

- Protection tests on bronchial challenge with disodium cromoglycate and thiazinamium // *J. Allergy*.— 1970.— Vol. 46.— P. 1—11.
3. *Boner A. L., Niero E., Grigolini G., Valletta E. A., Biancotto R., Gaburro D.* Inhibition of exercise-induced asthma by three forms of sodium cromoglycate // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1985.— Vol. 66.— P. 21—24.
 4. *Boulet L. P., Turcotte H., Tenmina S.* Comparative efficacy of salbutamol, ipratropium and cromoglycate in the prevention of bronchospasm induced by exercise and hyperosmolar challenges // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol. 83, N 5.— P. 882—887.
 5. *Bundgaard A.* Exercise-induced asthma // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1986.— Suppl. 143.— P. 51—56.
 6. *Bundgaard A., Schmidt A.* Pretreatment of exercise induced asthma by disodium cromoglycate and fenoterol // *Ibid.*— 1983.— Suppl. 128.— P. 521—525.
 7. *Cox J. S. G., Altounyan R. E. C.* Natural and modes of action of disodium cromoglycate // *Respiration*.— 1970.— Vol. 27.— P. 292—309.
 8. *Cox J. S. G.* Disodium cromoglycate (EPL 670). A Specific inhibition of reaginic antibody-antigen mechanisms // *Nature*.— 1967.— Vol. 216.— P. 1329—1338.
 9. *Clarke P. S., Ratowsky D. A.* Effect of fenoterol hydrobromide and sodium cromoglycate individually and in combination on postexercise asthma // *Ann. Allergy*.— 1990.— Vol. 64, N 2.— Pt 2.— P. 187—190.
 10. *Cummings N. P., Strunk R. C.* Additive effect of disodium cromoglycate (DS) and an aerosolised β -agonist drug on exercise induced bronchospasm (EIB) // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1980.— Vol. 65.— P. 183.
 11. *Debelic M., Hertel G., Konig J.* Double-blind crossover study comparing sodium cromoglycate, reproterol, reproterol plus sodium cromoglycate and placebo in exercise-induced asthma // *Ann. Allergy*.— 1988.— Vol. 61, N 1.— P. 25—29.
 12. *Debelic M., Stechert R.* Anstrengungsasthma-Protektion mit Dinatriumcromoglycat alleine und in Kombination mit Fenoterol // *Monatschr. Kinderheilk.*— 1988.— Bd 136.— S. 448—452.
 13. *Fuegner A.* Inhibition of beta-adrenergic stimulants in vivo // *Int. Arch. Allergy*.— 1977.— Vol. 54.— P. 78—87.
 14. *Jones R. M., Horn C. R., Lee D. V., Brennan S. R.* Bronchodilator effects of disodium-cromoglycate in exercise-induced bronchoconstriction // *Br. J. Dis. Chest*.— 1983.— Vol. 77.— P. 362—369.
 15. *Lavin M., Rachelefsky G. S., Kaplan D. S.* An action of disodium cromoglycate: inhibition of cyclic-3',5'-APM-phosphodiesterase // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1976.— Vol. 57.— P. 80—88.
 16. *Morr H.* Immunological release of histamine from human lung: 1. studies on the beta-2-sympathomimetics stimulator fenoterol // *Respiration*.— 1979.— Vol. 38.— P. 163—167.
 17. *O'Donnell S. R., Wanstall J. R.* Evidence that the efficacy (intrinsic activity) of fenoterol is higher than that of salbutamol on beta-adrenoceptors in guinea-pig trachea // *Eur. J. Pharmacol.*— 1978.— Vol. 47.— P. 333—340.
 18. *O'Donnell S. R.* A selective beta-adrenoceptor stimulant (Th 1165a) related to orciprenaline // *Ibid.*— 1970.— Vol. 12.— P. 34—43.
 19. *Perys J., Hargreave F. E., Chan M., Mc Carthy D. S.* Inhibitory effect of disodium cromoglycate on allergen-inhalation tests // *Lancet*.— 1988.— Vol. 1.— P. 134—137.
 20. *Powles A. C. P.* The Bronchodilator effect of fenoterol (berotec) // *N. Z. Med. J.*— 1975, N 81. P. 249—251.
 21. *Rohr A. S., Siegel S. C., Katz R. M., Rachelefsky G. S., Spector S. L., Lanier R.* A comparison of inhaled albuterol and cromolyn in the prophylaxis of exercise-induced bronchospasm // *Ann. Allergy*.— 1987.— Vol. 59, N 2.— P. 107—109.
 22. *Russo G. H., Bellia C. A., Bodas A. W.* Exercise-induced asthma (EIA); its prevention with the combined use of ipratropium bromide and fenoterol // *Respiration*.— 1986.— Vol. 50, Suppl. 2.— P. 258—261.
 23. *Salome C. M., Schoeffel R. E., Yan K., Woolcock A. J.* Effect of aerosol fenoterol on the severity of bronchial hyperreactivity in patients with asthma // *Thorax*.— 1983.— Vol. 38.— P. 854—858.
 24. *Schmidt A., Bundgaard A.* Exercise-induced asthma after inhalation of aerosols with different osmolarities // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1986.— Suppl. 143.— P. 57—61.
 25. *Schultze-Werninghaus G., Gonsior E.* New aspects of beta-adrenergic therapy (fenoterol) in allergic respiratory disease // *Europäische Akademie für Allergologie und klinische Immunologie: Kongress, 11.*— Wien, 1980.— S. 291.
 26. *Selcow J. E., Mendelson L., Rosen J. P.* A comparison of cromolyn and bronchodilators in patients with mild to moderately severe asthma in an office practice // *Ann. Allergy*.— 1983.— Vol. 50.— P. 13—18.
 27. *Svenonius E., Arborelins M. Jr., Wiberg R., Erberg P.* Prevention of exercise-induced asthma by drugs inhaled from metered aerosols // *Allergy*.— 1988.— Vol. 43, N 4.— P. 252—257.
 28. *Tan W. C., Lim T. K.* Double-blind comparison of the protective effects of sodium cromoglycate and ketotifen on exercise-induced asthma in adults // *Ibid.*— 1987.— Vol. 42, N 4.— P. 315—317.

