

УДК 616.24 — 002.5 — 085.225.2

## ВЛИЯНИЕ НИТРОГЛИЦЕРИНА И САЛЬБУТАМОЛА НА БРОНХИАЛЬНУЮ ПРОХОДИМОСТЬ И ГЕМОДИНАМИКУ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

А. А. Визель

*Кафедра туберкулеза (зав.— проф. Ф. Т. Красноперов) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова*

Изучение лекарственных средств, воздействующих на бронхиальную проходимость, является важным аспектом современной фтизиопульмонологии, поскольку бронхоспазм отмечен даже при малых формах легочного туберкулеза [5]. Актуальность изучения этого вопроса определяется также высокой частотой сочетания туберкулеза и хронических неспецифических заболеваний легких (23—93,7%) и прежде всего с хроническим обструктивным бронхитом [1, 4].

В последние годы в печати стали встречаться сообщения об использовании нитратов в лечении больных с хроническими заболеваниями органов дыхания [10, 11]. В связи с этим представлялось интересным сопоставить лекарственные эффекты аэрозоля селективного бета-2-адреномиметика сальбутамола с эталоном антиангинальных средств — нитроглицерином — у больных активным туберкулезом легких и в сочетании туберкулеза и хронических неспецифических заболеваний легких. 25 больных (мужчин — 20, женщин — 5, возраст — 29—67 лет) с различной выраженностью бронхиальной обструкции получали сублингвально 0,5 мг нитроглицерина; 23 (мужчин — 17, женщин — 6, возраст — 25—67 лет) — ингаляцией двойной дозы (0,2 мг) аэрозоля сальбутамола.

В группе больных, леченных нитроглицерином, у 2 был очаговый туберкулез легких, у 8 — инфильтративный, у одного — кавернозный, у 3 — фиброзно-кавернозный, у 7 — диссеминированный, у 3 — цирротический и у одного больного был плеврит туберкулезной этиологии. У 7 пациентов отмечался сопутствующий хронический обструктивный бронхит, у одного — хроническая пневмония. 2 больных раньше перенесли резекции легких и были госпитализированы с рецидивом. У 14 (56%) человек были обнаружены микобактерии туберкулеза в мокроте. Лейкоцитоз составлял в среднем  $8,7 \pm 0,5 \cdot 10^9$  в 1 л, эозинофилия —  $3,8 \pm 0,9\%$ ; СОЭ —  $23,0 \pm 4,5$  мм/ч.

Среди больных, получавших сальбутамол, у одного был очаговый туберкулез легких, у 5 — инфильтративный, у 10 — диссеминированный, у 2 — фиброзно-кавернозный, у 4 — цирротический и у одного был плеврит туберкулезной этиологии. У 9 больных констатирован сопутствующий обструктивный бронхит, у 3 в анамнезе отмечалась резекция по поводу туберкулеза легких. 11 (48%) больных были бацилловыделителями. Лейкоцитоз составлял  $8,4 \pm 0,5 \cdot 10^9$  в 1 л, эозинофилия —  $3,8 \pm 0,8\%$ ; СОЭ —  $21,4 \pm 4,2$  мм/ч.

Наряду с данными анамнеза исследовали ряд функциональных показателей. Состояние механики дыхания оценивали с помощью спирографии на аппарате СГ-1М при дыхании атмосферным воздухом. Определяли жизненную емкость легких в процентах к должной (ЖЕЛ/ДЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду в процентах к должному (ОФВ<sub>1</sub>/ДОФВ<sub>1</sub>) и индекс Тиффно. У больных снимали поликардиограмму на приборе П8-Ч-01, включавшую электрокардиограмму, тетраполярную реограмму нижней зоны правого легкого (РПГ-2) и ее первую производную по времени и тетраполярную реогепаграмму (РГГ). Отдельно на реографе РГ4-01 с регистратором «Салют» у больных, получавших сальбутамол, регистрировали интегральную биполярную реограмму тела. Артериальное давление в большом круге кровообращения измеряли звуковым методом Короткова. У всех больных определяли количество лейкоцитов в периферической крови, процент эозинофилов в лейкоформуле, СОЭ; ставили кожную реакцию на пробы Манту с IV и VI разведениями старого туберкулина Коха. Характер и частота использования лекарственных средств у больных, получавших нитроглицерин и сальбутамол, приведены в таблице.

