

10. Готье С.В. Цирюльников О.М. Ортопедическая пересадка печени в лечении её диффузных и очаговых заболеваний. // Анн.хир. гепат. -1996. — № 1. — С. 38-51.

11. Готье С.В. Трансплантация печени: клинические и хирургические аспекты / 50 лекций по хирургии. — М.: Медиа Медика, 2003. — С. 235-243.

12. Ерамишанцев А.К., Лебезев В.М., Шерцингер А.Г., Цациниди К.Н. Портокавальное шунтирование у больных портальной гипертензией // Анн. НЦХ РАМН, 1994. — Выпуск 3. — С. 43-50.

13. Ерамишанцев А.К., Манукьян Г.В. «Сегодня» и «завтра» хирургии портальной гипертензии // Анн. хир. гепатол. — 1998. — Т. 3. — № 2.-111-114.

14. Ерамишанцев А.К. Эволюция хирургического лечения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка / 50 лекций по хирургии. — М.: Медиа Медика, 2003. — С. 263-268.

15. Ермолов А.С., Чжао А.В. Трансплантация органов — история, настоящее состояние, перспективы / Актуальные вопросы донорства и трансплантации органов: Материалы городской научно-практической конференции. — М.: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2003. —Т. 163. — С. 5-12.

16. Зыятдинов К.Ш., Гильманов А.А., Шерпуртовский В.Г. и др. Статистика здоровья населения и здравоохранения (по материалам Республики Татарстан за 2001 — 2005 годы): Учебно-методическое пособие / Казанская гос. мед. академия, Республ. медицинский

информ.-аналитич. центр МЗ РТ /Под ред. И.Г. Низамова. — Казань, 2006. — 276 с.

17. Кузнецов М.В. Усовершенствование хирургической тактики при кровотечениях из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Казань, 2007. — 24 с.

18. Пациора М.Д. Хирургия портальной гипертензии. — Ташкент: Медицина, 1984. — 319 с.

19. Петровский Б.В., Цациниди К.Н., Кадошук Ю.Т. Хирургия портальной гипертензии (атлас). — М.: АО «Медигрант», 1994. — 183 с.

20. Nolte W., Hartmann H., Ramadori G. Portale Hypertension — Pathophysiologie und Therapieansatz // Ztsch. Fuer Gastroenterologie. — 1994. — Bd. 32. — S. 447– 459.

21. Starzl T.E., Anthony J.D. Liver Transplantation: A 31— Year perspective part 1./By year book medical publishers INC 1990. — P. 58 — 64.

Поступила 16.06.08.

PROBLEMS AND PERSPECTIVES OF SURGERY OF PORTAL HYPERTENSION

A. Yu. Anisimov, S.B. Sangadzhiev, M.V. Kuznetsov, A.F. Galimzyanov, F.Sh. Galyautdinov, A.F. Yakupov

Summary

Stated are the aspects of surgical treatment of portal hypertension.

УДК 616.24-002.2-08:547.854.4

ПРИМЕНЕНИЕ ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Ильдар Раисович Гилязов, Марат Мадарисович Фазлыев

Кафедра терапии (зав. — проф. А.Б. Бакиров) Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа

Реферат

Применение оксиметилурацила в терапии хронического обструктивного бронхита у больных пожилого и старческого возраста способствует активации иммунитета, позволяет достичь наступления более ранней клинико-лабораторной ремиссии заболевания и таким образом улучшить качество жизни в сравнении с таковым при традиционной терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, иммуномодуляторы оксиметилурацил.

Последние десятилетия характеризуются неуклонным ростом заболеваемости хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ). К 2020 г., согласно прогнозам, смертность от ХОБЛ в промышленно развитых странах мира будет занимать пятое место среди всех заболеваний — после ИБС, депрессии, дорожных происшествий и цереброваскулярных болезней, превышая смертность от онкологии

и других заболеваний [8]. В связи с высокой инвалидизацией и смертностью, большими затратами на лечение ХОБЛ наносят обществу значительный экономический ущерб, что ставит их в ряд чрезвычайно важных медико-социальных проблем [6].

