

- гии и медицине.— Киев, 1989.— С. 8.
2. Нескоромный А. Г., Горюхина О. А., Васильев В. Ю. // Биохимия.— 1987.— Т. 52, № 3.— С. 484—491.
 3. Bastin B., Payet M., Dupuis G. // Cell. Immunol.— 1990.— N 2.— P. 385—389.
 4. Behrens T. W., Goodwine J. S. // Agents Actions.— 1989.— Vol. 26, N 1—2.— P. 15—21.
 5. Cavillon J. M. // Pathol. Biol.— 1990.— Vol. 38, N 1.— P. 36—42.
 6. Gliss B., Prickett K. S., Jacson J., Slack J., Schooley K., Sims J. E., Dower S. K. // J. Immunol.— 1989.— Vol. 143, N 10.— P. 3235—3240.
 7. Kaliner M., Austen K. // Biochem. Pharmacol.— 1974.— Vol. 23.— P. 763.
 8. Kucharz E. J., Goodwin J. S. // J. Immunopharmacol.— 1990.— Vol. 11, N 6.— P. 687—690.
 9. Madden K. S., Felten S. Y., Felten D. L., Sundaresan P. R., Livnat S. // Brain Behav. Immun.— 1989.— Vol. 3, N 1.— P. 72—89.

Поступила 29.06.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.248-092

Б. И. Шмушкович, Т. А. Чеглакова, А. Г. Чучалин

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА. МЕХАНИЗМЫ КОРТИКОЗАВИСИМОСТИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

BRONCHIAL ASTHMA. MECHANISMS OF CORTICOID DEPENDANCE

B. I. Shmushkovich, T. A. Cheglakova, A. G. Chuchalin

summary

Steroid drugs are used in treatments of patients with bronchial asthma (BA) more than 40 years. The present study was devoted to mechanisms of corticoid dependance (CD) formation during BA. The betha-adrenergic and glucocorticoid reception status estimated by the level of stimulated with adrenaline c-AMP and by the glucocorticoid receptor number with the dissociation constant respectively were studied. The reception was investigated with the model system of periferal blood lymphocytes. Moreover, the fuctional status of adrenals estimated by basal concentration of serum cortisol sampled on an empty stomach was observed. Basing on the estimation of the resuts and on literature data the conclusion is made about two entities of CD in patients with BA named as primar and secundar CD. The primar CD is defined by the state degree of beta-adrenergic reception desensitization. The secundar one is characterized by adrelan and glucocorticoid reception insufficiency. Steroid therapy of BA patients with depressing doses induced and aggravated CD and corticoresistivity.

резюме

Стероидные препараты более 40 лет используются в лечении больных бронхиальной астмой (БА). Настоящая работа посвящена механизмам формирования кортикозависимости (КЗ) при БА. На основе оценки результатов собственных исследований, а именно: состояния бета-адренергической (по уровню стимулированного адреналином цАМФ) и глюкокортикоидной (по количеству глюкокортикоидных рецепторов и константе диссоциации) рецепций, исследованных на модельной системе лимфоцитов периферической крови, функционального состояния надпочечников (по концентрации базального кортизола плазмы крови, взятой натощак), корреляционных зависимостей между исследованными параметрами, а также анализа литературных данных делается заключение о двух формах КЗ у больных БА (первичной и вторичной). Первичная КЗ определяется степенью выраженности десенситизации бета-адренергической рецепции. Вторичная КЗ характеризуется недостаточностью надпочечников и глюкокортикоидной рецепции. Терапия больных БА системными стероидами в подавляющих дозах индуцирует и усугубляет кортикозависимость и кортикорезистентность.

Тяжелое течение бронхиальной астмы (БА) требует в большинстве случаев назначения системной (таблетированной) стероидной терапии.

Использование глюкокортикоидов (ГК) в терапии больных БА насчитывает более 40 лет [13]. Однако причины генеза кортикозависимости (КЗ) остаются до конца не ясными. Какие ме-

ханизмы лежат в основе ее развития, какова ее биохимическая сущность?

Как было констатировано в нашей предыдущей работе [3], у больных БА, не получавших к моменту исследования стероидной терапии, обострение заболевания характеризовалось сочетанием десенситизации бета-адренергической рецепции с активацией функции надпочечников.

Aeromed



Высокоэффективные, безопасные, экологически чистые немедикаментозные методы лечения бронхо-легочных заболеваний с использованием искусственных дыхательных сред:

А/О «АЭРОМЕД» ПРЕДЛАГАЕТ:

ГАЛОТЕРАПИЯ — лечение в условиях моделирующей микроклимат соляных копей дыхательной среды, создаваемой в специально монтируемом **галокомплексе**. Эффективность метода — более 80%. Оригинальные запатентованные технические решения позволяют измерять и автоматически управлять основными параметрами микроклимата (температура, влажность, концентрация аэрозоля) в лечебном помещении, а также достигать высокой производительности по массовой концентрации высокодисперсного (размер частицы 1–5 мкм) аэрозоля. В комплект поставки кроме технических средств входят специальные психосуггестивные аудиовидеопрограммы, стереомагнитофон и диапроектор и релаксационные кресла. При монтаже создает солевое покрытие стен. Возможна поставка компьютерно-управляемого комплекса с набором программ для ведения галотерапии. Обучение врачей проводится высококвалифицированными врачами-пульмонологами на базе Санкт-Петербургского медицинского института им. акад. И. П. Павлова.

КАБИНЕТ АЭРОФИТОТЕРАПИИ, моделирующий природный воздушный фон над растениями, создаваемый специальным аэрофитогенератором путем подачи в лечебное помещение летучих компонентов эфирных масел.

А также другое медицинское оборудование и приборы:

**УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ПЕРЕНОСНОЙ ИНГАЛЯТОР «АРСА»,
ПЕРЕНОСНОЙ АППАРАТ ДЛЯ ИМПУЛЬСНОЙ МАГНИТОТЕРАПИИ «МАГИСТР»,
ЛАЗЕРНЫЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ СТИМУЛЯТОР,
ПРИБОРЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ**
(измеритель массовой концентрации аэрозоля, цифровой радиоизотопный пылемер).

Наш адрес: 194100, Санкт-Петербург, Новолитовская ул., 15,
тел. (812) 531-02-61, (095) 117-33-04,
факс (812) 234-27-40

Совместное предприятие BALTIC AMADEUS
и фирма CUSTO MED (Германия)



BALTIC
AMADEUS



**Компьютерная
диагностическая
система
для
исследования
функций внешнего
дыхания**

Компактность, простота в обращении,
максимум удобств персоналу и
пациенту, надежность, пригодность
для массовых исследований и
контроля за результатами лечения,
большой набор определенных
показателей, исследования
дыхательного сопротивления методом
форсированных осцилляций - все это
делает систему CUSTO VIT
необходимой для каждого врача
пульмонолога.



CUSTO VIT

СОВМЕСТНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ

Академийос 4, 2600 Вильнюс, Литва Тел. (0122) 359903, факс (0122) 359909 телекс 261145 BAMAD SU
телетайп 02 303368 БАЛТ

Тем не менее, большинству больных для достижения клинической ремиссии потребовалось назначение коротких курсов системных и/или внутривенных (в/в) ГК. Это обстоятельство позволяет исключить первичную недостаточность надпочечников как причину КЗ.

В чем причина необходимости назначения больным БА в период обострения стероидов первоначально и увеличение их дозировки у больных, получающих поддерживающую гормональную терапию?

Кортикозависимость у больных БА не может быть объяснена причинами, оказывающими влияние на изменение биологической активности эндогенных ГК. Она не обусловлена ни высокой степенью связывания ГК транскортином или ускоренным гормональным клиренсом [39]; ни одновременным приемом препаратов, способных ускорить клиренс ГК за счет увеличения активности микросомальных энзимов печени [11]; ни нарушением биоконвергенции ГК при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождаемых нарушенной всасываемостью, и поражениях печени [36]; ни возможным ускорением метаболизма ГК при заболеваниях щитовидной железы (гипертиреоз) [29].

