

УДК 616.24-036:616.89-008.441-033:577.115/.121.7

М.А.Хасина, С.А.Двинская, С.И.Белоглазова, М.Ю.Хасина, Т.Н.Лемешко

**ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПНЕВМОНИИ
У ЛИЦ С НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ***ГОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет Минздравоохранения РФ***РЕЗЮМЕ**

У лиц с наркотической зависимостью, особенно в ранний постабстинентный период, выявлена выраженная активация процессов перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты. Полученные данные сопоставимы с изменениями в разгар пневмонии. Наиболее значимыми показателями, позволяющими прогнозировать риск развития пневмонии являются первичные продукты перекисного окисления липидов во фракции нейтральных и полярных липидов и вторичные продукты во фракции нейтральных липидов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, перекисное окисление липидов.

SUMMARY

M.A.Khasina, S.A.Dvinskaya, S.I.Beloglasova,
M.Yu.Khasina, T.N.Lemeshko

**THE POSSIBILITY OF PNEUMONIA
PROGNOSTICATION IN DRUG-ADDICTS**

An apparent activation of lipid peroxidation and the decrease of antioxidant protection processes have been found in drug-addicts especially in the early postabstinent period. The obtained data are comparable to the changes in the height of pneumonia. The most significant characteristics that let us prognosticate the risk of pneumonia development are the products of the initial lipid peroxidation in the fraction of neutral and polar lipids and the secondary products in the fraction of neutral lipids.

Key words: community-acquired pneumonia, lipid peroxidation.

Соматическая патология является одной из причин высокой смертности лиц с наркотической зависимостью (НЗ) [4, 5, 8]. Известно, что у 24% больных наркоманией выявляются тяжелые поражения бронхолегочной системы [3, 6, 8, 9, 18], вместе с тем недостаточно изучено влияние наркотиков на метаболизм легких. В последние десятилетия большое внимание уделяется изучению нереспираторных функций легких и их роли в патогенезе неспецифических заболеваний бронхолегочной системы [10, 11, 12]. Основной объем метаболической активности легких связан с анаболизмом и катаболизмом сурфактанта [10, 12], являющегося мишенью для воздействия неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов, к числу которых относятся наркотические вещества и продукты их метаболизма. Есть основания предполагать, что нарушения нереспираторных функций легких у лиц с наркотической зависимостью нередко предшествуют развитию бронхолегочной патологии, формируя неблагоприятный «метаболический фон» в респираторной системе, снижая ее резистентность [3, 6]. Основными механизмами реализации воздействия опиоидов на клеточном и молекулярном уровнях являются подавление тканевого дыхания и активация процессов свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов [1, 9]. Мишенью свободных радикалов выступают липиды клеточных мембран, в связи с этим следует ожидать значительную активацию процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) в легких, имеющих огромную мембранную структуру – сурфактант.

Цель работы – определить возможность прогнозирования пневмонии у лиц с наркотической зависимостью.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 90 больных с опиоидной наркотической зависимостью в возрасте от 17 до 26 лет, поступивших на лечение в Краевой наркологический диспансер г. Владивостока. При постановке диагноза синдрома зависимости от опиоидов руководствовались международной классификацией психических и поведенческих расстройств X пересмотра (1995). Всем пациентам был установлен диагноз «Синдром зависимости от опиоидов. Активная зависимость. Средняя стадия». Контингент обследуемых с опиоидной зависимостью выбран по общности факта внутривенного употребления самодельных наркотиков из растительного опийного сырья в среднесуточной дозе на момент обследования 1-4 г опия-сырца в течение 3-6 лет, а также состоянию опийного опьянения на момент исследования. Обследовано 39 больных внебольничной пневмонией потребителей опиатов в разгар заболевания. Все больные находились на лечении в пульмонологическом отделении Городской клинической больницы №1 г. Владивостока. Диагноз внебольничной пневмонии во всех случаях устанавливали на основании характерных для этого заболевания жалоб, объективных данных, результатов клинико-рентгенологических и лабораторных исследований в соответствии с общепринятыми классификациями. Необходимо отметить, что индивидуальные дозы потребления опиатов у больных пневмонией на момент поступления в пульмонологическое отделение точно неизвестны, и установить их не представляется возможным. В связи с этим мы использовали информацию, получаемую со слов больных. Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц мужского пола в возрасте от 18 до 26 лет. Критериями отбора явилось полное отсутствие каких-либо проявлений патологии органов дыхания на момент обследования, хронических и наследственных заболеваний органов и систем, а также ОРВИ в анамнезе не чаще 2 раз в год за последние 2 года.