Из группы болезней, входящих в ХОБЛ, наиболее значимым и распространенным является хронический обструктивный бронхит (ХОБ), что обусловлено постоянным ростом распространенности и удельного веса данной патологии в структуре ХОБЛ, неуклонно прогрессирующим характером и высоким уровнем нетрудоспособности. Наиболее высокие показатели заболеваемости, инвалидности и смертности выявляются среди больных старших возрастных групп [4, 9]. Преобладание у больных пожилого и старческого возраста далеко зашедших и инвалиди-

зирующих форм ХОБЛ формируется в результате не только поздней диагностики, но и ускоренного ее течения [5], обусловленного имеющейся возрастной иммуносупрессией, так как вторичное иммунодефицитное состояние является основной причиной хронизации воспалительного процесса при ХОБЛ [3]. К числу актуальных проблем в лечении ХОБЛ у больных старших возрастных групп относятся коррекция нарушений иммунной системы с целью быстрого разрешения обострений заболевания и подбор наиболее эффективных иммуномодуляторов.

Из всех изученных иммуномодуляторов наиболее широкое применение в клинической практике получил метилурацил. Одним из новых соединений, эффективность которого сопоставима или превышает эффективность метилурацила, является оксиметилурацил (иммуре), иммуномодулирующие свойства которого мы исследовали у пациентов с ХОБЛ.

Оксиметилурацил (2-Метил-4-амино-6-оксипиримидин) — это «минорное» основание, производное пиримидинов, которое в значительных количествах встречается в транспортной РНК, меньше — в других типах РНК, а также ДНК и исполняет существенную роль в функционировании и метаболизме данных биополимеров. Соединение представляет собой белый кристаллический порошок, без запаха, очень мало и медленно растворимый в воде (0,1–0,3%), практически не растворяется в эфире и хлороформе, растворяется в диметилсульфоксиде. РН раствора — 5,6–6,7 (0,1% водный раствор). Как иммуностимулирующее средство оно повышает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов, количество и кооперацию Т- и В-лимфоцитов, стимулирует гуморальный иммунитет, усиливает поствакцинальный иммунитет, резистентность к инфекции на фоне иммунодепрессии. Оксиметилурацил разрешен к применению в медицинской практике в качестве стимулятора иммуногенеза. Кроме того, у оксиметилурацила выявлены и другие важные фармакологические эффекты — антитоксический, анаболический, антигипоксический, кардиотонический, гепато-, панкрео- и радиопротективный, противовоспалительный, мембраностабилизирующий, а также способность стиму-

лировать репаративную регенерацию [1].

Мы изучали иммуномодулирующее действие оксиметилурацила в комплексном лечении больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста.

Пациенты пожилого и старческого возраста, находившиеся на стационарном лечении в терапевтических отделениях госпиталя МСЧ МВД по РБ, легочном отделении Уфимского туберкулезного госпиталя ветеранов войн по поводу хронического обструктивного бронхита в стадии обострения, были подразделены на две группы. Контрольная группа включала 53 человека (48 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 60 до 85 лет (средний возраст — $67,2 \pm 1,3$ года) с ХОБЛ (хронический обструктивный бронхит), получавших лечение в соответствии со всероссийскими стандартами оказания помощи. Основная группа состояла из 62 пациентов (56 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 60 до 87 лет (средний возраст — $69,1 \pm 0,6$ года), получавших стандартное лечение, дополненное иммуномодулятором оксиметилурацилом, назначавшимся больным в дозе 0,25 мг 4 раза в сутки со второго дня пребывания в стационаре. Критерием исключения из исследования служило наличие у обследованных острых или выраженных обострений хронических заболеваний, которые могли бы влиять на состояние иммунной системы. Были исключены такие заболевания, как туберкулез, саркоидоз, пневмонии, онкологические заболевания и т.д. Такие сопутствующие хронические заболевания, как ИБС, гипертоническая болезнь, остеохондроз, находились у пациентов вне обострений. Группа сравнения состояла из 22 здоровых лиц в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст — $31,1 \pm 8,6$ года, мужчин — 19, женщин — 3), у которых исследовали состояние иммунного статуса без наличия у них признаков патологии.