Опыт нашей исследовательской работы, анализ литературных данных давали нам основание полагать, что генез КЗ при БА может определяться изменениями трех факторов: функционального состояния бета-адренергической рецепции, глюкокортикоидной рецепции, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [2], то есть факторов, составляющих механизмы реализации адаптивной реакции на стресс [3].

Бета-адренергическая рецепция является ведущим звеном в контроле процессов, определяющих проходимость дыхательных путей [48]. С другой стороны, многочисленные исследования указывают на недостаточность (частичную блокаду) этого вида рецепции у больных БА, имеющую, по данным разных исследователей, первичный [43] или вторичный [6] характер. Концепция Szentivanyi [49] подтверждается исследованиями последнего десятилетия, посвященными механизмами формирования гиперреактивности бронхиального дерева. Они свидетельствуют о том, что десенситизация бета-рецепции, выявляемая в дыхательных путях астматиков [22] и больных с хронической обструкцией дыхательных путей [27], может быть следствием действия воспалительных медиаторов [5, 23, 37]. Кроме того, показано, что бета-рецепция не только участвует в регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов, но также контролирует функциональную активность клеток и продукцию медиаторов, особенно метаболитов арахидоновой кислоты, принимающих участие в специфических и неспецифических воспалительных реакциях и вызывающих обструкцию дыхательных путей, индуцирование и потенцирование

в них хронического воспаления [9, 33, 35].

По свидетельству ряда авторов, выявляется определенная зависимость между снижением количества бета-адренергических рецепторов (БАР) на лимфоцитах периферической крови (ЛПК) [12], степенью недостаточности (десенситизация) функционального состояния бета-рецепции ЛПК [30] и гладкой мускулатуры бронхов [22] и тяжестью БА, что обосновывает предположение о роли нарушений бета-рецепции в генезе КЗ при БА.

Как было отмечено выше в качестве гипотезы, возможными причинами КЗ у больных БА могут быть нарушения глюкокортикоидной чувствительности и функционального состояния надпочечников. Первая связывается прежде всего со сниженным количеством глюкокортикоидных рецепторов (ГКР) в тканях-мишенях, поскольку для того, чтобы ГК оказали биологический эффект, они должны связаться со специфическими ГКР, расположенными в цитоплазме большинства клеток млекопитающих [20], в том числе и в тканях легких человека [38].

Литературные сведения о состоянии глюкокортикоидной рецепции у больных БА единичны и противоречивы, также как и противоречивы данные о влиянии экзогенных стероидов на ГКР. Продемонстрирована тенденция к увеличению количества ГКР в ЛПК у больных БА, нуждающихся в постоянной бронхолитической терапии [50]. В одной из работ отмечено, что больные БА, получавшие стероидную терапию, имели нормальное количество ГКР в мононуклеарах крови [25].

Предполагаемая значимость недостаточности надпочечников в генезе КЗ вполне оправдана. Тяжелое течение БА, проявляющееся персистирующими обострениями, теоретически может сопровождаться изменениями функционального состояния гипоталамо-надпочечниковой системы в силу ее блокирования при повторных стрессах (приступах удушья) эндогенным кортизолом, повышение которого в фазе обострения выявлено нами у больных БА, не получавших стероидов [3]. Последнее может служить объяснением отмеченному снижению чувствительности этой системы к каждому последующему стрессу [19] и продемонстрированному эффекту десенситизации к ГК у больных БА, обусловленному нарушениями центральных механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях хронического стресса (нестабильного течения БА) [1].

Гормональная терапия, проводимая у больных БА в дозах, превышающих, как правило, физиологические, должна сопровождаться еще большим нарушением функций надпочечников [17], вплоть до их атрофии [51]. Ежедневная терапия большими дозами ГК на протяжении длительного времени часто приводит, по нашим данным, к столь выраженному подавлению функции

надпочечников, что уровень базального кортизола крови оказывается близким к нулю в утренние часы, хотя именно в это время он должен достигать максимальных суточных значений [21].

В целях изучения биохимической сущности КЗ у больных БА, с учетом проведенного анализа данных литературы о гипотетически возможных механизмах ее патогенеза при этой патологии, нам представлялось необходимым, во-первых, наряду с исследованием бета-рецепции, проведение одновременной оценки двух других звеньев адаптивной реакции (кортизола и ГКР) в различных фазах заболевания (обострение и клиническая реакция) и сравнение данных исследования в группах, получающих и не получающих стероидной терапии. Вторая задача состояла в оценке коррелятивных зависимостей между бета-рецепцией, с одной стороны, функцией надпочечников и глюкокортикоидной рецепцией, с другой, а также между двумя последними функциональными системами в каждой исследуемой группе.

Исследование проведено в двух группах больных БА. 1-ю группу составили больные, ранее не получавшие или эпизодически получавшие короткие курсы системных и/или в/в ГК в периоды обострений заболевания. 2-я группа была представлена больными, получавшими постоянно поддерживающие дозы системных ГК. 1-я группа состояла из 42 больных (15 мужчин и 27 женщин) в возрасте 18—57 лет (средний возраст 37,9 года). Длительность БА составляла от 1 до 26 лет (в среднем 7,1 года). В легкой фазе БА протекала у 4 больных, в форме средней тяжести — у 28, в тяжелой — у 10. 2-я группа была представлена 36 больными (13 мужчин и 23 женщины) в возрасте 15—73 лет (средний возраст 39,3 года). Длительность БА в этой группе была от 2 до 34 лет (в среднем 11,1 года). В форме средней тяжести заболевание протекало у 11 больных, в тяжелой — у 25. Контрольная группа состояла из 20 здоровых лиц (9 мужчин и 11 женщин) в возрасте 22—51 года (средний возраст 29,3 года).

Большая часть больных 1-й группы в период обострения БА нуждалась в назначении стероидной терапии: коротких курсов системных ГК (7—14 дней), в/в ГК (7—10 дней). У 4 больных этой группы оставалась потребность в постоянном приеме системных стероидов для поддержания клинической ремиссии заболевания. Обострение БА у больных 2-й группы требовало увеличения дозы постоянно принимаемых стероидов в 2—3 раза и более, а также добавления в/в гормональной терапии. По достижении клинической ремиссии необходимые минимальные поддерживающие дозы ГК часто были выше доз, предшествовавших обострению. У ряда больных, особенно 2-й группы, исследования в фазе обострения БА проводились 2—3 раза, не усреднялись, рассматривались как отдельные. При расчете кор-

реляций проводилось объединение результатов исследований, полученных в фазах обострения и клинической ремиссии. У больных 1-й группы, получавших при обострении астмы стероидную терапию, исследование в фазе клинической ремиссии проводилось не ранее чем через 3 и 7 дней после отмены в/в и системных ГК (короткий курс) соответственно.

Исследование бета-адренергической и глюкокортикоидной рецепций проводилось на модельной системе ЛПК, правомочность использования которой обосновывалась в нашей предыдущей работе [3]. Функция надпочечников оценивалась на уровне кортизола плазмы крови. Венозная кровь забиралась утром (8.30—9.30) натощак в количестве 50 мл в пробирки с антикоагулянтом, до приема лекарственных средств. Лимфоциты выделялись в одноступенчатом градиенте плотности фиколл — гипак [10].

Бета-рецепция оценивалась по уровню стимулированного цАМФ, полученного после инкубации лимфоцитов с бета-агонистом (адреналин 10^{-6} М) в течение 10 минут и последующей остановки реакции нагреванием до 100 °С в течение 3 минут. В дальнейшем лимфоциты разрушались ультразвуковым дезинтегратором «Soniprep 150». Определение цАМФ проводилось радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов фирмы «Амершам». Радиоактивность образцов измерялась в жидкостном бета-сцинтилляционном счетчике Rack-beta 1217.

