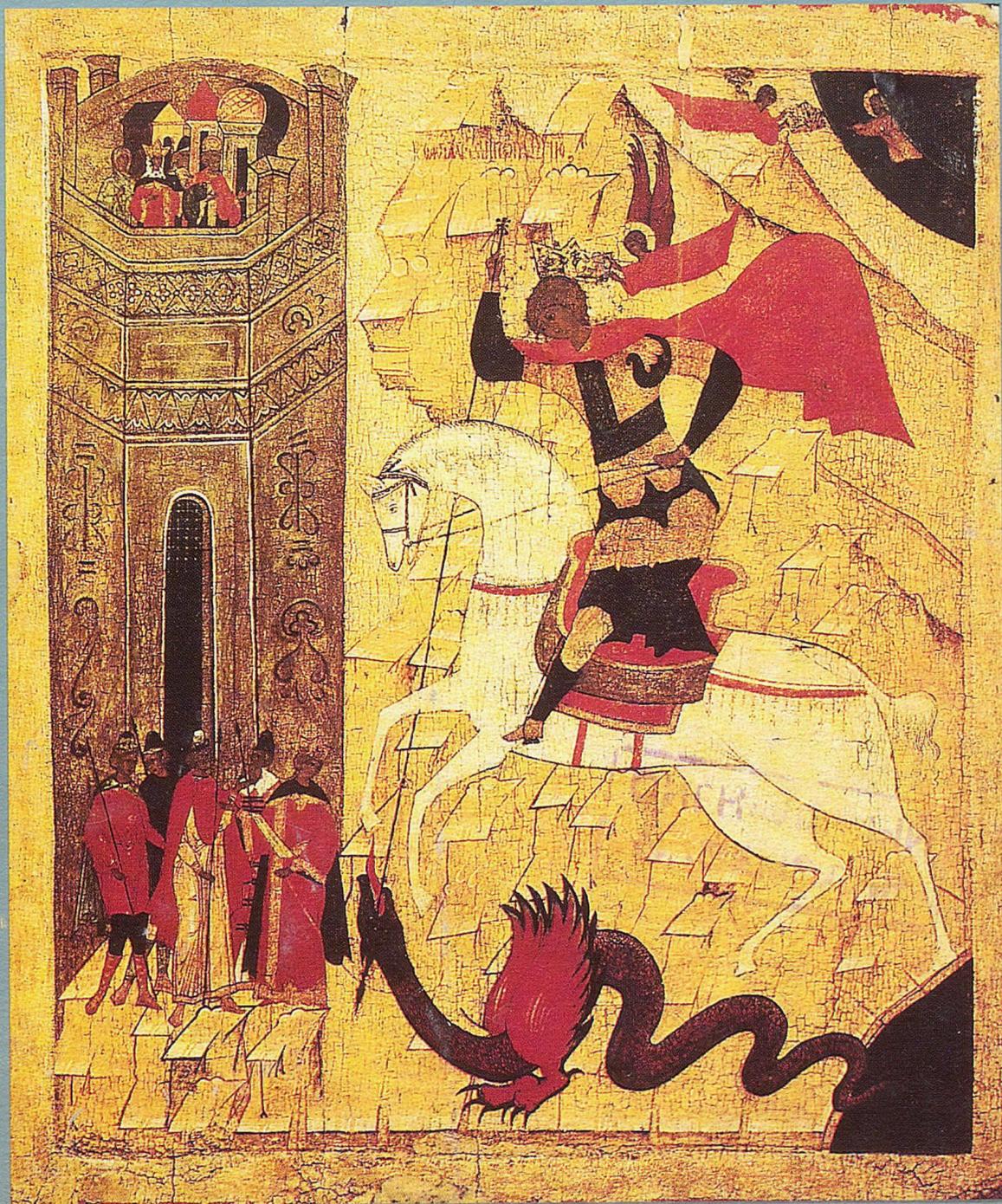


12.11.93

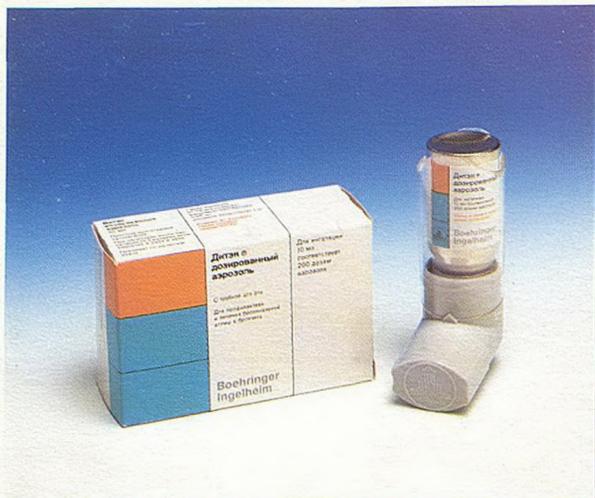
ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

1'93



2
1748395



Дитек®

ФЕНОТЕРОЛ + ДИНАТРИЙХРОМОГЛИКАТ

обладает бронхолитическим противовоспалительным и антиаллергическим действием

синергизм отдельных компонентов позволяет проводить эффективную профилактику и терапию бронхиальной астмы

для пациента это означает

- улучшенное защитное действие
- хорошая переносимость при надежном бронхолитическом действии
- широкие возможности для применения с повышенной надежностью приема дозы
- надежная и рациональная ингаляционная терапия
- ввод терапии и длительная терапия

Дозировка

Для детей с 6 лет и для взрослых существуют следующие рекомендации по дозировке:

Профилактическое и длительное лечение 4 раза в день по 2 дозы аэрозоля в течение дня (утром, в обед, в полдень, вечером и перед сном).

Целенаправленная профилактика

Для целенаправленной профилактики, например, перед физической нагрузкой, вызывающими аллергию веществами, следует ингалировать 2 дозы аэрозоля.

Для детей в возрасте от 4 до 6 лет рекомендуется применять следующие дозы:

4 раза в день по 1 дозе, равномерно распределяя прием в течение дня.

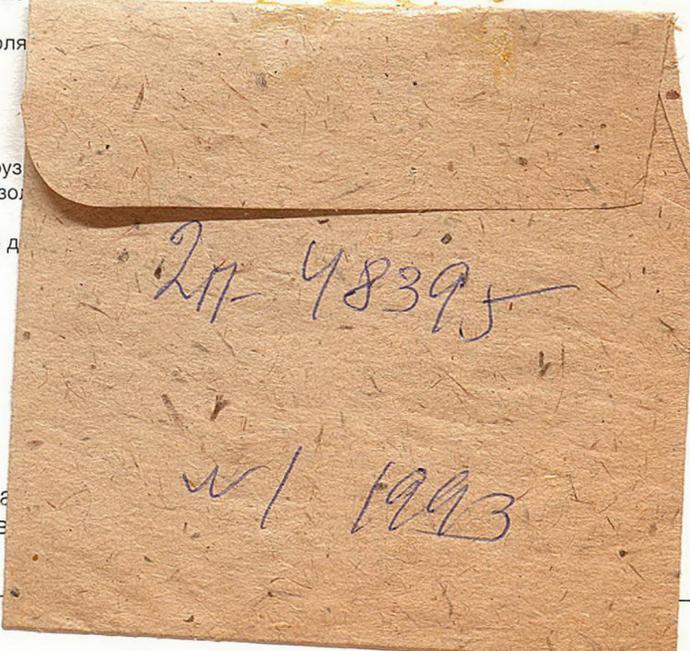
Форма выпуска

Дозированный аэрозоль по 10 мл с мундштуком (200 доз аэрозоля)

**Boehringer
Ingelheim**



Берингер Ингельхайм Фарма
Представительство в Москве
3 Хорошевский проезд, 3



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



1'93

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

А. Г. Чучалин — главный редактор
С. А. Булгаков, Б. Т. Величковский, Р. А. Григорьянц,
И. С. Гущин, И. Г. Даниляк,
Н. А. Дидковский — зам. главного редактора,
М. Н. Зубков, С. Ю. Каганов, Л. М. Клячкин, А. Н. Кокосов,
П. М. Котляров, В. Е. Ноников,
А. А. Овчинников, С. Н. Орлов, М. И. Перельман,
Г. З. Пискунов, А. А. Приймак,
Д. Г. Солдатов — ответственный секретарь,
П. В. Стручков, Г. Б. Федосеев, А. Л. Черняев, Е. И. Шмелев,
В. С. Щелкунов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В. Н. (Рязань), ГОРБЕНКО П. П. (Санкт-Петербург), КИРИЛЛОВ М. М. (Саратов), КОРКИНА Л. Г. (Москва), ЛУЦЕНКО М. Т. (Благовещенск), МАВРАЕВ Д. Э. (Махачкала), МАРACHEВ А. Г. (Киев), НЕСТЕРОВСКИЙ Я. И. (Челябинск), НОРЕЙКО Р. (Каунас), ПУТОВ Н. В. (Санкт-Петербург), РОМАНОВА Л. К. (Москва), СЕДОВ К. Р. (Красноярск), СИДОРОВА Л. Д. (Новосибирск), СИМБИРЦЕВ С. А. (Санкт-Петербург), СУЛЕЙМАНОВ С. (Чита), СУХАНОВА Г. И. (Владивосток), ТРУБНИКОВ Г. В. (Барнаул), УСЕНКО Ю. Д. (Киев), ХАДАРЦЕВ А. А. (Тула), ШНИПАС П. А. (Каунас), ШУЛУТКО М. Л. (Екатеринбург), ЯННУС Л. Э. (Таллинн)

СПОНСОР ЖУРНАЛА — ФИРМА «БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ» (Австрия)

Адрес редакции:

105077, г. Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61
НИИ Пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала «Пульмонология»
т. 465-48-77

Зав. редакцией *Т. Н. ВАСИЛЕЙСКАЯ*



1748395

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Редакционная колонка

Editorial column

Передовая статья

Editorial

Самильчук Е. И. Генная терапия наследственных заболеваний — реальность и перспективы

Samilchuk H. I. Genom therapy of hereditary diseases — the reality and perspectives

Оригинальные исследования

Original studies

Шмелев Е. И., Дорожкова И. Р., Гасанов Н. К. Грибковая инфекция у больных с бронхообструктивным синдромом

Shmelev E. I., Dorojkova I. R., Gasanov N. K. Fungal infection in patients with the bronchial obstructive syndrome

Бодрова Т. Н., Тетенов Ф. Ф. К вопросу о патогенезе одышки

Bodrova T. N., Tetenev T. T. Notes of dyspnea pathogenesis

Белов А. М., Мадаева И. М., Мамян В. З. Роль сна в патогенезе ночной астмы

Belov A. M., Madaeva I. M., Maman V. Z. The role of sleep in pathogenesis of nocturnal asthma

Кругликов Г. Г., Величковский Б. Т. Макрофаги в регуляции липидного обмена при пневмоконнозах

Kruglikov G. G., Velichkovsky B. T. Macrophages in lipid exchange regulation in pneumoconiosis

Герасин В. А., Левашев Ю. Н., Шафировский Б. Б., Молодцова В. П., Полякова И. В., Березин Ю. Д., Журба В. М. Лазерная бронхоскопическая хирургия трахеи и бронхов

Gerasin V. A., Levashov Y. N., Shafirovsky B. B., Molodsova V. P., Polakova Y. D., Beresin Y. D., Jurba V. M. Laser bronchoscopic surgery of trachea and bronchi

Новиков Ю. К., Базилевич Н. В., Шмушкович Б. И. Уровни циклического 3'-5'-аденозинмонофосфата лимфоцитов и состояние иммунного статуса в динамике различных вариантов течения пневмонии

Novikov Y. C., Basilevich N. V., Shmushkovich B. I. Levels of cyclic 3'5'-adenosine monophosphate of lymphocytes and immunological status conditions during dynamics of various pneumonia courses

Шмушкович Б. И., Чеглакова Т. А., Чучалин А. Г. Бронхиальная астма. Механизмы кортикозависимости

Shmushkovich B. I., Cheglakova T. A., Chuchalin A. G. Bronchial asthma. Mechanisms of corticoid dependance

Козырев О. А., Борохов А. И. Роль чреспищеводной электрической стимуляции левого предсердия в выявлении потенциальных аритмий и скрытой ишемии миокарда у больных ХНЗЛ с учетом влияния никардипина и сальбутамола

Kozyrev O. A., Brokhov A. I. The role of transoesofagial 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

Баранова И. А., Орлов С. Н., Петруняк В. В., Покудин Н. И., Кубатиев А. А., Чучалин А. Г. АТФазная активность эритроцитов больных бронхиальной астмой: влияние кальцитрина

Baranova I. A., Orlov S. N., Petrunyaka V. V., Pokudin N. I., Kubatiev A. A., Chuchalin A. G. The ATPase activity of erythrocytes in patients with bronchial asthma: the action of calcitrin

Саликова В. В., Ноников В. Е., Белоусов Ю. Б. Особенности фармакокинетики пролонгированных препаратов теофиллина теопэка и эуфилонга у больных пожилого возраста с хроническими обструктивными заболеваниями легких

Salikova V. V., Nonikov V. E., Belousov Y. B. Features of pharmacokinetics of sustained drug preparation of Theopes and Euphylong in elderly with COPD

Цой А. Н., Гавриленко Л. Н., Титова Е. В. Профилактическое действие аэрозолей дитека на бронхоспазм, вызываемый физическим напряжением

Tsoy A. N., Gaurilenko L. N., Titova E. V. The profilactic action of Ditec airsoles on bronchial constriction caused by physical exertion

Даниляк И. Г., Сницаренко В. Ю., Гусева Т. П., Стремюхов А. А. Арубендол — β_2 -агонист в терапии больных бронхиальной астмой

Daniliak I. G., Snitsarenko V. Y., Guseva T. P., Stremoukhov A. A. Arubendol-betha-2-agonist in therapy of patients with bronchial asthma (BA)

Косицын Н. С., Сердюченко В. М. Структурно-функциональные аспекты мобилизации работы мозга при экспериментальной гипоксии

Kositsin N. S., Serduchenko V. M. Structural and functional aspects of brain work mobilization during experimental hypoxia

Заметки из практики

Clinical notes

Русаков М. А., Гудовский Л. М., Елизаветский А. Г., Перельман М. И. Первый опыт применения самофиксирующихся силиконовых эндопротезов при рубцовых стенозах трахеи

Rusakov M. A., Gudkovsky L. M., Elisavetsky A. G., Perelman M. I. The first experience of the usage of selffixating silicon endoprotheses during trachea scar stenosis

Даниляк И. Г., Елигулашвили Т. С., Ромашова Н. И., Непорожнева Т. Б., Полуэктов М. Г. Случай эффективного лечения синдрома апноэ во сне

Daniliak I. G., Eligulashvili T. S., Romashova N. I., Neporojneva T. B., Poluektov M. G. The case of effective treatments of the sleep apnoe syndrome

Обзоры

Масуев К. А. Эйкозаноиды и бронхиальная астма
Кубышкин А. В., Богдельников И. В., Русаков С. В.
Возможности использования антиоксидантов в терапии
заболеваний легких

78

Masuev K. A. Eicosanoids and bronchial asthma
Kubyskhin A. V., Bogadelnikov I. V., Rusakov S. V.
Abilities of antioxidant usage during therapy of lung
diseases

83

Юбилейные даты

Путов Н. В. (К 70-летию со дня рождения) 89
Кириллов М. М. (К 60-летию со дня рождения) 90

Anniversaries

Putov N. B. (The 70th anniversary of birth)
Kirillov M. M. (The 60th anniversary of birth)

Хроника. Информация

Авторский указатель статей, опубликованных
в журнале «Пульмонология» в 1992 г.

Current events. Information

Index of 1992 publications of "Pulmonology" journal

НА ОБЛОЖКЕ

ЧУДО ГЕОРГИЯ О ЗМИЕ

Начало XV века. Новгородская школа.

Доска, яичная темпера.

Из собрания Государственной Третьяковской Галереи.

ГЕОРГИЙ ПОБЕДОНОСЕЦ — христианский святой, великомученик. Согласно христианскому преданию, уроженец Каппадокии, принадлежавший к местной знати и дослужившийся до высокого военного чина. Замучен в 303 году, во время гонения на христиан при императоре Диоклетиане. Культ св. Георгия включает в себя также ряд фольклорных мотивов, в частности, мотив змееборчества. Описание чуда Георгия о змие встречается уже в ранневизантийской житейной литературе.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛОНКА

Неуклонное постарение населения, высокая частота легочных заболеваний у пожилых, наряду с особенностями течения, прогноза и лечения заболеваний легких в пожилом и старческом возрасте, дают основание выделять в научно-практическом аспекте гериатрическую пульмонологию (геронтопульмонологию).

Среди важных научно-практических проблем в этой области можно указать на старческую эмфизему как результат эволюционных морфофункциональных изменений легочной ткани, снижение эластичности легочной ткани и проходимости воздухоносных путей и, в частности, пикового потока выдоха после 35-летнего возраста, вносящих определенный вклад в развитие дыхательной недостаточности, нередко наслаивающейся на сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. В то же время понимание механизмов потери с возрастом эластических свойств легкого позволяет разработать и использовать лечебно-профилактические мероприятия, в определенной мере задерживающие развитие дыхательной недостаточности.