**Частота применения лекарственных веществ у больных туберкулезом легких, получавших нитроглицерин и салбутамол**

Препараты	Больные туберкулезом легких, получавшие		
	нитроглицерин, % (n=25)	салбутамола, % (n=23)	$\rho$
ГИНК внутрь	68	57	>0,1
ГИНК - ЭВВ	12	17	>0,1
Стрептомицин	32	13	>0,1
Этионамид	12	4	>0,1
Протионамид	20	9	>0,1
Этамбутол	52	48	>0,1
Рифампицин	32	26	>0,1
Канамицин	0	0	
Витамины В <sub>1</sub> , В <sub>6</sub> , С	84	74	>0,1
Сердечные гликозиды	20	17	>0,1
Эуфиллин внутривенно	20	26	>0,1
Теофедрин	36	39	>0,1
Глюкокортикоиды	4	4	>0,1
Туберкулин	8	0	>0,1

Примечание. Статистическая обработка проведена по критерию Стьюдента для сравнения частот двух явлений в двух выборках.

ных,  $ОФВ_1/ДОФВ_1$  — у 68%. Уменьшения жизненной емкости не наблюдали ни у одного больного, а  $ОФВ_1$  снижался у 16% пациентов. Следует отметить, что изменения бронхиальной проходимости после приема нитроглицерина находились в выраженной зависимости от исходного тонуса бронхов. Некоторое уменьшение скорости выдоха происходило у больных с минимальными обструктивными нарушениями. Статистически достоверная обратная линейная корреляционная связь ( $r = -0,57$ ;  $P < 0,05$ ) имела между исходными величинами  $ОФВ_1/ДОФВ_1$  и их приростом, то есть чем меньше был объем выдоха за первую секунду, тем большее положительное влияние оказывал нитроглицерин на этот показатель. Прирост  $ОФВ_1/ДОФВ_1$  не зависел от возраста больных, выраженности эозинофилии, лейкоцитоза, туберкулиновой чувствительности. В то же время с  $СОЭ$  была обнаружена обратная линейная корреляционная связь ( $r = -0,52$ ,  $P < 0,05$ ), что свидетельствовало о меньшей эффективности нитроглицерина при высоких величинах  $СОЭ$ . Прирост  $ОФВ_1/ДОФВ_1$  не был связан с наличием сопутствующих хронических неспецифических заболеваний легких ( $\chi^2 = 0,09$ ,  $P > 0,1$ ).

При недостаточности кровообращения увеличение ЖЕЛ под действием нитратов объясняют снижением кровенаполнения легких [2]. В данном исследовании, где недостаточности кровообращения у больных не было, динамика ЖЕЛ определялась улучшением бронхиальной проходимости и не коррелировала со снижением легочного объемного кровотока, о величине которого судили по реографическому индексу —  $РИ_{\text{пг}}$  ( $r = -0,21$ ;  $P > 0,1$ ). Корреляции прироста  $ОФВ_1$  с  $РИ_{\text{пг}}$  также не отмечалось ( $r = 0,05$ ;  $P > 0,1$ ).

Прием нитроглицерина вызывал изменения ряда гемодинамических показателей. У всех больных учащался пульс в среднем на 17% от исходного ( $P < 0,01$ ), в 92% наблюдений снижалось систолическое АД ( $-7,3\%$ ,  $P < 0,001$ ).  $РИ_{\text{пг}}$  уменьшался в среднем на 27,3% ( $P < 0,01$ ). На 58% ( $P < 0,05$ ) возрастало венозное отношение реопульмонограммы (показатель венозного кровотока при двухкомпонентном анализе реограмм) [3]. Другие показатели легочного кровообращения не имели статистически значимой динамики (диастолический и диастолический индексы, венозная волна и др.). Представления о качественных изменениях поликардиограммы больных туберкулезом легких дает рис. 1 а, б.