Количество ГКР (количество связывающих мест) и константа диссоциации (КД) исследовались радиорецепторным методом [28] с некоторыми модификациями [4, 46], основанном на конкурентном связывании меченого и немеченого лиганда (^3H -дексаметазон фирмы «Амершам» и дексаметазон фирмы «Сигма»). Измерение радиометрии образцов осуществлялось в том же бета-счетчике. Количество ГКР и КД определялось с помощью анализа Scatchard [44] по данным, полученным методом конкурентного связывания с разложением кривой по методу Rosenthal [40]. В ряде случаев количество ГКР определялось по одной точке (специфическое связывание устанавливалось по точке полного насыщения клеток ^3H -дексаметазоном). Правомочность исследования количества ГКР по одной точке обосновывалась совпадением в одинаковых пробах при контрольном сопоставлении значений количества связывающих мест, определенных по Scatchard и вычисленных по одной точке.

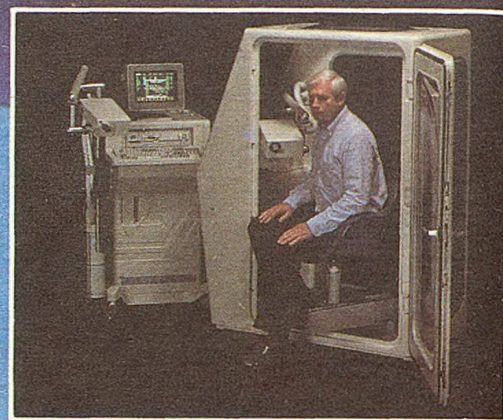
Исследование кортизола плазмы крови проводилось радиоиммунным методом с использованием наборов отечественного производства. Радиометрия проб осуществлялась с помощью счетчика Clini-gamma 1272.

Исследование цАМФ проводилось в триплетах, ГКР — в дуплетах (при наличии достаточного количества клеток — в триплетах). Кортизол исследовался в дуплетах.

Все Ваши Кардио-Респираторные Нужды Под Одним Сводом!



Всеохватывающие Системы
Анализа Сна Серии SomnoStar 4100



Совершенные Системы Исследования
Функции Внешнего Дыхания. Портативные
Спирометры, Плетизмограф Измеряющий Диффузию



The CardioPulmonary Care Company™



Оценка Метаболизма,
Нагрузочных Тестов и Питания



Мониторинг Газов При Неотложной
Помощи и Высоочастотная Вентиляция

SensorMedics BV
European Headquarters
Rembrandtlaan 1b
P.O.Box 299
3720 AG Bilthoven, The Netherlands

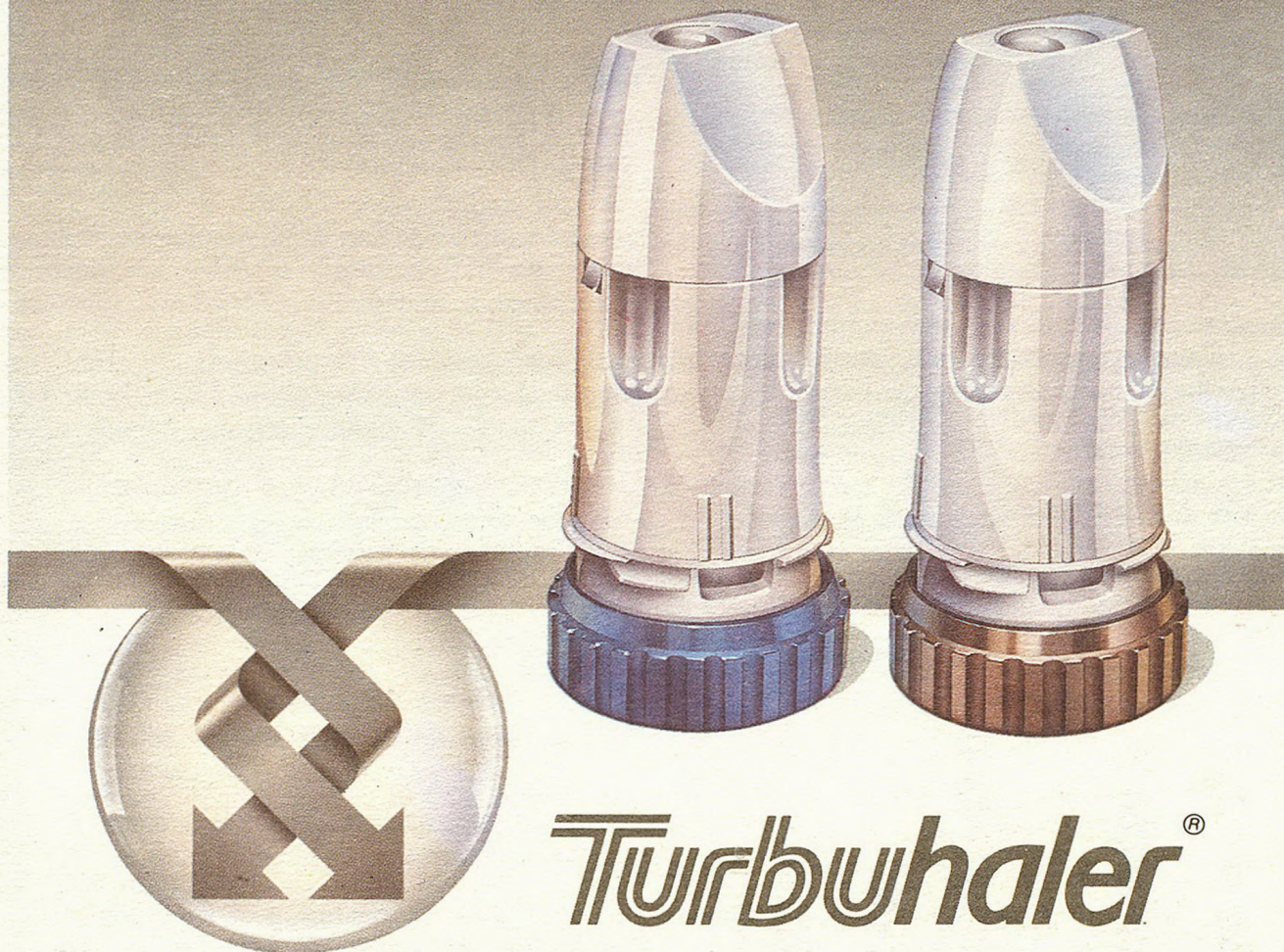
Telephone : +31 (0)30 28 97 11
Fax : +31 (0)30 28 62 44
Telex : 40795 senmed nl

© 1992 SensorMedics BV

 **ПульмоСенс**

СП ПульмоСенс
105077, г.Москва, А/Я 2
11-я Парковая ул., д.32/61,
Корп.2
Тел: (095) 465-83-85; 465-83-58

Technology
that simplifies
technique



Turbuhaler[®]

*Turbuhaler is available for inhalation of the β_2 -agonist
TERBUTALINE and the corticosteroid BUDESONIDE*

ASTRA

Further information is available on request from
Astra Draco AB
P.O. Box 34, S-221 00 Lund, Sweden

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В МОСКВЕ:

Краснопресненская наб., 12	Телефон
Офис 903, этаж 9	253-29-80, 253-29-81
Москва 123610	Телекс 413921

Таблица 1

Бета-адренергическая, глюкокортикоидная рецепции и функция надпочечников у больных бронхиальной астмой в стадии обострения ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Исследуемые группы		
	Контроль (1)	Больные бронхиальной астмой в стадии обострения	
		1-я группа (2)	2-я группа (3)
Стим. цАМФ, пмоль/ 10^6 клеток	$78,7 \pm 13,9$ (20) $p_{1-2} < 0,001$	$39,5 \pm 3,5$ (21) $p_{1-3} < 0,05$	$50,0 \pm 2,8$ (61) $p_{2-3} < 0,05$
Кортизол, нмоль/л	$518,7 \pm 56,3$ (18) $p_{1-2} < 0,001$	$809,5 \pm 67,4$ (21) $p_{1-3} < 0,01$	$234,2 \pm 22,7$ (61) $p_{2-3} < 0,001$
ГКР, колич/клетку	4197 ± 125 (6) $p_{1-2} < 0,001$	7936 ± 386 (23) $p_{1-3} > 0,05$	4407 ± 483 (19) $p_{2-3} < 0,01$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 5 в скобках указано число исследований.

Статистическая обработка полученных результатов и оценка корреляционных связей между исследуемыми показателями осуществлялась с помощью статистической программной системы Statgraf Statistical Graphics, USA.

