patients with advance breast cancer treated with Paclitaxel plus granulocyte colony stimulating factor. J. Natl. Cancer Inst. 1995; 87: 1316–1322.
30. *Soran A., Chelluri L., Lee K.K., Tisherman S.A.* Outcome and Quality of Life of Patients with Acute Pancreatitis Requiring Intensive Care. J. Surg. Res. 2000; 91 (1): 89–94.
31. *Spilker B.*, ed. Quality of life assessments in clinical trials. New York: Raven Press Ltd; 1990.
32. *Spilker B.* Quality of life pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
33. *Ware J.E., Sherbourne C.D.* The MOS 36-item short form health survey (SF-36): 1. Conceptuel framework and item selection. Med. Care 1992; 30: 473–483.
34. *Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M.* SF-36 health survey: manual and interpretation guide. Boston; 1993.
35. *Wimsberger R.M., de Vries J., Breteler M.H. et al.* Evalution of quality of life in sarcoidosis patients. Respir. Med. 1998; 92 (5): 750–756.
36. World Healh Health Organization. Basic documents. 26th ed. Geneva: WHO; 1976; vol.1.

Поступила 17.05.01

© АБРОСИМОВ В.Н., ШУТОВ А.В., 2003

УДК 616.24-008.47-085.2

В.Н.Абросимов, А.В.Шутов

О ВЛИЯНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОДЫШКУ

Кафедра терапии факультета последипломного образования
Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Ощущение недостаточности дыхания (одышка) является одним из самых тягостных симптомов клинической патологии и одной из самых частых жалоб при заболеваниях легких [1–4]. Одышка является субъективным ощущением человека и невозможно дать ее однозначное определение. Одно из наиболее полных определений приводят *Б.Е.Вотчал* и *Н.А.Магазаник* [5]: "Одышка — это прежде всего жалобы больного на тягостное и непреодолимое чувство, которое заставляет больного ограничить физическое напряжение. Если ненормальный характер дыхания не сочетается с ощущением одышки, то следует просто говорить о затрудненном, учащенном, усиленном, поверхностном и аритмичном дыхании, не пользуясь термином "одышка". И наоборот, субъективное страдание больного от одышки не становится менее реальным, если при объективном исследовании не находят изменений дыхания". В дополнение к этому можно привести слова *Comroe* на симпозиуме в Оксфорде [6]: "Одышка включает в себя ... восприятие ощущения, а также реакцию на это ощущение".

За последние годы значительно возрос во всем мире интерес к изучению качества жизни при заболеваниях легких. В первую очередь это объясняется тем, что данные заболевания сопровождаются дыхательным дискомфортом, эмоциональная значимость которого порой превышает болевой синдром [7]. У людей с заболеваниями легких среди факторов, определяющих качество жизни, одышка занимает первое место [8] (рис.1); ее величина тесно связана со смертностью таких пациентов от внелегочных причин [9].

С учетом значимости ощущения одышки во внутренней картине болезни большой интерес вызывает возможность влияния на нее лекарственных препаратов. *R.Stark* [10] выделяет 2 возможных пути воздействия на одышку. Первый из них состоит в уменьшении вентиляции легких и как результат пропорциональному уменьшению одышки. Второй заключается в изменении взаимоотношения одышки и вентиляции таким образом, что при уменьшении одышки вентиляция остается неизменной (рис.2).

Рис.1. Возможные пути влияния одышки на качество жизни (*Siafakas и соавт.*, 1997).

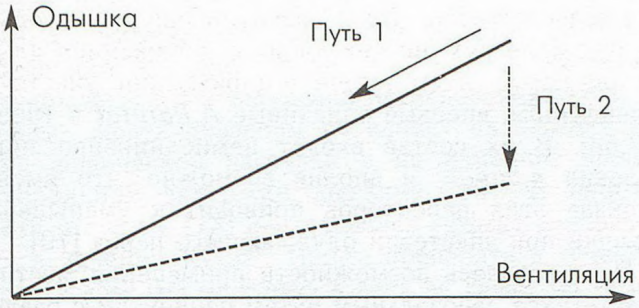

Рис.2. Пути воздействия лекарственных препаратов на одышку.

