

описанная нами неспецифическая реакция между анализируемой сывороткой крови и альбумином, используемым при методе ELISA в качестве вспомогательного препарата, может иметь место и при анализе сыворотки крови на присутствие в ней антител против антигенов, отличных от рековерина. При достаточно высоких титрах, определяемых в сыворотке специфических антител, ошибка, вносимая этой неспецифической реакцией (ее "титр" при определении АПР, как видно из таблицы, не превышает 1:1280), может не сказываться на результатах анализа. Однако при низких титрах, как, например, в описанных нами случаях определения АПР, использование метода ELISA может дать ошибочные результаты.

Авторы выражают глубокую благодарность проф. П.П.Филиппову за серьезное обсуждение и интерпретацию результатов работы и оказание неоценимой помощи в ее написании. Работа поддержана грантами *Ludwig Institute for Cancer Research*, РФФИ (№ 00-0448332) и Федеральной программы "Интеграция".

ЛИТЕРАТУРА

1. Дижур А.М., Некрасова Э.Н., Филиппов П.П. Новый специфичный для фоторецепторных клеток белок с молекулярной массой 26 кДа, способный связываться с иммобилизованным делипидизированным родопсином. *Биохимия* 1991; 56 (9): 225–229.
2. Adamus G., Amundson D. Epitope recognition of recoverin in cancer associated retinopathy: evidence for calcium-dependent

- conformational epitopes. *J. Neurosci. Res.* 1996; 45 (6): 863–872.
3. Gorodovikova E.N., Philippov P.P. The presence of a calcium-sensitive p26-containing complex in bovine retina rod cells. *FEBS Lett.* 1993; 335 (2): 277–279.
4. Gorodovikova E.N., Senin I.I., Philippov P.P. Calcium-sensitive control of rhodopsin phosphorylation in the reconstituted system consisting of photoreceptor membranes, rhodopsin kinase and recoverin. *Ibid.* 1994; 353 (2): 171–172.
5. Gure A.O., Stockert E., Scanlan M.J. et al. Serological identification of embryonic neural proteins as highly immunogenic tumor antigens in small cell lung cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97 (8): 4198–4203.
6. Kawamura S., Hisatomi O., Kayada S. et al. Recoverin has S-modulin activity in frog rods. *J. Biol. Chem.* 1993; 268 (20): 14579–14582.
7. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 1970; 227: 680–688.
8. Maeda A., Ohguro H., Maeda T. et al. Aberrant expression of photoreceptor-specific calcium-binding protein (recoverin) in cancer cell lines. *Cancer Res.* 2000; 60 (7): 1914–1920.
9. Polans A.S., Buczylo J., Crabb J., Palczewski K. A photoreceptor calcium binding protein is recognized by autoantibodies obtained from patients with cancer-associated retinopathy. *J. Cell Biol.* 1991; 112 (5): 981–989.
10. Polans A.S., Witkowska D., Haley T.L. et al. Recoverin, a photoreceptor-specific calcium-binding protein, is expressed by the tumor of a patient with cancer-associated retinopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92 (20): 9176–9180.
11. Senin I.I., Zargarov A.A., Alekseev A.M. et al. N-Myristoylation of recoverin enhances its efficiency as an inhibitor of rhodopsin kinase. *FEBS Lett.* 1995; 376 (1–2): 87–90.

Поступила 03.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК [616.24–036.12–06:616.127–005.4]–085.217

Ю.Н.Краснова, Б.А.Черняк, А.А.Дзизинский

БЕЗОПАСНОСТЬ β_2 -АГОНИСТОВ И АТРОВЕНТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Институт усовершенствования врачей, Иркутск

SAFETY OF β_2 -AGONISTS AND ATROVENT IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES ASSOCIATED WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE

Yu.N.Krasnova, B.A.Cherniak, A.A.Dzizinsky

Summary

The aim of this study was to evaluate safety and efficacy of salbutamol, fenoterol and ipratropium bromide in patients with bronchial asthma (BA) associated with ischaemic heart disease (IHD). One hundred and twenty five patients with exacerbation of moderate to severe BA entered the study. Sixty four of them were diagnosed associated IHD (angina pectoris of II to III functional class and postinfarct cardiosclerosis). All the patients were divided into 4 group, receiving fenoterol, salbutamol, ipratropium bromide and Berodual correspondingly as via dosing aerosol and nebulizer. The bronchodilating effect of the drugs was assessed using peakflowmeter. Moreover, oxygen saturation, arterial blood pressure were measured and 24-hour ECG Holter monitoring was performed. As a result, nebulized therapy with short-acting β_2 -agonists gave a significant bronchodilating effect and did not cause considerable hemodynamic disorders and myocardial ischaemia. When using high

doses of these drugs in patients with BA and associated IHD the efficacy/safety ratio decreased due to possible hemodynamic disturbances, hypoxemia and myocardial ischaemia induction. The alternative bronchodilator to control the bronchoobstructive syndrome in such patients is to be ipratropium bromide.