Все обследованные были разделены на 5 групп. Первая группа – здоровые лица, вторая – 30 пациентов с наркотической зависимостью в период острой интоксикации (при поступлении в стационар, до начала лечения), третья – 30 пациентов с наркотической зависимостью в ранний постабстинентный период (ПАП – после проведения фармакологической детоксикации и купирования острого синдрома отмены, 7-10 день после отмены наркотика), четвертая группа включала 30 пациентов с наркотической зависимостью в поздний постабстинентный период (30-40 дней после отмены наркотика). Пятая группа – 39 больных внебольничной пневмонией в разгар заболевания, протекающего на фоне наркотической зависимости.

Метаболические функции легких оценивали по данным исследования органоспецифической жидкости – конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), что наиболее приемлемо в наркологии в связи с неинвазивностью методики и возможностью многократного получения материала. Изучены показатели ПОЛ во фракции нейтральных и фосфолипидов: ненасыщенные липиды, первичные продукты ПОЛ (диеновые кетоны), вторичные продукты ПОЛ (кетодиены, сопряженные триены), показатель общей антирадикальной активности (АРА). Для определения продуктов липопероксидации использовали метод И.А.Волчегорского в модификации Б.С.Хышикуева [13], общую антирадикальную активность определяли методом Глевинда в модификации С.В.Бестужевой [2].

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. [7].

Результаты исследования и их обсуждение

У лиц с опиоидной наркотической зависимостью в стадии острой интоксикации в легких выявлено существенное изменение всех показателей, отражающих состояние системы ПОЛ-АРА (табл.). В КВВ уровень первичных продуктов ПОЛ повышен в 5,4 и 4,6 раза во фракции нейтральных и полярных

липидов соответственно по сравнению со здоровыми, что свидетельствует об активном процессе пероксидации в мембранных структурах легких. Появление вторичных продуктов ПОЛ наряду со снижением АРА в 1,6 раза показывает несостоятельность антиоксидантной системы, связанную с истощением факторов антипероксидной защиты у лиц с наркотической зависимостью. Содержание ненасыщенных липидов в КВВ повышено в 3 и 1,9 раза во фракции нейтральных и полярных липидов, что объясняется отщеплением ненасыщенных жирных кислот от фосфолипидов с образованием лизоформ последних в условиях тканевой гипоксии, активации фосфолипазы А₂ и повышенного перекисления. Известно, что лизоформы фосфолипидов являются дополнительными мембранодеструктивными компонентами и факторами активации фосфолипаз.

В ранний постабстинентный период, после проведения фармакологической детоксикации и купирования опийного абстинентного синдрома, выявлено дальнейшее достоверное увеличение в КВВ первичных продуктов ПОЛ во фракции нейтральных и полярных липидов. Наиболее значимо (на 93%) изменяется уровень диеновых конъюгатов гидроперекисей во фракции нейтральных липидов. Отмечено также повышение вторичных продуктов ПОЛ во фракции нейтральных липидов на 79%, менее значимо, но достаточно интенсивно увеличивалось относительное содержание вторичных продуктов в полярных липидах – на 10%. Выявлено дальнейшее снижение АРА, что возможно объясняет высокий уровень ПОЛ в ранний постабстинентный период. Данное положение не противоречит мнению ряда авторов, выявивших подобные нарушения системы ПОЛ-АРА в крови больных опийной наркоманией [4, 9, 14, 15].