Путь 1 — одышка и вентиляция уменьшаются в равной степени и соотношение между ними не меняется. Путь 2 — одышка уменьшается при постоянном уровне вентиляции *(Stark, 1988)*.

Наиболее распространенными на сегодняшний день препаратами, влияющими на одышку, являются бронхорасширяющие средства. К ним относятся 3 основные группы: β_2-агонисты, холинолитики и препараты группы теофиллина. Патофизиологическое обоснование их действия состоит в том, что у здоровых людей выраженность одышки прогрессивно увеличивается с увеличением внешней дыхательной нагрузки [11]. У больных бронхиальной астмой величина одышки связана со степенью бронхиальной обструкции [12]. Это объясняется увеличением усилия, необходимого дыхательным мышцам для достижения соответствующего уровня вентиляции. Назначение бронходилататоров приводит к снижению бронхиального сопротивления и таким образом к уменьшению одышки. *R.Stark и соавт.* [13] показали, что у больных бронхиальной астмой ингаляция сальбутамола уменьшает одышку при неизменном уровне вентиляции во время физической нагрузки; при применении у здоровых добровольцев не отмечалось влияния ни на вентиляцию, ни на одышку [14].

Однако эффективность бронхолитиков нельзя отнести только за счет их бронхорасширяющего действия. В большинстве случаев наблюдается плохая корреляция между изменением $ОФВ_1$ и уменьшением одышки после применения бронходилататоров у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [15–19]. Отмечено, что изменение толерантности к физической нагрузке у больных ХОБЛ слабо связаны с динамикой $ОФВ_1$ [20–25].

A.Noseda [26] исследовал субъективное ощущение одышки при применении тербуталина у больных астмой и ХОБЛ. Согласно полученным им данным, у больных астмой и части больных ХОБЛ (хотя и в меньшей степени) существует достоверная связь между изменением $ОФВ_1$ и уменьшением одышки. Примерно у трети больных ХОБЛ такой взаимосвязи отмечено не было. Исходя из этого, он сделал вывод, что больные ХОБЛ менее чувствительны к бронходилатации, и у них не всегда ощущение одышки отражает величину нарушения функции внешнего дыхания. Несколько иные данные получили *B.Kral и соавт.* [27] при исследовании восприятия одышки у больных бронхиальной астмой: 18,4% больных не отмечают одышки даже при значительно выраженной бронхиальной обструкции, 23,2% ощущают значительную одышку, в то время как $ОФВ_1$ у них более 85% от должной величины; после назначения бронхолитиков лишь 39,5% адекватно ощущают уменьшение степени бронхообструкции.

В ряде работ отмечено, что уменьшение степени динамической гипервоздушности при применении бронхолитиков ассоциируется с интенсивностью одышки у больных ХОБЛ [28–32] и сочетается со значимым увеличением уровня трансдиафрагмального давления и положительного внутриротового давления в конце выдоха [33,34]. При изучении действия сальбутамола у больных ХОБЛ *E.Boni и соавт.* [35] пришли к выводу, что уменьшение одышки происходит в основном в связи с увеличением объема вдоха. *S.Teramoto и соавт.* [36] отметили значимую корреляцию между ощущением одышки на фоне физической нагрузки и максимальным давлением на вдохе (PI_{max}) и соотношением остаточного объема и общей емкости легких (ОО/ОЕЛ). Эти результаты позволили им предположить, что уменьшение объема легких дает возможность диафрагме создавать большее давление при постоянном уровне нервной стимуляции и проявляется уменьшением одышки при физической нагрузке у больных ХОБЛ.

В некоторых работах отмечено, что применение ингаляционных бронхолитиков приводит к увеличению порога одышки у больных с выраженной обструкцией [37,38].

В последние годы проводились многочисленные исследования с целью сравнения эффективности различных бронходилатирующих препаратов в уменьшении одышки. Результаты этих исследований зачастую противоречивы. Ряд исследователей [39–42] показали, что при ингаляционном применении альбутерола, сальметерола и ипратропиума бромида наблюдаются сходные, одинаковые по величине эффекты воздействия на одышку, толерантность к физической нагрузке и SaO_2 у больных ХОБЛ. При назначении пирбутерола существенно возрастала вентиляция и артериоальвеолярная разница парциального давления кислорода, а рост $ОФВ_1$ имел отрицательную корреляцию с падением p_aO_2. При назначении ипратропиума подобного эффекта не наблюдалось, отмечалось уменьшение объема потребления кислорода (VO_2) и рост фракции мертвого пространства (Vd/Vt) [43]. При сравнении эффектов длительного (85 дней) назначения альбутерола и ипратропиума бромида у больных ХОБЛ было отмечено практически одинаковое увеличение $ОФВ_1$ (36 и 33% соответственно). Клиническое улучшение было больше у пациентов, получавших ипратропиума бромид. Оценка качества жизни у них также была выше [44].