Программа обследования пациентов включала физикальное обследование, общеклинические и биохимические анализы крови и мочи, изучение параметров клеточного и гуморального иммунитета, рентгенологическое исследование и оценку вентиляционной функции легких, бронхоскопию с биопсией слизистой бронха из наиболее пораженных участков в динамике стационарного наблюде-

ния. Иммунологические исследования проводились на базе иммунологической лаборатории Республиканской клинической больницы. Использовалась венозная гепаринизированная кровь, из которой стандартными методами выделяли лейкоциты, мононуклеарные клетки и сыровотку для дальнейшего исследования.

Бронхоскопию проводили бронхоскопическим аппаратом фирмы Olympus при поступлении больных и перед выпиской. Биоптаты фиксировали в нейтральном формалине на известковом буфере. В последующем изготавливали препараты путем заливки в парафин и из них готовили тонкие срезы на стеклах для световой микроскопии. Всего получено 109 серий срезов.

Оксиметилурацил назначали в дозе 0,25 мг 4 раза в сутки со второго дня пребывания в стационаре. Продолжительность применения препарата в стационаре варьировала от 14 до 24 дней. Выписанные из стационара пациенты продолжали прием оксиметилурацила и в амбулаторных условиях (до 24 дней приема). Переносимость препарата в 100% случаев была хорошей, ухудшения состояния больных не отмечалось. Одновременно с этим пациентам с первым типом обострения ХОБЛ по N.R. Anthonisen et al. [10] (с наличием всех трех «виннипегских критериев» обострения — усилением одышки, увеличением объема отхаркиваемой мокроты, её гнойным характером) назначались антибактериальные средства (цефтриаксон — 1 г в сутки) — 40 (76%) больных контрольной группы и 48 (78%) из основной. В связи с обструктивными нарушениями вентиляционной функции легких у больных применялись бронхорасширяющие, отхаркивающие и нестероидные противовоспалительные препараты.

Клиническая симптоматика у больных группы контроля существенно не отличалась от проявлений болезни в основной группе и не выявила каких-либо особенностей течения обострения ХОБЛ по сравнению с представленными в литературе данными [2]. У 48 (90,57%) больных контрольной группы и у 58 (93,55%) из основной отмечался кашель с отделением мокроты слизистого или гнойного характера. У остальных пациентов был сухой кашель. При аускультации в проек-

ции корней легких у большинства пациентов контрольной группы — у 42 (79,25%) и у 52 (83,87%) из основной выслушивались сухие хрипы различного тембра; у остальных пациентов — влажные хрипы. Субфебрилитет имел место у 69% пациентов.

Периферическая кровь чаще всего характеризовалась небольшим нейтрофильным лейкоцитозом с палочкоядерным сдвигом и увеличением СОЭ, однако у значительной части больных (35,66%) на фоне выраженных клинических проявлений лабораторные показатели находились в пределах возрастной нормы. Последнее свидетельствовало о снижении защитных приспособительных реакций и слабом иммунном ответе организма, что согласуется с данными литературы [2]. Биохимический анализ крови выявил у 35 (30,43%) пациентов белки острой фазы воспаления (С-РБ, серомукоиды), гиперфибриногеномию — у 28 (24,35%), увеличение активности щелочной фосфатазы — у 24 (20,87%).

При лечении, включавшем прием оксиметилурацила, состояние улучшилось у 56 (90,3%) больных, динамика отсутствовала у 6 (9,7%), ухудшения не было. В группе контроля улучшение самочувствия отмечалось у 42 (79,2%) пациентов, отсутствие динамики — у 10 (18,9%), ухудшение состояния (прогрессирование явлений сердечной недостаточности) — у одного.

Улучшение самочувствия у пациентов основной группы наступало уже на 3–4-й день применения оксиметилурацила, тогда как в группе контроля — только на 5–6-й день. Уменьшение частоты приступов кашля и их выраженности отмечалось у больных 2-й группы в среднем на 4-е сутки лечения, в контрольной — на 6-й день. Эффект от приема антибиотиков наступал также раньше в основной группе, что проявлялось исчезновением субфебрилитета, продромальных явлений, уменьшением кашля и одышки, нормализацией показателей крови.

У пациентов, получавших оксиметилурацил, быстрее, чем в контроле, увеличивалась толерантность к физической нагрузке: к 10–14-му дню лечения одышка при физической нагрузке сохранялась у 37 (59,68%), в то время как в контрольной — у 42 (79,25%).