Поступила 05.05.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК [616.233+616.248]-085

К. А. Масуев, Е. А. Сиротин, Е. А. Лимаренко, А. Г. Чучалин
**КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ БРОНХОВ
С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА ЛИПИН**

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

CORRECTION OF BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS BY MEANS OF LIPIN

K. A. Masuev, E. A. Sirotnin, E. A. Limarenko, A. G. Chuchalin

Summary

The goal of the study was the evaluation of possibility to correct bronchial hyperresponsiveness (BHR) using lyposomal drug LYPIN (L). To examine bronchial response the challenge test with methacholine (M) was performed in acute study and

after short-term treatment. Special attention was paid to influence of L on bronchial sensitivity to M and intensity of bronchoconstriction.

According to obtained data the inhalation of L significantly decreased the bronchial response to M. $PD_{20}FEF_1$ increased by 134 %. $PD_{100}R_{tot}$ — by 60 %, $PD_{45}MEF_{50}$ — by 121 %. The velocity of bronchoconstriction increment was lowered by 40 %. The degree of sensitivity to M remained unchanged.

The authors suggest that BHR can be corrected by L inhalations.

Резюме

Целью исследования являлось изучение возможности коррекции синдрома гиперреактивности (ГР) бронхов с помощью липосомального препарата липин (Л). В особую задачу входило выявление преимущественного влияния липина на различные составляющие бронхоконстрикторного ответа: чувствительность к медиатору и интенсивность последующей реакции.

ГР диагностировалась по результатам провокационного теста с метахолином (М). Действие Л оценивалось после однократной ингаляции и на фоне курсового применения. Применение Л существенно снизило интенсивность бронхоконстрикторного ответа за счет снижения реактивности бронхиального дерева. При этом чувствительность к М практически не изменилась.

В определении бронхиальной астмы (БА) одним из основных критериев болезни, наряду с признаками экспираторного удушья, является гиперреактивность бронхиального дерева (ГР) [6, 13]. Под термином ГР понимается повышенная реакция бронхиального дерева на дозу медиатора, не вызывающую реакции у здоровых лиц.

Причины развития ГР до сих пор не ясны, несмотря на огромное число публикаций в литературе [1, 8, 9]. Признается наследственный характер ГР у ряда больных, сочетающийся с повышенной продукцией IgE. В то же время при гельминтозах, несмотря на значительное повышение уровня IgE, ГР не наблюдается [10]. Из факторов окружающей среды, вызывающих ГР бронхов, на первое место заслуженно ставятся острые респираторные вирусные инфекции (особенно респираторно-синцитиальная вирусная инфекция) [5]. Далее по влиянию на развитие ГР стоят продукты экологического нарушения окружения человека — двуокись серы, озон. ГР бронхиального дерева вызывают и некоторые продукты профессиональной деятельности человека (урсол, толуол и др.) [6].