Известно, что препараты группы теофиллина обладают многосторонними эффектами, в том числе они оказывают положительный инотропный эффект на диафрагму и улучшают ее работу у больных ХОБЛ [45]. До настоящего времени не существует

однозначного мнения относительно эффекта теофиллинов на толерантность к физической нагрузке и на одышку. В ранее проведенных исследованиях *M.Alexander и соавт.* [46], *M.Eaton и соавт.* [47] получили данные, что у больных ХОБЛ при приеме теофиллина одышка не меняется хотя величина $ОФВ_1$ возрастает на 10–15%. В противоположность этому *D.Mahler и соавт.* [48] отмечали уменьшение одышки у больных ХОБЛ при отсутствии значимых изменений $ОФВ_1$. Позднее *N.Anthonisen и соавт.* [50] доложили результаты двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования эффекта долговременного перорального применения теофиллина у 85 больных ХОБЛ ($ОФВ_1$ 0,99 л). После 4 нед лечения наблюдался прирост $ОФВ_1$ на 10%. Толерантность к физической нагрузке, измеренная путем велоэргометрии и 12-минутного теста на бегущей дорожке, не изменилась, в то время как величина одышки уменьшилась. Сходные данные были получены *D.Murciano и соавт.* [49], больные ХОБЛ ($ОФВ_1$ 32% от должной) через 2 мес от начала лечения теофиллином *per os* отмечали уменьшение степени одышки во время ежедневной физической активности. Также было отмечено, что на фоне проводимого лечения увеличивалось максимальное плевральное давление и уменьшение отношения плеврального давления спокойного вдоха к максимальному плевральному давлению, которое отражает улучшение сократительной деятельности дыхательных мышц. Они предположили, что уменьшение одышки — результат улучшения работы дыхательных мышц. Проблемой использования этих препаратов остается частое развитие побочных эффектов.

Изучалось действие нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) на ощущение одышки. По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования индометацин в дозе 50 мг достоверно не влиял на минутную вентиляцию и паттерн дыхания, вызывая незначительное статистически достоверное уменьшение одышки [51]. В другом подобном исследовании, проводившемся у пациентов с диффузными интерстициальными заболеваниями легких, тот же автор не отметил влияния препарата ни на соотношение одышка/вентиляция, ни на результат 6-минутного теста на бегущей дорожке [52]. Появились данные об эффективности нового противовоспалительного препарата фенспирида. При применении в течение 2 нед он приводил к уменьшению одышки у больных хроническим бронхитом, однако механизм действия препарата на одышку не детализируется [54].

При изучении действия местноанестезирующих препаратов было отмечено, что у здоровых людей блокада блуждающего нерва позволяет увеличить время произвольной задержки дыхания без неприятных ощущений, но не влияет на паттерн дыхания в покое [54,55]. У большинства пациентов блокада вагуса либо путем местной анестезии, либо путем его пересечения уменьшает ощущение одышки [56].

Предполагается, что в развитии ощущения одышки при болезнях, протекающих с поражением альвеол или нарушением легочной циркуляции, участвуют J-рецепторы, впервые описанные *A.Paintal* в 1969 г. [57,58]. В их состав входят немиелинизированные волокна *n.vagus;* и вполне возможно, что именно блокада этих рецепторов приводит к уменьшению одышки при анестезии блуждающего нерва [10].

Исследовалась возможность применения местных анестетиков аэрозольным путем пациентам с различными легочными заболеваниями, включая ХОБЛ. Отмечалось уменьшение кашля, но выраженность одышки не изменялась [59]. При применении 5% раствора лидокаина с помощью небулайзера у больных с диффузными интерстициальными заболеваниями легких и ХОБЛ не было отмечено значимого уменьшения одышки или увеличения толерантности к физической нагрузке, хотя интерпретация полученных результатов осложнялась некоторым снижением $ОФВ_1$. Таким образом, не было достоверно доказано положительной роли местных анестетиков при их аэрозольном применении с целью уменьшения одышки [10,56,60–62].