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности сальбутамола, фенотерола и ипратропиума бромиды у больных бронхиальной астмой (БА) с сопутствующей ИБС. В исследование было включено 125 больных среднетяжелой и тяжелой БА в период обострения. У 64 пациентов диагностирована сопутствующая ИБС в виде стенокардии напряжения II–III функционального класса и постинфарктного кардиосклероза. Все пациенты были разделены на 4 равные группы, получавшие фенотерол, сальбутамола, ипратропиума бромид и беродуал соответственно в дозированном аэрозоле и через небулайзер. Оценка бронхолитического действия препаратов проводилась с помощью пикфлоуметра. Кроме этого, больным измерялись сатурация кислорода, артериальное давление, проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование. Небулайзерная терапия короткодействующими β_2 -агонистами, оказывая выраженный бронхолитический эффект, не сопровождается существенными гемодинамическими нарушениями и ишемией миокарда. При использовании высоких доз препаратов соотношение эффективность/безопасность снижается за счет возможных гемодинамических нарушений, гипоксемии и индукции ишемии миокарда у больных БА и сопутствующей ИБС. Для купирования бронхообструктивного синдрома альтернативным эффективным бронхолитиком у таких больных является ипратропиума бромид.

Селективные β_2 -адреномиметики относятся к бронхолитическим препаратам первого ряда для купирования бронхообструктивного синдрома у больных бронхиальной астмой в период обострения [4]. Эффективность β_2 -агонистов доказана во многих исследованиях. В связи с селективностью β_2 -адреномиметиков, распространено мнение об их безопасности с точки зрения влияния на сердечно-сосудистую систему. Известно, что селективность β_2 -агонистов не абсолютна, в той или иной степени они сохраняют способность взаимодействовать и с β_2 -адренорецепторами, которые преимущественно расположены в сердце и сосудах [1]. Кроме того, в миокарде помимо β_1 обнаружены и β_2 -адренорецепторы, через которые также опосредуются хроно- и инотропные эффекты β_2 -агонистов, усиление которых является важным фактором повышения потребности миокарда в кислороде [7].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из частых сопутствующих заболеваний у больных бронхиальной астмой. По данным отечественных авторов, сочетание ИБС с бронхиальной астмой в старших возрастных группах встречается в 62,8% случаев, а среди лиц 75 лет и старше — у 84,3% [2]. При этом ИБС у больных бронхиальной астмой чаще протекает атипично в виде безболевого форм, а доминирующая симптоматика, как правило, обусловлена бронхиальной астмой. Усугубление течения ИБС при применении β_2 -агонистов может быть следствием укорочения диастолы, приводящего к сокращению перфузии коронарных артерий, увеличения потребности миокарда в кислороде и индукции или усугубления имеющейся гипоксемии [3].

Широкое внедрение небулайзерной терапии β_2 -адреномиметиками в лечение больных бронхиальной астмой остро поставило вопрос о безопасности данного метода. Это связано с применением в небулайзерах высоких доз β_2 -агонистов, в 10–30 раз превы-

шающих таковые, используемые в дозированном аэрозоле.

Имеющиеся литературные данные о влиянии β_2 -агонистов на сердечно-сосудистую систему у больных бронхиальной астмой с сопутствующей коронарной патологией крайне противоречивы. С одной стороны, результаты исследования *J. Rossinen и соавт.* [6] показали безопасность сальбутамола, ингалируемого в дозированном аэрозоле и через небулайзер у больных бронхиальной астмой с сопутствующей ИБС, с другой стороны, *E. Neville и соавт.* [5] описали клинические случаи возникновения стенокардии и инфаркта миокарда после ингаляции сальбутамола.

