

*О.В.Дудина, Пань Лю Лан***О НЕКОТОРЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЯХ ИНТАЛА**

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова

ABOUT SOME THERAPEUTIC EFFECTS OF INTAL

O.V.Dudina, Pan Lyu Lan

Summary

93 patients suffering from bronchial asthma and taking intal were examined. The phenomenon of decreasing the need in glucocorticosteroid hormones injected *in vitro* was studied. In order to estimate the tissue sensitivity to the glucocorticosteroid hormones the cortisole-absorption of lymphocytes (CAL) and erythrocytes (CAE) was determined together with its modification for preincubation with 0.2 ml of 5×10^{-4} g/l intal solution. For two-week intal course the number of asphyxia and cough attacks reduced. We managed to reduce the dose of injected glucocorticosteroid hormones for 62.5 percent of patients. However the level of 11-OKS blood plasma did not changed. The CAL and CAE indices for patients suffering from bronchial asthma was authentically lower than those for healthy people. After preincubation of blood cells with intal solution the CAL increased for sick patients, but for healthy people this phenomenon was not observed. The maximum CAL and CAE increment was observed for patients suffering from bronchial asthma with the main infection-dependent disease, on the background of steroid therapy (mainly by inhalation) and for initially reduced CAL indices. On the contrary for the patients with the normal sensitivity to cortisole the preincubation of cells with intal did not significantly influenced on CAL. Thus the *in vitro* preincubation of blood cells with intal promotes the increase of blood cells sensitivity to cortisole. Bronchial asthma patients with lymphocyte and erythrocyte low sensitivity to cortisole should be given chromoglycate sodium preparations in order to decrease tissue cortisole resistance level.

Резюме

С целью изучения феномена уменьшения потребности в экзогенно вводимых глюкокортикостероидных гормонах у больных БА на фоне применения интала было обследовано 93 пациента, страдающих бронхиальной астмой (БА). Для оценки чувствительности тканей к воздействию глюкокортикостероидных гормонов определяли кортизолпоглощение лимфоцитов (КПЛ) и эритроцитов (КПЭ) и его модификацию при преинкубации с 0,2 мл раствора, содержащего 5×10^{-4} г/л интала. На фоне курсового (двухнедельного) применения интала уменьшилось количество приступов удушья и приступов кашля, у 62,5% пациентов удалось снизить дозу вводимых ГК; однако изменений уровня 11-ОКС плазмы крови не зафиксировано. КПЛ и КПЭ у больных БА оказались достоверно ниже, чем аналогичные показатели у здоровых лиц. После преинкубации клеток крови с раствором интала КПЛ у больных БА достоверно повышалось, у здоровых лиц подобного феномена не выявлено. Максимальный прирост КПЛ и КПЭ у больных БА наблюдался при ведущем инфекционно-зависимом варианте заболевания, на фоне стероидной терапии (преимущественно ингаляционной), при исходно сниженных показателях КПЛ, тогда как у больных с нормальной чувствительностью клеток к кортизолу преинкубация клеток с инталом не оказывала сколько-либо значащего влияния на КПЛ. Таким образом, преинкубация клеток крови с инталом *in vitro* способствует повышению чувствительности клеток крови к кортизолу, особенно при ее низких значениях; больным БА с низкой чувствительностью лимфоцитов и эритроцитов к кортизолу для уменьшения степени тканевой кортизолрезистентности следует назначать препараты кромогликата натрия.

В настоящее время большинство зарубежных врачей и исследователей относят глюкокортикостероидные гормоны (ГК) к препаратам первого ряда в терапии больных бронхиальной астмой (БА) в связи с их противовоспалительным эффектом [15,17,18]. Широкое применение ГК, в том числе и ингаляционных, лимитируется их многочисленными побочными эффектами. Поэтому вполне естественны поиски различных путей реально-

го снижения доз и длительности терапии ГК. Предлагаются различные схемы терапии ГК [3], нетрадиционные способы введения препаратов, в частности интрапульмонально [9]. Появились обнадеживающие сообщения о возможности снижения доз ГК на фоне терапии препаратами кромогликата натрия [5,7,21], однако механизмы подобного эффекта недостаточно ясны.