Различны и механизмы, лежащие в основе ГР. Большое значение придается повреждению эпителия дыхательных путей и сурфактантной системы легких вирусами, различными бактериальными агентами, химическими веществами. Кроме такого механизма, в развитии ГР участвуют также повышенная чувствительность рефлекторного пути возбуждения парасимпатической нервной системы, высвобождение метаболитов арахидоновой кислоты и др. [11, 14].

Наиболее распространенными пробами для выявления ГР бронхов являются ингаляционные провокационные тесты. Предпочтителен в этом плане, по сравнению с другими пробами, ингаляционный провокационный тест с метахолином.

Не широк выбор препаратов, способных достоверно снижать ГР бронхиального дерева. К ним

относятся глюкокортикостероиды (вводимые перорально и ингаляционно), хромогликат натрия, кетотифен. Влияние теофиллина и β_2 -агонистов на реактивность дыхательных путей некоторыми авторами оспаривается [2, 9].

Дальнейшее изучение вопросов патогенеза БА позволяет предложить к применению лекарственных препараты, основанные на принципиально новых механизмах действия.

Одним из перспективных методов коррекции может явиться применение липосом, как самостоятельно, так и в качестве носителей лекарственных веществ.

Липосомы представляют собой маленькие сферические везикулы, получаемые чаще всего озвучиванием липидов (в частности фосфолипидов) в водной среде [4]. Открытые 25 лет назад липосомы из объекта теоретических исследований переходят в область практического применения. Основным интересом к липосомам связан с их способностью взаимодействовать с клеточными мембранами и изменять вследствие этого их физико-химические свойства. Считается доказанным, что активность мембранных АТФ-аз и циклаз (в том числе и ключевого мембранного фермента аденилатциклазы) критически зависит от липидного окружения [3]. Качественные и количественные изменения фосфолипидного окружения мембранных и рецепторных систем с помощью липосом могут быть использованы для модулирования их функциональной активности.

Важным свойством липосом является способность изменять функциональное состояние сурфактантной системы легких. Роль сурфактанта в развитии ГР до конца не ясна, но многочисленные литературные данные указывают на снижение продукции сурфактанта при обструктивных заболеваниях легких [12]. 80 % липидного состава сурфактанта составляет фосфатидилхолин. Поскольку сурфактант является основным структурным компонентом, поддерживающим физиологию

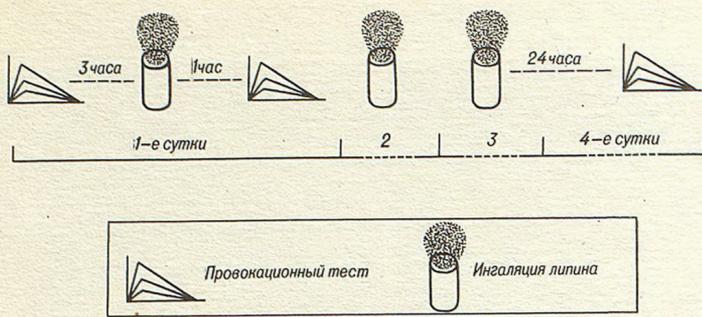


Рис. 1. Схема исследования влияния липосомального препарата липин на реактивность дыхательных путей.

ческий тонус терминальных бронхов и альвеол, заместительная терапия сурфактанта фосфолипидными липосомами может повлиять и на состояние ГР.

Все изложенное послужило обоснованием к применению липосомального препарата липин, изготовляемого из яичного фосфатидилхолина. Препарат разработан в Институте биохимии им. А. В. Палладина АН Украины В. П. Стефановым и выпускается Харьковским НИИ химфармпрепаратов.

Целью настоящего исследования являлось изучение возможности коррекции синдрома ГР бронхов с помощью липина. В особую задачу входило выявление преимущественного влияния липина на различные составляющие бронхоконстрикторного ответа: чувствительность к медиатору и интенсивность последующей реакции.

В группу обследуемых вошло 12 юношей призывного возраста (16—18 лет, средний возраст 17 лет) с диагнозом БА в стадии стойкой ремиссии. Длительность заболевания от 8 месяцев до 12 лет. Атопическая форма БА диагностирована у 8 человек, инфекционно-зависимая — у 4. Уровень общего IgE колебался от 14 до 344 КЕ/л (норма до 140 КЕ/л). Аллергических реакций и других осложнений при ингаляции препарата не зарегистрировано ни в одном случае.