Результаты исследований в 1-й и 2-й группах больных БА в фазе обострения и их сравнение представлены в табл. 1 и на рис. 1. Полученные данные свидетельствуют о том, что как в 1-й, так и во 2-й группах в фазе обострения забо-

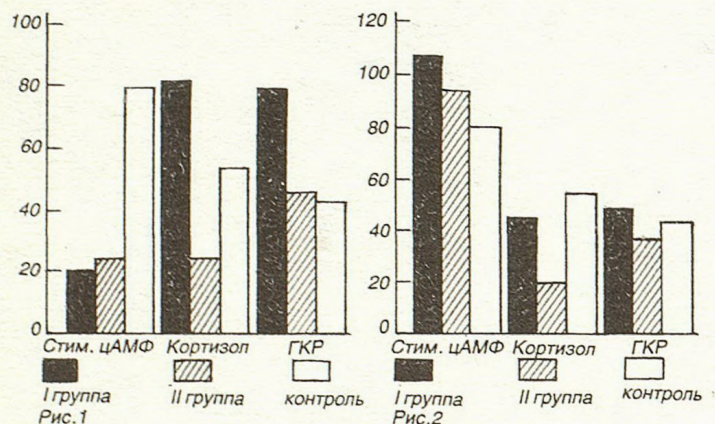


Рис. 1. Бета-адренергическая, глюкокортикоидная рецепции и функция надпочечников у больных бронхиальной астмой в стадии обострения.

Здесь и в рис. 2. Концентрация цАМФ (пмоль/ 10^6 клеток) соответствует значениям шкалы; концентрация кортизола (нмоль/л) соответствует значениям шкалы $\times 10$; количество ГКР на клетку соответствует значениям шкалы $\times 100$

Рис. 2. Бета-адренергическая, глюкокортикоидная рецепции и функция надпочечников у больных бронхиальной астмой в стадии клинической ремиссии

Таблица 2

Бета-адренергическая, глюкокортикоидная рецепции и функция надпочечников у больных бронхиальной астмой в стадии клинической ремиссии ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Исследуемые группы		
	Контроль (1)	Больные бронхиальной астмой в стадии клинической ремиссии	
		1-я группа (2)	2-я группа (3)
Стим. цАМФ, пмоль/ 10^6 клеток	$78,7 \pm 13,9$ (20) $p_{1-2} > 0,05$	$102,8 \pm 6,2$ (11) $p_{1-3} > 0,05$	$91,1 \pm 8,3$ (12) $p_{2-3} > 0,05$
Кортизол, нмоль/л	$518,7 \pm 56,3$ (18) $p_{1-2} > 0,05$	$444,0 \pm 28,1$ (22) $p_{1-3} < 0,01$	$178,1 \pm 45,6$ (12) $p_{2-3} < 0,01$
ГКР, колич/клетку	4197 ± 125 (6) $p_{1-2} > 0,05$	4626 ± 167 (22) $p_{1-3} < 0,05$	3575 ± 226 (11) $p_{2-3} < 0,01$

левания имело место выраженное снижение уровней стимулированного цАМФ, достоверное при сравнении с контролем. Вместе с тем если для 1-й группы эта фаза характеризовалась сочетанным достоверным увеличением как концентрации кортизола, так и количества ГКР, то во 2-й группе кортизол был достоверно снижен не только по отношению к 1-й группе, но и к контролю. Отсутствовал прирост, при сравнении с 1-й группой, количества ГКР.

Отмеченная динамика количества ГКР у больных 1-й группы в различных фазах заболевания отражает аналогичное кортизолу включение и нивелирование этого механизма адаптации, что характеризует характерную для БА прямую зависимость между глюкокортикоидной рецепцией и функциональным состоянием надпочечников [3].

Данные литературы о влиянии изменений эндогенного кортизола на ГКР довольно противоречивы. Не выявлено различий в количестве ГКР в ЛПК у больных с синдромом Кушинга, болезнью Аддисона и у здоровых лиц [26]. Аналогично не отмечено влияние длительного повышения концентрации эндогенного кортизола на количество ГКР у больных с болезнью Кушинга [25]. В то же время констатируется уменьшение количества ГКР у больных с надпочечниковой недостаточностью [47]. В эксперименте *in vivo* продемонстрировано увеличение цитозольных и снижение ядерных ГКР в гепатоцитах крыс после адреналэктомии и их нормализация при заместительной терапии ГК [7]. Десятикратное увеличение концентрации кортизола крови, индуцированное введением АКТГ, не оказало влияния на изменение количества связывающих ГК мест в лейкоцитах барана [34].

Причины существования у больных БА, не получающих стероидной терапии, прямой, а не об-

Таблица 3

Связь динамики исследуемых показателей в различные фазы бронхальной астмы со стероидной терапией

1-я группа	2-я группа
Обострение	
Десенситизация бета-рецепции ассоциировала с активацией надпочечников и активацией глюкокортикоидной рецепции	Десенситизация бета-рецепции ассоциировала с подавлением надпочечников и недостаточной активацией глюкокортикоидной рецепции (при сравнении с 1-й группой)
Клиническая ремиссия	
Нормализация бета-рецепции ассоциировала с нормализацией надпочечников и нормализацией глюкокортикоидной рецепции	Нормализация бета-рецепции ассоциировала с подавлением надпочечников и подавлением глюкокортикоидной рецепции

ратной, характерной для функционирующего в природе механизма саморегуляции (feed—back взаимодействия), коррелятивной зависимости между этими механизмами адаптивной реакции были представлены нами ранее [3].

Как было отмечено выше, литературные данные о состоянии ГКР у больных БА, не получающих системных стероидов, единичны. Лишь в одной работе отмечена тенденция к увеличению количества ГКР в ЛПК в фазе обострения БА [50], что находится в соответствии с результатами наших исследований.

Результаты исследования в фазе обострения 2-й группы больных БА, получавших системные стероиды в виде поддерживающей терапии, свидетельствуют о недостаточности как функции надпочечников, так и глюкокортикоидной рецепции. Эти данные согласуются со сведениями Droszcz et al. [17] о влиянии экзогенных ГК

на подавление функционального состояния надпочечников и сведениями других исследователей о снижении количества ГКР в ЛПК у здоровых лиц после однодневного приема большой дозы дексаметазона [45], а также с сообщением о дозозависимом уменьшении количества ГКР в культуре фибробластов кожи человека после инкубации с дексаметазоном [8]. Однако они находятся в противоречии с результатами исследований Junker [25], свидетельствующими о нормальном количестве ГКР в мононуклеарах крови у больных БА, получавших стероидную терапию.

Уменьшение количества ГКР под действием ГК является отражением процесса гормональной регуляции метаболизма собственных рецепторов. В исследованиях Rosewicz et al. [41] на модельных системах лимфоцитов человека и клетках ацинусов поджелудочной железы крыс показан эффект действия дексаметазона на снижение скорости транскрипции гена ГКР, предшествовавшее снижению уровня мРНК ГКР, что раскрывает механизм гормональной ауторегуляции ГКР.

Результаты исследования в фазе клинической ремиссии (табл. 2, рис. 2) указывают на то, что в 1-й группе имела место нормализация всех исследуемых показателей. Во 2-й группе, наряду с нормализацией стимулированного цАМФ, было отмечено еще большее, чем в фазе обострения, достоверное снижение кортизола и ГКР как по отношению к 1-й группе, так и к контролю.