С целью изучения феномена уменьшения потребности в экзогенно вводимых ГК у больных БА нами было обследовано 93 пациента, страдающих БА, в возрасте от 17 до 79 лет ($43,3 \pm 1,62$ года) с давностью заболевания от нескольких месяцев до 50 лет (средняя длительность заболевания составила $8,15 \pm 0,71$ года). По классификации А.Д.Адо и П.К.Булатова в модификации Г.Б.Федосеева у 33 больных был диагностирован ведущий атопический клинико-патогенетический вариант заболевания (АБА), у 34 — инфекционнозависимый (ИЗБА) и у 26 — дизгормональный (ДГБА). БА легкого течения наблюдалась у 16 больных, средней тяжести — у 58 и тяжелого течения — у 19 человек. Все больные были обследованы в фазу обострения или затихающего обострения. 58 больных БА получали глюкокортикостероидную терапию — ГКТ (из них 18 — ингаляционно, 14 — внутривенно и 26 — перорально); в терапии 35 больных ГК не применялись. 14 больных БА получали двухнедельный курс терапии инталом на фоне обычной бронходилатирующей терапии, причем в лечении 8 из них применялись ингаляционные ГК. Контрольную группу составили 24 практически здоровых лица в возрасте от 16 до 35 лет.

Для оценки чувствительности тканей к воздействию глюкокортикостероидных гормонов определяли кортизолпоглощение лимфоцитов (КПЛ) и эритроцитов (КПЭ).

Адекватность и правомочность модельной системы как лимфоцитов, так и эритроцитов, доказана [1,6,12]. Выбор лимфоцитов в качестве модели обусловлен обладанием ими специфичностью к ГК и возможностью реализации эффектов ГК в полном объеме, а также центральным местом лимфоцитов в иммунологических реакциях. Эритроциты как безъядерные клетки были избраны в качестве сравнительной модели с целью вычленения мембранного компонента исследуемых процессов.

Мы определяли чувствительность клеток крови (лимфоцитов и эритроцитов) в кортизолу и ее модификацию при преинкубации с 0,2 мл раствора, содержащего 5×10^{-4} г/л интала путем установления КПЛ и КПЭ по методу В.И.Пыцкого и др. (1980) в модификации В.И.Трофимова и соавт. (1989) *in vitro*. Уровень суммарных 11-ОКС плазмы крови определяли флюориметрическим методом по De-Moor (1962) в модификации Л.В.Павлихиной и др. (1967). У пациентов, получавших курсовое лечение инталом, в динамике исследовались уровни 11-ОКС, показатели функции внешнего дыхания, степень эозинофильного воспаления (по гемограмме и цитограмме мокроты).

В результате проведенных исследований установлено, что на фоне курсового (двухнедельного) применения интала количество приступов удушья в сутки в среднем уменьшилось на 29,3% ($p < 0,01$), количество приступов кашля в сутки уменьшилось в среднем на 33,6% ($p < 0,05$), количество отделяемой мокроты уменьшилось в среднем на 35,5% ($p > 0,05$), у 62,5% пациентов удалось снизить дозу вводимых ГК, что подтверждает ранее полученные данные. Мало изменялись базовые показатели ФВД (табл.1): ОФВ₁, потоковые

Таблица 1

Влияние терапии инталом на функциональные и биохимические показатели у больных БА