Большое внимание уделялось изучению эффективности препаратов центрального действия и в первую очередь опиоидов. При использовании кодеина в разовой дозе 60 мг у взрослых наблюдался лишь небольшой эффект, состоявший в одновременном уменьшении как одышки, так и вентиляции. Кодеин не повышает порога резистивной чувствительности, но повышает толерантность к накоплению углекислоты в крови и позволяет увеличить время произвольной задержки дыхания [63]. *A.Woodcock и соавт.* [64] при исследовании действия дигидрокодеина предположили, что опиоиды могут уменьшить одышку путем снижения потребления кислорода без прямой связи с вентиляцией легких. Хотя однократное назначение дигидрокодеина уменьшало одышку в среднем на 20%, долговременное его применение, как и других препаратов этой группы, не давало таких однозначных результатов и приводило к развитию серьезных побочных эффектов [65,66]. Давно известен хороший эффект морфина при левожелудочковой сердечной недостаточности, хотя механизм действия до сих пор остается неясным. Сопутствующее уменьшение минутной вентиляции у пациентов со сниженными функциональными возможностями легких может дать серьезные осложнения и поэтому применение опиатов не может быть рекомендовано для больных ХОБЛ [67,68].

Применение морфина через небулайзер [69] или подкожно [70] является эффективным способом уменьшения одышки у пациентов с раком легких.

Помимо рассмотренных выше препаратов в группу с центральным действием можно отнести и некоторые другие. Хотя они относятся к различным фармакологическим группам, их объединяет тот факт, что они практически не влияют на вентиляцию легких. По данным *P.Mitchel-Hess и соавт.* [71], при дли-

тельном назначении диазепама в дозе 25 мг/сут у больных с эмфизематозным типом ХОБЛ отмечалось уменьшение одышки. Однако эти выводы не были подтверждены в последующих исследованиях [72]. У здоровых людей диазепам не влияет на одышку во время физической нагрузки и не изменяет время произвольной задержки дыхания [10]. В работе *G.Man и соавт.* [73] исследовался эффект альпразолама в лечении ХОБЛ. Прием препарата в течение недели в дозе 0,5 мг 2 раза в день не давал значимого эффекта на толерантность к физической нагрузке и выраженность одышки. Небольшое, но статистически значимое уменьшение одышки при применении прометазина было отмечено у больных с эмфизематозным типом ХОБЛ [72]. У здоровых людей достоверного эффекта достигнуто не было [74]. Другой препарат этого ряда хлорпромазин уменьшал соотношение между одышкой и вентиляцией [74]. Одышка в среднем уменьшалась на 20% при неизменном уровне вентиляции, причем на этом фоне не отмечалось седативного эффекта. Этот эффект хлорпромазина был более выражен у здоровых добровольцев и по величине соответствовал подобному при приеме сальбутамола у пациентов с астмой.

При изучении влияния алкоголя на ощущение одышки при заболеваниях легких однозначных данных не получено [65,75,76]. Отмечалось, что на фоне алкогольной интоксикации существует значимая связь между повышением уровня β-эндорфинов в плазме крови и уменьшением одышки [65].

Окончательного понимания всех физиологических и психологических факторов, формирующих ощущение одышки в настоящее время, еще не достигнуто. Для уменьшения одышки предлагается большое количество методов, направленных на понижение сопротивления дыхательных путей, увеличение силы дыхательных мышц, подавление активности дыхательного центра, снижение специфической чувствительности. Однако полученные на сегодня фактические данные зачастую неоднозначны и не всегда могут быть использованы в практической работе врача. Подход к управлению этим важным, зачастую мучительным симптомом остается чисто эмпирическим. Поэтому проблема изучения действия лекарственных препаратов на ощущение одышки является актуальной и на сегодняшний день.