Таким образом, изучение безопасности β_2 -агонистов у больных с сопутствующей коронарной патологией является чрезвычайно актуальной задачей.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности сальбутамола, фенотерола и ипратропиума бромиды у больных бронхиальной астмой с сопутствующей ИБС.

В исследование было включено 125 больных среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой в период обострения. Средний возраст больных составил 59,9 года. У 64 пациентов была диагностирована сопутствующая ИБС, у 58 из них в виде стенокардии напряжения II функционального класса, у 6 пациентов была стенокардия напряжения III функционального класса и у 10 — постинфарктный кардиосклероз. Больные с острым коронарным синдромом и жизнеугрожаемыми нарушениями ритма в исследование не включались.

Все пациенты были разделены на 4 равные группы. Пациенты 1-й группы однократно ингалировали 0,2 мг фенотерола гидробромида (беротек, "Boehringer Ingelheim", Германия) в дозированном аэрозольном ингаляторе (ДАИ), затем с интервалом не менее 4 ч 0,5 и 1 мг через небулайзер (*Pari LL* с компрессором "*Pari Master*", Германия). Пациенты 2-й группы одно-

кратно ингалировали 0,2 мг салбутамола (вентолин, "Glaxo Welcome", Англия) в дозированном аэрозоле, затем с интервалом не менее 4 ч 2,5 и 5 мг с помощью небулайзера. Пациенты 3-й группы ингалировали ипратропиума бромид (атровент, "Boehringer Ingelheim", Германия) 0,04 мг в дозированном аэрозоле, 0,25 и 0,5 мг через небулайзер. Пациенты 4-й группы ингалировали беродуал (0,04 мг ипратропиума бромида и 0,1 мг фенотерола гидробромида) в дозированном аэрозоле и в те же временные промежутки раствор беродуала (0,25, 0,5 и 0,5, 1 мг ипратропиума бромида и фенотерола гидробромида соответственно) с помощью небулайзера.

Оценка бронхолитического действия препаратов проводилась с помощью измерения пиковой скорости выдоха (ПСВ) пикфлоуметром ("Climent Clark", Англия). До ингаляции бронхолитика и через 15, 30 мин после нее в 1–3-й группах и через 30, 60 мин в 4-й группе, 3-кратно измерялась ПСВ с регистрацией максимального показателя. На основании полученных данных рассчитывался коэффициент бронходилатации. В те же временные промежутки больным измерялась сатурация кислорода (SpO₂) портативным пульсоксиметром (OXI-PULSE, США) в течение 30 с с регистрацией среднего показателя.

Всем пациентам в указанные выше временные промежутки измерялось артериальное давление (АД) методом Короткова с помощью тонометра ("Yamasu", Япония).

В день исследования больным проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (холтеровская система DRG Medi Arctm Premier IV, США). За 20 мин до и в течение 1 ч после ингаляции препарата анализировалась средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) по 5-минутным промежуткам. В течение 1 ч до и после использования бронхолитика оценивались возможные нарушения сердечного ритма и проводимости. Определялась продолжительность скорректированного интервала Q-T до ингаляции и через 30, 60 мин после нее. Оценивалась динамика сегмента ST.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной программы "Biostat". Распределение полученных показателей не было нормальным, поэтому описательная статистика проводилась с помощью медианы, 10-го и 90-го процентилей. Достоверность изменений сравниваемых показателей анализировалась непараметрическими критериями Уилкоксона, Манна-Уитни, χ^2 .

