25 ± 1,43***
4-я				
до лечения	2,09 ± 0,16	1,74 ± 0,16	3,89 ± 0,23	18,93 ± 1,62
после лечения	1,55 ± 0,19*	1,32 ± 0,17	3,71 ± 0,21	17,18 ± 1,56

\* p = 0,05; \*\* p = 0,02–0,01; \*\*\* p = 0,002–0,001.

у 16,7% больных 2-й группы и у 51,8% больных 3-й группы; через год улучшение сохранялось только у 18,5% больных 3-й группы. В контрольной группе клиническое улучшение сохранялось у подавляющего большинства лиц (70,8%) на протяжении 3 мес.

#### Влияние на ФВД и параметры гемодинамики

Лечебно-реабилитационные мероприятия способствовали улучшению ФВД у больных ХОБЛ. Под влиянием курсового применения комплексной реабилитационной технологии у больных 3-й группы выявлено улучшение проходимости респираторного тракта (увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду с  $67,4 \pm 2,5$  до  $76,0 \pm 2,4\%$  от должного,  $p < 0,02$ ; индекса Тиффно – с  $68,8 \pm 2,5$  до  $76,1 \pm 2,4\%$ ,  $p < 0,05$ ) на уровне крупных (увеличение **мгновенной объемной скорости на уровне 25% форсированной ЖЕЛ** ( $MOC_{25}$ ) с  $68,1 \pm 2,5$  до  $75,9 \pm 2,2\%$ ,  $p < 0,02$ ), средних (повышение  $MOC_{50}$  с  $53,5 \pm 2,2$  до  $62,4 \pm 2,4\%$ ,  $p < 0,01$ ) и мелких (увеличение  $MOC_{75}$  с  $43,8 \pm 2,3$  до  $54,1 \pm 2,2\%$ ,  $p < 0,05$ ) бронхов, повышение ЖЕЛ (с  $70,7 \pm 2,8$  до  $78,9 \pm 2,4\%$  от должной,  $p < 0,05$ ), что сочеталось с выраженным улучшением газооб-

менной функции легких (снижение  $PO_2$  со  $132,4 \pm 40,6$  до  $118,2 \pm 3,8\%$ ,  $p < 0,01$ ; увеличение  $KIO_2$  с  $28,5 \pm 1,3$  до  $34,7 \pm 1,3$  мл,  $p < 0,001$ ). Благоприятные изменения функциональных параметров привели к уменьшению компенсаторно повышенного МОД (со  $163,9 \pm 5,6$  до  $142,7 \pm 5,5\%$ ,  $p < 0,01$ ) за счет снижения повышенных значений частоты (с  $18,0 \pm 0,7$  до  $15,8 \pm 0,6$ ,  $p < 0,02$ ) и глубины (со  $135,3 \pm 4,4$  до  $124,1 \pm 3,4\%$ ,  $p < 0,05$ ) дыхания.

В результате проведения бальнеотерапии (1-я группа) наблюдалось умеренное снижение обструкции бронхов крупного и среднего сечения (увеличение пиковой скорости выдоха,  $MOC_{25}$  и  $MOC_{50}$ ;  $p < 0,05$ ), отчетливое уменьшение альвеолярной гипоксии (снижение  $PO_2$ ,  $p < 0,02$ ; повышение  $KIO_2$ ,  $p < 0,01$ ), уменьшение избыточного функционирования компенсаторных механизмов вентиляции (снижение МОД,  $p < 0,02$ ; уменьшение частоты дыхания,  $p < 0,05$ ). После курсового применения ингаляций (3-я группа) выявлено увеличение скорости воздушного потока в крупных, средних ( $p < 0,05$ ) и мелких ( $0,05 < p < 0,1$ ) бронхах, тенденция к повышению ЖЕЛ ( $0,05 < p < 0,1$ ). В контрольной группе изменения ФВД характеризовались тенден-

цией к улучшению проходимости крупных бронхов ( $0,05 < p < 0,1$ ).