Анализируя взаимосвязь динамики параметров исследуемых систем в различные фазы БА со стероидной терапией (табл. 3), следует обратить внимание на то, что в 1-й группе периоды обострения и клинической ремиссии характеризовались определенной тенденцией изменений адаптивных механизмов, а именно: в период обострения (стресса) десенситизация бета-рецепции ассоциировала с содружественной активацией функции надпочечников и глюкокортикоидной рецепции; в период стабилизации астмы улучшение функционального состояния бета-рецепции сопровождалось нормализацией функционального состояния адаптивных систем. Во 2-й группе адап-

Таблица 4

Корреляционная зависимость между бета-адренергической, глюкокортикоидной рецепциями и функцией надпочечников у больных бронхальной астмой

Исследуемые корреляции	Анализируемые группы больных бронхальной астмой					
	1-я группа			2-я группа		
	Количество исследований	Коэффициент корреляции	Статистическая значимость	Количество исследований	Коэффициент корреляции	Статистическая значимость
Стимулированный цАМФ и кортизол	24	—0,79	<0,001	74	+0,01	>0,5
Стимулированный цАМФ и ГКР	20	—0,74	<0,001	31	—0,04	>0,5
Кортизол и ГКР	40	+0,74	<0,001	37	—0,29	>0,05

UNASYN: Новый способ преодоления бактериальной устойчивости

UNASYN[®], комбинация ингибитора бета-лактамаз
сульбактама и ампициллина, преодолевает
устойчивость возбудителей.
Упрощает выбор антибиотика

UNASYN[®], защищает ампициллин от разрушения
бета-лактамазами.

UNASYN[®], восстанавливает и расширяет
спектр ампициллина, включая анаэробы.

UNASYN[®], уменьшает потребность
комбинированной терапии
при инфекциях смешанной
микрофлорой.

β-лактам

защита
бета-лактамного
кольца

UNASYN[®] BM/BB

сульбактам/ампициллин

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

UNASYN[®] BM/BB

в виде сухого порошка для реконституирования
выпускается во флаконах, содержащих эквиваленты
1,0 г + 2,0 г; 0,5 г + 1,0 г; 0,25 г + 0,5 г, сульбактама и
ампициллина соответственно.

ПОКАЗАНИЯ:

UNASYN[®] BM/BB назначают при инфекциях,
вызванных восприимчивыми к нему микроорганизмами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Противопоказано больным, имеющим в анамнезе
аллергические реакции к какому-либо из пенициллинов.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ:

До начала лечения пенициллином следует провести
тщательное обследование относительно предыдущих
сверхчувствительных реакций на пенициллин,
цефалоспорины и другие аллергены. Безопасность
применения препарата беременными и кормящими
женщинами не установлена.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

Как и в случае применения любых антибиотиков,
необходимо постоянное наблюдение за признаками
чрезмерного разрастания невосприимчивых организмов,
включая грибки. Как и при применении любого
сильнодействующего системного средства, в течение
длительного курса лечения целесообразно
периодически проверять наличие дисфункции какой-либо
системы органов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Может наблюдаться боль в месте инъекции, редко
флебит. Наиболее часто отмеченные реакции:
тошнота, рвота и диарея.

ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ:

UNASYN[®] BM/BB может вводиться внутривенно или
внутримышечно. Дозировка для взрослых находится в
пределах 1,5-12 г в сутки раздельными дозами каждые
6,8 или 12 часов до максимальной суточной дозы
сульбактама 4 г. Дозировка для лечения большинства
инфекций у детей всех возрастов и новорожденных
составляет 150 мг/кг сутки раздельными дозами каждые
6 или 8 часов. Новорожденным в течение первой
недели жизни лекарство обычно вводится через каждые
12 часов. Больным с тяжелыми нарушениями функции
почек, дозы UNASYN[®] BM/BB должны вводиться
реже, в соответствии с обычной практикой применения
ампициллина.

Перед назначением UNASYN[®] BM/BB необходимо
ознакомиться с инструкцией по его применению.



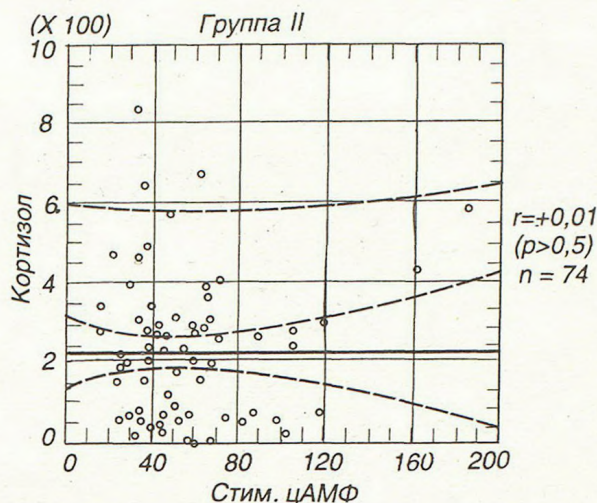
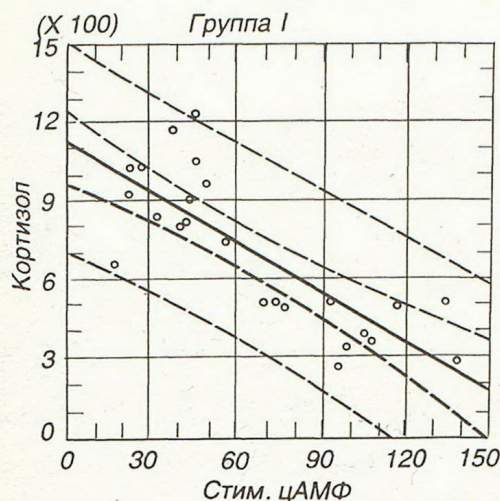


Рис. 3. Корреляция стимулированного цАМФ и кортизола

тивные механизмы не претерпевали в разные фазы БА изменений, характерных для 1-й группы.

Результаты исследований функционального состояния надпочечников и глюкокортикоидной рецепции у больных 2-й группы, а также приведенные литературные данные свидетельствуют о том, что глюкокортикоидная терапия, особенно в значительных дозировках, закономерно ведет к супрессии как кортизола, так и ГКР.

Результаты оценки коррелятивных зависимостей между анализируемыми показателями в обеих исследуемых группах (табл. 4, рис. 3—5) свидетельствуют о том, что в 1-й группе выявляется достоверная обратная корреляционная зависимость между уровнем стимулированного цАМФ, с одной стороны, концентрацией кортизола и количеством ГКР, с другой, а также достоверная прямая корреляция между кортизолом и ГКР. Во 2-й группе не выявлено достоверных коррелятивных связей.

Значения КД были близкими в 1-й и 2-й группах, не изменялись в разные фазы БА и не отличались от контроля (данные не приводятся).

Анализ полученных данных динамики исследуемых показателей у больных 1-й группы в фазах обострения и клинической ремиссии БА, а также результаты корреляционных исследований, свидетельствующие о зависимости степени активации механизмов адаптации от выраженности десенситизации бета-рецепции, позволяют, как это было уже отмечено в нашей предыдущей работе [3], констатировать, что недостаточность бета-рецепции, значительно выраженная в период обострения заболевания, может рассматриваться в качестве эндогенного биохимического маркера и индуктора стресса у больных БА.

Необходимо подчеркнуть, что, как это было отмечено выше, большинству больных 1-й группы, несмотря на значительную активацию в условиях обострения БА глюкокортикоидной функции надпочечников, требовалось назначение стероидной

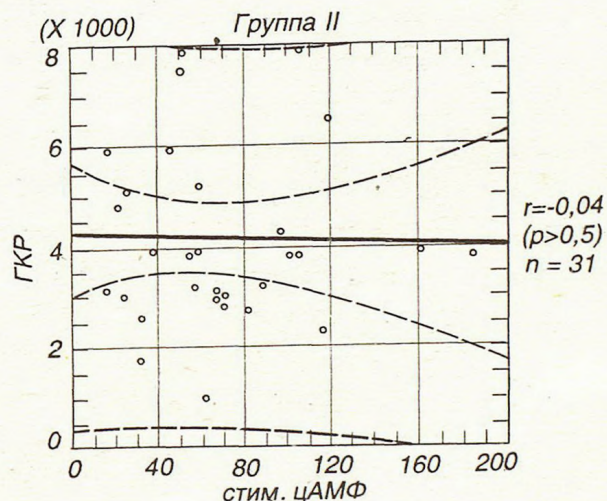
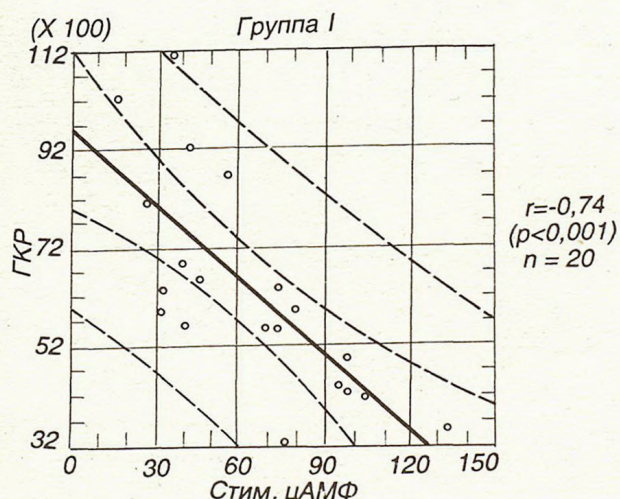


Рис. 4. Корреляция стимулированного цАМФ и ГКР.