Таблица

ДЧСС после ингаляции бронхолитиков по сравнению с исходными данными

Препарат	ДАИ	НР1	НР2
	медиана (10-го и 90-го процентиля)		
Вентолин			
0–20 мин	0,7 (–5,4–6,4)	4,5 (–3,3–13,0)****	4,1 (–2,1–21,5)***
20–40 мин	2,7 (–4,9–9,5)	10,2 (–0,6–18,7)****	9,7 (–1,1–29,0)4*
40–60 мин	1,4 (–6,0–8,3)	10,5 (0,1–17,7)****	11,2 (2,9–28,6)4*
Беротек			
0–20 мин	1,2 (–7,6–8,0)	0,6 (–7,8–10,1)	0,5 (–5,3–8,9)
20–40 мин	4,2 (–9,0–13,5)	0,1 (–7,2–12,8)	2,0 (–8,0–19,1)
40–60 мин	–1,8 (–9,5–11,2)	4,7 (–10,1–16,1)	5,7 (–4,5–17,3)4*
Атровент			
0–20 мин	–2,5 (–9,7–9,0)	0,2 (–5,6–8,9)	0,2 (–6,2–7,4)
20–40 мин	–3,8 (–14,2–3,7)*	–2,2 (–13,1–0,9)	–0,5 (–4,7–8,2)
40–60 мин	–4,4 (–12,3–4,4)****	–5,5 (–19,6–5,1)**	–0,2 (–14,2–8,1)
Беродуал			
0–20 мин	2,7 (–7,0–10,2)	1,8 (–4,6–9,1)	6,5 (–2,0–13,9)****
20–40 мин	2,5 (–1,2–8,9)	3,7 (–5,8–12,8)***	8,2 (0,6–22,9)****
40–60 мин	1,5 (–7,6–10,3)	1,5 (–5,7–17,1)	11,0 (–1,0–35,6)****

Примечания. НР1 — небулайзерная терапия средними дозами бронхолитиков, НР2 — небулайзерная терапия высокими дозами бронхолитиков, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,005$, **** — $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

При оценке эффективности бронхолитиков были получены следующие данные. Прирост ПСВ после небулайзерной терапии достоверно в 1,5–2 раза выше по сравнению с традиционной ингаляционной терапией этими препаратами в ДАИ. Не получено статистически достоверных различий в степени выраженности бронхолитического эффекта между сравниваемыми дозами вентолина, беротека и беродуала, ингалируемых в ДАИ и с помощью небулайзера. Коэффициент бронходилатации после использования атровента в ДАИ и через небулайзер был достоверно ниже в сравнении с коэффициентом бронходилатации после ингаляции вентолина и беротека в тех же ингаляционных системах.

Беротек, вентолин, атровент и беродуал, ингалируемые в ДАИ, не приводили к изменению АД и SpO_2 . Терапия β_2 -агонистами в ДАИ приводила к незначительному приросту ЧСС, независимо от использованного препарата (см. таблицу), при этом ни в одном случае не возникали нарушения ритма и проводимости, а также ишемия миокарда.

В случае небулайзерной терапии средними дозами получены достоверные различия в изменении SpO_2 до и после ингаляции беротека — 1,0 (–3,0–2,0)% и атровента +1,0 (–1,0–2,0)% ($p < 0,05$). После использования высоких доз вентолина, беротека и беродуала отмечалось снижение SpO_2 , при этом ΔSpO_2 до и после ингаляции беротека составила –2,0 (–4,0–1,0)% ($p < 0,05$), вентолина — 1,5 (–3,1–1,1)% ($p < 0,001$), беродуала –1,0 (–3,0–3,0)% ($p > 0,05$), тогда как использование высоких доз атровента приводило к увеличению SpO_2 и ΔSpO_2 составила +1,0 (–1,0–2,0)% ($p < 0,005$). Несмотря на незначительное снижение SpO_2 после применения высоких доз вентолина и беротека в среднем по группе, у 15% пациентов, в том числе и с сопутствующей ИБС, отмечалось уменьшение SpO_2 до уровня показателей, характеризующих гипоксемию. После ингаляции высоких доз беродуала через небулайзер ни в одном случае не возникало гипоксемии.

Отсутствовали достоверные различия во влиянии используемых бронхолитиков на уровень систолического АД. Использование небулайзерной терапии β_2 -агонистов приводило к дозозависимому снижению диастолического АД, однако различия в степени его выраженности между группами больных, получавших беротек, вентолин и беродуал, были недостоверны. Ингаляции атровента через небулайзер не приводили к статистически достоверному изменению диастолического АД (рис.1).

Использование вентолина, беротека и беродуала в средних дозах, ингалируемых через небулайзер, приводило к приросту ЧСС. Вентолин в используемых дозах при небулайзерной терапии обладал наибольшим положительным хронотропным действием. Прирост ЧСС после его использования в период с 40-й по 60-ю минуту составил +10,5 в минуту, при этом статистически достоверные различия получены только в сравнении с беродуалом +1,5 ($p < 0,01$). Беротек