Важной клинической проблемой является диагностика, лечение и реабилитация больных пневмониями пожилого возраста. Инволюционный иммунодефицит у пожилых, в частности снижение активности фагоцитирующих клеток, дефициты в системе гуморального и клеточного иммунитета, нарушения в местной защите легких, с одной стороны, и относительная специфичность возбудителей пневмонии у пожилых лиц, с другой, обуславливают особенности клинического течения (скудная аускультативная симптоматика, преобладание симптомов интоксикации, дыхательной и сердечной недостаточности и т. д.). Хорошо известны трудности диагностики пневмоний и высокий процент расхождения клинических и патолого-анатомических диагнозов у пожилых больных, особенно на фоне сердечной недостаточности, различных форм ХНЗЛ, сахарного диабета, онкологической патологии.

Частое сочетание в пожилом и старческом возрасте ХНЗЛ и сердечно-сосудистой патологии (ИБС, артериальная гипертония, сердечная недостаточность) обуславливает формирование синдрома взаимного отягощения, повышает риск и частоту ятрогенных нарушений, создает объективные трудности диагностики и лечения.

Наконец, не менее важной проблемой является медикаментозная терапия заболеваний легких у пожилых. Врач должен постоянно соблюдать осторожность при назначении антибактериальных препаратов, симпатомиметиков, препаратов теофиллина, глюкокортикоидов и ряда других медикаментов с учетом их фармакодинамики и фармакокинетики у пожилых, учитывать сопутствующую патологию (нарушения ритма, язвенное поражение желудка, функциональные нарушения почек, сенильные остеопорозы, сосудистые заболевания головного мозга и др.).

Таким образом, геронтопульмонология не является уделом лишь пульмонологов, а представляет общеклиническую проблему, актуальную и для широких научных исследований, и для практической медицины в целом. В планах редакции журнала «Пульмонология» публикация большего количества материалов, посвященных этой важной проблематике.

Е. И. Самильчук

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ — РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Институт пульмонологии МЗ РФ, Москва

Генная терапия — введение в организм человека генов с целью коррекции наследственного дефекта или обеспечения иной активности (например, противоопухолевой) — долгое время оставалась в рамках теоретических и экспериментальных исследований. В 1980 году была предпринята несанкционированная попытка генной терапии у больного β -талассемией. Результат, однако, оказался неутешительным как из-за низкой эффективности использовавшегося в то время метода переноса ДНК, так и сложности коррекции дефекта молекулы гемоглобина (последняя состоит из двух полипептидных цепей, контролируемых генами, расположенными на разных хромосомах; синтез обеих цепей строго координирован, однако механизм, обеспечивающий эту координацию, практически неизвестен). Еще одно десятилетие потребовалось на разработку новых методических подходов, пока, наконец, генная терапия вышла на уровень официальных клинических испытаний. Первый клинический протокол генной терапии был утвержден в августе 1990 года Комитетом по надзору за работой с рекомбинантными ДНК Национальных Институтов здоровья США, а в середине сентября уже началась его апробация. Все ведущие научные журналы мира поместили на своих страницах комментарии, посвященные этому событию, оценив его как начало принципиально новой эры в медицине. В момент написания данного обзора клиническая реализация генной терапии проводилась уже по 11 протоколам, еще 9 протоколов были утверждены соответствующими национальными инстанциями и их реализация должна была начаться в ближайшее время, свыше 10 протоколов находились на стадии рассмотрения. К моменту выхода обзора это число, вероятно, будет еще большим. Клинические испытания ведутся по трем направлениям — злокачественные опухоли, СПИД и наследственная патология. Очень близко к генной терапии приближается и направление, связанное с использованием генов для маркировки клеток (с целью слежения за их судьбой после введения в организм человека). Предлагаемый обзор посвящен только

генной терапии наследственных заболеваний. В нем, помимо уже реализуемых (или находящихся на «старте») протоколов генной терапии, рассмотрены и перспективы данного подхода в отношении наиболее частой наследственной патологии органов дыхания — муковисцидоза и эмфиземы легких при дефиците альфа-1-антитрипсина (ААТ). Результаты протоколов генного маркирования и генной терапии опухолей и СПИД можно найти в недавнем обзоре W. F. Anderson [3].

Прежде чем перейти к рассмотрению протоколов генной терапии, кратко остановимся на том, как нормальный ген вносится в клетки пациента. Как правило, это делают с помощью векторов — молекулярно-биологических конструкций, искусственно созданных в лабораториях на основе вирусов (ретро-, адено-, герпесвирусов и др.). Из нуклеиновых кислот этих вирусов удалены или модифицированы гены, определяющие их патогенность и способность размножаться, и, наоборот, вставлены дополнительные гены, придающие этой конструкции нужные свойства и позволяющие проследить за ней в организме. Векторы сохраняют способность «породившего» их вируса проникать в клеточное ядро, а в случае ретровирусных векторов еще и интегрировать свой генетический материал в хромосомы. Таким образом, включив в вектор требуемый человеческий ген (в виде кДНК этого гена), можно обеспечить доставку последнего в клетки. В кДНК кодирующая белок информация представлена в виде непрерывной последовательности, в отличие от гена, где кодирующие участки (экзоны) перемежаются с некодирующими (интронами). Наиболее эффективный перенос гена достигается с помощью ретровирусных векторов (именно они фигурируют во всех реализуемых в настоящее время протоколах генной терапии). Однако у ретровирусных векторов есть одно существенное ограничение — они функционируют только в активно делящихся клетках. Поэтому для тканей, где митозы редки, например в легких, альтернативой являются аденовирусные векторы.

Схематично генная терапия включает следующие

щие стадии: 1 — ген, который должен быть введен в клетку с терапевтической целью, встраивается в вектор;

2 — обеспечивается контакт вектора, содержащего «терапевтический» ген, с клетками пациента (это можно делать как *in vitro*, так и *in vivo*);

3 — вектор проникает в клетки пациента и вместе со своим генетическим материалом вносит в ядро и «терапевтический» ген;

4 — в клетках, подвергшихся генетической коррекции, идет синтез белка, кодируемого «терапевтическим» геном. Синтезируемый белок выполняет свои функции.

Для первого протокола генной терапии был выбран наследственный дефицит аденозиндеаминазы (АДА). Это достаточно редкое заболевание (1 : 100 000 новорожденных) связано с мутацией гена, контролирующего этот фермент. АДА в больших количествах присутствует в клетках крови, и дефицит этого фермента прежде всего сказывается на них. Клинически он проявляется в виде тяжелого комбинированного иммунодефицита, причем особенно затронутым оказывается Т-клеточное звено. Выбор данного заболевания для первого протокола генной терапии не был случаен. Во-первых, фермент АДА, в отличие от гемоглобина, контролируется только одним геном. Но самое главное, что из-за участия данного фермента в метаболизме нуклеиновых кислот клетки с нормальным геном АДА обладают селективным преимуществом перед клетками, содержащими мутантный ген. Последнее повышало шансы на успех генной терапии, и именно поэтому ее первый протокол касался дефицита АДА. Этот протокол [17] предусматривал перенос *in vitro* нормального гена АДА, встроенного в ретровирусный вектор LASN, в предварительно выделенные и размноженные Т-лимфоциты пациента. Процедура включает проведение лейкофереза, очистку лейкоцитов на градиенте фикола и их последующее культивирование в условиях, стимулирующих активацию и рост Т-лимфоцитов (ОКТЗ моноклональные антитела, интерлейкин-2). После того, как Т-клетки начинают делиться, проводится их инкубация с LASN-АДА, и через несколько дней «исправленные» клетки возвращаются обратно в кровь пациента. Для обеспечения максимально полного Т-клеточного «репертуара» (выращивание клеток из одного образца имеет довольно высокую вероятность олигоклональности полученных Т-клеток) процедура повторяется.

Клинические испытания по данному протоколу проводятся в США на двух пациентках с дефицитом АДА (4- и 9-летнего возраста) [3, 7]. Генная терапия у первой пациентки была начата в сентябре 1990 года. До этого она в течение двух лет получала заместительную терапию — инфузии бычьего фермента АДА, конъюгированного с полиэтиленгликолем (АДА — ПЭГ). Какое-то время заместительная

терапия имела эффект, однако затем количество Т-лимфоцитов стало неуклонно снижаться, очень часто развивались инфекции, и к моменту начала генной терапии пациентка была анэргична. Генная терапия первые 10,5 месяца проводилась с интервалом в 1—2 месяца (в течение этого срока пациентка получила 10 инфузий). За это время клиническое состояние и показатели иммунитета улучшились настолько, что генная терапия на полгода была вообще приостановлена, а затем возобновлена в поддерживающем режиме (инфузии один раз в 3—5 месяцев). Контроль лейкоцитов периферической крови пациентки показал, что 25 % Т-лимфоцитов содержат нормальный ген АДА. Уровень самого фермента АДА в Т-лимфоцитах возрос с 1 до 25 % от нормы. Девочка стала посещать школу, инфекции у нее отмечаются не чаще, чем у ее здоровых сверстников, улучшились многие показатели иммунитета. В отношении второй пациентки, генная терапия которой была начата в январе 1991 года, известно, что она получила уже 11 инфузий и что динамика клинических и иммунологических показателей у нее также положительная. Какие-либо побочные эффекты генной терапии в обоих случаях отсутствовали. Хотелось бы подчеркнуть, что обе пациентки все время получали и продолжают получать заместительную терапию АДА — ПЭГ. Это важный в этическом отношении момент, так как никакие клинические испытания не дают морального права лишать пациентов тех препаратов, которые на данный момент являются наиболее эффективными.

Успешные результаты реализации первого протокола генной терапии явились основой для его дальнейшего развития. Так, несомненно, что если ген АДА вводить не в зрелые клетки, а в их предшественники, то можно снизить частоту инфузий и при этом обеспечить более широкий «репертуар» Т-лимфоцитов. На этом основании была предложена модифицированная версия генной терапии дефицита АДА. Последняя предполагает коррекцию не только периферических Т-лимфоцитов, но и клеток-предшественников, находящихся в периферической крови (последние несут на своей поверхности CD34). При этом используются два разных вектора — LASN (для Т-лимфоцитов) и G1NaSvAd (для клеток-предшественников и их потомков). Различие векторов позволяет отдельно проследить за судьбой этих клеток после их введения в организм. Клинические испытания данной модифицированной версии должны начаться в США в ближайшее время.

Дефицит АДА выбран в качестве объекта для генной терапии еще в двух странах — Италии и Голландии. Итальянский протокол включает генную коррекцию периферических Т-лимфоцитов и клеток-предшественников (обогащенную фракцию последних, однако, получают из костного

мозга). Также, как и в американском протоколе, для клеток, различающихся по степени зрелости, используют разные векторы. Генная терапия начата в марте 1992 года у 5-летнего мальчика. Вскоре начнется реализация и голландского протокола, который также предусматривает коррекцию клеток-предшественников из костного мозга.

Еще одним наследственным заболеванием с уже запущенным протоколом генной терапии является гемофилия В [3]. Последняя связана с мутацией гена, контролирующего фактор IX свертывающей системы крови. В данном протоколе коррекции подлежат фибробласты кожи пациента, предварительно размноженные *in vitro*. Введение нормального гена фактора IX осуществляется с помощью ретровирусного вектора. «Исправленные» фибробласты возвращаются пациенту путем подкожного введения. Клинические испытания проводятся в Китае с декабря 1991 года. Результаты данного протокола пока не опубликованы.

В ближайшее время еще одно заболевание — наследственная гиперхолестеринемия, по-видимому, также окажется объектом генной терапии. Эта тяжелая патология связана с мутацией гена рецептора липопротеинов низкой плотности. Соответствующий протокол подготовлен в США [9]. Планируется использовать гепатоциты пациента, которые после вставки в них нормального гена будут возвращаться пациенту через порталную систему кровообращения.

Наследственная патология легких пока отсутствует среди протоколов генной терапии, однако исследования в этом направлении ведутся довольно интенсивно. Этому способствует значительный прогресс, достигнутый за последние годы в изучении молекулярно-генетических механизмов муковисцидоза и эмфиземы легких, связанной с дефицитом ААТ. Муковисцидоз вызывается мутацией CF-гена, расположенного на длинном плече 7-й хромосомы. Этот ген кодирует белок, который формирует в апикальной мембране эпителиальных клеток каналы для ионов хлора. Мутации CF-гена приводят к синтезу дефектного белка, не способного выполнять свою функцию. В результате нарушается транспорт хлора, что в свою очередь приводит к изменению проницаемости мембраны для воды. Формируемый эпителиальными клетками слизистый секрет из-за выраженной дегидратации оказывается чрезмерно вязким и плохо отделяемым. Такой секрет, закупоривая мелкие респираторные пути, приводит к развитию воспаления и хронической инфекции в легких. Более полные данные в отношении этиопатогенеза муковисцидоза можно найти в обзорах [2, 6].

Развитие эмфиземы легких при дефиците ААТ связано с мутацией контролирующего этот белок PI-гена. Последний располагается на длинном плече 14-й хромосомы. Функцией ААТ является ингибирование эластазы — фермента по-

лиморфно-ядерных лейкоцитов. Эластаза, выделяемая в очагах воспаления, разрушает эластические волокна, однако ААТ ограничивает зону ее активности. Ряд мутаций гена PI приводит к синтезу нестабильного или склонного к агрегации ААТ, вследствие чего концентрация этого белка в крови и других биологических жидкостях резко снижена. В результате ограничивается ингибирующее действие ААТ на эластазу; повышенная активность последней приводит к чрезмерному разрушению эластической ткани легкого и, в конечном счете, к развитию эмфиземы. Более подробную информацию в отношении дефицита ААТ и связанной с ним патологии можно найти в обзорах [1, 5].

С точки зрения генной терапии специфика органов дыхания предоставляет определенные преимущества (например, возможность аэрозольного введения вектора), однако, с другой стороны, она же вызывает и ряд проблем. Так, ретровирусные векторы, успешно апробированные при дефиците АДА, оказываются малопригодными из-за низкой митотической активности клеток, которые в данном случае должны подвергаться генетической коррекции. Хотя в экспериментах с растущими *in vitro* клетками респираторного эпителия больных муковисцидозом их удалось «исправить» с помощью ретровирусных векторов, несущих нормальный CF-ген [8, 12, 13], тем не менее генный перенос *in vivo* требовал вектора, не нуждающегося столь остро в активно делящихся клетках. Исходя из этих требований, в лаборатории д-ра Crystal из Национальных Институтов Здоровья США был создан рекомбинантный аденовирусный вектор. Подобно своему «прародителю» — аденовирусу 5-го типа — этот вектор тропен к легочной ткани, однако не представляет для нее опасности, так как дефектен в отношении репликации. С помощью этого вектора, содержащего в одном случае CF-ген [15], а в другом — PI-ген [14] человека, в экспериментах *in vivo* удалось осуществить перенос этих генов в респираторный эпителий крыс. В обоих случаях использовался интратрахеальный способ введения. В результате имели место не только экспрессия информационной РНК обоих генов, но и синтез их белковых продуктов (ААТ определялся в течение по крайней мере одной недели после введения, а продукт CF-гена — 11—12 дней). Недавно в лаборатории д-ра Crystal аденовирусный вектор был также успешно использован для переноса PI-гена и в другие клеточные системы — в эндотелиальные клетки человека *in vitro* [11] и в клетки печени крысы *in vivo* [10]. В последнем случае ген в аденовирусном векторе вводился путем инъекции в порталную вену.

Следует отметить, что использование аденовирусного вектора при генной терапии человека может столкнуться с рядом проблем. Так, поскольку он в отличие от ретровирусных векто-

ров не обеспечивает «бессмертного» пребывания в клетке внесенного гена, то процедура генной терапии должна регулярно повторяться. Однако, если в этот период пациент перенесет банальную аденовирусную инфекцию, то последняя может спровоцировать иммунологическую атаку на данный вектор. Кроме того, в случае «встречи» вектора с дикими штаммами аденовируса, которые могут также попасть в организм пациента, существует опасность их комплементарного взаимодействия, в результате чего может быть генерирован патогенный аденовирус. Все эти вопросы требуют дополнительных экспериментальных исследований, желателен в системах, моделирующих соответствующее заболевание. В связи с этим нужно упомянуть о недавней сенсации — создании мышью модели муковисцидоза [4, 16].

В заключение хотелось бы отметить, что несмотря на все проблемы, стоящие перед генной терапией наследственных заболеваний органов дыхания, один из ведущих лидеров в этой области д-р Crystal настроен довольно оптимистично, и, по его оценкам, клинические испытания должны начаться в ближайшие несколько лет.

Послесловие

Когда данный обзор уже находился в редакции, стало известно, что Комитет по надзору за работой с рекомбинантными ДНК Национальных Институтов Здоровья США утвердил в декабре 1992 года три протокола генной терапии муковисцидоза. В них будет использован аденовирусный вектор, с помощью которого нормальный CF-ген будет доставляться в эпителиальные клетки полости носа (этот протокол стартует весной 1993 года) или же легких (два соответствующих протокола планируется начать в этом же году, но в более поздние сроки).

ЛИТЕРАТУРА

1. Самильчук Е. И., Лапин Б. А. Наследственный дефицит альфа-1-антитрипсина: клинические проявления, методы диагностики, перспективы лечения // Тер. арх.— 1988.— № 8.— С. 141—144.
2. Чучалин А. Г., Самильчук Е. И. Муковисцидоз — состояние проблемы // Там же.— 1993.— № 3.— С. 3—9.