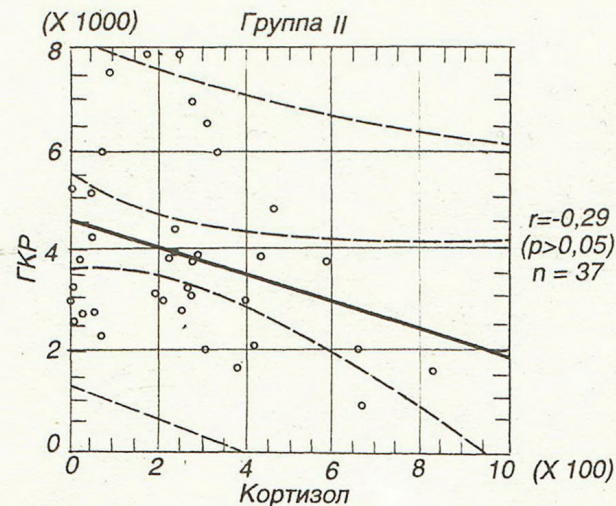
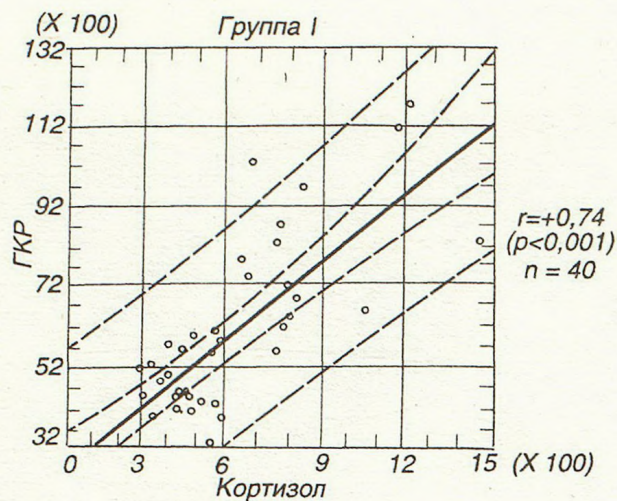


Рис. 5. Корреляция кортизола и ГКР

терапии (короткие курсы системных и/или в/в ГК). Это обстоятельство может являться свидетельством недостаточности активации механизмов адаптации больных БА в условиях обострения заболевания к стрессу, индуцированному частичной блокадой бета-рецепции, для самостоятельного выхода из него без использования ГК.

Выявленное во 2-й группе больных в период обострения астмы отсутствие прироста кортизола и ГКР, а также коррелятивных зависимостей между исследуемыми показателями, свойственных 1-й группе, может являться свидетельством срыва механизмов адаптивной реакции на стресс, что является, вероятно, в большинстве случаев результатом проводимой чаще всего в клинической практике тактики ежедневной стероидной терапии. В фазе обострения больным этой группы требовалось увеличение дозировки системных стероидов до и выше сверхподавляющих величин (свыше 20 мг в пересчете на преднизолон), что еще более усугубляло подавление адаптивных механизмов, но способствовало

улучшению состояния бета-рецепции в периоде клинической ремиссии.

Эффективность воздействия ГК на восстановление бета-адренергической рецепции демонстрируется многочисленными экспериментальными *in vitro* [16, 32] и *in vivo* [14, 31] исследованиями, а также клиническими данными [18, 24, 48] и обусловлена увеличением количества БАР и активности АЦ. Глюкокортикоиды регулируют систему бета-2-адренергический рецептор — АЦ, контролируя скорость транскрипции гена и синтеза мРНК рецептора, повышая чувствительность АЦ к бета-агонистам [15], способствуя стабилизации высокоаффинного состояния БАР [42], что диктует патогенетическую обоснованность использования системных ГК в лечении больных БА с выраженной десенситизацией бета-адренергической рецепции.

Суммируя результаты исследования по 1-й группе больных БА, а именно: 1) сниженный уровень стимулированного цАМФ в фазе обострения и его положительную динамику на фоне стероидной терапии; 2) повышение кортизола и

Таблица 5

Влияние поддерживающих доз системных стероидов на кортизол и ГКР у больных бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Контроль	Больные БА, получавшие дозу стероидов (в пересчете на преднизолон)		
		до 10 мг	10—20 мг	свыше 20 мг
	1	2	3	4
Кортизол, нмоль/л	518,7±56,3 (18) $p_{1-2} > 0,05$	409,9±44,9 (9) $p_{1-3} < 0,01$	223,3±29,8 (15) $p_{2-3} < 0,01$	85,8±31,8 (7) $p_{3-4} < 0,005$
ГКР, колич/кл	4197±125 (6) $p_{1-2} > 0,05$	4110±150 (11) $p_{1-3} < 0,01$	2970±160 (15) $p_{2-3} < 0,001$	2160±280 (7) $p_{3-4} < 0,01$

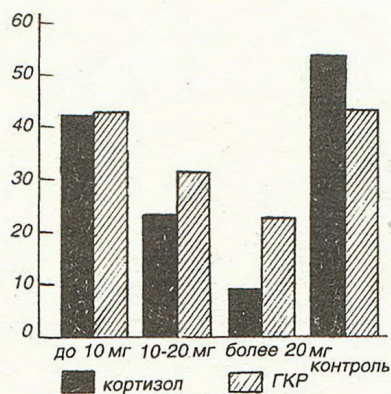


Рис. 6. Влияние поддерживающих дозировок системных стероидов на кортизол и глюкокортикоидные рецепторы у больных бронхиальной астмой

ГКР в фазе обострения и нормализацию в фазе клинической ремиссии; 3) недостаточность активации надпочечников для самостоятельного купирования обострения и диктуемую клиникой потребность в назначении стероидов, правомочно заключить, что причиной потребности больных 1-й группы в стероидной терапии в период обострения, биохимической основой первичной кортикозависимости является значительная степень выраженности десенситизации бета-адренергической рецепции.

Анализ результатов исследования во 2-й группе больных БА, а именно: 1) сниженный уровень стимулированного цАМФ в фазе обострения и его повышение на фоне увеличения дозы системных стероидов; 2) отсутствие прироста кортизола и ГКР в период обострения, аналогичного увеличению этих показателей в 1-й группе; 3) увеличение супрессии кортизола и ГКР в фазе клинической ремиссии, достигнутой на фоне увеличения дозы системных стероидов; приводит к выводу о том, что кортикозависимость больных 2-й группы определяется двумя причинами: степенью десенситизации бета-адренергической рецепции (первичная кортикозависимость) и степенью супрессии надпочечников и глюкокортикоидной рецепции (вторичная кортикозависимость).

Исследование влияния дозировки поддерживающих системных стероидов на формирование вторичной КЗ (табл. 5, рис. 6) свидетельствует о том, что: 1) наблюдается параллелизм в степени выраженности снижения кортизола и ГКР; 2) при дозировках до 10 мг (в пересчете на преднизолон) базальные значения кортизола и ГКР остаются в пределах нормы; 3) дозировки ГК в пределах 10—20 мг являются подавляющими как для кортизола, так и для ГКР; 4) наиболее значительное снижение кортизола и ГКР отмечается при дозах ГК более 20 мг, что дает основание называть эти дозировки сверхподавляющими.