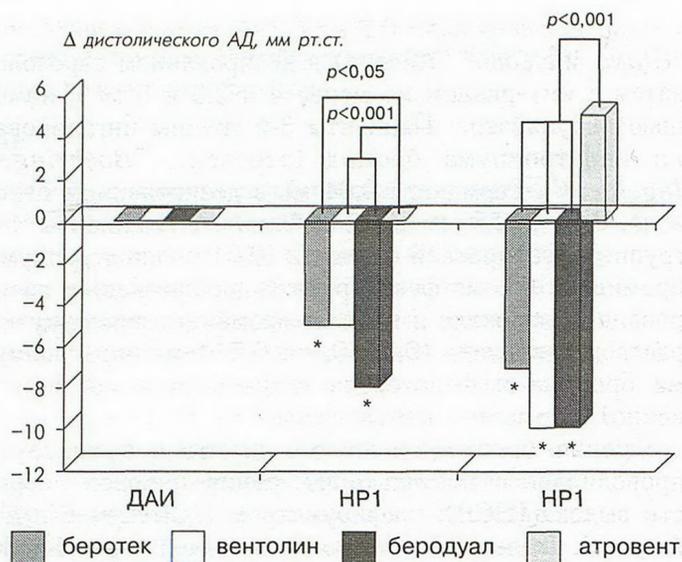


Рис.1 Влияние различных бронхолитиков на диастолическое АД. * — $p < 0,005$ по сравнению с исходными данными.

приводил к приросту ЧСС и в период с 40-й по 60-ю минуту после его ингаляции; Δ ЧСС составила +4,7 в минуту (см. таблицу).

После использования атровента в средних дозах через небулайзер отмечалось снижение ЧСС, Δ ЧСС в период с 40-й по 60-ю минуту после ингаляции атровента составила –5,5 в минуту по сравнению с исходными данными и статистически достоверно отличалась от Δ ЧСС при использовании беротека ($p < 0,005$), вентолина ($p < 0,001$) и беродуала ($p < 0,05$).

Применение высоких доз вентолина и беродуала приводило к более выраженному приросту ЧСС по сравнению с небулайзерной терапией средними дозами. Прирост ЧСС после ингаляции вентолина (+11,2) и беродуала (+11,0) достоверно не различался, но был статистически достоверно более высоким в сравнении с Δ ЧСС после применения беротека (+5,7) ($p < 0,005$) и атровента (–0,2) ($p < 0,001$).

После ингаляции средних и высоких доз β_2 -агонистов и атровента в среднем у 20% пациентов отмечалось увеличение количества суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол. Достоверных различий в степени выраженности аритмогенного эффекта вентолина, беротека, беродуала и атровента, ингалируемых в разных дозах, не получено. Важно отметить, что во всех случаях наблюдаемая желудочковая экстрасистолия не превышала градации II по классификации *B. Lown, M. Wolf* (1983). Только в одном случае после ингаляции 5 мг вентолина был зарегистрирован кратковременный пароксизм суправентрикулярной тахикардии.

Несмотря на незначительный прирост продолжительности интервала $Q-Tc$ после небулайзерной терапии β_2 -агонистами в среднем по группе, у 25% пациентов, в том числе с ИБС, продолжительность интервала $Q-Tc$ после ингаляции составила более 0,44 с при исходно нормальных показателях. Не получено статистически достоверных различий в изменении продолжительности интервала $Q-Tc$ между

группами больных, применяющих вентолин, беротек, атровент и беродуал в ДАИ и средних дозах через небулайзер. Атровент в дозах 0,04–0,5 не вызывал изменений продолжительности интервала $Q-Tc$.

Исследуемые бронхолитики, ингалируемые в ДАИ и в средних дозах с помощью небулайзера, не индуцировали ишемию миокарда. После использования 1 мг беротека в $26,6 \pm 11,4\%$, 5 мг вентолина в $43,7 \pm 12,4\%$ и высоких доз беродуала в $40 \pm 12,6\%$ случаев возникала ишемия миокарда (рис.2). Частота проишемического эффекта вентолина, беротека и беродуала достоверно не различалась между собой. Использование атровента в высоких дозах не приводило к возникновению ишемии.

Проведенное исследование подтвердило, что небулайзерная терапия β_2 -агонистами и атровентом достоверно имеет более выраженный бронхолитический эффект по сравнению с традиционной ингаляционной терапией этими препаратами в ДАИ.

Результаты работы показали дозозависимое влияние β_2 -агонистов на динамику SpO_2 . Использование высоких доз β_2 -адренорецепторов через небулайзер может индуцировать и усугублять имеющуюся гипоксемию. Это связано с воздействием β_2 -агонистов на β_2 -адренорецепторы в сосудах легких, приводящим к усугублению вентиляционно-перфузионного дисбаланса.