3. Anderson W. F. Human gene therapy // Science.— 1992.— Vol. 256.— P. 808—813.
4. Clarke L. L., Grubb B. R., Gabriel S. E. et al. Defective epithelial chloride transport in a gene-targeted mouse model of cystic fibrosis // Ibid.— Vol. 257.— P. 1125—1128.
5. Crystal R. G., Brantly M. L., Hubbard R. C. et al. The alpha-1-antitrypsin gene and its mutations, clinical consequences and strategies for therapy // Chest.— 1989.— Vol. 95.— P. 196—208.
6. Collins F. S. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implication // Science.— 1992.— Vol. 256.— P. 774—779.
7. Culvert K. W., Anderson W. F., Blaese R. M. Lymphocyte gene therapy // Hum. Gene Ther.— 1991.— Vol. 2.— P. 107—109.
8. Drumm M. L., Pope H. A., Cliff W. H. et al. Correction of cystic fibrosis defect in vitro by retrovirus-mediated gene transfer // Cell.— 1990.— Vol. 62.— P. 1227—1233.
9. "Ex vivo gene therapy of familial hypercholesterolemia" // Hum. Gene Ther.— 1992.— Vol. 3.— P. 179—232.
10. Jaffe H. A., Danel C., Longenecker G. et al. Adenovirus-mediated in vivo gene transfer and Expression in normal rat liver // Nature Genet.— 1992.— Vol. 1.— P. 372—384.
11. Lemarchand P., Jaffe H. A., Dannel C. et al. Adenovirus-mediated transfer of a recombinant human alpha-1-antitrypsin cDNA to human endothelial cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1992.— Vol. 89.— P. 6482—6486.
12. Olsen J. C., Johnson L. G., Stutts M. J. et al. Correction of the apical membrane chloride permeability defect in polarized cystic fibrosis airway epithelia following retroviral-mediated gene transfer // Hum. Gene Ther.— 1992.— Vol. 3.— P. 253—266.
13. Rich D. P., Anderson M. P., Gregory R. J. et al. Expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator corrects defective chloride channel regulation in cystic fibrosis airway epithelial cells // Nature.— 1990.— Vol. 347.— P. 358—363.
14. Rosenfeld M., Siegfried W., Yoshimura K. et al. Adenovirus-mediated transfer of a recombinant alpha-1-antitrypsin gene to the lung epithelium in vivo // Science.— 1991.— Vol. 252.— P. 431—434.
15. Rosenfeld M., Yoshimura K., Trapnell B. C. et al. In vivo transfer of the human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene to the airway epithelium // Cell.— 1992.— Vol. 68.— P. 143—145.
16. Snouwaert J. N., Brigman K. K., Latour A. M. et al. An animal model for cystic fibrosis made by gene targeting // Science.— 1992.— Vol. 257.— P. 1083—1088.
17. "Treatment of severe combined immunodeficiency disease (SCID) due to adenosine deaminase (ADA) deficiency with autologous lymphocytes transduced with a human ada gene" // Hum. Gene Ther.— 1990.— Vol. 1.— P. 327—362.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.233-007.272-06:616.24-002.828

Е. И. Шмелев, И. Р. Дорожкова, Н. К. Гасанов

ГРИБКОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Центральный НИИ туберкулеза Российской АМН

FUNGAL INFECTION IN PATIENTS WITH THE BRONCHIAL OBSTRUCTIVE SYNDROME

E. J. Shmelev, I. R. Dorjkova, N. K. Gasanov

summary

Features of clinical and functional relations of fungal superinfection were studied in patients with the bronchial obstructive syndrome (BOS) of following nature: fibrosing alveolitis, bronchial asthma and chronic obstructive bronchitis. Moreover, the comparison of the effectivity of different methods of antifungal therapy was carried out.

345 patients with BOS were investigated. The essential worsening of the basal disease course was determined in addition of fungal infection, that is most expressed in functional parameters of respiration.

Results of cultural sputum investigation are the most reliable diagnostic criterion of fungal superinfection, while using clinical parameters it is possible only to assume the superinfection.

The maximal efficiency of antifungal therapy with antifungal chemicals in accompany with plasmaferesis was determined. Isolated immunostimulation in its turn leads to fungal invasion mutation in patients with BOS.

резюме

В работе изучены особенности клинических и функциональных проявлений грибковой суперинфекции у больных бронхообструктивным синдромом разной природы: фиброзирующими альвеолитами, бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом, а также проведено сравнение эффективности разных методов противогрибковой терапии.

Исследовано 345 больных бронхообструктивным синдромом. Установлено существенное отягощение течения основного заболевания при присоединении грибковой инфекции, что наиболее выражено в функциональных показателях дыхания. Наиболее надежными диагностическими критериями грибковой суперинфекции являются результаты культурального исследования мокроты, в то время как по клиническим признакам можно лишь предположить грибковую суперинфекцию.

Установлена максимальная эффективность противогрибковой терапии при сочетании антифункциональных химиопрепаратов с плазмаферезом. Изолированная иммуностимуляция же ведет к изменению грибковой инвазии у больных бронхообструктивным синдромом.

Для большинства хронических рецидивирующих заболеваний органов дыхания характерны различные нарушения иммунной реактивности, которые в значительной мере определяют особенности прогрессирования заболевания, в том числе и присоединение суперинфекции [4, 5, 8, 11].

Среди возможных агентов вторичной инфекции особое место занимают грибы — классические представители условно-патогенной флоры, одним из условий размножения которых является иммунная недостаточность организма. Известен большой диапазон форм взаимоотношений гри-

бов с макроорганизмом человека — от безобидного носительства до тяжелых диссеминированных форм заболевания. Однако до сих пор многие вопросы диагностики и лечения вторичной грибковой инфекции остаются неизученными.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей грибковой суперинфекции у больных с бронхообструктивным синдромом различного генеза.

Обследовано 345 больных с бронхообструктивным синдромом, у 85 из которых диагностированы фиброзирующие альвеолиты (ФА), у

Таблица 1

Результаты культуральных исследований больных с бронхообструктивным синдромом

Нозологические формы	Группы больных	Число больных	Выделены грибы рода				
			Aspergillus fumigatus	Aspergillus niger	Penicillium	Candida	Hypodermium
ФА	1-я	16	14	—	—	2	—
	2-я	15	9	1	1	2	2
БА	1-я	23	20	—	1	2	—
	2-я	16	10	1	—	4	1
ХОБ	1-я	20	12	—	2	6	—
	2-я	16	5	2	1	8	—
Всего...		106	70	4	5	24	3

132 — бронхиальная астма (БА) и у 128 — хронический обструктивный бронхит (ХОБ).

В зависимости от результатов повторных (не менее трех дней подряд) культуральных исследований мокроты обследованные лица разделены на три группы. В 1-ю группу вошли больные, у которых в 1 мл мокроты обнаруживался рост не менее 10³ колоний плесневых грибов или не менее 10³ дрожжеподобных грибов рода Candida. Эти показатели в соответствии с литературными данными [1—3, 8, 11] считались диагностически значимыми. Больные этой группы объединены признаком массивного выделения грибов.

Во 2-ю группу вошли больные с положительными результатами культуральных исследований, но с показателями, ниже указанных диагностически значимых цифр. Они составили группу со скудным выделением грибов.

В 3-ю группу вошли лица с отрицательными результатами повторных культуральных исследований.

Больным 1-й и 2-й групп проведены серологические исследования для обнаружения антител к грибам методом двойной диффузионной преципитации в агаровом геле (РП) по O. Ouchterlony [9], методом контриммуноэлектрофореза (КИФЭ) с применением набора антигенов плесневых и дрожжеподобных грибов разной видовой и родовой принадлежности производства лаборатории грибов ЦНИИТ АМН РФ. Помимо серологических тестов, этим больным ставили внутрикожные пробы с грибковыми аллергенами производства Казанского НИИ эпидемиологии. Специальное микологическое обследование проводили до начала лечения, в процессе и по завершении лечения.

Все больные получали общепринятые лечебные программы в соответствии с нозологической принадлежностью. Наряду с этим, больные 1-й группы (с массивным выделением грибов) получали три специальные антимикотиче-

Таблица 2

Результаты серологических исследований больных с бронхообструктивным синдромом

Нозологические формы	Группы больных	Число больных	Число серопозитивных больных	
			РП	КИФЭ
ФА	1-я	16	12	7
	2-я	15	3	1
БА	1-я	23	14	9
	2-я	16	4	2
ХОБ	1-я	20	9	8
	2-я	16	2	—
Всего...		106	44	27

ские лечебные программы.

Первая программа включала использование антимикотических препаратов (низорал, амфоглюкамин) в течение 3—4 недель.

Вторая программа сочетала применение антимикотических препаратов с плазмаферезом (3—4 операции) в те же сроки.

Третья программа заключалась в применении иммуностимуляторов (тактивин, тималин), но без использования антимикотических средств.

Оценку эффективности антимикотической терапии проводили по результатам повторных культуральных исследований и по общепринятым клиническим критериям эффективности лечения больных соответствующих нозологических форм. Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке.

Из 345 обследованных положительные результаты культуральных и серологических исследований получены у 106 больных. Из них 59 человек отнесены в 1-ю группу с массивным выделением грибов, 47 — по 2-ю группу со скудным выделением грибов.

Таблица 3

Результаты внутрикожных проб у больных с бронхообструктивным синдромом

Нозологические формы	Группы больных	Число больных	Интенсивность кожных проб		
			+	++	+++
ФА	1-я	15	1	4	3
	2-я	14	1	—	—
БА	1-я	21	2	5	1
	2-я	16	2	1	1
ХОБ	1-я	20	3	2	1
	2-я	16	—	—	—
Всего...		102	9	12	6

Примечание. Один плюс — инфильтрат размером 9—19 мм, два плюса — инфильтрат размером 20—29 мм, три плюса — инфильтрат размером более 30 мм.

Основные показатели функции внешнего дыхания у больных с бронхообструктивным синдромом с положительными результатами культуральных микологических исследований

Нозологические формы	Группы больных	Число больных	Показатели ФВД, % от должной величины				
			ЖЕЛ	ОФВ ₁	МСВ ₇₅	МСВ ₅₀	МСВ ₂₅
ФА	1-я	16	48,3±4,8	42,1±3,6	36,2±3,1	33,2±2,4	26,5±1,8
	2-я	15	69,2±4,7	63,3±7,0	54,4±6,1	42,8±3,5	34,6±2,1
	<i>p</i>		<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05
БА	1-я	23	63,6±3,8	44,8±4,4	28,7±4,4	20±2,4	18,9±2,3
	2-я	16	72,9±2,5	62,3±4,3	43,5±5,6	33,1±4,3	29,6±4,6
	<i>p</i>		<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05
ХОБ	1-я	20	72,9±3,9	59,2±6,2	43±6,8	37,3±6,1	29,3±5,0
	2-я	16	71,6±4,3	62,3±4,4	43,5±5,6	33,1±4,3	29,6±4,6
	<i>p</i>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Как следует из материалов исследования (табл. 1) у большинства больных выявлены аспергиллы. При этом различия в числе лиц 1-й и 2-й групп незначительны.

Серологическое исследование определяло циркулирующие в крови антитела к грибам далеко

не у всех больных 1-й и 2-й групп (табл. 2), однако число серопозитивных лиц среди больных 1-й группы (59,32 %) оказалось существенно большим, чем среди лиц 2-й группы (19,5 %, $p < 0,01$).

Внутрикожные пробы (табл. 3) давали положительные результаты еще реже, чем серологические, как у больных 1-й, так и 2-й групп. В то же время тенденция доминирования положительных результатов в 1-й группе сохранялась.

Тщательный анализ особенностей клинической симптоматики заболевания не позволил выявить симптомы, патогномоничные для грибковой суперинфекции. В то же время средняя продолжительность заболевания в 1-й группе превышала таковую у больных 2-й группы. Среди больных ФА продолжительность заболевания в 1-й группе составила $4,12 \pm 0,36$ года, во 2-й группе $2,6 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), среди больных БА соответственно $9,17 \pm 0,9$ и $7,8 \pm 0,5$ года ($p < 0,01$) и среди больных ХОБ $11,4 \pm 1,3$ и $9,7 \pm 0,6$ года ($p < 0,05$).

Число лиц, постоянно принимавших глюкокортикоиды, в 1-й и во 2-й группах существенно не отличалось (соответственно 30 из 59 и 16 из 47).

Исследование биохимических маркеров активности воспалительного процесса и показателей неспецифической иммунной реактивности (РБТ с ФГА, тесты розеткообразования, уровень сывороточных иммуноглобулинов) не выявило существенных различий в 1-й и 2-й группах.

Изучение основных показателей функции внешнего дыхания (табл. 4) установило у больных ФА и БА 1-й группы более выраженные нарушения рестриктивного (снижение ЖЕЛ) и обструктивного (ОФВ₁, МСВ₇₅₋₅₀₋₂₅) характера.

Результаты микологического исследования после применения различных программ антимикотического лечения представлены в табл. 5.

Сочетанное использование антимикотической терапии и плазмафереза позволило достигнуть

Таблица 5

Результаты микологического исследования после лечения больных с бронхообструктивным синдромом

Нозологические формы	Лечебные программы	Число больных	Результаты количественного микологического исследования мокроты			
			отсутствие грибов	уменьшение количества грибов	без изменений	увеличение количества грибов
ФА	Антимикотическая химиотерапия	5	3	1	1	—
	Антимикотическая химиотерапия + плазмаферез	9	8	1	—	—
	Иммуностимуляция	2	—	—	1	1
БА	Антимикотическая химиотерапия	7	4	2	—	1
	Антимикотическая химиотерапия + плазмаферез	13	12	1	—	—
	Иммуностимуляция	3	—	1	2	—
ХОБ	Антимикотическая химиотерапия	15	11	3	1	—
	Антимикотическая химиотерапия + плазмаферез	—	—	—	—	—
	Иммуностимуляция	5	—	1	2	2
Всего...		59	38	10	7	4

Сравнительные показатели ФВД у больных с бронхообструктивным синдромом, выделяющих грибы, до и после лечения

Клинический диагноз и группы больных	Число больных	Показатели ФВД, % от должной величины				
		ЖЕЛ	ОФВ ₁	МСВ ₇₅	МСВ ₅₀	МСВ ₂₅
ФА						
1-я гр. до лечения	16	48,3±4,8	42,1±3,6	36,2±3,1	33,2±2,4	27,5±1,8
после лечения		64,7±4,3	58,4±4,8	47,9±2,6	41,9±1,8	38,8±3,1
<i>p</i>		<0,02	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
2-я гр. до лечения	15	74,2±4,7	63,3±7,0	54,4±5,2	42,8±4,7	34±5,1
после лечения		81,6±3,4	68,5±4,1	54,4±3,1	44,1±5,1	32,4±2,1
<i>p</i>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
БА						
1-я гр. до лечения	23	63,6±3,8	44,8±4,4	28,7±4,4	20±2,9	18,9±2,3
после лечения		80,2±3,5	62±4,2	41,5±4,2	31,2±3,6	28,1±3,3
<i>p</i>		<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05
2-я гр. до лечения	16	70,7±5,6	53,7±4,9	31,7±3,6	23,5±3,0	22,2±2,6
после лечения		75±4,6	56,2±5,9	33,5±4,9	25,2±4,1	23,6±3,8
<i>p</i>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ХОБ						
1-я гр. до лечения	20	72,9±3,9	59,2±6,2	43±6,8	37,3±6,1	29,3±6,0
после лечения		83,2±3,8	73,5±4,8	58,6±5,1	52,8±5,0	45,9±5,9
<i>p</i>		<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
2-я гр. до лечения	16	71,6±4,3	62,3±4,4	43,5±5,6	33,1±4,3	29,6±4,6
после лечения		72,5±5	63,8±5,3	45±5,4	35,3±4	32,8±4,2
<i>p</i>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

наилучших результатов. У всех больных получен положительный эффект. Причем из 22 больных только у 2 наблюдалось уменьшение числа грибов, а у остальных 20 человек выделение грибов полностью прекратилось.

Обратная картина наблюдалась при использовании третьей программы лечения: у 4 сохранились прежние показатели, а у 3 — число выделяемых грибов увеличилось. Это послужило основанием для прекращения использования иммуномодуляторов в лечении грибковой инфекции и ограничило численность этой подгруппы 10 больными.

Промежуточное место по эффективности занимает вторая программа противогрибковой терапии, которая дала лучшие результаты у больных ХОБ.

Средний срок достижения ремиссии при полном исчезновении грибов оказался значительно короче ($21,9 \pm 1,2$ дня), чем при сохранении грибковой инфекции ($32,7 \pm 3,1$ дня) ($p < 0,01$).

Наибольшую информацию об эффективности лечения больных с использованием противогрибковой терапии дает сравнение результатов исследования показателей функции внешнего дыхания после лечения (табл. 6). Под влиянием противогрибковой терапии у больных 1-й группы произошло существенное восстановление как показателей ЖЕЛ, так и основных показателей бронхиальной проходимости. У больных 2-й группы такого улучшения функциональных показателей не отмечено.

Таким образом, проведенное обследование больных ФА, БА, ХОБ, объединенных общим призна-

ком — наличием выраженной бронхиальной обструкции, продемонстрировало некоторые особенности возникновения у них грибковой суперинфекции, которая наблюдалась у 1/3 больных. Нами не получены строгие корреляции между результатами культуральных, серологических и аллергологических исследований. Вероятно, меньшая информативность серологических и аллергологических методов по сравнению с культуральными исследованиями обусловлена не только их меньшей разрешающей способностью, но и феноменом иммунной недостаточности, на фоне которой у этой категории больных развивается грибковая инфекция.

Это дает основания считать более информативными результаты культуральных исследований. Данные серологических исследований дают важную дополнительную информацию и являются решающим подтверждением активного участия грибковой инфекции в заболевании. Аллергологические тесты наименее информативны, они характеризуют состояние индивидуальной кожной реактивности пациента.