Показатель	До начала терапии	После 2-недельного курса интала	Различия, р
ОФВ ₁ , % должн.	52,90±9,32	70,21±8,36	>0,05
VE _{max} , % должн.	58,24±6,35	62,31±5,97	>0,05
VE ₅₀ , % должн.	34,54±3,89	35,45±3,99	>0,05
VE ₇₅ , % должн.	31,81±1,94	28,70±1,23	>0,05
SGaw	0,0889±0,0149	0,0992±0,0132	>0,05
Изменение ОФВ ₁ после инг. беротека, %	37,16±9,90	35,53±5,42	>0,05
Изменение VE _{max} после инг. беротека, %	-48,51±10,03	48,38±14,07	<0,02
Изменение VE ₅₀ после инг. беротека, %	71,86±17,22	144,33±60,51	>0,05
Изменение VE ₇₅ после инг. беротека, %	47,52±14,53	100,98±33,72	>0,05
Эозинофилы крови, %	5,83±1,85	6,82±1,46	>0,05
Эозинофилы мокроты, %	18,10±3,94	16,80±1,60	>0,05
11-ОКС плазмы крови, нмоль/л	274,84±17,93	258,31±13,88	>0,05

скорости, SGaw, что соответствует данным литературы [14]. В то же время следует отметить прирост более чем в 2 раза ответа показателей скоростных потоков при ингаляции симпатомиметика после проведенного курса терапии, причем для VE_{max} — достоверно ($p < 0,02$). Данные факты свидетельствуют о стимулирующем влиянии терапии инталом на бронходилатирующие эффекты симпатомиметиков и могут быть связаны со способностью интала повышать чувствительность бета-рецепторов бронхов за счет стабилизации мембран клеток [20], повышения синтеза ц-АМФ благодаря угнетению фосфодиэстеразы [16] и прямого противовоспалительного действия. Существенного влияния курса терапии инталом на уровень эозинофильного воспаления не было получено, можно лишь отметить тенденцию к снижению содержания эозинофилов в мокроте (см.табл.1).

Содержание 11-ОКС в плазме крови до начала лечения составило $274,84 \pm 17,93$ нмоль/л и было достоверно ($p < 0,05$) ниже аналогичного показателя у здоровых лиц ($418,62 \pm 51,75$ нмоль/л). После проведенного курса терапии инталом уровень 11-ОКС плазмы крови существенно не изменился ($258,31 \pm 13,88$ нмоль/л, $p > 0,05$), оставаясь значительно ниже нормального. Следовательно, терапия инталом не стимулирует активности коры надпочечников, а в реализации лечебного эффекта применения препарата кромогликата натрия лежат иные механизмы. При анализе асимметрии корреляционных связей между двумя на-

борами признаков, первый из которых (Ах) состоит из показателей эозинофильного воспаления (уровни эозинофилии крови и мокроты), скоростных и интегральных показателей ФВД (VE_{max} , VE_{50} , VE_{75} , $ОФВ_1$), а также их изменений под влиянием однократной ингаляции симпатомиметика, второй (Ау) — уровня 11-ОКС плазмы крови, выявлено, что до начала лечения больных БА препаратами кромогликата натрия эти наборы признаков равнозначно влияли друг на друга. После окончания лечения соотношение стало иным: именно уровни 11-ОКС определяли как степень эозинофильного воспаления, так и показатели ФВД ($Ax=0,818$, $Ay=0,805$, $Ax/Ay=1,016$). Следовательно, терапия инталом способствует восстановлению регуляторной активности стероидных гормонов.

Для исследования возможного влияния интала на функциональное состояние клеток как одного из вероятных механизмов уменьшения потребности больных БА в ГК-препаратах нами было проанализировано изменение чувствительности клеток крови к кортизолу под воздействием их преинкубации с $0,2 \text{ мл } 5 \times 10^{-4} \text{ г/л}$ раствора интала *in vitro*.

КПЛ у больных БА оказалось достоверно ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$); под влиянием преинкубации клеток с инталом чувствительность лимфоцитов к кортизолу у пациентов, страдающих БА, достоверно повышалась ($0,211 \pm 0,030$ и $0,288 \pm 0,039 \times 10^{-4} \text{ мкг/1000 кл.}$ соответственно, $p < 0,02$), тогда как КПЛ у здоровых лиц не менялось ($0,511 \pm 0,043$ и $0,518 \pm 0,065 \times 10^{-4} \text{ мкг/1000 кл.}$ соответственно, $p > 0,05$).