Таблица 1

Динамика спирографических показателей у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста по результатам лечения

Показатели	Группа контроля (n=53)			Основная группа (n=62)			P ₂₄
	до лечения (1)	после лечения (2)	P ₁₋₂	до лечения (3)	после лечения (4)	P ₃₋₄	
ЖЕЛ, % от должных	80,8±4,7	84,7±3,01	>0,05	83,36±3,6	92,5±3,9	> 0,05	> 0,05
ОФВ1, % от должных	60,7±4,96	63,4±3,2	>0,05	61,8±4,87	78,3±3,1	< 0,01	< 0,01
МОС25, % от должных	47,3±1,7	54,3±2,1	<0,01	47,14±1,9	58,4±1,3	< 0,005	> 0,05
МОС50, % от должных	39,13±0,9	44,44±1,5	< 0,01	38,21±1,1	44,68±1,3	< 0,005	> 0,05
МОС75, % от должных	33,88±1,1	37,31±1,9	> 0,05	34,94±0,9	43,96±1,1	< 0,005	< 0,01

Анализ показателей вентиляционной функции легких выявил более значительный прирост ОФВ1 у больных, получавших оксиметилурацил, — в среднем почти до 80% (78,3±3,1) от должных величин через 22–24 дня лечения против 65% (63,4±3,2) в контрольной группе (p<0,05). Прирост показателей ЖЕЛ к этому времени составил в среднем более 9% и менее 4% соответственно. Улучшение показателей проходимости бронхиального дерева и характер изменений слизистой бронхов у больных основной группы, выявленные при бронхоскопическом исследовании, позволяют сделать вывод об усилении противовоспалительного действия стандартной терапии ХОБЛ на фоне приема оксиметилурацила (табл. 1).

При исследовании общего анализа крови, проводимого обычно трижды (при

поступлении в стационар, на 9–10-е сутки пребывания и перед выпиской), наблюдалась закономерная динамика нормализации измененных показателей — уменьшение нейтрофилии и палочкоядерного сдвига лейкоформулы, снижение СОЭ в результате терапии. У пациентов основной группы, принимавших оксиметилурацил на фоне назначенной антибиотикотерапии, удовлетворительные значения показателей достигались в 48 случаях из 68 и в контрольной группе — в 38 из 53.

Итоги динамики иммунологических показателей у пациентов ХОБЛ пожилого и старческого возраста представлены в табл. 2. У пациентов, получавших дополнительно к стандартному лечению иммуномодулирующую терапию, наблюдалась достоверная положительная динамика состояния клеточного и гуморального иммунитета.

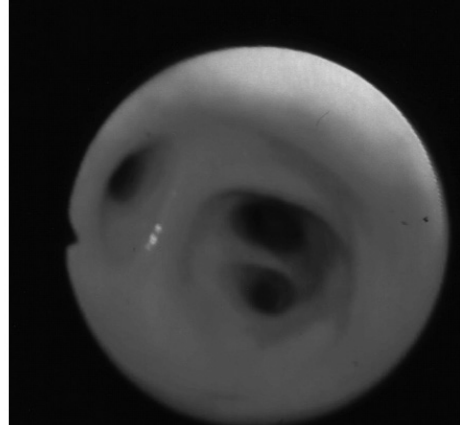
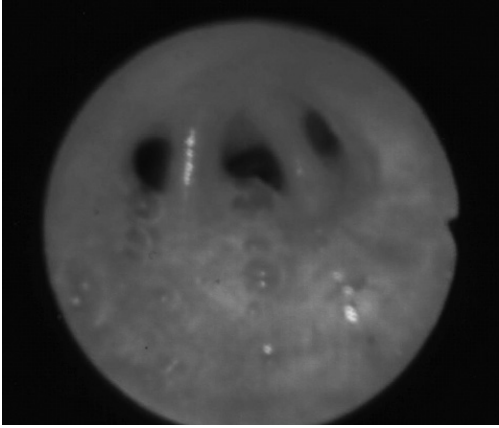
При бронхоскопическом исследовании у пациентов, принимавших оксиметилурацил, имело место значительное улучшение состояния слизистой бронхов по сравнению с таковым в контроле, что выражалось уменьшением гиперпродукции слизи, отека слизистой и ее гиперемии, инфильтрации бронхов полиморфоядерными лейкоцитами (см. рис.).