Анализ клинической симптоматики не позволил выявить специфические диагностические критерии грибковой суперинфекции. По-видимому, симптоматика основного заболевания маскирует проявления грибковой специфичности. В то же время несомненным является тот факт, что при наличии грибковой суперинфекции основное заболевание приобретает более тяжелое течение. Об этом свидетельствуют не только клинические наблюдения, но и результаты функциональных исследований.

Сравнительное изучение разных методов лечения грибковой инфекции установило наибольшую эффективность лечения при сочетании специфической химиотерапии с плазмаферезом. Это можно объяснить известным бронходилатирующим эффектом плазмафереза [6] и улучшением под его влиянием микроциркуляции, что способствует лучшему проникновению химиопрепаратов в зону грибкового поражения.

Другой важный факт, полученный в работе, — это отсутствие лечебного эффекта от использования изолированной иммуностимуляции, что свидетельствует о необходимости использования специфических антимикотических средств у этой категории больных при наличии у них грибковой инфекции.

Выводы

1. Вторичная грибковая инфекция у больных с бронхообструктивным синдромом значительно отягощает течение основного заболевания и диагностируется в основном по результатам микологических исследований.

2. Наличие вторичной грибковой инфекции существенно усугубляет нарушения ФВД при бронхообструктивном синдроме.

3. При бронхообструктивном синдроме наиболее эффективно лечение грибковой суперинфекции сочетанием противогрибковой терапии с плазмаферезом.

4. Иммуностимулирующая терапия у больных с бронхообструктивным синдромом не ведет к подавлению грибковой инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорожкова И. Р. Аспергиллез в клинко-бактериологическом аспекте // Пробл. туб.— 1967.— № 7.— С. 81—86.
2. Дорожкова И. Р. Лабораторная диагностика аспергиллеза // Там же.— 1970.— № 11.— С. 72—77.
3. Дорожкова И. Р. Лабораторная диагностика кандидоза и аспергиллеза: Справочник фтизиатра.— М., 1975.— С. 112—116.
4. Минскер О. Б., Ведмеденко Л. Ф. Кандидоз и другие глубокие микозы как причина и следствие интенсивной терапии // Анестезиологическое и реанимационное обеспечение больных при неотложных состояниях / Под ред. А. Д. Белявского.— Ростов-н/Д., 1986.— С. 7—9.
5. Караев З. О., Яробкова Н. Д., Быков В. Л. Микозы легких: Лекция для врачей-слушателей.— Л., 1988.— С. 9.
6. Шмелев Е. И., Мелентьева Е. М., Шмелева Т. К., Петров М. М. Лимфоцитаплазмаферез в лечении больных гормонозависимой формой инфекционно-аллергической бронхиальной астмы // Пробл. туб.— 1988.— № 10.— С. 42—46.
7. Biguet J., Tran Van Ky P., Andrien S. et al. // Ann. Inst. Pasteur.— 1964.— Vol. 107.— P. 72.
8. Ceppa P., Chiaramondia M., Colacino R., Ravetti G. L., Mazzoni A. Rilievi anatopatologici sulle infezioni da miceti. Considerazioni sul loro incremento e rilievi microbiologici // Minerva Med.— 1985.— Vol. 7, N 45/46.— P. 2179—2187.
9. Ouchterlony O. // Acta Path. Microbiol. Scand.— 1949.— Vol. 26.— P. 507.
10. Treger T. R., Vischer D. W., Bartlett M. S., Smith I. W. Diagnosis of pulmonary infection caused by Aspergillus: Usefulness of respiratory cultures // J. Infect. Dis.— 1985.— Vol. 152, N 3.— P. 572—576.
11. Vileiri D. F., Van Saene H. K. F., Miranda D. R. Invasive pulmonary aspergillosis after near-drowning // Intensive Care Med.— 1984.— Vol. 10, N 4.— P. 203—204.

Поступила 18.01.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-008.47-092

Т. Н. Бодрова, Ф. Ф. Тетенев К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ ОДЫШКИ

Томский медицинский институт

NOTES OF DYSPNEA PATHOGENESIS

T. N. Bodrova, T. T. Tetenev

summary

In most cases, dyspnea pathogenesis remains studied insufficiently. Comparison was carried out of the expression extent of dyspnea, of the common respiration work (CRW), and betha-endorphine concentration in blood in 25 patients with infectional-allergic asthma, chronic obstructive, bronchitis, and pulmonary hyperinflation. Dyspnea was classified on Dembo scale. During the first degree of dyspnea, CRW was 0.85e.069 kgM/min, betha-endorphine concentration achieved 11.e2.26 pmoll/l, that exceeded. 28e.045 and 4.45e.81 of normals respectively. During the second degree of dyspnea, CRW was 1.24e.089, and betha-endorphine concentration was 15.1e3.49, and during the third one, it was 2.68e.81 kgM/min and 19.1e2.46 pmoll/l respectively. It was speculated that the betha-endorphine concentration increase in blood influences on the level of increased load perception and on dyspnea sence formation.

Патогенез одышки во многом остается недостаточно изученным. Проведено сопоставление степени выраженности одышки, общей работы дыхания (ОРД) и концентрации β-эндорфинов крови у 24 больных (инфекционно-аллергическая астма, хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких). Одышка классифицировалась по А. Г. Дембо. При I степени одышки ОРД составляла $0,85 \pm 0,069$ кгм/мин, концентрация β-эндорфинов $11,0 \pm 2,26$ пмоль/л, что превышало норму соответственно на $0,28 \pm 0,045$ и $4,45 \pm 0,81$ %. При II степени одышки ОРД равнялась $1,24 \pm 0,089$ кгм/мин, концентрация β-эндорфинов $15,1 \pm 3,49$ пмоль/л, при III степени одышки соответственно $2,68 \pm 0,81$ кгм/мин, $19,1 \pm 2,46$ пмоль/л. Высказывается предположение, что повышение концентрации β-эндорфинов крови оказывает влияние на уровень восприятия повышенной работы дыхания и формирования ощущения одышки.

Одышка — часто встречающийся в клинике, сложный и недостаточно изученный синдром. Степень выраженности одышки используется как один из критериев тяжести дыхательной и сердечной недостаточности [3, 4]. При попытке объективизировать одышку исследователи наталкиваются на серьезные трудности, что, видимо, обусловлено отсутствием четкого представления о ее механизме. Одно из направлений в изучении данного синдрома основано на представлении об одышке как о результате восприятия повышенной работы дыхания (РД) по преодолению повышенного механического сопротивления в процессе вентиляции легких [7, 10, 11]: Поскольку четкой взаимосвязи между степенью выраженности одышки и повышением РД не было обнаружено [2], логично было предположить, что на уровень восприятия повышенной работы дыхания оказывали влияние гуморальные факторы, относящиеся к классу опиатов, вырабатываемые в гипоталамусе [6, 8], а возможно, и в легких [1, 5]. С целью проверки этого предположения было предпринято исследование концентрации β-эндорфинов крови у больных с различной степенью выраженности одышки, которым определялись и основные показатели биомеханики дыхания.

Проводилось сопоставление выраженности одышки, общей работы дыхания (ОРД) и концентрации эндорфинов крови у 24 больных (инфекционно-аллергическая астма, хронический обструктивный бронхит).

Одышку оценивали по общепринятым критериям. 1-ю группу составили 8 человек с одышкой при привычной физической нагрузке, 2-ю — 7 человек с одышкой при незначительной физической нагрузке и 3-ю — 9 человек с одышкой в покое.

Исследование выполняли на плетизмопрессографе постоянного объема («Медфизприбор», Рязань). С помощью блока пневмотахографа с интегратором в положении пациента сидя определяли минутный объем дыхания (МОД), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), максимальную вентиляцию легких (МВЛ). Параллельно спирограмме проводили регистрацию дыхательных колебаний транспульмонального давления (разница между давлением в пищеводе и во рту). Путем дополнительных построений получали диаграмму объем — давление («дыхательную петлю»), из которой рассчитывали ОРД.

Концентрацию иммунореактивного β-эндорфина крови определяли с помощью стандартных наборов фирмы «INC—Star» (США) на гамма-спектрометре «Icasog» (США). Полученные данные обработаны методом вариационной статистики ($M \pm m$). Для определения достоверности различий применяли t-критерий Стьюдента. В качестве контроля были взяты результаты исследования РД и концентрации β-эндорфинов в группе, состоящей из 30 здоровых людей, идентичных по полу и возрасту.

Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение ЖЕЛ и МВЛ в среднем наблю-

Таблица

Основные вентиляционные показатели, РД, СВС и β-эндорфины у больных с различной степенью выраженности одышки ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	p_{1-0}	2-я группа	p_{2-0}	p_{2-1}	3-я группа	p_{3-0}	p_{3-1}	p_{3-2}
ЖЕЛ, % к должной	$103,4 \pm 1,97$	$78,4 \pm 2,68$	<0,001	$51,2 \pm 2,6$	<0,001	<0,001	$49,2 \pm 4,05$	<0,001	<0,001	—
МВЛ, % к должной	$97,4 \pm 3,32$	$68,5 \pm 3,5$	<0,001	$56,9 \pm 2,51$	<0,001	<0,001	$40,8 \pm 4,76$	<0,001	<0,001	<0,001
МОД, л/мин	$8,7 \pm 0,26$	$9,8 \pm 0,79$	—	$8,4 \pm 0,40$	—	—	$12,3 \pm 0,96$	<0,01	—	<0,01
ОРД, кгм/мин	$0,28 \pm 0,045$	$0,64 \pm 0,15$	<0,05	$0,83 \pm 0,11$	<0,001	—	$1,93 \pm 0,19$	<0,001	<0,001	<0,001
Повышение СВС сверх максимальной нормы, кгм/мин	—	$0,09 \pm 0,058$	—	$0,26 \pm 0,096$	—	—	$0,91 \pm 0,224$	—	<0,01	<0,05
β-эндорфины, пмоль/л	$4,45 \pm 0,81$	$11,25 \pm 1,36$	<0,01	$15,14 \pm 3,63$	<0,05	—	$19,11 \pm 2,31$	<0,001	<0,02	—

далось во всех группах, причем в большей степени в тех группах, где одышка была более выражена. РД была в среднем повышена во всех группах. В 1-й группе РД превышала таковую у здоровых в 2,3 раза, во 2-й — 3 раза, и особенно значительным было ее повышение в 3-й группе — в 6,9 раза (таблица). Следовательно, большее повышение РД в среднем соответствовало большей степени выраженности одышки.

ОРД, характеризующая суммарное внутрилегочное сопротивление (СВС), увеличивается при повышении МОД. Поэтому увеличение ОРД может быть результатом изменения величины МОД и (или) СВС [9]. МОД в среднем был повышенным в 3-й группе. СВС во всех наблюдаемых группах в среднем было выше, чем у здоровых, и тем больше, чем больше была выражена одышка. Однако отличие было достоверным только между 1-й и 3-й, 2-й и 3-й группами. Для уточнения причины повышения ОРД в каждом конкретном случае было проведено сравнение РД по кривой и работы дыхания, отражающей максимально высокие ее изменения на разных уровнях вентиляции у здоровых. Анализ показал, что в 1-й группе ОРД была в пределах нормы у 6 больных, у 2 — повышена за счет повышения и МОД, и СВС. Во 2-й группе у 5 больных ОРД была повышена за счет увеличения СВС и у 2 — за счет повышения МОД. В 3-й группе РД была повышена у всех больных, при этом у 1 — за счет увеличения МОД, у 2 — увеличения СВС и у 6 — за счет повышения обоих факторов. Концентрация β -эндорфинов в крови во всех группах была повышена по сравнению с таковой у здоровых, при этом у больных 3-й группы она была выше, чем у больных 1-й группы (см. табл.). В то же время коэффициент корреляции между концентрацией эндорфинов и РД, концентрацией эндорфинов и СВС был достоверным только во

2-й группе ($+0,790$ и $+0,743$; $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). Такое неполное соответствие, по-видимому, отчасти можно объяснить различным уровнем порога восприятия больными повышенной работы дыхательных мышц. С определенной долей вероятности можно предположить, что эндорфины облегчали восприятие одышки, воздействуя гуморальным путем на структуры, ответственные за формирование ощущения одышки. Высказанные предположения требуют дальнейшей разработки и пристального внимания при изучении патогенеза одышки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А. Д., Варганян М. Е., Червинская Т. А. и др. Бронхиальная астма и эндорфины // Бюл. exper. биол.— 1985.— № 10.— С. 449—451.
2. Бодрова Т. Н., Машуков В. К., Трисветова Е. Л. и др. Одышка и работа дыхания у больных с различной легочной патологией // Теоретические и клинические аспекты патофизиологии дыхания / Под ред. В. П. Низовцева.— Куйбышев, 1983.— С. 72—73.
3. Дембо А. Г. Недостаточность функции внешнего дыхания.— Л.: Медгиз, 1957.
4. Дембо А. Г. О классификации дыхательной недостаточности // Пробл. туб.— 1990.— № 4.— С. 26—32.
5. Дмитриев А. Д., Кизим Е. А., Смирнова М. Б. Синтез эндорфинов в легких, сердце, почках и семенниках крыс может регулироваться глюкокортикоидами и дофаминами // Докл. АН СССР.— 1990.— Т. 314, № 6.— С. 1503—1506.
6. Коста Э., Трабукки М. Эндорфины.— М., 1981.
7. Магазаник Н. А. Дыхательная работа при бронхиальной астме // Тер. арх.— 1964.— № 2.— 95—100.
8. Олейник В. А., Халангоп Н. Д. Эндорфины, энкефалины и их антагонисты в клинической практике // Врач. дело.— 1985.— № 5.— С. 80—86.
9. Тетевев Ф. Ф. Биомеханика дыхания.— Томск, 1981.
10. Comroe J. Some theories of the mechanism of dyspnoea // Breathlessness.— Oxford, 1966.— P. 1—7.
11. Rossier P., Buhlmann A., Wisinger K. Physiologie und Pathophysiologie der Atmung.— Berlin: Springer—Verlag, 1958.

Поступила 03.07.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.248-092

А. М. Белов, И. М. Мадаева, В. З. Мамян

РОЛЬ СНА В ПАТОГЕНЕЗЕ НОЧНОЙ АСТМЫ

Лаборатория исследований сна НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE ROLE OF SLEEP IN PATHOGENESIS OF NOCTURNAL ASTHMA

A. M. Belov, I. M. Madaeva, V. Z. Mamyan

summary

9 patients, 7 male and 2 female, aged from 20 to 65 years with nocturnal asthma (NA) were submitted to standart polysomnography in computerized sleep laboratory. Results of the study revealed that in patient group with Na in comparison with controls bronchoconstriction was more greater expressed. The sleep study showed the efficiency decrease of sleep with increased number of intervening wakefulness and drowsiness. Either the decrease or the absence of slow-wave sleep in some patients was observed. Alfa-delta intrusion and paroxysmal activity were revealed with

EEG. Patient respiration with NA was characterized by the presence of intermitting periods of hypo- and hyperventilation. During REM and NREM sleep, asthmatic attacks appeared. Obstructive apnea and hypopnea were often revealed in investigated patients. During the mentioned events, desaturation was not severe usually.

резюме

У 9 пациентов (муж. — 7, жен. — 2; возр. 20—65 лет) с ночной астмой (НА) проводилось полисомнографическое исследование в автоматизированной лаборатории сна. Результаты исследований показали более выраженную бронхоконстрикцию у группы больных с НА по сравнению с группой здоровых. Исследования сна показали уменьшение эффективности сна с избыточным количеством кратковременных транзиторных и полных пробуждений. Наблюдалось уменьшение или отсутствие у некоторых пациентов медленноволнового сна. На ЭЭГ наблюдались альфа-дельта-интрузии и пароксизмальная активность. Дыхание пациентов с НА характеризовалось наличием чередующихся периодов гипо- и гипервентиляции. Астматические атаки происходили во время REM- и NREM-сна. Часто наблюдались периоды обструктивного апноэ и гипопноэ. Наблюдаемая при этом десатурация обычно не была острой.

В рамках проблемы бронхиальной астмы в последние годы отмечается нарастающий интерес к изучению так называемой ночной астмы (НА). Эта форма имеет свои клинические особенности, и нередко возникают трудности в выборе адекватной, рациональной терапии. Несмотря на многочисленные исследования, патогенез заболевания не ясен, а результаты самих исследований противоречивы. Один из подходов к изучению НА связан с мониторингом основных физиологических процессов во время ночного сна.

Целью настоящего исследования явилось изучение ночного сна у пациентов с НА посредством полисомнографии и определение функции внешнего дыхания в околоночное время.

Под наблюдением находились 9 пациентов (7 мужчин и 2 женщины) преимущественно с ночными приступами бронхиальной астмы в возрасте 20—65 лет (средний возраст 41,4 года). Длительность заболевания колебалась от 6 до 20 лет. Атопическая форма астмы с повышенной чувствительностью к бытовым и пыльцевым аллергенам была выявлена у 7 пациентов. Гормональная зависимость отмечалась у 5 больных. Клинически значимых сопутствующих заболеваний на период обследования у наблюдаемых пациентов не было. Контрольную группу составили 9 здоровых лиц, подобранных по возрасту и полу в соответствии с основной группой.

Полисомнографическое исследование проводилось в лаборатории сна. Использован Dypograph Recorder R711 ("Sensor Medics", США), соединенный с компьютерной системой IBM PS/2 оснащенной пакетом оригинальных фирменных программ. Регистрация информации осуществлялась в реальном масштабе времени на лазерный диск и бумажную ленту. Проводилась ручная и автоматическая обработка полученной информации. Исследование осуществлялось после ночи адаптации пациента к новым условиям сна на фоне поддерживающей терапии глюкокортикоидами и, по потребности, ингаляционными β -адреностимуляторами.