Степень подавления продукции эндогенного кортизола имеет значимость в определении до-

зировки заместительной гормональной терапии. Снижение ГКР должно сопровождаться снижением чувствительности к ГК, то есть развитием стероидной резистентности. В условиях клинической практики наличие резистентности к ГК требует увеличения дозировки гормонов в целях достижения необходимого лечебного эффекта. Наш опыт подтверждает это положение: анализ потребности больных БА 2-й группы в дозах ГК, необходимых для поддержания состояния клинической ремиссии, свидетельствует об их постепенном увеличении. После очередных обострений, купированных назначением, как правило, сверхподавляющих дозировок системных стероидов, последующие поддерживающие дозы ГК часто были выше доз, предшествовавших обострениям.

Увеличение же поддерживающих доз приводит, как показано выше, к еще большей супрессии как кортизола, так и ГКР. Таким образом, индуцируется еще большая КЗ (вторичная) и кортикорезистентность. Причем, КЗ как в силу подавления надпочечников, так и в силу кортикорезистентности. Ибо чем больше кортикорезистентность, тем требуется большая доза ГК, необходимая для достижения терапевтического эффекта.

Выводы

1. Десенситизация бета-адренергической рецепции является характерной чертой больных бронхиальной астмой в фазе обострения.

2. У больных бронхиальной астмой, не получающих стероидной терапии, в фазе обострения заболевания имеет место увеличение концентрации кортизола и количества ГКР, что следует рассматривать как адаптивный ответ на стресс, индуцированный десенситизацией бета-адренергической рецепции.

3. У больных бронхиальной астмой, получающих поддерживающие дозы системных (таблетированных) стероидов, обострение заболевания не сопровождается должной активацией надпочечников и глюкокортикоидной рецепции, что следует рассматривать как подавление адаптивной реакции. Степень подавления этих механизмов адаптации определяется дозировкой гормональной терапии.

4. В патогенезе первичной кортикозависимости у больных бронхиальной астмой ведущая роль принадлежит десенситизации бета-адренергической рецепции. Степень ее выраженности определяет кортикозависимость.

5. У больных бронхиальной астмой, находящихся на поддерживающей гормональной терапии, патогенез кортикозависимости определяется как степенью выраженности недостаточности бета-адренергической рецепции (первичная кортикозависимость), так и степенью недостаточности надпочечников и глюкокортикоидной рецепции (вторичная кортикозависимость).

6. Терапия больных бронхиальной астмой сис-

темными стероидами в подавляющих дозах индуцирует и усугубляет кортикозависимость и кортикорезистентность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трофимов В. И., Вишневецкий Н. Л. О некоторых нарушениях механизмов гормональной регуляции у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.—1989.—№ 5.—С. 89—91.
2. Чучалин А. Г., Шмушкович Б. И., Мавраев Д. Э. Кортикозависимая форма бронхиальной астмы (вопросы клиники, патогенеза и лечения) // Там же.—1984.—№ 3.—С. 142—150.
3. 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.
4. Шартава А. С., Петриченко И. Е., Селезнев Ю. М. и др. Изменения характеристик связываний глюкокортикоидных гормонов в лимфоцитах периферической крови человека при инфаркте миокарда // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра.—1986.—№ 2.—С. 96—100.
5. Agrawal D. K., Townley R. G. Effect of platelet-activating factor on beta-adrenoceptors in human lung // Biochem. Biophys. Res. Commun.—1987.—Vol. 143, N 1.—P. 1—6.
6. Barrès P. J. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma // J. Allergy.—1989.—Vol. 83, N 6.—P. 1013—1026.
7. Beato M., Kalimi M., Beato W., Feigelson P. Interaction of glucocorticoids with rat liver nuclei: effect of adrenalectomy and cortisol administration // Endocrinology.—1974.—Vol. 94, N 2.—P. 377—387.
8. Berkovitz G. D., Carter K. M., Migeon C. A., Brown T. R. Down-regulation of the glucocorticoid receptor by dexamethasone in cultured human skin fibroblasts: implications for the regulation of aromatase activity // J. Clin. Endocrinol. Metab.—1988.—Vol. 66, N 5.—P. 1029—1036.
9. Beusenbergh F. D., Adolfs M. J. P., van Schaik-van Groningen J. M. E., Hoogsteden H. C., Bonta I. L. Regulation of cyclic AMP levels in alveolar macrophages of guinea pigs and man by prostanoids and β -adrenergic agents // Agents Actions.—1989.—Vol. 26, N 1—2.—P. 105—107.
10. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood // Scand. J. Clin. Lab. Invest.—1968.—Vol. 21, Suppl. 97.—P. 77—89.
11. Brooks S. M., Werk E. E., Ackerman S. J. et al. Adverse effects of phenobarbital on corticosteroid metabolism in patients with bronchial asthma // N. Engl. J. Med.—1972.—Vol. 286.—P. 1125—1128.
12. Brooks S. M., McGowan K., Bernstein I. L. et al. Relationship between numbers of beta-adrenergic receptors in lymphocytes and disease severity in asthma // J. Allergy.—1979.—Vol. 83, N 6.—P. 401—406.
13. Carryer H. M., Koelsche G. A., Prickman L. E., Maytum Ch. K., Lake C. F., Williams H. L. The effect of cortisone on bronchial asthma and hay fever occurring in subjects sensitive to ragweed pollen // Ibid.—1950.—Vol. 21, N 4.—P. 282—287.
14. Cheng J. B., Goldfien A., Ballard P. L., Roberts J. M. Glucocorticoids increase pulmonary β -adrenergic receptors in fetal rabbit // Endocrinology.—1980.—Vol. 107, N 5.—P. 1646—1648.
15. Collins S., Caron M. G., Lefkowitz R. J. β -2-adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids // J. Biol. Chem.—1988.—Vol. 263, N 19.—P. 9067—9070.
16. Cotechia S., De Blasi A. Glucocorticoids increase adrenoceptors on human intact lymphocytes in vitro // Life Sci.—1984.—Vol. 35, N 23.—P. 2369—2364.
17. Drosz W., Lech B., Malunowicz E., Piotrowska B. Factors influencing adrenocortical suppression during long-term triamcinolone acetonide therapy in asthma // Ann. Allergy.—1980.—Vol. 44, N 3.—P. 174—176.
18. Fanta S. H., Rossing T. H., McFadden E. R. Glucocorticoids in acute asthma. A critical controlled trial // Am. J. Med.—1983.—Vol. 74.—P. 845—851.
19. Follenius M., Brandenberger G. Evidence of a delayed feedback effect on the mid-day plasma cortisol peak in man // Horm. Metab. Res.—1980.—Vol. 12, N 11.—P. 638—639.
20. Fujisawa M., Okabe T., Murakami T., Takaku F. Corticosteroid receptor in type II pneumocytes of the rat // Life Sci.—1986.—Vol. 38, N 5.—P. 413—416.
21. Goehl T. J., Sundaresan G. M., Hunt J. P., Prasad V. K., Toothaker R. D., Welling P. G. Suppression of endogenous hydrocortisone with dexamethasone // J. Pharm. Sci.—1980.—Vol. 69, N 12.—P. 1409—1410.
22. Goldie R. G., Spina D., Hehry P. J., Lulich K. M., Paterson J. W. In vitro responsiveness of human asthmatic bronchus to carbachol, histamine, η -adrenoceptor agonists and theophylline // Br. J. Clin. Pharmacol.—1986.—Vol. 22, N 6.—P. 669—676.
23. Grandordy B. M., Rhoden K., Barnes P. J. Effects of protein kinase C activation on adrenoceptors in airway smooth muscle // Am. Rev. Respir. Dis.—1987.—Vol. 135, N 4.—P. 272A.
24. Gupta S. K., Mitra K. Steroids in bronchial asthma // J. Indian Med. Assoc.—1988.—Vol. 86, N 1.—P. 1—2; 11.
25. Junker K. Glucocorticoid receptors of lymphoid cells // Dan. Med. Bull.—1986.—Vol. 33, N 1.—P. 12—23.
26. Kontula K., Pelkonen R., Andersson L., Sivula A. Glucocorticoid receptors in adrenocortical disorders // J. Clin. Endocrinol. Metab.—1980.—Vol. 51, N 3.—P. 654—657.
27. van Koppen C. J., Rodrigues de Miranda J., Beld A. J., van Herwaarden C. A., Lammers J.-W. J., van Ginneken C. M. Beta adrenoceptor binding and induced relaxation in airway smooth muscle from patients with chronic airflow obstruction // Thorax.—1989.—Vol. 44, N 1.—P. 28—35.
28. Lippman M., Barr R. Glucocorticoid receptors in purified subpopulations of human peripheral blood lymphocytes // J. Immunol.—1977.—Vol. 118, N 6.—P. 1977—1981.
29. Lipsett M. B. Factors influencing the rate of metabolism of steroid hormones in man // Ann. N. Y. Acad. Sci.—1971.—Vol. 179, N 6.—P. 442—449.
30. Loesberg C., Stelt M., Hooyman G. J., Hensen E. J., Nijkamp F. P. β -adrenergic binding sites and membrane fluidity of guinea pig lymphocytes // Agents Actions.—1989.—Vol. 26, N 1—2.—P. 55—56.
31. Mano K., Akbarzaden A., Townley R. G. Effect of hydrocortisone on beta-adrenergic receptors in lung membranes // Life Sci.—1979.—Vol. 25, N 22.—P. 1925—1930.
32. Marone G., Lichtenstein L. M., Plaut M. Hydrocortisone and human lymphocytes: increases in cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate and potentiation of adenylate cyclase-activating agents // J. Pharmacol. Exp. Ther.—1980.—Vol. 215, N 2.—P. 469—478.
33. Marone G., Columbo M., Triggiani M., Vigorita S., Formisano S. Forskolin inhibits the release of histamine from human basophils and mast cells // Agents Actions.—1986.—Vol. 18, N 1—2.—P. 96—99.
34. Murakami T., Brandon D. D., Loriaux D. L., Lipsett M. B. Effect of cortisol, T3 and T4 on the glucocorticoid receptor concentration in leukocytes // J. Steroid Biochem.—1980.—Vol. 13, N 9.—P. 1125—1127.
35. Peachell P. T., MacGlashan D. W., Lichtenstein L. M., Schleimer R. P. Regulation of human basophil and lung mast cell function by cyclic adenosine monophosphate // J. Immunol.—1988.—Vol. 140, N 2.—P. 571—579.
36. Powell L. W., Axelsen E. Corticosteroids in liver disease: studies on the biological conversion of prednisone to prednisolone and plasma protein binding // Gut.—1972.—Vol. 13, N 9.—P. 690—696.
37. Raaijmakers J. A. M., Beneker C., van Geffen E. C. G., Meesters T. M. H., Pover P. Inflammatory mediators and β -adrenoceptors function // Agents Actions.—1989.—Vol. 26, N 1—2.—P. 45—46.
38. Rohdewald P., Mollman H. W., Hochhaus G. Affinities