Дозозависимое влияние β_2 -агонистов было получено и в отношении их влияния на сердечно-сосудис-

тую систему. Проведенное исследование подтвердило безопасность β_2 -агонистов, используемых в ДАИ. Очень важным обстоятельством является то, что значительно возросший бронхолитический эффект средних доз β_2 -агонистов, ингалируемых с помощью небулайзера, не сопровождается выраженным снижением диастолического АД, тяжелыми нарушениями сердечного ритма и проводимости. Ни в одном случае на фоне возросшей ЧСС не зарегистрированы признаки ишемии миокарда. Таким образом, у средних доз β_2 -агонистов, используемых через небулайзер, имеется оптимальное соотношение бронхолитический эффект/кардиальная безопасность, что позволяет использовать их для интенсивной терапии обострений БА у больных среднего и пожилого возраста, в том числе у пациентов со стабильным течением ИБС.

При использовании β_2 -агонистов в высоких дозах с помощью небулайзера складывается иная ситуация. При отсутствии достоверно более выраженного бронхолитического эффекта высокие дозы β_2 -адреномиметиков вызывают значимые гемодинамические изменения, такие как снижение диастолического АД, увеличение ЧСС, удлинение интервала $Q-Tc$, аритмогенный и проишемический эффекты.

Несмотря на селективность β_2 -агонистов, в высоких дозах они могут оказывать воздействие на β_1 - и β_2 -адренорецепторы, расположенные в сердце. Увеличение ЧСС является важным фактором повышения потребности миокарда в кислороде. Возникающая в части случаев гипоксемия усугубляет адекватную доставку кислорода к тканям, в том числе и к миокарду. В результате возникают дополнительные условия несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, что приводит к возникновению ишемии миокарда у больных ИБС. При этом ингаляция 5 мг вентолина через небулайзер также может индуцировать ишемию миокарда. В этой связи нецелесообразно назначение высоких доз β_2 -агонистов у больных бронхиальной астмой с сопутствующей ИБС.

Для больных бронхиальной астмой в период обострения с сопутствующей ИБС при невозможности увеличения дозы β_2 -агонистов из-за риска развития побочных эффектов, а также при остром коронарном синдроме альтернативным бронхолитиком является ипратропиум бромид (атровент), который даже в высоких дозах, ингалируемых через небулайзер, не вызывает гемодинамических нарушений и не индуцирует ишемию миокарда.

Выводы

1. Небулайзерная терапия короткодействующими β_2 -агонистами в средних дозах (сальбутамол — 62,5 мг, фенотерол — 0,5 мг), оказывая выраженный бронхолитический эффект, не сопровождается существенными гемодинамическими нарушениями и ишемией миокарда, что обуславливает положи-

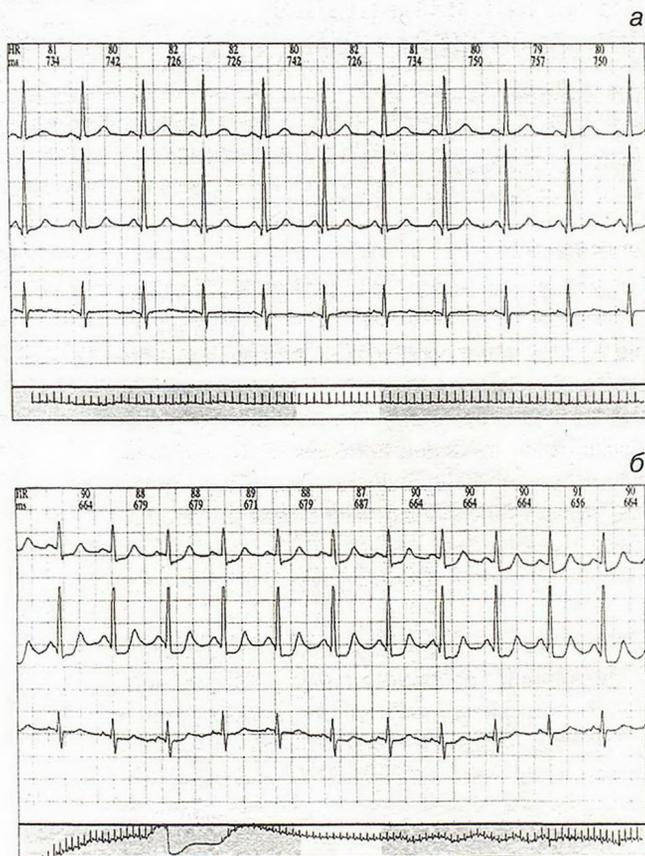


Рис.2. Влияние 5 мг вентолина на сегмент ST. Фрагмент записи ЭКГ больной Ш. до (а) и после (б) ингаляции 5 мг вентолина.