Использована стандартная полисомнография по следующей программе: 1) электроэнцефалография (ЭЭГ) в отведениях C_4A_1 и Q_1A_2 ; 2) электроокулограмма правого и левого глаза (ЭОГ ПГ и ЛГ); 3) электромиограмма (ЭМГ) подбородочных мышц; 4) воздушный поток дыхания (ВПД), измеряемый с помощью термистров; 5) грудное и брюшное респиратор-

Таблица 1

Динамика показателей функции внешнего дыхания за период ночного сна

Показатели, % от должной величины	Здоровые лица (n=9) M±m	Пациенты с НА (n=9) M±m	p_1	p_2
ЖЕЛ	-1,9±1,6	-16,8±5,1	нд	<0,05
ФЖЕЛ	-2,4±2,9	-21,6±8,2*	нд	<0,05
ОФВ ₁	-4,7±3,4	-41,8±8,5*	нд	<0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-2,3±1,9	-26±5,2*	нд	<0,05
ОС ₂₅₋₇₅ %	-4,4±3,2	-55,8±6,6*	нд	<0,01
Iso ОС ₂₅₋₇₅ %	-3,4±2,8	-62,2±5,4*	нд	<0,01
ОС ₇₅₋₈₅ %	-2,3±2,1	-48,6±6,5*	нд	<0,05
МОС ₂₅ %	-3,1±4,1	-57,4±8,9*	нд	<0,01
МОС ₅₀ %	-2,6±3,8	-55±6,8*	нд	<0,01
МОС ₇₅ %	-2,9±2,5	-54±6,4*	нд	<0,01
ОС ₂₀₀₋₁₂₀₀	-3,5±3,4	-62,2±9,9*	нд	<0,05
ПС _{выд}	-2,7±4,1	-42,6±8,9*	нд	<0,05
ПС _{вд}	-4,1±3,2	-27,4±6,1*	нд	<0,05
ОО	+4,4±16,9	+28,3±19,6	нд	нд
ОЕЛ	+1,2±7,3	-1,1±6,1	нд	нд
СДП	+18,7±21,9	+67,4±33,5	нд	нд

Примечание. МОС_{25,50 и 75 %} — максимальная объемная скорость при выдохе 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ; ОС_{25-75 %, 75-85 % и 200-1200 мл} — средняя объемная скорость выдоха в соответствующем интервале ФЖЕЛ; ПС_{выд}, ПС_{вд} — пиковая скорость выдоха и вдоха; СДП — сопротивление дыхательных путей. p_1 и p_2 — достоверность различия за период ночного сна в группе здоровых лиц и больных НА соответственно. Звездочка — достоверность различия между группами, нд — различие недостоверно.

Таблица 2

Структура ночного сна

Период сна, выраженный в % от общего времени сна	Здоровые лица (n=9) M±m	Пациенты с НА (n=9) M±m	p
Бодрствование	2,4±1,4	10,7±3,9	<0,05
1-я стадия сна	3,3±1,9	7,3±2,8	<0,05
2-я стадия сна	51,2±5,7	43,7±6,8	>0,05
3-я стадия сна	7,6±2,9	7,1±3,1	>0,05
4-я стадия сна	12,9±3,8	6,7±4,4	>0,05
REM — сон	22,7±4,5	24,4±4,8	>0,05

Примечание. p — статистическая достоверность различия между пациентами с НА и здоровыми лицами.

ное усилие (ГРУ, БРУ); 6) электрокардиография (ЭКГ); 7) сатурация артериальной крови кислородом (SaO₂), которую оценивали с помощью пульсового оксиметра Oxy Shuttle ("Sensor Medics", США) при дигитальном наложении датчика.

Исследование функции внешнего дыхания осуществлялось до и сразу после периода ночного сна, обычно в 21.00—22.00 и в 7.00—8.00. Использованы программы: спирография, кривая поток — объем, бодиплетизмография, проводимые на приборе Transmural Body Box 2800 ("Sensor Medics", США).

В исходном состоянии у пациентов с НА были выявлены бронхообструктивные изменения с нарушением проходимости на всех уровнях бронхиального дерева. Средние значения основных показателей, выраженные в процентах от должной величины, составили: ЖЕЛ 109,2%; ОФВ₁ 78,2%; МОС₂₅ 46%; МОС₅₀ 33,8%; МОС₇₅ 31,6%; ОО 146,2%; СДП 322,2%. Проба с беротексом была положительной у всех обследуемых пациентов.

Характер изменения показателей функции внешнего дыхания после ночного сна у больных НА и здоровых лиц представлен в табл. 1.

Из полученных данных видно, что за период сна у наблюдаемых пациентов с НА отмечалось статистически достоверное нарастание признаков бронхообструкции, несмотря на то, что ряд из них неоднократно в течение ночи, а некоторые — при окончательном пробуждении ингалировали бета-адреномиметики по поводу приступов.

Среднее время регистрации полисомнограмм составило в группе больных НА 396 мин, а в контрольной группе — 428 мин, при этом эффективность сна, определяемая как процентное отношение общего времени сна к общему времени регистрации, составила 80 и 92% соответственно. Основные данные о структуре сна в рассматриваемых группах представлены в табл. 2.

Результаты свидетельствуют о статистически достоверном увеличении общего времени бодрст-

ования, а также 1-й стадии сна, т. е. поверхностного сна, у пациентов с НА. Продолжительность глубокого сна (3-я и 4-я стадии) у больных с НА имела тенденцию к снижению, при этом индивидуальный анализ показал характерное для возраста уменьшение длительности глубокого сна. Хотя средние значения длительности REM-сна в обеих группах были близки, продолжительность этой фазы сна у пациентов с НА была довольно вариабельна и колебалась от 14 до 36%. Следует также отметить тенденцию к более частой смене стадии сна у больных НА, что иллюстрирует гистограмма сна одного из обследуемых пациентов (рис. 1).

Другой особенностью сна больных НА явилось выявленное у них избыточное количество кратковременных транзиторных и полных пробуждений. Кратковременные транзиторные пробуждения, определяемые как эпизоды появления на ЭЭГ альфа-ритма длительностью не менее 2 с без смены стадии сна, составили в группе пациентов с НА в среднем 52, а в контрольной группе — 19 (p<0,05). Количество полных пробуждений, расцениваемых как эпизоды бодрствования длительностью 1 мин. и более, составило в рассматриваемых группах в среднем 8 и 3 соответственно (p<0,05).

Следующей отличительной чертой ЭЭГ во время сна у пациентов с НА явилось наличие отдельных эпизодов пароксизмальной активности в диапазоне тета- и дельта-ритмов и острых волн. У некоторых больных отмечались также эпизоды альфа-дельта сна, представляющие комбинацию 5—10% дельта-волн и относительно более высокоамплитудного и более медленного, чем при бодрствовании, альфа-ритма.

За период ночного наблюдения у обследуемых пациентов регистрировалось от 1 до 3 (в среднем 2) приступов астмы. Критериями приступа были пробуждение больного в связи с затруднением дыхания или удушьем, наличие соответствующей аускультативной картины со стороны органов дыхания и показатели пик-флоуметрии. Анализ по времени показал два пика с нарастанием частоты приступов в интервалах 1.00—2.00 и 5.00—6.00. Сопоставление приступов со стадией

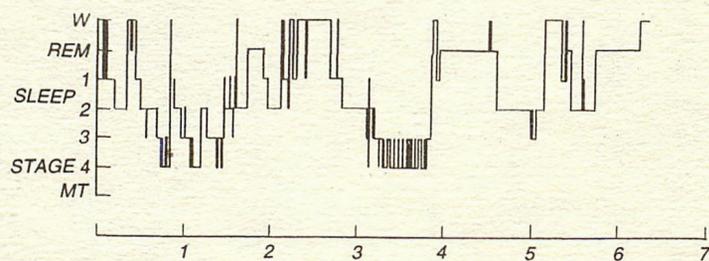


Рис. 1. Гистограмма сна пациента К., 41 года, страдающего НА.

W — пробуждение; 1, 2, 3, 4 — стадии сна. MT — движения во время сна. Нижняя шкала — время в часах.

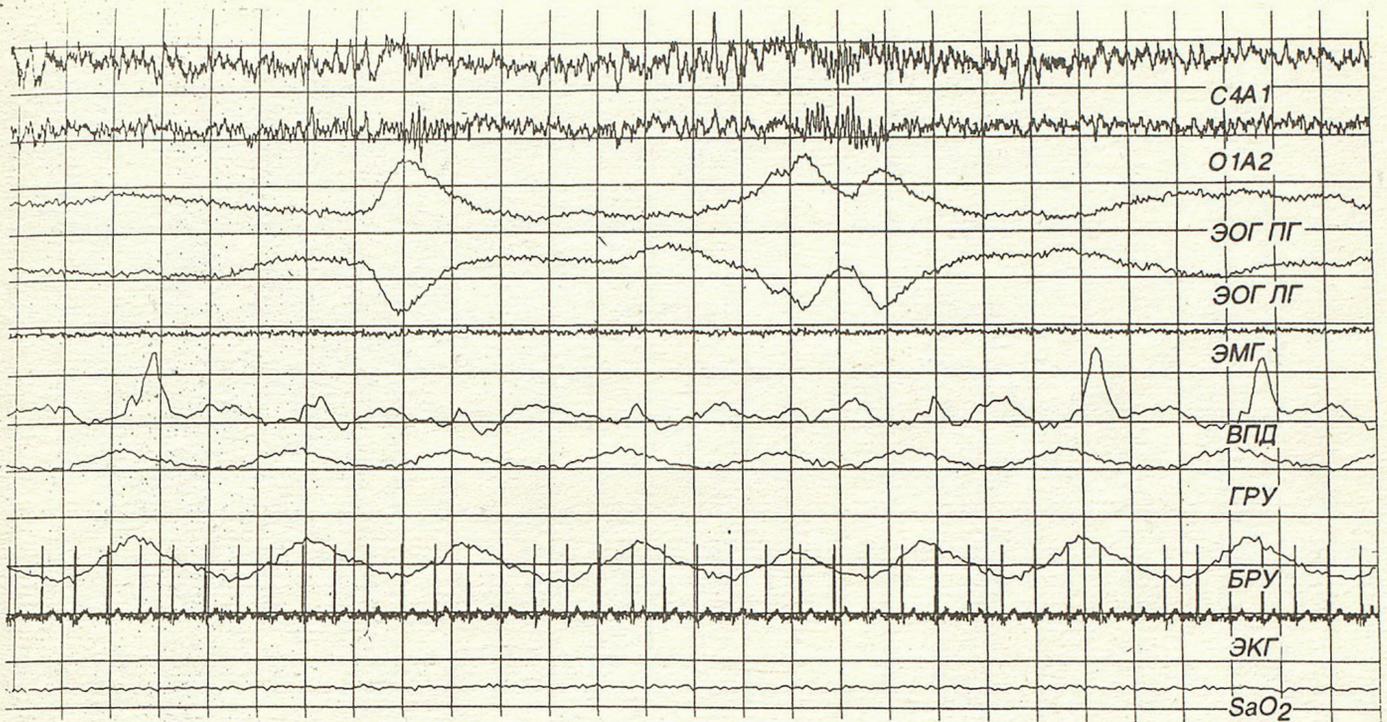


Рис. 2. Фрагмент 30-секундной записи полисомнограммы у больного К. 41 года

На фоне характерной для REM-сна ЭЭГ, быстрых разнонаправленных движений глазных яблок и атоничной ЭМГ видно существенное колебание амплитуды сигнала на канале ВПД.

сна, предшествовавшей пробуждению, выявило, что 56 % приступов было зарегистрировано после REM-сна, а 44 % — после 2-й стадии сна.

Дыхание пациентов с НА во время сна характеризовалось наличием чередующихся периодов гипо- и гипервентиляции. Наибольшая лабильность

рисунка дыхания отмечалась в период REM-сна. Типичным для REM-сна было наличие перемежающихся эпизодов гипо-гипервентиляции (рис. 2). Однако эпизодически регистрировались достаточно продолжительные фрагменты REM-сна с регулярным, равномерным дыханием с тенден-

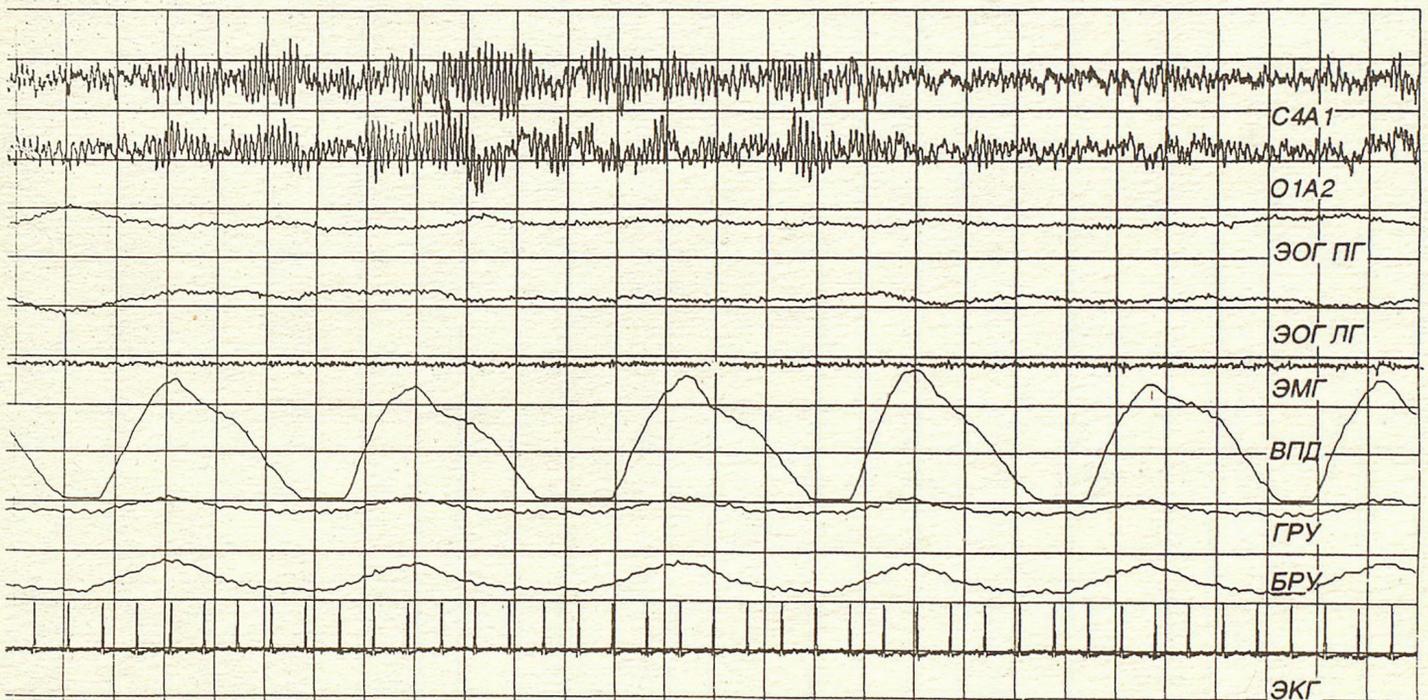


Рис. 3. Фрагмент 30-секундной записи полисомнограммы у больного К. 41 года.

На канале ВПД регистрируется глубокое регулярное дыхание

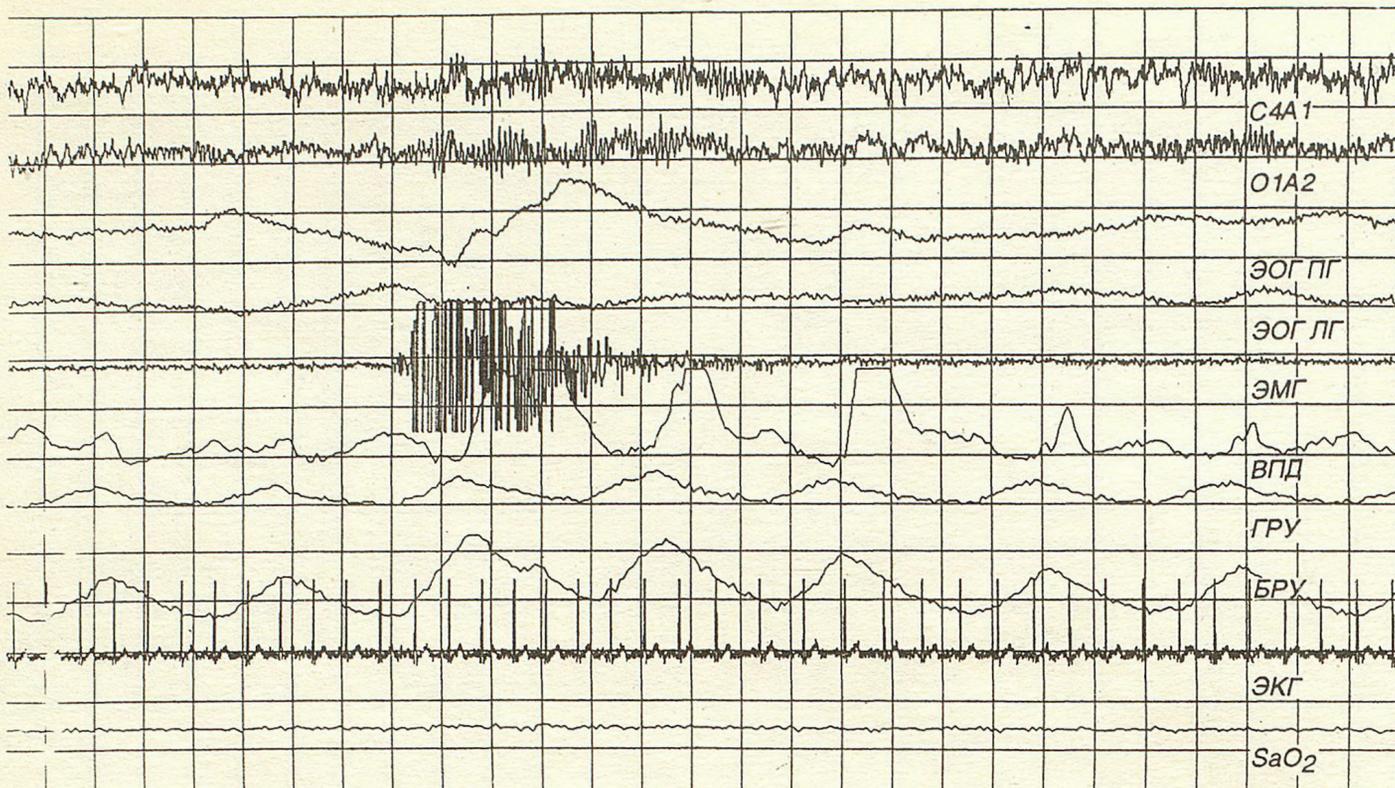


Рис. 4. Фрагмент 30-секундной записи полисомнограммы у больного М. 36 лет.