В поздний постабстинентный период, после проведения традиционной терапии, у лиц с НЗ все параметры показателей ПОЛ в КВВ оставались значительно повышенными. Однако, в сравнении с ранним ПАП выявлено достоверное снижение степени ненасыщенности липидов, первичных и вторичных про-

Таблица

Показатели ПОЛ-АРА (Д/мл) в легких здоровых и лиц с наркотической зависимостью в разные периоды заболевания и больных пневмонией на фоне наркотической зависимости в разгар заболевания

Показатель	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=30)	Группа 5 (n=39)
<i>Нейтральные липиды</i>					
Диеновые конъюгаты	0,047±0,003	0,254±0,025*	0,446±0,014**	0,239±0,008•	0,879±0,060***
Кетодиены, сопряженные триены	-	0,127±0,011*	0,243±0,010**	0,113±0,007•	0,879±0,060***
<i>Полярные липиды</i>					
Диеновые конъюгаты	0,064±0,003	0,295±0,025*	0,397±0,008**	0,302±0,008•	1,070±0,150***
Кетодиены, сопряженные триены	-	0,249±0,023*	0,213±0,004**	0,217±0,004	0,521±0,035***
АРА	0,021±0,001	0,013±0,0009*	0,009±0,0005**	0,01±0,001	0,017±0,0009***

Примечание: * – различия между группой 1 и 2 достоверны; ** – различия между группой 2 и 3 достоверны; • – различия между группой 3 и 4 достоверны; *** – различия между группой 2 и 5 достоверны. Уровень значимости $p < 0,05$.

дуктов ПОЛ во фракции нейтральных липидов. Высокий уровень ненасыщенных липидов во фракции полярных липидов свидетельствует о продолжающемся повреждении клеточных мембран и значительных нарушениях липидного обмена в легких, сформированных в период активной наркотизации и сохраняющихся в поздний ПАП.

Снижение на 24% первичных продуктов ПОЛ во фракции полярных липидов связано с их активным окислением до вторичных продуктов, высокий уровень которых сравним с ранним постабстинентным периодом. В поздний постабстинентный период отмечен также низкий уровень показателей антирадикальной защиты, неспособной компенсировать увеличенный объем ПОЛ.

Степень выраженности выявленных изменений в легких, индуцированных опиатами, позволяет утверждать, что длительное (3-6 лет) употребление наркотиков опиоидного ряда приводит к формированию качественно иного уровня метаболизма в бронхолегочной системе с максимальными изменениями в ранний ПАП, что может рассматриваться как предрасполагающий фон для развития заболеваний органов дыхания.

В сравнительном аспекте нами исследованы метаболические изменения в легких при пневмонии у лиц с наркотической зависимостью в разгар воспалительного процесса. Обнаружены существенные сдвиги в системе ПОЛ-АРА (табл.). Так, количество первичных продуктов ПОЛ (диеновые конъюгаты) во фракции нейтральных и полярных липидов увеличено в 18,7 и 16,7 раза в сравнении со здоровыми. Значимо выше уровень вторичных продуктов ПОЛ (кетодиены, сопряженные триены). При сопоставлении данных, полученных при пневмонии у лиц с НЗ и в период острой наркотической интоксикации выявлена односторонненность изменений с более выраженным их отклонением при пневмонии. Обычно активация процессов перекисного окисления липидов при воспалении объясняется включением механизмов защиты органов дыхания, в частности, системы самоочищения дыхательной поверхности альвеол и неспецифической бактерицидной защиты легких с помощью фагоцитоза, важнейшую роль в котором играет кислородзависимая система генерирующая свободные радикалы кислорода. Однако, данные, полученные при пневмонии у лиц с НЗ, свидетельствуют о выходе этих изменений за рамки компенсаторных механизмов.