тельное соотношение эффективность/безопасность у больных бронхиальной астмой со стабильно протекающей ИБС.

2. При использовании высоких доз β_2 -агонистов (сальбутамол — 5 мг, фенотерол — 1 мг), ингалируемых через небулайзер, соотношение эффективность/безопасность снижается за счет возможных гемодинамических нарушений, гипоксемии и индукции ишемии миокарда у больных бронхиальной астмой с сопутствующей ИБС.
3. У больных бронхиальной астмой с сопутствующей ИБС альтернативным эффективным бронхолитиком для купирования бронхообструктивного синдрома является ипратропиум бромид (атровент), который даже в высоких дозах (0,5 мг), характеризуется положительным соотношением эффективность/безопасность, так как не вызывает гемодинамических нарушений, не снижает сатурацию кислорода и не индуцирует ишемию миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания: Справочное руководство. М: 1996. 86–107.
2. Синопальников А.И., Алексеев В.Г. Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у больных с сопутствующей бронхиальной астмой в старших возрастных группах. Тер. арх. 1989; 3: 114–118.
3. Скипский И.М., Скипская Л.Г. Клинические эффекты β_2 -адреномиметиков. Клини. Фармакол. и тер. 1995; 4: 83–88.
4. Формулярная система: бронходилататоры. Атмосфера 2001; 1 (2): 8–14.
5. Neville E., Corris P., Vivan J. et al. Nebulised salbutamol and angina. Br. Med. J. 1982; 285 (6344): 796–797.
6. Rossinen J., Partanen J. Salbutamol inhalation has no effect on myocardial ischaemia, arrhythmias and heart-rate variability in patients with coronary artery disease plus asthma or chronic obstructive pulmonary disease. J. Intern. Med. 1998; 243: 361–366.
7. Summers R.J., Molnaar P., Russell F. et al. Coexistence and localization of beta 1- and beta 2-adrenoceptors in the human heart. Eur. Heart J. 1989; 10: 11–21.

Поступила 19.03.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК [615.917:547.756]–07:616.24–092:612.017.1

В.В.Косарев, В.С.Лотков, А.В.Жестков

РЕСПИРАТОРНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ДИОКСИНОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Государственный медицинский университет, Самара

RESPIRATORY AND IMMUNOLOGICAL CHANGES
AT THE CHRONICAL INFLUENCE OF THE DIOXINES

V.V.Kosarev, V.S.Lotkov, A.V.Zhestkov

Summary

The results of the immunological examination of 126 people working in the conditions of the constant influence of dioxines and related compounds are cited in the article. Cellular and serum-transferable immunity were assessed with the methods of enzymeimmunoassay and laser flow cytometry. It was determined that firstly the macrophage-neutrophil system is drawn in the process of the rendering harmless of the dioxines. However, all-resorptive action of dioxines brings to the exhaustion of the functional possibilities of the macrophage-neutrophil system and activation of the immunity system functioning on the dioxines neutralization.

Резюме

В работе приводятся результаты клинко-иммунологического обследования 126 рабочих, работающих в условиях постоянного воздействия диоксинов и родственных соединений. Функциональное состояние органов дыхания оценивалось методами компьютерной спирографии с исследованием вязкостного дыхательного сопротивления, фибробронхоскопии. Для анализа иммунного статуса использовали проточную лазерную цитометрию и иммуноферментный анализ. Установлено, что в респираторном тракте развиваются воспалительно-дистрофические изменения, сопровождающиеся функциональными расстройствами; первой в процесс обезвреживания диоксинового ксенобиотика вовлекается макрофагально-нейтрофильная система, однако общерезобитивное действие диоксинов приводит к истощению функциональных возможностей системы макрофагов и нейтрофилов, при этом активизируется действие иммунной системы по нейтрализации диоксинов.