Видно появление альфа-ритма на каналах ЭОГ, возникновение высокоамплитудного миоклонуса на канале ЭМГ и синхронное переключение дыхания с гиповентиляции на гипервентиляцию на канале ВПД.

цией к гипервентиляции (рис. 3). Характер дыхания во время 1-й и 2-й стадии сна, напоминая его рисунок в период REM-сна, отличался большей стабильностью. Создавалось впечатление, что глубокий сон (3-я, 4-я стадии) сопровождался наиболее равномерным дыханием чаще с тенденцией к гиповентиляции и значительно реже — гипервентиляции, однако это не было правилом и нередко возникали периоды нерегулярного дыхания.

Следует отметить также следующие часто отмечавшиеся при анализе закономерности:

1. Эпизод пробуждения, возникший на фоне гиповентиляции, приводил к последующей гипервентиляции, а появившийся на фоне гипервентиляции — к гиповентиляции.

2. Появление эпизодов кратковременного транзиторного пробуждения обычно сопровождалось учащением дыхания и увеличением амплитуды дыхательных кривых.

3. Во время REM-сна нередко возникала следующая последовательность событий: появление альфа-ритма на ЭОГ, относительно высокоамплитудное мышечное подергивание на ЭМГ и значительное увеличение амплитуды дыхательных кривых, т. е. переход с гиповентиляции на гипервентиляцию (рис. 4).

Результаты анализа полученных материалов на предмет ночных нарушений дыхания без учета сатурации представлены в табл. 3.

Полученные данные свидетельствуют о преобла-

дании нарушений дыхания во время ночного сна у пациентов с НА по сравнению со здоровыми лицами, при этом суммарный индекс апноэ+гипопноэ составил 8,4 и 4,1 соответственно ($p < 0,05$). Индексы апноэ и гипопноэ в положении больного на спине были выше, чем в положении на боку соответственно в 3,4 и 2,5 раза. Подавляющее большинство нарушений дыхания были квалифицированы как обструктивные, а индивидуальный анализ показал тенденцию к их увеличению у лиц старших возрастных групп, а также при наличии ринита и избыточного веса. Существенного различия в средней длительности эпизодов апноэ и гипопноэ в зависимости от стадии сна выявлено не было.

Среднее значение насыщения артериальной крови кислородом за период ночного сна составило у пациентов с НА 92%. Десатурации ниже 80% не было выявлено ни у одного из обследуемых больных.

Клинически значимых нарушений ритма во время сна у наблюдаемых пациентов выявлено не было. В основном отмечались желудочковые экстрасистолы. Следует отметить, что количество экстрасистол имело тенденцию к нарастанию у пациентов с частыми приступами и, соответственно, более частым употреблением бета-адреномиметиков.

О возникновении приступов бронхиальной астмы в ночное время известно давно. В 1698 году врач Джон Флойер, который сам болел астмой,

Основные показатели нарушения дыхания во время ночного сна

Показатели	Здоровые лица (n=9) M±m	Пациенты с НА (n=9) M±m	p
Общее количество А+ГА	22,8±7,4	47,2±10,6	<0,05
Общий индекс А+ГА	4,1±1,3	8,4±2,4	<0,05
Количество А	5,4±1,2	12,7±4,4	<0,05
из них:			
обструктивных	4,9±1,3	11,5±4,5	<0,05
центральных	0,5±0,4	1,2±1,1	>0,05
Индекс А	0,8±0,2	2,3±0,7	<0,05
Длительность А, сек (диапазон колебаний)	14,5±3,7 (10—31)	16,2±5,1 (10—48)	>0,05
Количество ГА	17,4±6,2	34,5±9,4	<0,05
из них:			
обструктивных	15,2±6,5	31,1±9,3	>0,05
центральных	1,2±1,1	1,7±1,4	>0,05
смешанных	—	1,8±1,5	—
Индекс ГА	3,3±1,3	6,1±1,7	<0,05
Длительность ГА, сек диапазон колебаний	12,8±4,7 (10—41)	15,3±2,2 (10—52)	>0,05

Примечание. А — апноэ, ГА — гиппноэ. Индекс — частота возникновения данного события за 1 час сна, p — статистическая достоверность различия между пациентами с НА и здоровыми лицами.

писал: «Я наблюдал, что приступ всегда возникал ночью после сна... Приступ астмы обычно возникал при первом пробуждении около одного или двух часов ночи, дыхание очень медленное... диафрагма кажется скованной и уставшей». Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о широком распространении НА среди лиц, страдающих бронхиальной астмой. Так, при опросе 7729 пациентов, наблюдаемых по поводу астмы и получающих бронходилататоры, было выявлено, что 73 % просыпались из-за приступа астмы по крайней мере один раз в неделю, а 39 % — каждую ночь. Одновременно с этим была отмечена связь между оценкой пациентом тяжести своего заболевания и частотой ночных приступов. Подчеркивая клиническое значение НА, автор также отмечал высокую корреляцию между количеством потребляемых медикаментов и частотой ночных пробуждений [18].

Выявленная нами значительная бронхообструкция за период ночного сна у пациентов с НА является характерным клиническим маркером данной группы у больных и свидетельствует о наличии активных патофизиологических процессов во время сна. Это наблюдение согласуется с результатами исследований других авторов, которые отмечали снижение ОФВ₁ и ПСВ_д у больных с НА, причем величина падения данных показателей у отдельных пациентов составляла 50 % [6, 9, 15]. Интересно отметить тот факт, что сопоставление циркадных ритмов бронхиальной проходимости по результатам пик-флоуметрии у здоровых лиц и пациентов с НА показало синхронный характер выявленных изменений при значительно большей амплитуде их падения (50 % против 8 %) после сна в группе больных астмой [10]. Исходя из этого наблюдения, можно предположить, что ночная бронхоконстрикция у пациентов с НА, возможно, отражает их гиперчувствительность к факторам, вызывающим легкую бронхоконстрикцию у здоровых лиц. Следует также отметить, что попытки объяснить ночную бронхообструкцию преимущественно за счет лежащего положения опровергаются результатами проведенных исследований [6, 19].

Механизмы развития и стабилизации НА остаются неясными. Проводимые исследования по изучению гормонов и других медиаторов, оценке состояния автономной нервной системы и мукоцилиарного клиренса, определению значения воспалительной реакции, температурного фактора, постельных аллергенов, гастроэзофагеального рефлюкса и других факторов, с одной стороны, дают противоречивые результаты, а с другой — не позволяют аргументированно подтвердить «главную роль» какого-либо фактора или показать причинно-следственную связь событий в генезе НА. Важным для понимания, а возможно, и разрешения проблемы НА, является определение значения и роли ночного сна. Исследования с депривацией ночного сна у пациентов с НА пока-

зали уменьшение степени ночной бронхообструкции со снижением величины падения показателей пик-флоуметрии вдвое [4]. Эти результаты хотя и подтверждают роль ночного сна в генезе заболевания, но не проясняют механизмов его влияния.

Дебатируется также вопрос о значении стадий сна в возникновении приступов НА. Ранние исследования показали более частое возникновение астматических атак при пробуждении пациента из REM-сна [14], однако последующие исследования это не подтвердили [7, 12]. В одном из наиболее крупных исследований было выявлено рандомизированное распределение приступов по стадиям сна, пропорциональное их суммарной длительности [11]. Это наблюдение согласуется и отчасти объясняет обнаруженное нами возникновение приступов астмы при пробуждении пациентов либо из REM-сна, либо из 2-й стадии сна, так как совместно с временем бодрствования эти два периода сна составили 78,6 % всего времени сна. Следует отметить, что в связи с методологическими трудностями прямое измерение состояния бронхиальной проходимости довольно затруднительно. В результате этого трактовка понятия «ночной приступ астмы» неоднозначна и обычно речь идет о бронхоспазме, сопровождающемся или вызывающемся пробуждением пациента. Поэтому представляют интерес результаты полисомнографического исследования 7 пациентов с НА с одновременным постоянным контролем пищевода и надгортанного давления

с помощью двух катетеров и дыхательного воздушного потока посредством лицевой маски, что позволяло определять сопротивление нижних дыхательных путей [1]. Авторы обнаружили наиболее высокие значения сопротивления дыхательных путей и более длительные эпизоды бронхоконстрикции во время 3—4-й стадии сна. При этом возникновение и разрешение эпизодов бронхоконстрикции не было специфичным ни для одной стадии сна. Было высказано предположение, что сон оказывает влияние на сложный патогенез НА и что наибольшая уязвимость во время медленноволнового сна обусловлена снижением ответной реакции на нагрузку сопротивлением.

Выявленная нами наибольшая лабильность дыхания с изменениями частоты и глубины во время REM-сна не противоречит результатам других исследований [13] и, по-видимому, отражает общие особенности регуляции дыхания, характерные для этой фазы сна [8]. Остаются, однако, неясными причины эпизодического появления довольно длительных периодов стабильного равномерного дыхания во время REM-сна.

Данные о таких нарушениях ночного дыхания, как апноэ и гипопноэ у больных астмой противоречивы. Одни исследователи [3] подобно нам обнаружили небольшое, но значимое увеличение апноэ, тогда как другие этого не отмечали [12, 17]. Эти разногласия, вероятно, определяются неоднородной выборкой больных. Дополнительной оценки и учета требует значение таких факторов, как нарушение носового дыхания вследствие ринита и конституциональные особенности пациентов. Следует также отметить, что выявленные нами апноэ и гипопноэ отличались небольшой средней продолжительностью и не сопровождалась существенной десатурацией, а потому их клиническая значимость неоднозначна.

Характерными для пациентов с НА являются жалобы на плохой, прерывистый ночной сон и нередко чувство усталости в течение дня. Проведенное нами исследование позволило объективизировать снижение качества сна у больных с НА. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в ходе которых при ЭЭГ-контроле было выявлено: уменьшение эффективности сна [12] с увеличением времени бодрствования во время сна [9, 12], уменьшение общего времени сна [11], а также наличие более длительного периода засыпания и тенденция к уменьшению длительности глубокого сна [9] при сопоставлении с соответствующими по возрасту здоровыми лицами. Одновременно с нарушением ночного сна у пациентов с НА было обнаружено снижение дневной познавательной способности и работоспособности по результатам тестирования [9].

У больных с НА нами было выявлено статистически значимое увеличение количества коротких транзиторных пробуждений. Эти транзиторные

пробуждения наблюдаются при различных нарушениях, связанных со сном и имеют определенное клиническое значение. Так, было показано, что экспериментальное внесение кратковременных пробуждений в сон здоровых лиц приводит к дневной сонливости, даже если общее время сна не изменилось [16]. Кроме того, спонтанное возникновение транзиторных пробуждений у пожилых лиц коррелирует с уровнем тревожности в течение дня [2].

В заключение следует отметить, что сон играет определенную роль в генезе НА, однако выяснение точных механизмов требует дальнейшего исследования. В настоящее время мы полагаем, что НА является результатом наложения сложных процессов сна, возможно, искаженных, которые синхронизируют циркадные ритмы различных гормонов и медиаторов, определяют состояние вегетативной нервной системы, сознания и устанавливают уровень регуляции различных физиологических процессов на предсуществующее нарушение в респираторной системе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bellia V., Cuttitta G., Insalaco G. et al. Relationship of nocturnal bronchoconstriction to sleep stage // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1989.— Vol. 140, N 2.— P. 363—367.
2. Carskadon M. A., Brown E. D., Dement W. C. Sleep fragmentation in the elderly: Relationship to daytime sleep tendency // *Neurobiol. Aging.*— 1982.— Vol. 3.— P. 321—327.
3. Catterall J. R., Douglas N. J., Calverley P. M. et al. Irregular breathing and hypoxaemia during sleep in chronic stable asthma // *Lancet.*— 1982.— Vol. 1.— P. 301—304.
4. Catterall J. R., Rhind G. B., Stewart I. C. et al. Effect of sleep deprivation in overnight bronchoconstriction in nocturnal asthma // *Thorax.*— 1986.— Vol. 41.— P. 676—680.
5. Chuchalin A. G., Mamyan V. Z. Features of sleep-disordered breathing in bronchial asthma patients // *World Congress on Sleep Apnea and Rhonchopathy, 3-rd.*— Tokyo, 1991.— P. A. 010.
6. Clark T. J. H., Hetzel M. R. Diurnal variation of asthma // *Br. J. Dis. Chest.*— 1977.— Vol. 71.— P. 87—92.
7. Connolly C. K. The effect of bronchodilators on diurnal rhythms in airway obstruction // *Ibid.*— 1981.— Vol. 75.— P. 197—203.
8. Douglas N. J., White D. P., Pickett C. K. et al. Respiration during sleep in normal man // *Thorax.*— 1982.— Vol. 37.— P. 840—844.
9. Fitzpatrick M. F., Engleman H., Whyte K. F. et al. Morbidity in nocturnal asthma: sleep quality and daytime cognitive performance // *Ibid.*— 1991.— Vol. 46, N 8.— P. 569—573.
10. Hetzel M. R., Clark T. J. H. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate // *Ibid.*— 1980.— Vol. 35.— P. 732—738.
11. Kales A., Beall G. N., Bajor G. F. et al. Sleep studies in asthmatic adults: Relationship of attacks to sleep stage and time of night // *J. Allergy.*— 1968.— Vol. 41.— P. 164—173.
12. Montplaisir J., Waish J., Malo J. L. Nocturnal asthma features of attacks, sleep and breathing patterns // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1982.— Vol. 125.— P. 18—22.
13. Morgan A. D., Rhind G. B., Connaughton J. J. et al. Breathing and oxygenation during sleep in patients with nocturnal asthma // *Thorax.*— 1987.— Vol. 42.— P. 600—603.

14. *Ravenscroft K., Hartmann E. L.* The temporal correlation of nocturnal asthmatic attacks and the D-state // *Psychophysiology*.— 1968.— Vol. 4.— P. 396—397.
15. *Soutar C. A., Costello J., Ijaduola O.* et al. Nocturnal and morning asthma // *Thorax*.— 1975.— Vol. 30.— P. 436—440.
16. *Stepanski E., Salava W., Lamphere J.* et al. Experimental sleep fragmentation and sleepiness in normal subjects: A preliminary report // *Sleep Res.*— 1984.— Vol. 13.— P. 193.
17. *Tabachnik E., Muller N. L., Levison H.* et al. Chest wall mechanics and patterns of breathing during sleep in asthmatic adolescents // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1981.— Vol. 124.— P. 269—273.
18. *Turner-Warwick M.* Nocturnal asthma: a study in general practice // *J. R. Coll. Gen. Pract.*— 1989.— Vol. 39, N 323.— P. 239—243.
19. *Whyte K. F., Douglas N. J.* Posture and nocturnal asthma // *Thorax*.— 1989.— Vol. 44, N 7.— P. 579—581.

Поступила 23.12.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-003.662-07:616-008.939.15-074

Г. Г. Кругликов, Б. Т. Величковский

МАКРОФАГИ В РЕГУЛЯЦИИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ПНЕВМОКОНИОЗАХ

Российский Государственный медицинский университет, Москва

MACROPHAGES IN LIPID EXCHANGE REGULATION IN PNEUMOCONIOSIS

G. G. Kruglikov, B. T. Velichkovsky

summary

As the lipid formation, lipid drops, osmiumphil platyified corpuscles, grating structures of surfactant, cholesterine crystals, and lipofuscine granules were identified in alveolar and interstitial macrophages by electronic microscopy methods.

In process of pneumoconiosis, macrophages take part actively in the lipid exchange of lung and organism in general. During the entrance of actually unsoluble dust particles to respiratory organs, alveolar macrophages in the most extent provide elimination of superfluous lipids by means of airways.