Для выявления связи между пневмонией у лиц с НЗ и метаболическими изменениями в легких проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициента парной корреляции Пирсона (r). Установлена прямая корреляционная зависимость, различаемая только по своей силе – прямая сильная корреляционная связь пневмонии с первичными и вторичными продуктами ПОЛ в нейтральных липидах ($r=0,92$; $r=0,93$; $p<0,001$), и аналогичными показателями во фракции полярных липидов ($r=0,94$, $r=0,87$; $p<0,001$), умеренная – с показателем АРА ($r=0,4$; $p<0,01$). Результаты анализа дают основание рассматривать выявленные изменения в качестве факторов способствующих формированию пневмонии. Для выделения наиболее значимых факторов и определения степени

их влияния на параметр-отклик (пневмония), проведен множественный регрессионный анализ с использованием прямой пошаговой процедуры. Такими факторами оказались первичные (X_1) и вторичные продукты ПОЛ (X_2) во фракции нейтральных липидов, первичные продукты ПОЛ во фракции полярных липидов (X_3). На основе регрессионного анализа построено уравнение регрессии, связывающее зависимую переменную, в нашем случае пневмонию у лиц с НЗ, с независимыми переменными, в роли которых выступают изучаемые параметры метаболизма.

$$Y = 0,61 + 0,39X_1 + 0,41X_2 + 0,33X_3,$$

где Y – прогнозируемое значение параметра-отклика, так называемый индекс прогнозирования пневмонии у лиц с наркотической зависимостью. В нашем исследовании значение параметра-отклика принято за 2 балла; X – значения факторов.

Полученная модель информативна, коэффициенты множественной детерминации $R^2=0,95$ и значима ($p=0,00001$). Коэффициенты регрессии модели также являются значимыми и достоверными ($p<0,001$). Знак (+) перед коэффициентами модели указывает на прямую связь факторов с параметром-откликом. Степень влияния факторов (K_j) на изучаемый параметр рассчитана по величине стандартизованных коэффициентов регрессии БЭТА. Согласно полученным моделям наибольшее влияние на формирование пневмонии имеют вторичные продукты ПОЛ во фракции нейтральных липидов ($K_j=37,3\%$), затем первичные продукты ПОЛ во фракции полярных и нейтральных липидов ($K_j=29,2\%$ и $28,5\%$, соответственно).

Проведен расчет показателя прогнозирования пневмонии для лиц с НЗ в период острой интоксикации ($Y_1=0,852\pm 0,008$), в ранний ПАП ($Y_2=1,013\pm 0,008$), поздний ПАП ($Y_3=0,850\pm 0,005$). Максимальный риск развития патологии легких у лиц с НЗ наблюдается в ранний постабстинентный период.

Построенная модель позволяет прогнозировать индивидуальный риск развития бронхолегочной патологии у лиц с НЗ, формировать контингент риска из числа наркоманов в любом периоде заболевания, проводить адекватную профилактику и контролировать эффективность лечебно-профилактических мероприятий. Отбор контингента для проведения профилактических мер следует проводить с учетом индивидуального коэффициента прогнозирования пневмонии, при его значениях больше 1,0. По нашим данным у 19 пациентов из 30 обследованных в ранний ПАП (63%) индивидуальный коэффициент прогнозирования превысил единицу.