Чувствительность эритроцитов крови к кортизолу после преинкубации последних с инталом возросла как у здоровых лиц (на $107,30 \pm 92,62\%$), так и больных БА (на $54,02 \pm 32,14\%$), однако достоверных различий не получено ($p > 0,05$).

Процент прироста КПЛ и КПЭ после преинкубации клеток крови с инталом у больных БА положительно и достоверно коррелировали ($r_n=0,729$, $p < 0,0001$, $n=22$), тогда как у здоровых лиц эта связь была недостоверна ($r_n=0,317$, $p > 0,05$, $n=5$).

При анализе влияния преинкубации клеток с инталом на КПЛ у больных БА в зависимости от ведущего клинико-патогенетического варианта выявлено, что только при инфекционно-зависимой БА КПЛ после преинкубации с инталом было достоверно выше его исходного уровня (табл.2); при исходно нормальном уровне КПЛ его значение после преинкубации с инталом не менялось в отличие от пациентов, чувствительность лимфоцитов к кортизолу которых изначально была снижена ($0,477 \pm 0,036$ и $0,506 \pm 0,059 \times 10^{-4} \text{ мкг/1000 кл.}$, $p > 0,05$; $0,039 \pm 0,023$ и $0,146 \pm 0,041 \times 10^{-4} \text{ мкг/1000 кл.}$, $p < 0,02$ соответственно). На фоне ГКТ у больных БА КПЛ после преинкубации с инталом было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем исходное, у пациентов без ГКТ наблюдалась сходная тенденция, но различия были не достоверны. При анализе исследуемых показателей в зависимости от способа введения ГК-препаратов выявлено, что только при ингаляционном применении ГК обнаруживается достоверно более высокая ($p < 0,01$) чувствительность лимфоцитов

Таблица 2

Изменение КПЛ у больных БА под влиянием преинкубации лимфоцитов с $0,2 \text{ мл } 5 \times 10^{-4} \text{ г/л}$ интала

	КПЛ исходное $\times 10^{-4} \text{ мкг/1000 кл}$	КПЛ после преинкубации с $0,2 \text{ мл } 5 \times 10^{-4} \text{ г/л}$ интала, $\times 10^{-4} \text{ мкг/1000 кл}$	Достоверность различий, p
АБА	$0,274 \pm 0,067$	$0,378 \pm 0,089$	$> 0,05$
ИЗБА	$0,131 \pm 0,036$	$0,246 \pm 0,044$	$< 0,05$
ДГБА	$0,233 \pm 0,044$	$0,228 \pm 0,053$	$> 0,05$
БА без ГКТ	$0,278 \pm 0,062$	$0,370 \pm 0,081$	$> 0,05$
БА с ГКТ	$0,170 \pm 0,030$	$0,239 \pm 0,037$	$< 0,05$
ингаляционно	$0,093 \pm 0,060$	$0,336 \pm 0,075$	$< 0,01$
в/в	$0,151 \pm 0,040$	$0,133 \pm 0,062$	$> 0,05$
<i>per os</i>	$0,233 \pm 0,044$	$0,228 \pm 0,053$	$> 0,05$
КПЛ нормальное	$0,477 \pm 0,036$	$0,506 \pm 0,059$	$> 0,05$
КПЛ низкое	$0,039 \pm 0,023$	$0,146 \pm 0,041$	$< 0,02$

к кортизолу, модулированная преинкубацией с инталом, по сравнению с исходной величиной; при внутривенном и пероральном способе введения ГК такого не наблюдалось.

Анализ процента прироста КПЛ и КПЭ после предварительной инкубации клеток крови с раствором интала показал относительную однородность этих показателей (табл.3). Можно отметить, что процент прироста КПЛ у больных с ИЗБА был выше, чем для значений, расположенных выше медианы, достоверно ($p < 0,02$), чем у пациентов с преимущественно атопическим, а также и дизгормональным вариантом. Для прироста КПЭ эти закономерности также оказались характерными. Прирост как КПЛ (по "верхней" средней), так и КПЭ у больных БА с исходно низким КПЛ оказался достоверно выше, чем у пациентов, чувствительность лимфоцитов к кортизолу которых была сохранена ($p < 0,05$ и $p < 0,0001$ соответственно). Прирост КПЛ после преинкубации клеток с инталом у