Синдром ГР диагностировался по результатам провокационного теста с метахолином. После спонтанного восстановления бронхиальной про-

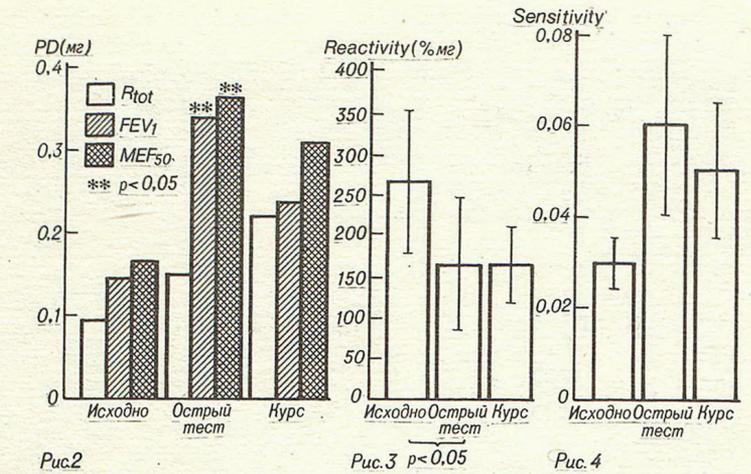


Рис. 2. Динамика провокационной дозы под действием липина.

Рис. 3. Динамика реактивности под действием липина.

Рис. 4. Динамика чувствительности под действием липина.

димости (в среднем через 3 часа после завершения провокационного теста) пациенту проводился сеанс ингаляционной терапии липином (в количестве 10 мг/кг массы в форме мелкодисперсного аэрозоля) с помощью ультразвукового переносного ингалятора «Дисоник». Через час после лечебной процедуры проводилась повторная провокация метахолином. Последующие двое суток пациенты получали аналогичные сеансы ингаляционной терапии липином. Эффект от курсового применения липина оценивался на четвертые сутки от начала исследования и не менее чем через 24 часа после последней ингаляции (рис. 1).

Исследование проводилось с использованием комплекса MasterLab фирмы «Erich Jaeger» (ФРГ), оснащенного автоматической системой для проведения провокационных тестов с прерывистой подачей аэрозоля на вдохе. Использовалось стандартное время распыления 0,6 сек. Средняя производительность распылителя составляла 0,0082 мг/сек. Первичная провокация проводилась по индивидуальной для каждого пациента схеме, которой придерживались при повторных

Таблица

Результаты первичного провокационного тестирования

Параметр	Среднее значение по группе	Стандартная ошибка
PD ₂₀ FEV ₁	0,145 (мг)	0,038
PD ₁₀₀ R _{tot}	0,093 (мг)	0,034
PD ₄₅ MEF ₅₀	0,164 (мг)	0,048
Sensitivity*	0,031 (мг)	0,006
Reactivity*	264 (%/мг)	85,8

Примечание. Звездочка — оценка этих параметров проводилась только по FEV₁.

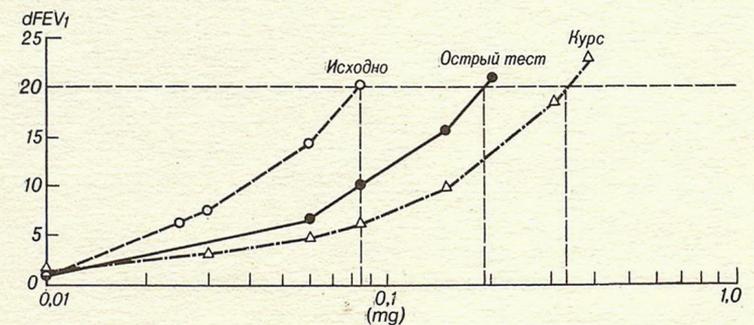


Рис. 5. Динамика кривой «доза — эффект» пациента П. на фоне применения липина.

тестированиях. Минимальная используемая концентрация метахолина 0,1 %, максимальная 1 %.

Бронхоконстрикторный эффект метахолина одновременно оценивался по трем показателям:

— объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1 , л),

— максимальный поток при форсированном выдохе на уровне 50 % форсированной жизненной емкости легких (MEF_{50} , л/сек),

— общее сопротивление дыхательных путей (R_{tot} кПа/л/сек).