ЛИТЕРАТУРА

1. *O'Driscoll M., Corner J., Bailey C.* The experience of breathlessness in lung cancer. Eur. J. Cancer Care 1999; 8 (1): 37–43.
2. *Anto J. M., Vermeire P., Sunyer J.* Chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory epidemiology in Europe. Eur. Respir. Monograph 2000; 5; 1–23.
3. *Lynn J., Ely E.W., Zhong Z. et al.* Living and dying with chronic obstructive pulmonary disease. J. Am. Geriatr. Soc. 2000; 48 (5, suppl.): 91–100.
4. *Luce J.M., Luce J.A.* Perspectives on care at the close of life. Management of dyspnea in patients with far-advanced lung disease: "once I lose it, it's kind of hard to catch it... ". J.A.M.A. 2001; 285 (10): 1331–1337.
5. *Вотчал Б. Е., Магазаник Н. А.* Современные представления об одышке. Клин. мед. 1966; 3: 15–17.
6. *Comroe J.H.* Some theories of me mechanism of dyspnea. In: Howell J.B.L., Campbell E.J.M., eds. Breathlessness. Philadelphia: FA Davis, 1966. 1–7.
7. *Сенкевич Н.Ю.* Качество жизни при хронической обструктивной болезни легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО Изд-во "Бином"; 1998. 171–189.
8. *Siafakas N. M., Schiza S., Xirouhaki N., Bouros D.* Is dyspnoea the main determinant of quality of life in the failing lung? A review. Eur. Respir. Rev. 1997; 7 (42): 53–56.
9. *Knuiman M.W., James A.L., Divitini M.L. et al.* Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. Ann. Epidemiol. 1999; 9 (5): 297–306.
10. *Stark R.D.* Dyspnoea: assessment and pharmacological manipulation. Eur. Respir. Rev. 1988; 1: 280–287.
11. *Jones G.L., Killian K.J., Summers E. et al.* Inspiratory muscle forces and endurance in maximum resistive loading. J. Appl. Physiol. 1985; 58: 1608–1615.
12. *Burdon J.G.W., Juniper E.F., Killian K.J. et al.* The perception of breathlessness in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1982; 126: 825–828.
13. *Stark R.D., Gambles S.A., Chatterjee S.S.* An exercise test to assess clinical dyspnoea; estimation of reproducibility and sensitivity. Br. J. Dis. Chest 1982; 76: 269–278.
14. *Stark R.D., Gambles S.A.* Effects of salbutamol, ipratropium bromide and disodium cromoglycate on breathlessness induced by exercise in normal subjects. Br. J. Clin. Pharmacol. 1981; 12: 497–501.
15. *Wolkove N., Dajczman E., Colacone A., Kreisman H.* The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. Chest 1989; 96: 1247–1251.
16. *Misuri G., Mancini M., Iandelli I. et al.* Respiratory muscle overloading and dyspnoea during bronchoconstriction in asthma: protective effects of fenoterol. Pulm. Pharmacol. Ther. 1997; 10 (5–6): 299–304.
17. *Poole P.J., Brodie S.M., Stewart J.M., Black P.N.* The effects of nebulised isotonic saline and terbutaline on breathlessness in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Aust. N. Z. J. Med. 1998; 28 (3): 322–326.
18. *Taube C., Lehnigk B., Paasch K. et al.* Factor analysis of changes in dyspnea and lung function parameters after bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162 (1): 216–220.
19. *Weiner P., Magadle R., Berar-Yanay N. et al.* The cumulative effect of long-acting bronchodilators, exercise, and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with advanced COPD. Chest 2000; 118 (3): 672–678.
20. *Dullinger D., Kronenberg R., Niewoehner D.E.* Efficacy of inhaled metaproterenoi and orally administered theophylline in patients with chronic airflow obstruction. Ibid. 1986; 89: 171–173.
21. *Papiris S., Galavotti V., Sturani C.* Effects of beta-agonists on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 1986; 49: 101–108.
22. *Guyatt G.H., Townsend M., Pugsley S.O. et al.* Bronchodilators in chronic airflow limitation: effects on airway function, exercise capacity and quality of life. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 135: 1069–1074.
23. *Calverley P.M.A.* Pharmacotherapy and quality of life. Eur. Respir. Rev. 1997; 42: 96–99.
24. *Rennard S.I.* Anticholinergics and B-agonists: efficacy, safety and combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease. In: Barns P.J., Buist A.S., eds. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease chronic asthma. 1997. 137–144.
25. *Шварц Г.Я., Цой А.Н.* Антихолинергические средства в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 1998. 234–249.