У больных пожилого и старческого возраста, страдающих ХОБЛ, на фоне лечения, включавшего иммуномодулятор оксиметилурацил, констатированы более выраженные положительные клинические изменения, наступавшие на 2–3 дня раньше, чем у пациентов, не получавших иммунокоррекцию. Положительная клиническая динамика подтверждалась данными иммунологических показателей — ускоренным достоверным увеличением

Таблица 2

Показатели иммунограммы в группах после лечения

Показатели иммунограммы	Контрольная группа (n=53) (1)	Основная группа (n=62) (2)	P ₁₋₂
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	6,44±0,18	5,97±0,15	<0,05
Лимфоциты, %	38,31±0,85	36,16±0,61	<0,05
Т-лимфоциты, %	42,19±1,34	55,68±1,82	<0,005
В-лимфоциты, %	6,14±0,66	7,18±0,22	<0,05
CD4, %	30,16±0,77	34,48±0,90	<0,005
CD8, %	16,22±0,94	19,43±0,62	<0,01
CD16, %	11,46±1,01	12,28±0,22	>0,05
IgG, г/л	10,92±0,66	15,51±0,22	<0,005
IgA, г/л	1,81±0,62	2,12±0,24	>0,05
IgM, г/л	1,12±0,13	1,18±0,05	>0,05
ЦИК, ед.	56,64±1,08	52,75±1,44	<0,05
Фагоцитарный индекс, %	52,01±1,21	54,57±1,12	>0,05



Бронхоскопическая картина при поступлении (4-й день госпитализации) и перед выпиской (18-й день) больного на фоне применения оксиметилурацила в комплексной терапии ХОБЛ.

показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, повышением активности фагоцитарного звена (что предупреждает возможное снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, обычно наступающего под влиянием антибиотиков), а также результатами бронхоскопических исследований и положительной динамикой показателей вентиляционной функции легких.

Таким образом, дополнительное к стандартной терапии назначение оксиметилурацила больным пожилого и старческого возраста с обострением хирургической обструктивной болезни легких позволит активизировать иммунитет, достичь наступления более ранней клинико-лабораторной ремиссии, уменьшить выраженность осложнений и снизить риск перехода в группу со значительными деструктивными изменениями бронхиального дерева, избежав таким образом хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К., Плечев В.В. и др. Иммуног. / Башкирский государственный медицинский университет. — 2004. — С.17–40.
2. Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральная программа / Под ред. А.Г. Чучалина. — М., 2004.
3. Сенникова, Ю.А., Ширинский В.С. Сравнительная клинико-иммунологическая эффективность применения иммуностимуляторов в лечении больных хроническим бронхитом // Иммунология. — 1996. — № 4. — С. 44–47.

4. Соколов Е.И., Зыков К.А., Вешкина А.И. и др. Сравнительная морфологическая характеристика слизистой оболочки бронхов у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой // Арх. патол. — 2000. — Т. 6. — № 4. — С. 31–37.

5. Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Шатило В.Б., Ярошенко Ю.Т. Использование физических тренировок для повышения устойчивости людей пожилого возраста к стрессорным влияниям (дозированной физической нагрузке) // Журн. Акад. мед. наук Украины. — 1995. — Т. 1. — № 2. — С. 230–244.

6. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития // Пульмонология. — 1998. — № 4. — С. 6–22.

7. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann Intern Med. — 1987. — Vol. 106. — P. 196–204.

8. Murray, C.J., Lopez A.D. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study // Science. — 1996. — Vol. 274 (5288). — P. 740–743.

9. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force // Eur. Respir. J. — 1995. — Vol. 8, № 8. — P. 1398–420.

Поступила 03.06.08.

THE USAGE OF OXYMETHYLURACIL IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN ELDERLY PATIENTS

I.R. Gilyazov, M.M. Fazlyev

Summary

The usage of oxymethyluracil in treatment of chronic obstructive bronchitis in elderly patients and patients of senile age promotes activation of immunity, makes it possible to achieve an earlier clinical and laboratory remission of the disease, and thus to improve the quality of life compared to that with traditional therapy.