Обработка результатов провокационных тестов проводилась с помощью специально разработанной компьютерной программы ProTest (НИИ пульмонологии МЗ РФ, разработчик Е. А. Лимаренко). Программа выстраивает кривую «доза — эффект» бронхоконстрикторной реакции по любому мониторируемому показателю, рассчитывает провокационную дозу (PD) медиатора, вызвавшую достоверное изменение этого показателя. Кроме этих традиционных функций, программа позволяет количественно оценить чувствительность (Sensitivity) бронхиального дерева к медиатору и интенсивность (Reactivity) последующей бронхоконстрикторной реакции.

Чувствительность оценивалась как доза медиатора, выводящая мониторируемый показатель за пределы его естественной воспроизводимости. Реактивность оценивалась по средней скорости прироста бронхоконстрикторного эффекта в интервале доз от порога чувствительности до провокационной.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного пакета StatGraph корпорации «Statistical Graphics» (США). При сравнении средних групповых значений использовались критерии знаков и непараметрический Уилкоксона для равных выборок и Манна—Уитни для неравных выборок.

Результаты первичного провокационного тестирования исследуемой группы пациентов представлены в таблице.

Через час после ингаляции липина наблюдалось значительное снижение бронхоконстрикторного ответа на повторную провокацию метахолином (рис. 2). У всех пациентов отмечалось увеличение провокационной дозы по всем трем мониторируемым показателям. Средний прирост $PD_{20}FEV_1$ составил 134 %. $PD_{100}R_{\text{tot}}$ — 60 %, $PD_{45}MEF_{50}$ — 121 %. Выявленная тенденция не имела статистически значимого подтверждения только для показателя R_{tot} вследствие его высокой внутригрупповой вариабельности.

Статистически достоверно снизилась реактивность бронхиального дерева. Средняя скорость прироста эффекта в интервале доз от порога чувствительности до провокационной уменьшилась на 40 % (рис. 3). Тенденция изменения чувствительности не имела статистической значимости (рис. 4).

Все описанные для острого теста закономерности сохранились и после курса ингаляционной терапии липином, однако эффект был менее выражен и статистически не достоверен.

Рис. 5 иллюстрирует типичное изменение кривой «доза—эффект» при однократном и курсовом применении липина.

Таким образом, применение липосомального препарата липин заметно снижает проявление ГР дыхательных путей, особенно значительно в остром тесте. Существенно, что чувствительность бронхов к метахолину практически не изменилась. В данном исследовании также не выявилась зависимость результата исследования от уровня общего IgE и длительности заболевания.

Проведенное исследование подтверждает участие системы сурфактанта в развитии ГР дыхательных путей. Заместительная терапия сурфактанта фосфолипидными липосомами оказывает существенное протективное действие в отношении метахолина. Ранее проведенные исследования [7] показали, что инкубация лимфоцитов больных БА в фазе обострения с липосомами повышает чувствительность аденилатциклазной системы этих клеток к симпатомиметикам. Поэтому можно также предположить, что изменение условий функционирования мембрано-рецепторных систем клеток в результате взаимодействия липосом с клеточными плазматическими мембранами играет определенную роль в снижении ГР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бирман Ц. В., Шапиро Г. Г. Клинические проявления гиперреактивности бронхов у детей // Сандоз Ревю.— 1991.— № 2.— С. 12—19.
2. Вильянен А. А. Лечение бронхиальной астмы с особым вниманием на применение стероидных препаратов // Лечение различных видов астмы.— М., 1988.— С. 3—39.
3. Исаев Э. И. Функциональная роль липидов мембран в механизмах реализации эффектов гормонов: Автореф. дис. ... д-ра мед наук.— Ташкент, 1985.
4. Несьтова Н. Ю., Палева Н. С., Ильина Е. В. и др. Тенденции в развитии исследований в области липосом (обзор патентной литературы) // Вестн. АМН СССР.— 1990.— № 6.— С. 8—19.
5. Солдатов Д. Г. Клинико-патогенетические особенности течения бронхиальной астмы на фоне респираторной вирусной инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1991.
6. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма.— М.: Медицина, 1985.
7. Шмушкович Б. И., Масуев К. А., Гомогоров И. В. Влияние липина на обмен циклических нуклеотидов в лимфоцитах больных бронхиальной астмой // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й.— Челябинск, 1991.— С. 63.
8. Barnes P. J. New concepts in the pathogenesis of bronchial Hyperresponsiveness and asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol. 83.— P. 1013—1026.
9. Barnes P. J. Effect of corticosteroids on airway hyperresponsiveness // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol. 141, N 2.— P. 70—76.
10. Doht M., Okudaira H., Sugiyma H. et al. Bronchial responsiveness to mite allergen in atopic dermatitis without asthma // Int. Arch. Allergy.— 1990.— Vol. 92, N 2.— P. 138—142.