Таблица 3

Изменение КПЛ и КПЭ у больных БА после преинкубации лимфоцитов и эритроцитов с $0,2 \text{ мл } 5 \times 10^{-4} \text{ г/л}$ интала

	Изменение КПЛ, %	Изменение КПЭ, %
АБА	$38,04 \pm 46,59$	$-3,30 \pm 12,70$
ИЗБА	$202,65 \pm 116,28$	$132,12 \pm 71,47$
ДГБА	$13,56 \pm 12,27$	$53,42 \pm 36,70$
БА без ГКТ	$41,02 \pm 44,71$	$41,13 \pm 35,26$
БА с ГКТ в том числе	$121,76 \pm 68,94$	$85,16 \pm 49,32$
ингаляционно	$319,64 \pm 173,51$	$163,17 \pm 115,53$
в/в	$68,30 \pm 171,54$	$7,82 \pm 38,64$
<i>per os</i>	$13,56 \pm 12,27$	$53,42 \pm 36,76$
КПЛ нормальное	$4,19 \pm 7,53$	$-0,88 \pm 14,59$
КПЛ низкое	$146,48 \pm 74,49$	$103,10 \pm 49,42$

больных БА с ГКТ был в 3 раза, а КПЭ — в 2 раза выше, чем у пациентов без ГКТ (см. табл. 3). У больных, в терапии которых использовались ингаляционные стероидные гормоны, прирост КПЛ после преинкубации с инталом был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у больных БА без ГКТ, и достоверно выше по "верхним" критериям Стьюдента ($p < 0,05$) и Вилкинсона ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами с пероральной ГКТ. У больных БА с ГКТ значительно чаще, чем у пациентов без ГКТ, встречался положительный прирост КПЛ (0,60 и 0,49 соответственно).

Результаты проведенных исследований изменения чувствительности клеток крови к кортизолу под влиянием преинкубации их с инталом у различных групп больных позволяют сказать, что достоверный прирост КПЛ у больных БА происходит благодаря влиянию именно на измененный мембранорецепторный аппарат (так как ни у практически здоровых лиц, ни у больных БА с исходно нормальным уровнем КПЛ такого прироста нет). Достоверная положительная корреляционная связь между приростом КПЛ и КПЭ после преинкубации клеток крови с инталом свидетельствует об однонаправленном воздействии препарата, то есть несомненном влиянии на проникновение ГК в клетки при помощи диффузии, в то же время больший прирост КПЛ по сравнению с КПЭ позволяет предположить влияние интала и на активность глюкокортикостероидных рецепторов (ГКР). Таким образом, способность препаратов кромогликата натрия стимулировать проникновение ГК в клетки является предпосылкой возможности снижения дозы ГК при сочетании их применении с препаратами кромогликата натрия. Достоверное и значительное повышение чувствительности клеток крови к кортизолу под влиянием преинкубации с инталом у больных ИЗБА, пациентов с ГКТ (преимущественно ингаляционной) обусловлено, как нам представляется, именно низким исходным уровнем КПЛ у этих пациентов, а не их клиническими и терапевтическими особенностями; причем эритроцитарная модель в точности повторяет лимфоцитарную.

Каким же образом оказывает влияние интал на чувствительность клеток крови к кортизолу? Во-первых, благодаря своему широко известному мембраностабилизирующему эффекту и антиоксидантному действию [1], что облегчает диффузию стероида в клетку. Во-вторых, благодаря инактивации фосфодиэстеразы [4], тем самым способствуя фосфорилированию белков [16], в том числе, видимо, и ГКР, а именно фосфорилирование переводит эти рецепторы в активное состояние [13,19].

Таким образом, возможность снижения дозы глюкокортикостероидных гормонов у больных БА на фоне терапии инталом обусловлена прежде всего способностью последнего уменьшать степень глюкокортикоидной недостаточности на клеточном уровне, восстанавливать регуляторные влияния собственных 11-ОКС, а не со стимулирующим влиянием на стероидогенез.