При анализе кривых было установлено, что выраженность качественных и количественных изменений реопульмонограммы зависела от характера изменений легочной ткани. При свежих ограниченных процессах динамика была максимальной, при старых, хронических — минимальной, что подтверждается рис. 2 а, б, на котором практически отсутствуют изменения РПГ-2 после приема нитроглицерина у больного цирротическим туберкулезом и резко выражены сдвиги у пациента

По лечебным мероприятиям эти группы не имели различий.

Функциональные параметры больных регистрировали натошак, через 15 мин отдыха и адаптации к условиям кабинета. В день исследований больные лекарств не принимали. Повторное обследование проводили через 5—7 мин после приема нитроглицерина и через 20—30 мин после ингаляций салбутамола. Результаты исследований были обработаны статистически на микро-ЭВМ «Электроника БЗ-34».

22 больным из 25 нитроглицерин был назначен впервые, из них лишь 16% пациентов почувствовали, что им стало легче дышать. Столь низкий процент можно объяснить сосудистым эффектом нитроглицерина, дающим выраженную субъективную симптоматику. Так, у 48% больных появлялась кратковременная пульсация в висках, у 28% — головная боль. У одного больного наступил коллапс, длившийся 15 с (состояние нормализовалось после перевода пациента в горизонтальное положение). У значительной части пациентов констатировано улучшение спиреографических показателей. ЖЕЛ/ДЖЕЛ увеличилось у 76% боль-

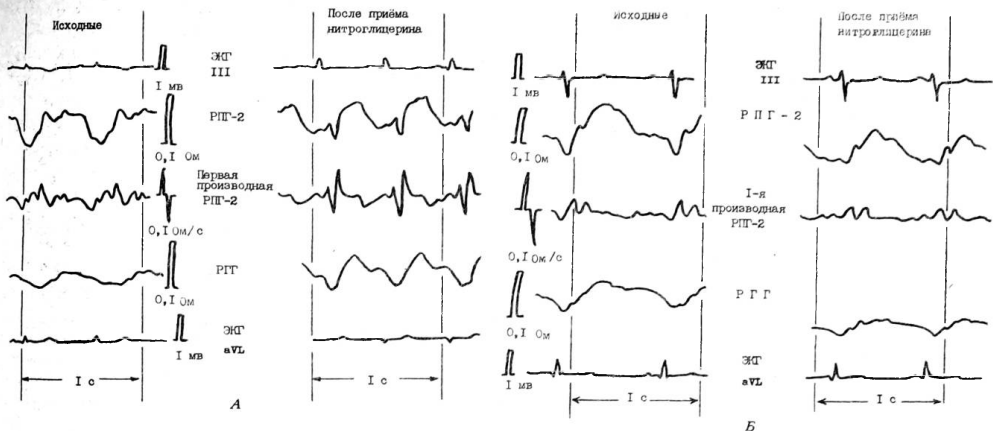


Рис. 1. Электрокардиограммы, реопульмонограмма нижней зоны правого легкого (РПГ-2) и ее первая производная по времени, реогепатограмма (РГГ) до и после приема нитроглицерина: А) больной З., 35 лет, с диссеминированным туберкулезом легких в фазе инфильтрации, IА гр., БК (—); Б) больной К., 51 года; с инфильтративным туберкулезом I—II сегментов правого легкого, IА гр., БК (—).