11. Fuller R. W., Dixon C. M. S., Dollery C. T., Barnes P. J. Prostaglandin D2 potentiates airway responses to histamine and methacholine // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1986.— Vol. 133.— P. 252—254.
12. Göran E. Asthma, a condition of surfactant deficiency // *Surfactant and Respiratory Tract.*— Amsterdam, 1989.— P. 273—281.
13. Hargreave F. E., Ryan G., Thompson N. C. et al. Bronchial

responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol. 83.— P. 1013—1026.

14. Nadel J. A., Barnes P. L., Holtzman M. J. Autonomic factors in the hyperreactivity of airway smooth muscle // *Handbook of Physiology. Vol. 3: The Respiratory System* / Ed. A. P. Fishman.— Washington, 1986.— P. 693—702.

Поступила 05.09.92

Лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.248-092

И. С. Гуцин, Р. С. Фассахов

ПОЗДНЯЯ РЕАКЦИЯ БРОНХОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Институт иммунологии МЗ РФ, Казанский ГИДУВ

Причинами недостаточной эффективности фармакотерапии при бронхиальной астме являются сложность и до настоящего времени недостаточная изученность механизмов, вовлекаемых в формирование бронхообструктивного синдрома. Это относится и к атопической бронхиальной астме, IgE-опосредованные механизмы активации клеток-мишеней и весь спектр высвобождаемых тучными клетками медиаторов при которой подробно изучаются.

При исследовании реакции шокового органа на экспозицию аллергена у атопических больных было показано, что, наряду с классической немедленной реакцией (НР), проявляющейся через 15—20 мин, развивается и так называемая поздняя реакция (ПР), проявляющаяся через 3—4 часа и достигающая максимума через 6—12 часов.

Детальный анализ клиники и исследование механизмов этой реакции позволили определить ее как «отсроченный» (поздний) по времени

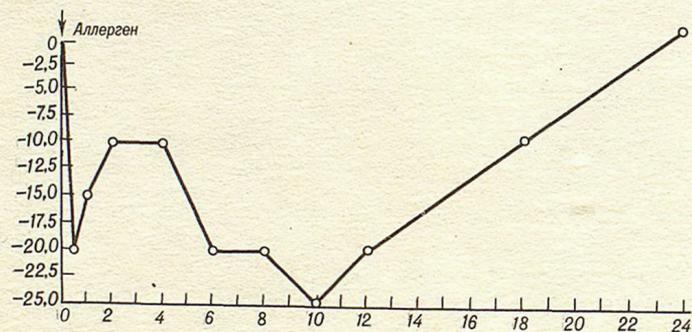
IgE-опосредованный ответ, характеризующийся воспалительно-клеточным инфильтратом, который проявляется в легких (обструкция воздухоносных путей), коже (отек и эритема), носу (блокада, заложенность) и конъюнктиве (отек) атопических больных через 3—12 часов после контакта с виновным аллергеном [21].

Развиваясь после провокационного ингаляционного теста примерно у 50 % больных атопической астмой, поздняя бронхоспастическая реакция сочетается с немедленной примерно у 40 % — в таком случае говорят о «двойном ответе» (рисунок), и значительно реже — у 15—25 % — возникает изолированно [36].

Механизмы НР изучены достаточно подробно, патогенез же ПР до конца не ясен, а клиническая значимость явно недооценивается.

Клинически чрезвычайно важным является то, что ПР бронхов сочетается с усилением неспецифической гиперреактивности бронхов, которое сохраняется после однократной ингаляции аллергена в течение нескольких дней, а иногда и недель [9]. Естественно, что был поставлен вопрос о том, насколько этот феномен и выраженность самой ПР связаны со степенью сенсибилизации к определенному аллергену, оцениваемой по уровню IgE-антител и кожной чувствительности.

На этот счет существуют явно противоречивые данные. В то время как в одних работах установлена прямая связь между этими показателями [10, 31, 42], в других работах эта связь отвергается [30]. Заслуживает внимания точка зрения, что ПР при бронхиальной астме может сформироваться практически у каждого больного при условии достаточно длительного аллергенного воздействия и при достижении критиче-



Реакция бронхов на ингаляцию аллергена домашней пыли.

По оси абсцисс — время в часах после ингаляции, по оси ординат — уменьшение ОФВ1, в процентах к исходному.