Восстановление регуляторных влияний собственных 11-ОКС под влиянием курсового применения интала без сколько-нибудь существенного увеличения

их продукции, учитывая повышение КПЛ под влиянием преинкубации с инталом *in vitro*, может быть обусловлено прежде всего ликвидацией и/или уменьшением глюкокортикоидной недостаточности на клеточном уровне, выявляемой достоверным увеличением КПЛ, что и приводит к более полной реализации всех основных эффектов ГК благодаря применению препарата кромогликата натрия.

Выводы

1. Двухнедельный курс терапии инталом не стимулирует стероидогенез в коре надпочечников.
2. Преинкубация клеток крови с инталом *in vitro* способствует повышению чувствительности клеток крови к кортизолу, особенно при ее низких значениях.
3. Больным БА с низкой чувствительностью лимфоцитов и эритроцитов к кортизолу для уменьшения степени тканевой кортизолрезистентности следует назначать препараты кромогликата натрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аматуни В.Г., Карагезян К.Г., Сафарян М.Д. Роль перекисного окисления липидов мембран и антирадикальной защиты в патогенезе бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1980.— № 3.— С.96—100.
2. Аматуни В.Г., Малаян К.Л., Захарян А.К. Влияние однократного приема нифедипина, интала и эссенциале на содержание в крови кальция, гидроперекисей и простагландинов у больных бронхиальной астмой // Там же.— 1992.— № 3.— С.61—64.
3. Беспяткина М.Ю. Клинические особенности кортикозависимой бронхиальной астмы и разработка принципов кортикостероидной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1986.— 24 с.
4. Биохимическая фармакология / Под ред. П.В. Сергеева.— М.: Высшая школа, 1982.— 263 с.
5. Дурантэ Т.О., Алекса В.И. Интал в лечении бронхиальной астмы // Сов. мед.— 1980.— № 6.— С.60—64.
6. Жихарев С.С., Перцева М.И., Кузнецова Л.А. и др. Уровень специфического связывания β -адренергических лигандов и некоторые морфофункциональные свойства эритроцитов при бронхиальной астме // Тер. арх.— 1988.— № 3.— С.89—93.
7. Кахновский И.М., Маринин В.Ф. Применение препарата "Дитек" при хронических обструктивных заболеваниях легких // Сов. мед.— 1991.— № 6.— С.53—54.
8. Павлихина Л.В., Усватова И.Я., Бунатян А.Ф. Флюориметрический метод раздельного определения свободных и связанных с белком 11-ОКС в плазме периферической крови // Методы исследования некоторых систем гуморальной регуляции.— М., 1967.— С.50—59.
9. Поворотов В.М., Кузнецов С.И. Лечение бронхиальной астмы интрапульмональным введением стероидных гормонов // Сов. мед.— 1990.— № 11.— С.70—73.
10. Пыцкий В.И., Гулый Ю.Л., Балякин Ю.В. и др. Изменение величины кортизолрезистентной популяции лимфоцитов при различных иммунологических механизмах повреждения тканей // Иммунология.— 1980.— № 6.— С.54—56.
11. Трофимов В.И., Вишневская Н.Л. О некоторых нарушениях механизмов гормональной регуляции у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1989.— № 5.— С.89—91.
12. Чучалин А.Г., Чеглакова Т.А., Шмушкович Б.И. Бета-адренергическая, глюкокортикоидная рецепции и функция надпочечников как механизмы стресса и адаптивной реакции у больных бронхиальной астмой // Пульмонология.— 1992.— № 1.— С.13—16.
13. Чучалин А.Г., Шмушкович Б.И., Маврашаев Д.Э. Кортикозависимая форма бронхиальной астмы (вопросы клиники, патогенеза и лечения) // Тер. арх.— 1984.— № 3.— С.142—150.