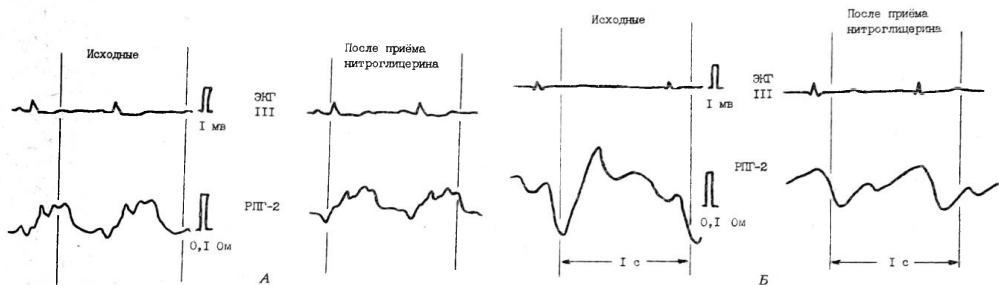


Рис. 2. Электрокардиограммы и реопульмонограмма нижней зоны правого легкого (РПГ-2) до и после приема нитроглицерина: А) больного С., 55 лет, с цирротическим туберкулезом правого легкого, IБ гр., БК (+); Б) больного Я., 32 лет, с очаговым туберкулезом I—II сегментов левого легкого в фазе инфильтрации, IА гр., БК (—).

с очаговым туберкулезом легких. Поэтому для определения обратимости нарушений регионарной гемодинамики запись реопульмограмм целесообразно производить до приема нитроглицерина и после него.

Внутрипеченочная гемодинамика под действием нитроглицерина менялась неоднозначно. У 60% больных объемный кровоток снижался, у остальных 40% не менялся или увеличивался. На рис 1а, б прослеживается разнонаправленное влияние нитроглицерина на реогепатограмму.

Статистически значимых изменений ЭКГ не обнаружено, поскольку и в исходном состоянии признаков ишемии миокарда не определялось.

У 23 больных туберкулезом легких, получавших ингаляции салбутамола, субъективное облегчение дыхания отмечалось в 65% случаев, других ощущений больные не испытывали. Показатели спирограммы отчетливо улучшились у 20 (87%) пациентов, у одного не изменились, у 2 ухудшились. ЖЕЛ/ДЖЕЛ возросло в среднем на 5% ( $P < 0,001$ ), ОФВ<sub>1</sub>/ДОФВ<sub>1</sub> — на 12% ( $P < 0,001$ ). Прирост индекса Тиффно был незначительным (+3%;  $P > 0,1$ ). Увеличение скорости выдоха (так же, как и при действии нитроглицерина) после ингаляций салбутамола имело обратную линейную корреляцию с исходными значениями данного показателя ( $r = -0,44$ ;  $P < 0,05$ ). Это отражает тот факт, что уменьшение ОФВ<sub>1</sub>/ДОФВ<sub>1</sub> на 15% произошло у больного с исходным значением 108% от должного, а максимальный прирост (+38%) — у пациента с ОФВ<sub>1</sub>/ДОФВ<sub>1</sub>, равным 37%. Увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду не коррелировало с возрастом больных, лейкоцитозом, эозинофилией, СОЭ, туберкулиновой чувствительностью. Улучшение бронхиальной проходимости не приводило к параллельному снижению сосудистого тонуса, определенного по интегральной реограмме. В то же время

между динамикой  $ОФВ_1/ДОФВ_1$  и сердечного индекса после ингаляций сальбутамола имела обратная линейная корреляционная связь ( $r = -0,45$ ;  $P < 0,05$ ).

Ингаляции сальбутамола не вызывали изменений ЭКГ и АД в большом круге кровообращения, пульс незначительно урежался ( $-2,5\%$ ;  $P < 0,05$ ).

Для сопоставления у одних и тех же больных бронхолитической активности нитроглицерина и сальбутамола 14 пациентов были обследованы дважды — после приема нитроглицерина и через 24 ч после ингаляции сальбутамола. Исходные показатели спирограммы, АД и пульса этих больных через 24 ч не имели различий, что делало сопоставимыми фармакологические эффекты изучаемых препаратов.

При первом и втором исследовании ЖЕЛ/ДЖЕЛ увеличивалось одинаково (64,3%). После приема нитроглицерина  $ОФВ_1/ДОФВ_1$  возрастало в 71,4% случаев, а после ингаляций сальбутамола — в 92,6% ( $P > 0,1$ ). Индекс Тиффно увеличивался соответственно в 64,3% и 78,6% ( $P > 0,1$ ), то есть по частоте положительных изменений механики дыхания различий не выявлено, но по влиянию на гемодинамику обнаружались выраженные отличия. Частота сердечных сокращений после приема нитроглицерина в 100% наблюдений увеличивалась в среднем на 17,2%, а после ингаляций сальбутамола пульс урежался, хотя и незначительно ( $-1,7\%$ ). Системное систолическое давление под действием нитроглицерина снижалось ( $-9,5\%$ ) в 86% случаев, а после использования сальбутамола в 79% оно оставалось неизменным ( $P < 0,01$ ). Аналогичная динамика отмечалась при анализе диастолического давления.