По данным РПГ, выраженное снижение сопротивления и спазма легочных сосудов (уменьшение фазы медленного изгнания (ФМИ) с  $0,151 \pm 0,009$  до  $0,118 \pm 0,008$  отн. ед.,  $p < 0,002$ ; увеличение средней скорости медленного изгнания ( $V_{cp}$ ) с  $0,37 \pm 0,04$  до  $0,55 \pm 0,03$  Ом/с,  $p < 0,002$ ), стимуляция венозного оттока из малого круга кровообращения (увеличение отношения амплитуд систолической и диастолической волн с  $1,17 \pm 0,06$  до  $1,45 \pm 0,05$  отн. ед.,  $p < 0,001$ ) после применения комплексной технологии привели к отчетливому снижению степени легочной гипертензии (уменьшение периода напряжения (Т) с  $0,143 \pm 0,006$  до  $0,124 \pm 0,004$  с,  $p < 0,01$ , за счет составляющих его фаз: асинхронного сокращения — с  $0,074 \pm 0,002$  до  $0,069 \pm 0,001$  с,  $p < 0,05$ , и изометрического сокращения — с  $0,069 \pm 0,004$  до  $0,057 \pm 0,003$  с,  $p < 0,05$ ). Гемодинамическая перестройка в малом круге кровообращения сочеталась с увеличением ударного выброса правого желудочка (повышение максимальной скорости быстрого изгнания ( $V_M$ ) с  $1,89 \pm 0,11$  до  $2,25 \pm 0,09$  Ом/с,  $p < 0,02$ ), повышением сократительной функции миокарда (увеличение фазы быстрого изгнания с  $0,048 \pm 0,003$  до  $0,058 \pm 0,003$  отн. ед.,  $p < 0,02$ ,  $V_M$ ,  $V_{cp}$ , снижение ФМИ, Т) и объемной скорости кровотока в легких (увеличение реографического индекса с  $1,93 \pm 0,11$  до  $2,38 \pm 0,11$  отн. ед.,  $p < 0,01$ ).

Курсовое использование ГУВ (1-я группа) обусловило однонаправленное, но сравнительно менее выраженное влияние на гемодинамические параметры и фазовую структуру систолы правого желудочка ( $p < 0,05-0,02$ ). Ингаляционная терапия способствовала умеренному снижению артериолярного сопротивления (укорочение ФМИ, повышение  $V_{cp}$ ,  $p < 0,05$ ) и венозного застоя (увеличение отношения амплитуд систолической и диастолической волн,  $0,05 < p < 0,1$ ). У больных 4-й (контроль-

ной) группы наблюдалась тенденция к уменьшению сосудистого сопротивления в системе легочной артерии ( $0,05 < p < 0,1$ ).

Благоприятные изменения центральной и периферической гемодинамики у больных 1-й и 3-й групп, получавших ГУВ в виде монотерапии и в комплексе с ингаляциями лизоцима, наблюдались при различных исходных вариантах системного кровообращения, однако степень их выраженности была выше у лиц 3-й группы.

Следует отметить, что независимо от исходного типа гемодинамических взаимоотношений у больных 1-й и 3-й групп наблюдалось снижение сердечных сокращений ( $p < 0,05-0,02$ ).

У пациентов 2-й группы, получавших ингаляции лизоцима, отмечена тенденция к урежению сердечного ритма при гиперкинетическом варианте гемодинамики ( $0,05 < p < 0,1$ ) и склонность к снижению периферического сопротивления сосудов — при гипокинетическом ее типе ( $0,05 < p < 0,1$ ). В контрольной группе изменений показателей тетраполярной грудной реографии не зарегистрировано ( $p > 0,5$ ).