14. *Fan Chung K., Barnes P.I.* Drugs for respiratory disease. β -adrenoreceptor agonists // *Med. Int.*— 1988.— № 60.— P.2469—2473.
15. *Feddersen C.O., Wichert P.* Glukokortikoide bei Erkrankungen der Lunge und der Bronchien // *Prax. Klin. Pneumol.*— 1987.— Bd 41, № 6.— S.197—210.
16. *Garland L.G.* Pharmacology of prophylactic anti-asthma drugs // *Pharmacology of Asthma* / Ed. C.C. Page, P.I. Barnes.— Berlin, 1991.— P.261—317.
17. *Kaliner M.A.* How the current understanding of the pathophysiology of asthma influences our approach to therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1993.— Vol.92, № 1.— P.144—147.
18. *Lurie A., Vlastos F.G., Dusser P.D. et al.* Long-term management of reversible obstructive airways disease in adults // *Lung.*— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.154—167.
19. *Okret S., Donge Y., Tinaka H.* The mechanism for glucocorticoid-resistance in a rat hepatoma cell variant that contains functional glucocorticoid receptor // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*— 1991.— Vol.40, № 1—3.— P.353—361.
20. *Petty T.L., Rollens D.R., Christopher R. et al.* Cromolyn sodium is effective in adult chronic asthmatics // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1989.— Vol.139, № 3.— P.694—701.
21. *Sakoi H., Shimada T., Fujiwara T., Matsuse H.* High-dose inhalation therapy of sodium chromogluccate is effective in steroid-dependent asthma patients // *Allergy Clin. Immunol. News.*— 1994.— Suppl.2.— P.S.383.

Поступила 04.03.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.248-067-616.131-008.331.1-085

Н.Н.Макарьянц, Е.И.Шмелев, А.Э.Эргешов

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

LUNG HYPERTENSION AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION FOR PATIENTS SUFFERING FROM SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

N.N.Makariyants, Ye.I.Shmeliov, A.E.Ergeshov

Summary

The study was aimed at the analysis of a possibility of the lung hypertension correction for patients suffering from a severe bronchial asthma with due consideration to various treatment.

48 patients with bronchial asthma were examined. Four clinical groups were specified. The first group (14 patients) took angiotenzin-transforming enzyme inhibitor (iATE) — enalapril with an average dose of 20 mg/day. The second group (14 patients) took enalapril in combination with the plasmapheresis. The third group (8 people) took plasmapheresis only. The fourth group (12 patients) was a control group. These patients took basic therapy preparations only. These preparations were used for treating patients of all clinical groups.

The basic therapy preparations were cholinolytics, methylxanthines, β -agonists and corticosteroids (by indication). The clinical parameters (number of asphyxia attacks and/or coughing, dyspnea, rales in lungs — cumulative indices), indices of the external respiration function and diastolic pressure in the lung artery were assessed weekly. The latter parameter was determined by the impulse Doppler echocardiography technique on the basis of the flow shape at the lung artery's valve. The 6-stage Ali-Sadec-Ali scale (1988) was used for the assessment of diastolic pressure in the lung artery.

Initially all the patients had high diastolic pressure in lung artery ($31 \pm 2, 1$) Mercury and low FEV₁ ($49, 4 \pm 5, 1$). After the treatment a reliable diastolic pressure decrease together with the FEV₁ increase was marked for the patients of the first and second groups. The breathing insufficiency has decreased also. These first two parameters did not change for the third and fourth groups however clinical indices authentically improved.

Taking into consideration the results of the fulfilled analysis it is possible to draw a conclusion that in order to reduce the diastolic pressure in lung artery when treating severe bronchial asthma complicated with the lung hypertension, it is possible to use the isolated enalapril treatment or its combination with the plasmapheresis.

Резюме

Цель работы: изучить возможности коррекции легочной гипертензии у больных с тяжелой формой бронхиальной астмы (БА) в условиях разных режимов лечения.

Обследовано 48 больных БА. Выделено 4 клинические группы: 1 группа (14 человек) получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприл в средней дозе 20 мг/сутки; 2 группа (14 человек) получали эналаприл в сочетании с плазмаферезом (ПА), 3 группа (8 человек) — ПА; 4