Сопоставление эффектов двух веществ, вводимых разными путями, показало безусловное преимущество сальбутамола как средства с выраженным бронхолитическим эффектом при минимуме влияния на сердечно-сосудистую систему. Однако обнаруженный бронхолитический эффект нитроглицерина у больных туберкулезом легких также имеет практический интерес по ряду причин. Во-первых, бронхоспазм не всегда связан с адренергическим дисбалансом и его коррекция подчас лучше проводится атропиноподобными, антигистаминными и гормональными средствами [7]. В литературе описаны случаи терапии нитратами бронхиальной астмы, что позволяло избежать гормональной зависимости [12]. Во-вторых, в исследовании у отдельных пациентов действие нитроглицерина было сопоставимо, а иногда и превосходило бронхолитическую активность сальбутамола, что подтверждается следующими примерами.

В., 40 лет, госпитализирована с диагнозом инфильтративного туберкулеза в фазе распада и обсеменения, IА группа диспансерного учета, БК(+), хронический обструктивный бронхит в фазе обострения. Проводимая терапия: изониазид (0,6 г) внутрь 1 раз в день, рифампицин (0,45 г) внутрь 1 раз в день, витаминотерапия  $B_1$ ,  $B_6$ , С. Исходная величина  $ОФВ_1/ДОФВ_1$  — 45%. Динамика этого показателя после различных бронхолитиков была следующей: после ингаляции сальбутамола — +5%, новодрина — +12%, 1 капсулы интала — +14%, после приема нитроглицерина — +13%. Пробы с бронхолитиками проводились с минимальным интервалом 12 ч.

С., 67 лет, госпитализирован с диагнозом диссеминированного туберкулеза легких в фазе инфильтрации и распада, IА группа диспансерного учета, БК(+). Проводимая терапия: изониазид (0,6 г) внутрь 1 раз в день, стрептомицин (1,0 г) внутримышечно 1 раз в день, этамбутол (1,2 г) 1 раз в день, витаминотерапия  $B_1$  и  $B_6$ , дигоксин (0,25 мг) внутрь 1 раз в день. Исходное значение  $ОФВ_1/ДОФВ_1$  — 51%; после ингаляции сальбутамола — +13,7%, после приема нитроглицерина — +23,4% от исходного.

Полученные сведения не позволяют исключать нитраты из числа клинически эффективных бронхолитических средств. Одним из механизмов миотропного действия нитроглицерина считается блокада внутриклеточных кальциевых каналов [6], а в настоящее время препараты этого типа действия (финоптин, верапамил и др.) успешно используются при хронических обструктивных заболеваниях легких [8, 9]. И, наконец, использование нитроглицерина при патологии легких перспективно в связи с его разгружающим действием на малый круг кровообращения [2], что в проведенном исследовании подтверждалось результатами репульмонографии. Одновременно улучшение бронхиальной проходимости, снижение давления в системе легочной артерии и увеличение коронарного кровотока являются ценным сочетанием для лечения больных с легочно-сердечной недостаточностью, особенно старшего возраста. Данное исследование, а также работы, выполненные другими методами [10, 11], свидетельствуют о необходимости более глубокого изучения действия нитратов в пульмонологической клинике. Пока такие изыскания немногочисленны.

Результаты работы показывают необходимость индивидуального подхода к подбору бронхолитиков в каждом случае обструктивной легочной патологии с использованием как минимума спирографии и пневмотахометрии в связи с различной эффективностью бронхолитиков у отдельных индивидуумов.