резюме

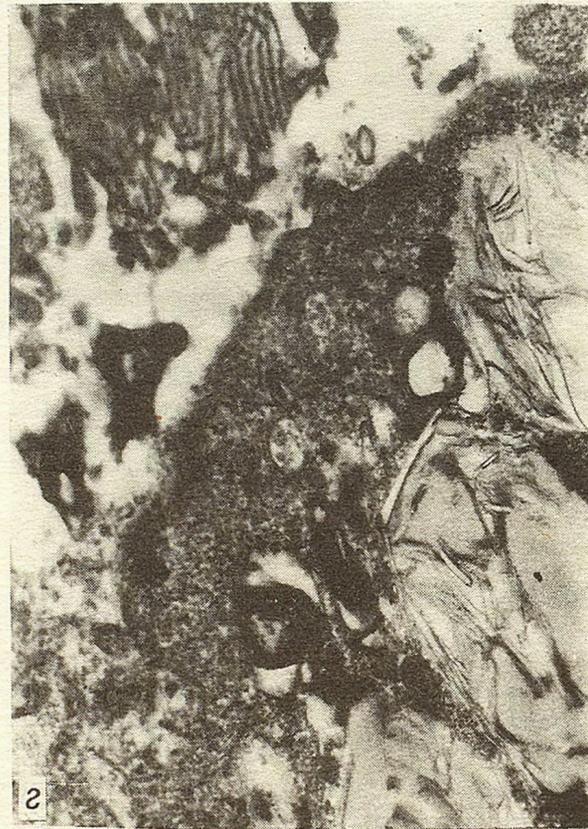
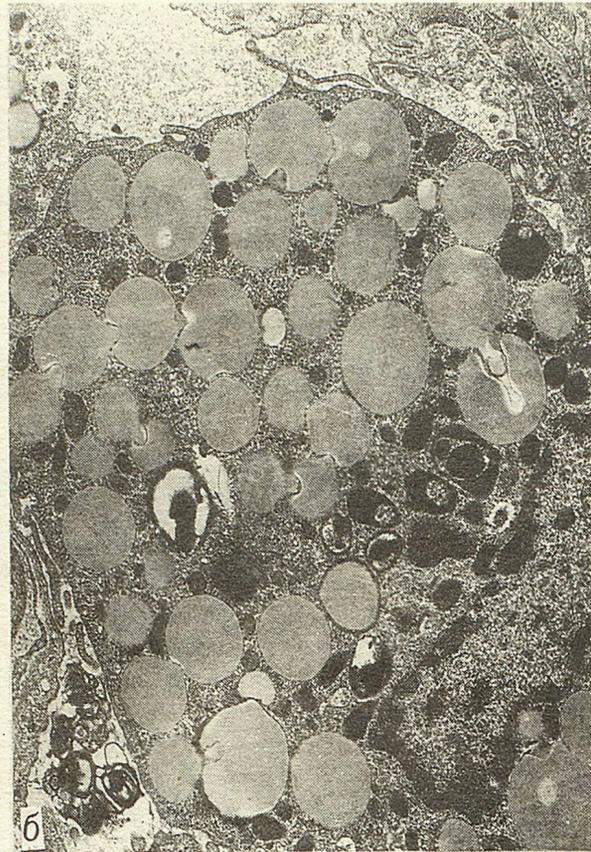
Методами электронной микроскопии в альвеолярных и интерстициальных макрофагах идентифицированы следующие липидные образования: липидные капли, осмиефильные пластинчатые тельца, решетчатые структуры сурфактанта, кристаллы холестерина, гранулы липофусцина.

В процессе развития пневмокониозов макрофаги активно участвуют в липидном обмене легких и всего организма. При попадании в органы дыхания практически нерастворимых пылевых частиц альвеолярные макрофаги в значительной степени обеспечивают элиминацию избыточных липидов по воздухоносным путям.

Органы дыхания характеризуются большой интенсивностью липидного обмена. Липиды, липопротеиды и жирные кислоты являются основным источником энергии в легких. Они обеспечивают также важнейшие метаболические и структурные процессы. Ткань легких представляет собой одну из наиболее крупных суммарных биологических мембран организма. Аэрогематические свойства этой мембраны обеспечиваются главным образом структурной организацией фосфолипидов [2, 8, 14, 15]. Липиды потребляются для образования сурфактанта, синтеза простагландинов и других биологически активных соединений [6, 11, 16]. Одним из важных путей потребления в легких липидов как энергетических ресурсов является процесс кондиционирования вдыхаемого воздуха, его подогрев до температуры крови и увлажне-

ние. Расход энергии на эти нужды особенно велик в холодное время года [10, 12].

Заболевания органов дыхания влияют на обмен липидов. В частности, при пневмокониозах — заболеваниях, вызываемых длительным вдыханием повышенных концентраций пыли, особенно содержащей кристаллический диоксид кремния, наблюдаются количественные и качественные изменения содержания липидов в легочной ткани. В начальный период развития патологического процесса, когда интенсивно протекают фагоцитарные и пролиферативно-клеточные реакции, увеличивается содержание всех компонентов липидов: триглицеридов, фосфолипидов, холестерина, свободных жирных кислот. В поздние стадии выраженного легочного фиброза в легких накапливаются преимущественно нейтральные липиды —



Альвеолярные макрофаги со структурированными липидами в цитоплазме:

а — макрофаг с частицей угля и липидными каплями неправильной формы, *б* — макрофаг с липидными каплями округлой формы (липофаг),
в — макрофаг с решетчатой структурой сурфактанта и липофусцином, *г* — фрагмент макрофага с кристаллами холестерина.

триглицериды [9]. Наиболее глубокие изменения качественного состава претерпевают фосфолипиды легочной ткани. Резко снижается содержание наиболее метаболически активной фракции — фосфатидилсерина, несколько уменьшается и доля фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина при нарастании содержания метаболически инертного сфингомиелина [1]. При развитии пневмокониозов обнаружился четкий параллелизм между степенью агрессивности пыли и абсолютным и относительным повышением содержания суммарных липидов в легких, в связи с чем указанный биохимический показатель используется в качестве одного из обязательных критериев при гигиенической регламентации предельно допустимой концентрации различных промышленных аэрозолей [7].

В связи с тем, что захват липидов в органах дыхания из притекающей крови осуществляется прежде всего макрофагами, задача работы заключалась в выяснении роли указанных клеточных элементов в липидном обмене легких в условиях фагоцитоза и на различных этапах развития патологического процесса от воздействия промышленных пылей, отличающихся по уровню цитотоксичности и фибриногенности.

Работа выполнена на белых крысах-самцах с начальной массой тела 120 г, которым однократно интратрахеально вводили по 50 мг пылевых частиц в 1 мл физиологического раствора. Животные 1-й группы получили кварц DQ-12 (ФРГ), 2-й — цеолит-гейландит Пегасского месторождения, 3-й — кузнецкий коксовый уголь. В каждой группе содержалось по 15—20 животных. Материал для исследований забирали спустя 2, 5 и 18 суток, 3 и 6 месяцев. Исследование проводили методами светооптической и электронной микроскопии. На отпечатках легких изучали процесс фагоцитоза пылевых частиц и пылевую деструкцию макрофагов. Для суждения о развитии пылевого фиброза срезы легких окрашивали пикрофуксином по Ван-Гизону. Ультратонкие срезы изучали в трансмиссионном электронном микроскопе «Hitachi HS-9».

Через 3—5 суток после запыления животных в макрофагах на отпечатках легких всех трех серий опыта отмечается развитие активного фагоцитарного процесса. В большинстве макрофагов содержится более 6 пылевых частиц, встречаются клетки полностью заполненные пылинками цеолита или каменного угля. При поглощении частиц кварца отмечается значительно больший процент макрофагов с деструктивными признаками, а также распадающихся клеток. Меньше всего деструктивных макрофагов наблюдается при фагоцитозе каменноугольной пыли.

При электронно-микроскопическом изучении альвеолярных макрофагов липидные включения четко различаются по ультраструктуре и, соответственно, биохимическому составу. Прежде всего, наряду с пылинками, выявляется большое коли-

чество липидных капель. Размеры их несколько превышают митохондрии и первичные лизосомы. Число липидных капель в цитоплазме макрофагов широко варьирует. В макрофагах, фагоцитировавших частицы угля и даже цеолита, количество липидных включений может быть так велико, что они полностью заполняют клетку и смещают ядро к цитолемме. Макрофаг таким образом превращается в липофаг (рис., а, б). Липидные капли могут быть почти правильной округлой конфигурации или иметь ограничивающую мембрану с выступами и углублениями. Осмиефильное содержание капель часто обнаруживает характерную для нейтральных липидов исчерченность.

Другие структурированные липиды, содержащиеся в альвеолярных макрофагах, относятся к группе осмиефильных пластинчатых телец. Такие образования вначале синтезируются и структурируются в альвеолоцитах II типа, из которых они секретируются в альвеолы [2, 4]. В просвете альвеол они деспирализуются в решетчатые структуры сурфактанта. В первые дни после запыления процесс образования сурфактанта усиливается, особенно под влиянием частиц цеолита, имеющих в своем составе волокнистые и игловидные формы [5]. Наличие осмиофильных пластинчатых и решетчатых структур, окаймленных плазматической мембраной, в цитоплазме альвеолярных макрофагов запыленных животных является доказательством фагоцитоза сурфактанта в легких (рис., в). Поглощенные макрофагами пластинчатые решетчатые структуры в основном могут элиминироваться ими по мукоцилиарному экскалатору воздухоносных путей или же метаболизироваться и утилизироваться в самих фагоцитах.

Остальные структурированные липидные включения выявляются в альвеолярных и интерстициальных макрофагах в более поздние сроки после запыления. Через 18 дней у экспериментальных животных, получивших кварцевую пыль, уже наблюдается развитие силикотических клеточных гранул. У белых крыс, запыленных цеолитом и каменным углем, фагоцитарные и пролиферативно-клеточные реакции протекают более длительно. Через 18 суток у них начинается формирование рыхлых пылевых скоплений, локализуемых в основном перибронхиально и периваскулярно. К этому периоду в альвеолярных макрофагах, фагоцитировавших пылинки цеолита, в липидных каплях появляются новые структурированные образования в виде игольчатых и палочковидных элементов, представляющие собой кристаллы холестерина [17]. В нормальных условиях холестерин стабилизирует наружную и внутренние мембраны макрофагов, текучесть которых повышается в результате перекисного окисления фосфолипидов, усиливающегося под влиянием фагоцитированной цитотоксической пыли кремнезема, асбеста, цеолита [3, 13]. Однако в определенный момент образование и накопление холестерина в макрофагах приобретают избыточный характер.

В выбранные сроки наблюдения указанный процесс был зафиксирован у животных, получивших пыль цеолита. Кристаллы холестерина вначале формируются по периферии липидной капли, затем постепенно заполняют ее полностью. В альвеолярных макрофагах процесс образования холестерина осуществляется преимущественно на периферии цитоплазмы, вблизи цитолеммы (рис., г).

В эти сроки в альвеолярных макрофагах выявляется еще один тип структурированных липидных включений — липофусцин, построенный из специфических электронно-плотных гранул, окаймленных мембраной (рис. в). Липофусцин, называемый также «пигментом старения», накапливается при усилении функциональной активности клетки и, возможно, участвует в энергообеспечении клетки в условиях гипоксии. Выявление данных структур наряду с другими признаками (увеличение числа отечных митохондрий, утолщение базальной мембраны азрогематического барьера, гиперсекреция сурфактанта, повышение проницаемости сосудистой стенки) указывает на развитие гипоксического состояния в легких. Электронная плотность липофусциновых гранул и их форма могут меняться в зависимости от патогенности фагоцитированного материала, но общий план строения при этом сохраняется.

Наряду с перечисленными липидными включениями, значительно возрастает количество фосфолипидных мембран в альвеолярных макрофагах, обусловленное мощной внутриклеточной «рабочей» гипертрофией органелл и всей клетчатки под воздействием фагоцитированных пылевых частиц.

Через 3 месяца в легких животных, запыленных кварцевой пылью, наблюдается развитие типичных фиброзных силикотических узелков, через 6 месяцев — большое количество крупных сформированных силикотических узлов, пронизанных густой сетью толстых коллагеновых волокон, частично гиалинизированных. Подобные образования бедны липидами. Единичные липидные гранулы выявляются в макрофагах, встречающихся в периферической зоне силикотических узелков. У экспериментальных животных, получивших пыль цеолита, развитие диффузно-склеротических изменений в 3 и 6 месяцев происходит более интенсивно, чем у запыленных каменным углем. Число макрофагов и количество липидных капель в них также было значительно большим по сравнению с животными, запыленными угольной пылью.

Таким образом, с помощью светооптической и электронной микроскопии в альвеолярных и интерстициальных макрофагах нами идентифицированы следующие основные липидные образования: липидные капли, осмиофильные пластинчатые и решетчатые тельца, кристаллы холестерина, гранулы липофусцина, мембранные структуры гипертрофированных органелл. Это указывает на способность макрофагов в легких как к фагоцитозу, так и синтезу значительных количеств липидов различной структуры и химического состава в ус-

ловиях взаимодействия с пылевыми частицами разной степени цитотоксичности и фиброгенности. Макрофаги активно элиминируют из легких не только пылинки, но и структурированные липиды. Тем самым они выступают как важный механизм регулирования содержания липидов, с одной стороны, в крови, а с другой — в легочной ткани. При повышении содержания липидов в плазме макрофаги депонируют их в легких, а при избыточном накоплении в легочной ткани фагоцитируют и удаляют их по воздухопроводящим путям. В процессе развития пневмокозиозов и та, и другая регуляторная роль макрофагов выявляется вполне отчетливо.

Выводы

1. При фагоцитозе пылевых частиц в альвеолярных и интерстициальных макрофагах легкого происходит накопление липидов, что может приводить к образованию липофагов.

2. Структурированные липиды выявляются в цитоплазме альвеолярных макрофагов в виде липидных капель, пластинчатых и решетчатых компонентов сурфактанта, палочковидных кристаллов холестерина, гранул липофусцина.

3. В процессе развития пневмокозиозов макрофаги активно участвуют в липидном обмене легких и всего организма. При попадании в органы дыхания практически нерастворимых пылевых частиц альвеолярные макрофаги в значительной степени обеспечивают элиминацию избыточных липидов по воздухоносным путям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабушкина Л. Г. Изучение роли нарушений липидного обмена в патогенезе силикоза с целью изыскания средств патогенетической профилактики и терапии заболевания: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1979.
2. Березовский В. А., Горчаков В. Ю. Поверхностно-активные вещества легкого. — Киев, 1982.
3. Величковский Б. Т. Фиброгенные пыли. — Горький, 1980.
4. Ерохин В. В. Функциональная морфология респираторного отдела легких. — М., 1987.
5. Кругликов Г. Г., Величковский Б. Т. // Бюл. exper. биол. — 1990. — № 2. С. 128—130.
6. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск, 1983.
7. Обоснование предельно допустимых концентраций (ПДК) аэрозолей в воздухе рабочей зоны: Метод. рекомендации. — М., 1983.
8. Накачки М. Физическая химия мембран. — М., 1991.
9. Райхлин Н. Т., Шнайман И. М. Гистохимия соединительной ткани при склерозе. — М., 1970.
10. Скулачев В. Б. Биоэнергетика. Мембранные преобразования энергии. — М., 1989.
11. Сыромятников Н. В., Гончаров В. А., Котенко Т. В. Метаболическая активность легких. — Л., 1987.
12. Федосеев Г. Б., Жихарев С. С. Основные механизмы защиты бронхолегочной системы // Болезни органов дыхания. — М., 1989. — Т. 1. — С. 112—143.
13. Фрейдин И. С. Система мононуклеарных фагоцитов. — М., 1984.
14. Adamson I. J. R., Bowden D. H. // Am. J. Pathol. — 1970. — Vol. 61, N 3. — P. 359—376.
15. Chretien J., Basset F., Janbert F. et al. // Int. Arch. Allergy. — 1985. — Vol. 76, N 1. — P. 49—61.
16. Dobbs L. G., Mason R. J., Williams M. C. et al. // Bioshim.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК [616.231+616.233]-089:615.849.19

*В. А. Герасин, Ю. Н. Левашев, Б. Б. Шафировский, В. П. Молодцова,
И. В. Полякова, Ю. Д. Березин, В. М. Журба*

ЛАЗЕРНАЯ БРОНХОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ ТРАХЕИ И БРОНХОВ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

LASER BRONCHOSCOPIC SURGERY OF TRACHEA AND BRONCHI

V. A. Gerasin, Y. N. Levashev, B. B. Shafirovsky, V. P. Molodsova, Y. D. Polakova, Y. D. Beresin,
V. M. Jurba

summary

Abilities of bronchoscopic laser surgery were investigated in 170 patients with various pathological formations of trachea and bronchi. The laser endoscopic surgery was characterized as an effective method for radical and palliative treatments of benign and malignant tumors, scar stenosis of trachea and bronchi, broncholytias, and some others. The increase of the laser intervention efficiency was assisted by the simultaneous usage of some additional methods such as electroexcision of tumors, endoprosthesis, and many others.

резюме

Возможности бронхоскопической лазерной хирургии были изучены у 170 больных с различными патологическими образованиями трахеи и бронхов. Лазерная эндохирургия зарекомендовала себя эффективным методом радикального и паллиативного лечения доброкачественных и злокачественных опухолей, рубцовых стенозов трахеи и бронхов, бронхолитиаза и некоторых других заболеваний. Повышению эффективности лазерных оперативных вмешательств способствовало одновременное применение некоторых дополнительных методов — электроэксцизии опухолей, эндопротезирования и других.

С внедрением в эндоскопию высокоэнергетических лазеров появились принципиально новые возможности лечения заболеваний трахеи и бронхов. Лазерные вмешательства обеспечивают удаление многих патологических образований с сохранением анатомической целостности и функциональной способности органов дыхания, часто позволяют достигнуть излечения, не прибегая к резекции легких и реконструктивно-пластическим операциям, снижая частоту инвалидизации.

Действие сфокусированного лазерного излучения основано на поглощении тканью энергии высокой плотности мощности с быстрым теплообразованием. В зависимости от уровня повышения температуры происходит коагуляция, vaporization (испарение) или карбонизация ткани. Существенное влияние на особенности и глубину лазерного воздействия оказывает поглощаемость тканью передаваемой энергии, зависящая от длины волны излучения.