26. *Noseda A., Carpiaux J.P., Schmerber J. et al.* How do patients with either asthma and COPD perceive acute bronchodilatation? Eur. Respir. J. 1993; 6: 636–644.
27. *Kral B., Parakova Z., Tilser P.* Perception of dyspnea in asthmatics-long-term study. Vnitr-Lek. 1995; 41 (12): 810–815.
28. *Hay J.G., Stone P., Carter J. et al.* Bronchodilatator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 1992; 5: 659–664.
29. *Calverley P.M.A.* Pharmacology of bronchodilators used in obstructive airways disease. In: Barns P.J., Buist A.S., eds. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease chronic asthma. 1997; 72–90.
30. *O'Donnell A.E., Lam M., Webb K.A.* Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1998; 158: 1557–1565.
31. *O'Donnell A.E., Lam M., Webb K.A.* Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Ibid. 1999; 160: 542–549.
32. *O'Donnell A.E., Webb KA.* Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 1351–1357.
33. *Aldrich T.K., Hendler J.M., Vizioli L.D. et al.* Intrinsic positive end-expiratory pressure in ambulatory patients with airways obstruction. Ibid. 147: 845–849.
34. *Hatipoglu U., Laghi F., Tobin M.J.* Does inhaled albuterol improve diaphragmatic contractility in patients patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 1916–1921.
35. *Boni E., Corda L., Damiani G. P. et al.* Volume effect and exertional dyspnea after bronchodilator in COPD patients with and without expiratory flow limitation. In: European Respiratory Society. Annual congress. Geneva; 1998. N P1079.
36. *Teramoto S., Suzuki M., Matsuse T. et al.* [The effect of inhaled anticholinergic drug on dyspnea and on the physiologic function of respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1997; 35 (11): 1209–1214.
37. *Burdon J.G.W., Pain M.C.F., Rubinfeld A.R., Nana A.* Chronic lung disease and the perception of breathlessness: a clinical perspective. Eur. Respir. J. 1994; 7: 1342–1349.
38. *Абросимов В.Н., Бяловский Ю.Ю.* Способ использования Ипратропиум бромида с целью повышения устойчивости к дополнительному респираторному сопротивлению. Описание изобретения к патенту Российской Федерации RU 2108091 C1. 10. 04. 98.
39. *Blosser S.A., Maxwell S.L., Reeves-Hoche M.K. et al.* Is an anticholinergic agent superior to a beta 2-agonist in improving dyspnea and exercise limitation in COPD? Chest 1995; 108 (3): 730–735.
40. *Patakas D., Andreadis D., Mavrofridis E., Argyropoulou P.* Comparison of the effects of salmeterol and ipratropium bromide on exercise performance and breathlessness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Med. 1998; 92 (9): 1116–1121.
41. *Ramirez-Venegas A., Ward J., Lentine T., Mahler D.A.* Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. Chest 1997; 112 (2): 336–340.
42. *Mahler D.A., Donohue J.F., Barbee R.A. et al.* Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Ibid. 1999; 116 (4): 1137–1138.
43. *Ashutosh K., Dev G., Steele D.* Nonbronchodilator effects of pirbuterol and ipratropium in chronic obstructive pulmonary disease. Ibid. 1995; 107 (1): 173–178.
44. *Colice G.L.* Nebulized bronchodilators for outpatient management of stable chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Med. 1996; 100 (1A): 11–18.
45. *Murciano D., Aubier M., Lecocguic Y., Pariente R.* Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 1984; 311: 349–353.
46. *Alexander M.R., Dull W.L., Kasik J.E.* Treatment of chronic obstructive pulmonary disease with orally administered theophylline. J.A.M.A. 1980; 244: 2286–2290.