После лечения у больных ХОБЛ наблюдалось повышение толерантности к физической нагрузке, причем наиболее высокий прирост пройденного расстояния за фиксированный промежуток времени зарегистрирован у лиц 3-й группы, получавших комплексное лечение (с  $398,3 \pm 15,7$  до  $503,7 \pm 17,6$  м,  $p < 0,001$ ). Увеличение пройденного расстояния, а соответственно, повышение физической выносливости было заметно больше ( $p < 0,01$ ) у больных 1-й группы, получавших ГУВ, чем у пациентов 2-й группы после курсового применения ингаляций лизоцима ( $p < 0,05$ ). Медикаментозное лечение оказало незначительное влияние на двигательную активность больных ( $0,05 < p < 0,1$ ).

### Противовоспалительное действие

Наиболее отчетливое противовоспалительное действие и снижение активности перекисного окисления липидов выявлено

после курсового применения реабилитационного комплекса (3-я группа). Это проявлялось уменьшением исходно повышенного уровня лейкоцитов (с  $10,13 \pm 0,68$  до  $7,65 \pm 0,54 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,02$ ), палочкоядерных нейтрофилов (с  $7,00 \pm 0,79$  до  $3,96 \pm 0,65\%$ ,  $p < 0,02$ ), СОЭ (с  $21,73 \pm 1,32$  до  $14,80 \pm 1,18$  мм/ч,  $p < 0,002$ ), С-реактивного белка (с  $1,50 \pm 0,20$  до  $0,63 \pm 0,14$  усл. ед.,  $p < 0,01$ ), фибриногена (с  $5,80 \pm 0,49$  до  $3,43 \pm 0,36$  г/л,  $p < 0,002$ ) и МДА (с  $6,14 \pm 0,37$  до  $4,75 \pm 0,30$  мкмоль/мл,  $p < 0,01$ ). Аналогичная, но несколько менее выраженная динамика приведенных показателей отмечена после курсового использования ингаляций лизоцима ( $p < 0,05-0,02$ ). В отличие от этого монотерапия ГУВ (1-я группа) оказала незначительное влияние на активность воспалительного процесса и перекисного окисления липидов в виде уменьшения содержания фибриногена ( $p < 0,05$ ), снижения СОЭ ( $0,05 < p < 0,1$ ) и концентрации МДА ( $0,05 < p < 0,1$ ). У больных контрольной группы благоприятные изменения ограничивались тенденцией к уменьшению СОЭ ( $0,05 < p < 0,1$ ).

### Заключение

Таким образом, применение ГУВ у больных ХОБЛ привело к уменьшению альвеолярной гипоксии, способствовало умеренному повышению бронхиальной проходимости. Следствием курсового использования ГУВ служило снижение давления в

системе легочной артерии за счет уменьшения сопротивления легочных сосудов и стимуляции венозного оттока, улучшение центральной и периферической гемодинамики.

Ингаляционные воздействия лизоцима способствовали регрессу воспаления, что сопровождалось повышением проходимости дыхательных путей и улучшением легочной гемодинамики.

Применение комплекса лечебно-реабилитационных воздействий оказало аддитивное и взаимодополняющее влияние на клинико-функциональные параметры больных ХОБЛ. Отчетливая деградация воспалительного процесса, уменьшение дисбаланса клеточных и гуморальных факторов системного иммунитета, генерализованное снижение бронхиальной обструкции, альвеолярной гипоксии, выраженное улучшение системной и легочной кардиогемодинамики, снижение легочной гипертензии сопровождалось повышением у пациентов толерантности к физической нагрузке. Приведенные данные позволяют говорить об адекватности, патогенетической обоснованности и высокой эффективности комплексной медицинской технологии у больных ХОБЛ. Подтверждением служат непосредственные и отдаленные результаты лечения и их устойчивость.

*С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

## Carbonic Acid Gas Bath and Lysozyme Inhalation for Patients with COPD

N.S. Airapetova, M.A. Uyanaeva, and S.B. Pershin

The study showed that carbonic acid gas bath and lysozyme inhalation were useful in rehabilitation of patients with COPD. Physical methods are most effective when used together.

*Key words:* COPD, medical rehabilitation, carbonic acid gas bath, lysozyme inhalation.