Таким образом, нарушение метаболических функций легких на фоне наркотической интоксикации характеризуется значительной активацией процесса перекисного окисления липидов, снижением антирадикальной активности. Изученные особенности сопоставимы с таковыми при пневмонии у лиц с наркотической зависимостью. Наиболее информативными показателями критических нарушений метаболизма в легких являются первичные и вторичные продукты перекисного окисления липидов фракции нейтральных липидов, первичные продукты перекисного окисления липидов фракции полярных липидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П. Основные биологические механизмы алкогольной и наркотической зависимости // Руководство по наркологии: в 2 т. / под ред. Н.Н.Иванца. М.: Медпрактика, 2002. Т.1. С.33–41.
2. Бестужева С.В. К вопросу о методических подходах в изучении сурфактантной системы легких // Клини. лаб. диагн. 1995. №3. С.32–36.
3. Биохимические нарушения метаболизма легких у лиц с наркотической зависимостью / Двинская С.А. [и др.] // Тихоокеан. мед. журн. 2003. № 2. С.70–71.
4. Васалиев Р.В. Анализ причин смертности больных опийной наркоманией // Наркология. 2006. №11. С.59–61.
5. Зотов П.В., Уманский С.М., Михайловская Н.В. Некоторые аспекты смертности и суицидального поведения больных // Наркология. 2003. №12. С.32–34.
6. Конденсат паров выдыхаемого воздуха в оценке степени метаболической реабилитации бронхолегочной системы при неспецифических заболеваниях легких / Хасина М.А. [и др.] // Клини. лаб. диагн. 2004. №5. С.15–17.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica. М.: Медиа Сфера, 2003. 312 с.
8. Септические поражения легких у наркоманов / Кузьев А.И. [и др.] // Клини. медицина. 2000. Т.78, №5. С.50–52.
9. Сибирева О.Ф., Чудакова О.М. Перекисное окисление и баланс электролитов у больных опийной наркоманией в состоянии абстиненции и при различных методах ее лечения // Клини. лаб. диагн. 1998. №8. С.15–16.
10. Хасина М.А., Палагина М.В. Функциональная роль липидов сурфактантов легкого // Бюл. Сиб. отд-ния АМН СССР. 1994. №1. С.25–29.
11. Хасина М.А., Швеиц О.В., Васькова Н.А. Способ исследования состояния метаболических функций легких // Патент №2154273 Рос. Федерации, 2000.
12. Хасина М.Ю., Киселева В.И. Состояние минерального обмена легких при пневмонии по данным исследования конденсата выдыхаемого воздуха // Тихоокеан. мед. журн. 2006. №2. С.19–22.
13. Хышиктеуев Б.С., Хышиктеуева Н.А., Иванов В.Н. Методы определения продуктов перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха и их клиническое значение // Клини. лаб. диагн. 1996. №3. С.13–15.
14. Todaka T., Yamano S., Toki S. Purification and characterization of NAD-dependent morphine 6-dehydrogenase from hamster liver cytosol, a new member of the aldo-keto reductase superfamily // Arch. Biochem. Biophys. 2000. Vol.374, №2. P.189–197.
15. Gabutti L., Mombelli G. Alcohol and drug abuse: a retrospective analysis of incidence in a regional hospital 1993–1994 // Schweiz Med. Wochenschr. 1996. Bd.7, №49. S.2130–2135.

Поступила 12.01.2009

Майя Александровна Хасина, зав. кафедрой,
690600, г. Владивосток, пр. Острякова, 2;
Maya A. Khasina,
2 Ostryakova St., Vladivostok, 690600
svetlana1973@yahoo.com



УДК 616.24-002.128/.528:616-073.759

А.В.Леншин¹, А.Г.Гребенник¹, О.А.Каракулова²

**РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,

²ГОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России,
Благовещенск

РЕЗЮМЕ

В 2006–2008 гг. проведено 3300 КТ-исследований органов грудной клетки. Изучены особенности рентгеновской картины 141 больного внутригрудным саркоидозом. По данным рентгенографии, томографии и КТ выделены некоторые дифференциально-диагностические признаки

различных форм саркоидоза. Литературный обзор включает анализ 59 отечественных и зарубежных источников.

Ключевые слова: саркоидоз, лучевая диагностика, компьютерная томография, инспираторно-экспираторная компьютерная томография.