47. *Eaton M.L., McDonald F.M., Church T.R., Niewoehner D.E.* Effects of theophylline on breathlessness in patients with chronic airflow obstruction. Chest 1982; 82: 538–542.
48. *Mahler D.A., Matthay R.A., Snyder P.E. et al.* Sustained-release theophylline reduces dyspnea in non-reversible obstructive airway disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1985; 131: 22–25.
49. *Murciano D., Auclair M.-H., Pariente R., Aubier M.* A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 1989; 320: 1521–1525.
50. *Anthonisen N.R., Benn V., Glenn F. et al.* Trial of theophylline therapy in stable COPD. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143: A446.
51. *O'Neill P.A., Stark R.D., Morton P.B.* Do prostaglandins have a role in breathlessness? Ibid.1985; 132: 22–24.
52. *O'Neill P.A., Stretton T.B., Stark R.D., Ellis S.H.* The effect of indomethacin on breathlessness in patients with diffuse parenchymal disease of the lung. Br. J. Dis. Chest 1986; 80: 72–79.
53. *Волкова Л.И., Букреева Е.Б., Боярко В.В., Польща Н.Г.* Опыт применения фенспирида при обострении хронического бронхита. Клин. фармакол. и тер. 2000; 9 (5): 10–12.
54. *Guz A.* Effects of blocking the vagus nerves in man. In: Howell J.B.L., Campbell E.J.M., eds. Breathlessness. Oxford: Blackwell; 1966. 35–40.
55. *Noble M.I.M., Eisele J.H., Trenchard D., Guz A.* Effect of selective peripheral nerve blocks on respiratory sensations. In: Porter R., ed. Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium,. London: Churchill; 1970. 233–246.
56. *Stark R.D., O'Neill P.A., Russell N.J.W. et al.* Effects of small-particle aerosols of local anaesthetic on dyspnoea in patients with respiratory disease. Clin. Sci. 1985; 69: 29–36.
57. *Paintal A.C.* Mechanisms of stimulation of type J pulmonary receptors. J. Physiol. (Lond.) 1969; 203: 511–532.
58. *Paintal A.C.* Thoracic receptors connected with sensation. Br. Med. Bull. 1977; 33: 169–174.
59. *Howard P., Cayton R.M., Brennan S.R., Anderson P.B.* Lignocaine aerosol and persistent cough. Br. J. Dis. Chest 1977; 71: 19–24.
60. *Guz A., Noble M.I.M., Eisele J.H., Trenchard D.* Experimental results of vagal block in cardiopulmonary disease. In: Porter R., ed. Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium. London: Churchill; 1970. 315–328.
61. *Guz A., Hamilton R.D., Winning A.J.* The effects of local anaesthetic aerosols of different particle size on the response to CO_2 rebreathing in man. J. Physiol. (Lond.) 1985; 358: 94.
62. *Hamilton R.D., Winning A.J., Guz A.* Maximal exercise in normal man — effect of inhaled local anaesthetic aerosol depositing at alveolar level. Clin. Sci. 1985; 68: 46.
63. *Stark R.D., Gambles S.A., Morton P.B., Sharman P.* The effects of codeine on respiratory sensations during exercise in healthy subjects. Ibid. 1982; 63: 53.
64. *Robin E.D., Burk C.M.* Single-patient randomized clinical trial: opiates for intractable dyspnea. Chest 1986; 90: 888–892.
65. *Woodcock A.A., Gross E.R., Gellert A. et al.* Effects of dihydrocodeine, alcohol and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. N. Engl. J. Med. 1981; 305: 1611–1616.
66. *Rise K.L.* Treatment of dyspnea with psychotropic agents. Chest 1986; 90 (6): 789–790.
67. *Light R.W., Muro J.R., Sato R.I. et al.* Effects of oral morphine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 139: 126–133.
68. *Altose M.D.* Management of breathlessness. In: Jones L.M., Killian J.K., eds. Breathlessness. The Campbell Symposium. Ontario; 1992. 161–169.
69. *Tanaka K., Shima Y., Kakinuma R. et al.* Effect of nebulized morphine in cancer patients with dyspnea: a pilot study. Jpn. J. Clin. Oncol. 1999; 29 (12): 600–603.