- of glucocorticoids receptors in the human lung // *Ibid.*— 1985.— Vol. 17, N 3—4.— P. 290—291.
39. *Rose J. Q., Nickelsen J. A.* Prednisolone disposition in steroid dependent asthmatics // *J. Allergy.*— 1980.— Vol. 66, N 5.— P. 366—373.
 40. *Rosenthal H. E.* A graphia method for the determination and presentation of binding parameters in complex system // *Anal. Biochem.*— 1967.— Vol. 26.— P. 525—532.
 41. *Rosewicz S., McDonald A., Maddux B. A., Goldfine I. D., Milsfeld R. L., Logsdon C. D.* Mechanism of glucocorticoid receptor down-regulation by glucocorticoids // *J. Biol. Chem.*— 1988.— Vol. 263, N 6.— P. 2581—2584.
 42. *Samuelson W. M., Davies A. O.* Hydrocortisone — induced reversal of beta-adrenergic receptor uncoupling // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1984.— Vol. 130, N 6.— P. 1023—1026.
 43. *Sano Y., Watt G., Townley R. G.* Decreased mononuclear cell beta-adrenergic receptors in bronchial asthma: parallel studies of lymphocyte and granulocyte desensitization // *J. Allergy.*— 1983.— Vol. 72, N 5.— Pt 1.— P. 495—503.
 44. *Scatchard G.* The attractions of proteins for small molecules and ions // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1949.— Vol. 51.— P. 660—672.
 45. *Shipman G. F., Bloomfield C. D., Gajl-Peczalska K. J., Munck A. U., Smith K. A.* Glucocorticoids and lymphocytes. III. Effects of glucocorticoid administration on lymphocyte glucocorticoid receptors // *Blood.*— 1983.— Vol. 61, N 6.— P. 1086—1090.
 46. *Schlechte J. A., Ginsberg B. H., Sherman B. M.* Regulation of the glucocorticoid receptor in human lymphocytes // *J. Steroid. Biochem.*— 1982.— Vol. 16, N 4.— P. 69—74.
 47. *Schlechte J. A., Sherman B. M.* Decreased glucocorticoid receptor binding in adrenal insufficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1982.— Vol. 54, N 1.— P. 145—149.
 48. *Svedmyr N.* Action of corticosteroids on beta-adrenergic receptors — clinical aspects // *Corticosteroids: Their biologic mechanisms and application to the treatment of asthma* // Eds. T. Clark, M. Kaliner.— London: Royal Soc. Med. Serv. Ltd., 1989.— P. 20—26.
 49. *Szentivanyi A.* The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma // *J. Allergy.*— 1988.— Vol. 42, N 4.— P. 203—232.
 50. *Tsai B. S., Watt G., Koesnadi K., Townley R. G.* Lymphocyte glucocorticoids receptors in asthmatic and control subjects // *Clin. Allergy.*— 1984.— Vol. 14.— P. 363—371.
 51. *Wadia G., Arora N. V., Hyde J. S.* Adrenal atrophy in a steroid-dependent adolescent with asthma // *Ann. Allergy.*— 1980.— Vol. 45, N 2.— P. 90—94.

Поступила 23.11.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-036.12-06 + [616.127-005.4 + 616.12-008.318]-07 + 616.125.2-085.84

О. А. Козырев, А. И. Борохов

РОЛЬ ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ В ВЫЯВЛЕНИИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АРИТМИЙ И СКРЫТОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХНЗЛ С УЧЕТОМ ВЛИЯНИЯ НИКАРДИПИНА И САЛЬБУТАМОЛА

Кафедра госпитальной терапии Смоленского медицинского института

THE ROLE OF TRANSOESOPHAGEAL ATRIAL PACING IN THE DIAGNOSIS OF POTENTIAL ARRHYTHMIAS AND SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES (COPD) AND EFFECTS OF NICARDIPIN AND SALBUTAMOL

O. A. Kozyrev, A. I. Borokhov

summary

At 97 patients with COPD (chronic bronchitis and bronchial asthma) the transoesophageal atrial pacing was made with determining the electrophysiological index, and the influence of nicardipin and salbutamol was investigated. It was found, that in 40 % of investigated patients silent myocardial ischemia was revealed, and in 31 % of ones some impairments of the cardiac rhythm were provoked with including ventricular and supraventricular extrasystolia, paroxysmal supra ventricular tachicardia, atrium fibrillation, and the WPW syndrome. In 53 % of cases arrhythmias appeared with myocardial ischemia simultaneously. Nicardipin promoted the conduction delay through the atrio-ventricular node and prevented silent myocardial ischemia and had the antiarrhythmic effect. On the contrary, after salbutamol administration the conductance speed of impulses increased, the frequency of silent myocardial ischemia appearance and rhythm impairments increased. The obtained results allow to recommend the transoesophageal pacing of left atrium in patients with COPD for the diagnosis of silent myocardial ischemia and arrhythmias for following correction of treatment.

резюме

У 97 больных ХОЗЛ (хронический бронхит и бронхиальная астма) проведена чреспищеводная электростимуляция левого предсердия с определением электрофизиологических показателей, а также исследовано влияние никардипина и сальбутамола. Оказалось, что у 40 % обследованных больных выявляется безболевая ишемия миокарда, а у 31 % спровоциро-