## ВЫВОДЫ

1. Сальбутамол является высокоэффективным бронходилататором, оказывающим минимальное влияние на кровообращение больных туберкулезом органов дыхания.
2. Сублингвальный прием нитроглицерина сопровождается улучшением бронхиальной проходимости у больных туберкулезом легких, но вызывает выраженные изменения системной и легочной гемодинамики. Это позволяет рекомендовать его лишь в отдельных случаях при лечении бронхоспазма.
3. Запись реопульмограммы до приема нитроглицерина и после него позволяет судить об обратимости регионарных расстройств легочного кровообращения.
4. Изучение действия нитратов в пульмонологии можно считать перспективным направлением исследований, ведущих к более совершенному лечению бронхообструктивного синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Витолс О. Я. //Клин. мед.—1980.— № 12.— С. 33—36.— 2. Мухарьямов Н. М., Мареев В. Ю. //Лечение хронической сердечной недостаточности.— М., Медицина, 1985.—
3. Соколов И. В., Яруллин Х. Х. //Клин. мед.— 1983.— № 7.— С. 94—102.— 4. Смирнов Г. А., Абашев И. М. //Казанский мед. ж.— 1984.— № 6.— С. 429—433.— 5. Тимошенко Г. А. //Врач. дело.— 1984.— № 12.— С. 36—40.— 6. Шток В. Н. //Лекарственные средства в ангионеврологии.— М., Медицина, 1984.— 7. Bierman C. W. //Chest.— 1977.— Vol. 72.— P. 689—691.— 8. Brown S. E., Linden G. S. et al. //Thorax.— 1983.— Vol. 38.— P. 840—844.— 9. Cerrina J., Denjean A. et al. //Amer. Rev. Resp. Dis.— 1981.— Vol. 123.— P. 156—160.— 10. Delaunois L., Jomard P. et al. //Bull. europ. Physiopath. resp.— 1984.— Vol. 20.— P. 11—18.— 11. Fourrier F., Chopin C. et al. //Intensive Care Med.— 1982.— Vol. 8.— P. 85—88.— 12. Goldstein J. A. //Chest.— 1984.— Vol. 85.— P. 449.

Поступила 01.10.85.

УДК 616.832—005.1—053.2

## СПИНАЛЬНЫЕ ИНСУЛЬТЫ У ДЕТЕЙ

А. Ю. Ратнер, О. С. Кочергина

Кафедра детской невропатологии (зав.— проф. А. Ю. Ратнер) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина

В большинстве неврологических стационаров спинальные инсульты все еще относятся к редкостям, хотя острое развитие болезни, умение локализовать поражение в спинном мозге и знание некоторых основных особенностей этого заболевания делают диагностику нарушений спинального кровообращения несложной даже в амбулаторных условиях. Определенную роль играет, вероятно, многолетнее предубеждение, что спинальных инсультов вообще не существует. Нет сведений об этой патологии в учебниках и руководствах по неврологии даже десятилетней давности. Что касается возможности спинальных инсультов у детей, то данное предположение может показаться неправдоподобным. Но, к сожалению, спинальные инсульты у детей существуют и относительно не так уж редко. Умение их распознавать позволяет начать немедленную адекватную терапию и только тогда удается достичь хороших результатов.

Мы обследовали 63 ребенка в возрасте 3—14 лет, у которых острое нарушение спинального кровообращения не вызывало сомнений. У 46 детей ишемия локализовалась в области шейного, а у 17— в области поясничного утолщения. Если у взрослых спинальные инсульты возникали чаще всего вследствие атеросклеротических изменений аорты и ее ветвей, остеохондроза, гормональной спондилопатии, иногда беременности [1], то у детей они являлись, по нашим данным, поздним осложнением субклинической родовой травмы позвоночника. Минимальная дислокация в «разболтанном» сегменте позвоночника (нестабильность одного-двух позвонков, слабость суставно-связочного аппарата на уровне травмы), имевшаяся у ребенка со времени родов, много лет спустя под влиянием небольшой нагрузки, неловкого движения или физкультурного упражнения вовлекала в процесс корешково-спинальную артерию, что приводило к развитию ишемии, распространенной по длиннику спинного мозга больше, чем по поперечнику (феномен «карандаша» Цюльха).