70. *Mazzocato C., Buclin T., Rapin C.H.* The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with dvanced cancer: a randomized double-blind controlled trial. Ann. Oncol. 1999; 10 (12): 1511–1514.
71. *Mitchell-Heggs P., Murphy K., Minty K. et al.* Diazepam in the treatment of dyspnea in the "pink puffer" syndrome. Quart. J. Med. 1980; 193: 9–20.
72. *Woodcock A.A., Gross E.R., Geddes D.M.* Drug treatment of breathlessness: contrasting effects of diazepam and promethazine in pink puffers. Br. Med. J. (Clin. Res.) 1981; 282: 343–346.
73. *Man G.C.W., Hsu K., Sproule B.* Effect of alprazolam on exercise and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1986; 90: 832–836.
74. *O'Neill P.A., Morton P.B., Stark R.D.* Chlorpromazine — a specific effect on breathlessness? Br. J. Clin. Pharmacol. 1985; 19: 793–797.
75. *Woodcock A.A., Johnson M.A., Geddes D.M.* Breathlessness, alcohol and opiates. N. Engl. J. Med. 1982; 306: 1363–1364.
76. *Burki N.K.* Dyspnea. Lung 1987; 165: 269–277.

Поступила 15.06.01

© ПУЗЫРЕВ В.П., САВЮК В.Я., 2003

УДК [616-008.831:577.152.3]-008.64

В.П.Пузырев, В.Я.Савюк

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ α_1-АНТИТРИПСИНА

НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН

Недостаточность α_1-антитрипсина — распространенное наследственное заболевание, обусловленное сниженной концентрацией α_1-антитрипсина в сыворотке крови вследствие различных мутаций в гене Pi, проявляющееся чаще всего в виде хронических неспецифических заболеваний легких с развитием эмфиземы, а также поражением печени и сосудов [5].

α_1-Антитрипсин представляет собой гликопротеин, синтезирующийся главным образом в печени и в меньших количествах в мононуклеарных фагоцитах, нейтрофилах, клетках кишечного эпителия, паренхимы почек. Главной его функцией является инактивация разнообразных протеаз, высвобождающихся из лейкоцитов при реакциях неспецифической защиты организма. Название "гликопротеин" — не совсем точно: хотя α_1-антитрипсин и оказывает слабое ингибирующее действие на трипсин, основным его субстратом является эластаза нейтрофилов [16,52]. Доказательством этого является быстрая потеря эластических свойств легочной ткани и развитие эмфиземы при недостаточности α_1-антитрипсина. Он также относится к маркерам острофазового воспаления и его уровень в плазме крови может возрастать в 3 раза.

α_1-Антитрипсин относится к семейству сериновых протеаз — серпинам (*serpin — serin protease inhibitors*). Серпины отличаются сложной структурой и свойствами, обусловливающими быстрое изменение конформации молекулы и формирование захлопывающейся "ловушки" при встрече с эластазой или другой протеазой. Серпины являются главными антипротеазами человеческой плазмы. Яркими представителями семейства, помимо α_1-антитрипсина, являются антитромбин, контролирующий свертывание крови, C1-ингибитор, регулирующий реакции каскада системы комплемента, различные ингибиторы плазминогена, активация которых ингибирует процесс фибринолиза [16].

Патологические состояния, связанные с α_1-антитрипсином и его дефицитом, наследуются рецессивно, в ряде случаев — кодоминантно. Однако биологические фенотипы, определяемые при изоэлектрическом фокусировании белка в агарозном геле, обычно представлены одним бэндом у гомозигот и двумя бэндами у гетерозигот. В то же время, если один из аллелей является нулевым, тогда биохимическая диагностика гомозиготности и гетерозиготности с аллелем *null* невозможна. Следовательно, биологический фенотип практически всегда наследуется кодоминантно. Поэтому в отношении аллелей α_1-антитрипсина допустимо употребление как термина генотип, если полагать, что для диагностики использовались методы молекулярной генетики, так и фенотип, если использовалось изоэлектрическое фокусирование белка плазмы, которое на сегодняшний день является самым популярным методом диагностики аллельных состояний α_1-антитрипсина у человека. С этих позиций понятия фенотипа и генотипа совпадают.

Ген Pi

Ген α_1-антитрипсина — Pi картирован на длинном плече хромосомы 14. Известна его полная нуклеотидная последовательность [13]. Многочисленные аллели гена можно подразделить на нормальные, дефицитные, нулевые и аллели с измененными свойствами. Ген имеет 5 экзонов (рис.1), причем экзон I подразделяется на Ia, Ib и Ic. Экзоны Ia и Ib содержат фрагменты, ответственные за транскрипцию в макрофагах, а экзон Ic имеет промоторную область,