Первые лазерные оперативные вмешательства

(ЛОВ) на дыхательных путях были произведены два десятилетия назад с помощью CO₂-лазера. Излучение высокой плотности мощности с длиной волны 10,6 мкм, генерируемое CO₂-лазером, находится в невидимой части спектра, интенсивно поглощается водой и взаимодействует с поверхностными слоями ткани, обладая небольшой проникающей способностью. Площадь разрушаемой ткани почти равна площади поперечного сечения луча. Зона фонового коагуляционного некроза вне места воздействия минимальна (менее 0,5 мм). Поэтому CO₂-лазер условно относится к режущему типу.

К недостаткам применяемых в эндоскопии CO₂-лазеров относится невозможность передачи излучения по гибкому световоду и, следовательно, использования с бронхофиброскопическим инструментарием, а также ограниченный гемостатический эффект, позволяющий останавливать кровотечение в основном из кровеносных сосудов прекапиллярного типа диаметром не более 0,5 мм.

Внедрение в клиническую практику в конце 70-х годов лазеров на алюмоиттриевом гранате с неодимом (АИГ) существенно расширило возможности лазерной трахеобронхиальной эндхирургии. Генерируемое АИГ-лазером излучение с длиной волны 1,064 мкм находится, как и излучение СО₂-лазера, в невидимой части спектра, но без существенных потерь проводится по гибкому тонкому кварцевому световоду практически на любое расстояние.

Излучение АИГ-лазера мало поглощается водой и гемоглобином и поэтому имеет более значительную проникающую способность, чем излучение СО₂-лазера. Зона коагуляционного некроза может достигать нескольких миллиметров от места воздействия и трудно поддается регулированию. Важным свойством излучения АИГ-лазера является достаточно высокий гемостатический эффект, обеспечивающий быструю остановку кровотечения из кровеносных сосудов диаметром до 2 мм. Указанные свойства и возможность применения АИГ-лазера как с жестким, так и с фиброволоконным бронхоскопическим инструментарием сделали его наиболее распространенным типом лазера в эндоскопической хирургии.

Бронхоскопические ЛОВ при различных патологических образованиях трахеи и бронхов были произведены у 170 больных в возрасте 4—78 лет, у которых выполнено свыше 300 лазерных вмешательств.

Рак и другие злокачественные новообразования были диагностированы у 36 больных, доброкачественные опухоли — у 48, карциноиды — у 39, рубцовые стенозы — у 26, бронхолитиаз — у 13, прочие заболевания — у 8.

Отбор больных для лазерной эндхирургии осуществлялся на основании данных диагностической бронхоскопии, дополненных результатами других методов исследования (рентгенография, томография, танталовая бронхография, компьютерная томография и другие), обеспечивающих определение вида, расположения и распространенности патологических образований трахеи и бронхов.

ЛОВ выполнялись в специально оборудованной эндоскопической-операционной, оснащенной бронхоскопическим инструментарием, АИГ-лазерной установкой («Радуга-1»), анестезиологической и другой аппаратурой. ЛОВ проводились во время бронхоскопии жестким бронхоскопом под наркозом или во время бронхофиброскопии под местной анестезией.

Для «жесткой» бронхоскопии использовался бронхоскопический инструментарий «К Шторц» (Германия), включающий специальные направлятели с оптическими телескопами, различные виды биопсийных щипцов. Бронхофиброскопия производилась бронхофиброскопом фирмы «Олимпус» (Япония).

Комбинированный внутривенный наркоз проводился с использованием барбитуратов (тиопентал натрия), препаратов кетаминового ряда (калип-

сол, кеталар, кетамин), наркотических анальгетиков (фентанил, корфин), мышечных релаксантов деполяризующего (дитилин) или недеполяризующего (тубарин) действия. При бронхоскопии под наркозом искусственная вентиляция легких у больных осуществлялась инъекционным способом в обычном или высокочастотном режиме.

Методика ЛОВ отличалась в зависимости от выполнения их в условиях бронхоскопии жестким бронхоскопом или бронхофиброскопом. Лазерный световод проводился через специальный направлятель жесткого бронхоскопа или инструментальный канал бронхофиброскопа.

Моноволоконный кварцевый лазерный световод диаметром 400 мкм, покрытый защитной тефлоновой оболочкой, помещен внутри полиэтиленового катетера, по которому пропускался постоянный поток воздуха со скоростью 3 л/мин, служащий для охлаждения и предохранения загрязнения торцевого конца световода продуктами взаимодействия лазерного излучения с тканями. Для наведения невидимого луча АИГ-лазера на место воздействия осуществлялась его окраска в красный цвет вмонтированным в аппарат низкоэнергетическим гелий-неоновым лазером.

Для удаления патологических образований, наряду с лазерной фотодеструкцией, часто производилось скисывание фотокоагулированных тканей биопсийными щипцами. Для более быстрого удаления использовался также специальный прием — отслаивание коагулированной ткани опухоли тубусом жесткого бронхоскопа. При опухолях полиповидной формы выполнялось сочетанное лазерное и электрохирургическое удаление. Использование электроэксцизии с помощью диатермической петли обеспечивало бескровное удаление крупных новообразований трахеи, главных и доле-вых бронхов, значительно сокращало время вмешательства, упрощало выполнение последующей лазерной фотодеструкции оставшейся части опухоли.

Во время ЛОВ производилось полное или максимально возможное удаление патологических образований трахеи и бронхов, а если это в течение одного сеанса не представлялось возможным, выполнялись повторные вмешательства.

Лазерные оперативные вмешательства применялись как метод радикального или паллиативного лечения. Возможности лазерной эндхирургии зависели от вида, локализации и распространенности патологических образований трахеи и бронхов.

При злокачественных новообразованиях основными показаниями к лазерной эндхирургии были — восстановление адекватной проходимости трахеи и главных бронхов с устранением дыхательной недостаточности и гиповентиляции, более редко — остановка массивного легочного кровотечения из новообразования. Бронхоскопические ЛОВ выполнялись как при бронхогенном раке, так и при метастатических

опухолях, прорастании трахеи и бронхов злокачественными новообразованиями, первично локализующимися в прилежащих к дыхательным путям органах — пищеводе, щитовидной железе и других, включая прорастание лимфогранулематозными лимфоузлами.

ЛОВ применялись преимущественно экзофитном росте опухоли с эндобронхиальным разрастанием ткани. При вмешательствах, выполнявшихся в экстренном порядке в связи с развивающейся асфиксией, в качестве подготовительной процедуры использовалось проведение тонкой интубационной трубки ниже опухоли трахеи, значительно улучшавшее условия дыхания.

При неоперабельном раке бронхоскопическое лазерное разрушение эндобронхиального разрастания ткани устраняло резкий стеноз трахеи и главных бронхов, приводило к ликвидации сопутствующей дыхательной недостаточности и гиповентиляции одного из легких. Нестойкий эффект наблюдался лишь у одного больного с тиреоидным раком, прорастающим трахею, у которого после вмешательства развилось сужение гортани за счет инфильтративного роста опухоли и потребовалась трахеостомия.

У двух больных с массивным легочным кровотечением путем лазерной фотокоагуляции кровоточащего новообразования был достигнут стойкий гемостаз.

Продолжительность жизни после успешных ЛОВ с последующей лучевой терапией зависела от стадии и распространенности рака легкого, в среднем составляя около 10—12 месяцев, а у отдельных больных превышала 2 года.

Более длительному сохранению проходимости дыхательных путей способствовало сочетание ЛОВ с эндопротезированием трахеи и главных бронхов.

ЛОВ по поводу рака в начальной стадии бронха с неинвазивным ростом были выполнены у 4 больных. Лазерная фотокоагуляция у всех больных обеспечила полное разрушение опухоли без признаков рецидивирования в сроки до 5 лет. Однако в связи с бессимптомным течением выявление рака бронха в начальной стадии достигается исключительно редко.

Аденокистозный рак (цилиндрома), характеризующийся низкой степенью злокачественности, медленным инвазивным ростом и частой метастазирования (30—50%), был диагностирован у 4 больных. ЛОВ применялись при невозможности выполнения радикальных реконструктивно-пластических операции или при послеоперационных рецидивах опухоли.

При так называемой диффузной форме аденокистозного рака с распространением на трахею и оба главных бронха до долевых ветвей деструкция эндобронхиально растущей части опухоли и восстановление адекватной проходимости дыхательных путей были достигнуты с помощью многократных ЛОВ, выполнявшихся на первом этапе

при бронхоскопии жестким бронхоскопом под наркозом, а затем при бронхофиброскопии под местной анестезией. В связи со сравнительно медленным ростом опухоли повторные курсы лазерной эндохирургии требовались через более длительные сроки, чем при бронхогенном раке, и позволяли поддерживать удовлетворительную вентиляционную способность легких на протяжении нескольких лет.

У больных с типичными карциноидами бронхоскопические ЛОВ применялись при новообразованиях с эндобронхиальным ростом при отсутствии метастазов. Полное удаление карциноидных опухолей было достигнуто у 23 из 27 больных. Несмотря на обильную васкуляризацию, лазерная фотодеструкция карциноидов не сопровождалась кровотечением, очевидно, в связи с воздействием в коагуляционном режиме. Неполное удаление было связано с большой распространенностью опухоли — на три и более генерации бронхиального дерева с полной обструкцией бронхиальных просветов, затрудняющей определение хода бронхов, правильного направления лазерного воздействия, предупреждение повреждения интактных стенок бронхов.

Рецидивы карциноида после эндоскопически полного его удаления в сроки от 1 до 4 лет не наблюдались, то есть удаление опухоли было радикальным. Резкий рубцовый стеноз среднедолевого бронха был выявлен у двух больных через 4 месяца после ЛОВ.

По поводу рецидива карциноида бронха после произведенной ранее резекции легких ЛОВ были произведены у 5 больных и обеспечили полное удаление рецидивирующей опухоли у двух из них. У остальных трех больных лазерная фотодеструкция значительной части карциноидной опухоли позволила прекратить повторяющиеся обильные легочные кровотечения. При атипичных карциноидах, как и при других злокачественных опухолях, лазерная эндохирургия применялась у неоперабельных больных с целью устранения обструкции бронхов.

Доброкачественные опухоли — фибромы, липомы, гамартомы, невриномы, хондромы и другие, как правило, обладали эндобронхиальным ростом и у большинства больных имели хорошо сформированное основание. Поэтому при крупных опухолях обычно проводились сочетанные электрохирургические и лазерные вмешательства с электроэксцизией основной части новообразования с помощью диатермической петли. Полное удаление доброкачественных опухолей трахеи и бронхов было достигнуто у всех больных, в том числе при редко встречающейся форме роста — на широком основании и стелющемся типа.

Сопутствующий ателектаз доли легкого не являлся противопоказанием к ЛОВ, так как после устранения обструкции бронха в отдаленные сроки, как правило, не наблюдалось развития рециди-

вирующего нагноительного процесса.

Рубцовые стенозы трахеи и бронхов подвергались коррекции с помощью ЛОВ с учетом их разновидности, генеза, сопутствующего повреждения хрящевого каркаса. Стойкое устранение стенозов мембранного типа было достигнуто у всех больных. Результаты лечения резких циркулярных постинтубационных и посттрахеостомических стенозов зависели от протяженности стенозированного участка трахеи и наличия маляции трахеальных стенок. При протяженности стенозированного участка более 1,0 см, хотя лазерное разрушение рубцовой ткани обеспечивало устранение стеноза, через 3—6 недель у большинства больных наступало повторное стенозирование вследствие рубцевания. Предупреждению рецидивов стеноза способствовало применение эндопротезирования Т-образной латексной трубкой, вводимой через трахеостомическое отверстие сроком на 7—10 месяцев. С этой же целью применялось эндопротезирование самофиксирующимися силиконовыми эндопротезами Дюмона. Несмотря на применение эндопротезирования, устранение стеноза трахеи оказалось невозможным у двух больных с протяженностью стенозированного участка трахеи более 2 см и с сопутствующей маляцией трахеальных стенок.

Редкой разновидностью были резкие рубцовые

стенозы неясного генеза с фиброзной деформацией и перетяжками на различных уровнях трахей и бронхов, наблюдавшиеся у трех больных. Несмотря на значительную протяженность фиброзных изменений, лазерная деструкция рубцовой ткани позволяла ликвидировать стенозы без последующего их рецидивирования.

Бронхолитизация являлась редким показанием к применению ЛОВ, которые предпринимались при невозможности бронхоскопического извлечения камней бронхов. В результате лазерного воздействия достигалось разрушение бронхолита, фрагменты которого затем удалялись бронхоскопическими щипцами. При сопутствующем рубцовом или грануляционном сужении бронха перед разрушением бронхолита производилось лазерное устранение стеноза. Применение лазерных вмешательств значительно расширило лечебные возможности бронхологических методов и позволило у всех больных, за исключением одного, достигнуть удаления бронхолита.

Таким образом, лазерная эндохирургия с использованием отечественной аппаратуры является эффективным методом радикального и паллиативного лечения различных видов трахеобронхиальной патологии и может быть применена как на ранней стадии, так и при осложненном течении неопластических и других процессов.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-002-07:616.155.32-008.8-074

Ю. К. Новиков, Н. В. Базилевич, Б. И. Шмушкович

УРОВНИ ЦИКЛИЧЕСКОГО 3'—5' АДЕНОЗИНМОНОФОСФАТА ЛИМФОЦИТОВ И СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА В ДИНАМИКЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

LEVELS OF CYCLIC 3'5'-ADENOSINE MONOPHOSPHATE OF LYMPHOCITES AND
IMMUNOLOGICAL STATUS CONDITIONS DURING DYNAMICS OF DIFFERENT VARIANTS
OF PNEUMONIA COURSE

Y. C. Novikov, N. V. Basilevich, B. J. Shmushkovich

summary

As a result of executed studies of the functional activity of the adenylate cyclase system (ACS) of periferal lymphocytes and the immunological status condition in patients with various courses of pneumonia, the stagiality of changes of basal intracellular c-AMP levels (pmoll/10⁶ cells), the beta-2-adrenoreception activity, and lymphocitairial response to concavaline A was revealed.

The activity decrease of ACS at the beginning of pneumonia was correlated with the diminishing of such parameters as E-ROC, Ea-ROC, EAC-ROC, C3 complement fraction and with changes of levels of IgA, M, G, that is more expressed in patients with severe forms of the disease.

The tendency to the activity repairment of ACS after 7—10 days of hospital treatment was noted in patients with uncomplicated entities of pneumonia accompanied by immunological status normalization. The tendency to the adenylate cyclase activity repairment was noted also in patients cured with hyperimmune antistaphylococcus serum, that was not signed in patients with the complicated disease cured with traditional treatment only.

Afetr 21 days, in the group of patients with uncomplicated pneumonia cured with substitutional immunological correction, the ACS activity coincided with immunological and clinical normalization of parameters. Firmly impairments of immunological parameters and the severity of clinical manifestation of the disease were accompanied by the absence of similar c-AMP dynamics in patients with complicated pneumonia entities not cured with immunocorrection methods.

The dynamics of the lymphocyte ASC activity of patients with various pneumonia forms demonstrates the process of clinical immunological changes and points to the positive influence of the proper usage of immunocorrection treatment on molecular mechanisms of immunity regulation during the mentioned disease.

резюме

В результате проведенных исследований функциональной активности аденилатциклазной (АЦ) системы периферических лимфоцитов и состояния иммунного статуса у пациентов с различным течением пневмонии нами выявлена этапность изменений базальных внутриклеточных уровней цАМФ ($\text{pmol}/10^6 \text{ cell}$), активности бета-2-адренорецепторов и ответа лимфоцитов на конканавалин А.

Падение активности АЦ-системы в начале заболевания пневмонией коррелировало со снижением таких показателей, как Е-РОК, Еа-РОК, ЕАС-РОК, С3-фракции комплемента и изменениями уровней IgA, М, G, более выраженным у пациентов с тяжелыми формами заболевания.

Тенденция к восстановлению активности АЦ-системы на 7—10-е сутки стационарного лечения отмечена у пациентов с неосложненными вариантами пневмонии, чему сопутствовала нормализация иммунного статуса. Отмечена тенденция к восстановлению показателей активности аденилатциклазы и у пациентов, лечившихся гипериммунной антистафилококковой плазмой, что не имело места у больных осложненными формами заболевания, в лечении которых применялись только традиционные средства.

На 21-е сутки восстановление активности АЦ-системы в группе неосложненных пневмоний у пациентов, которым проводилась заместительная иммунокоррекция, совпало с нормализацией иммунологических и клинических показателей. Отсутствию подобной динамики цАМФ у пациентов с осложненными вариантами пневмонии, в лечении которых не применялись средства иммунокоррекции, сопутствовали наличие стойких нарушений иммунологических показателей и тяжесть клинических проявлений заболевания.

Динамика показателей активности АЦ-системы лимфоцитов пациентов с различными вариантами пневмонии отражает процесс клинико-иммунологических изменений и указывает на положительную роль адекватного применения средств иммунокоррекции на молекулярные механизмы регуляции иммунитета при данном заболевании.

Еще в 1974 году М. А. Kaliner et al. показали, что циклические нуклеотиды (ЦН) модулируют три различные эффекторные системы воспаления: секрецию медиаторов, вызванную антигеном, высвобождение лизосомальных ферментов лейкоцитами и цитотоксичность лимфоцитов.

В настоящее время получены данные о том, что дифференцировка, подвижность, распознавание и фагоцитоз антигена макрофагами, а также продукция ими интерлейкина-1 (ИЛ-1) регулируются циклическим 3'-5'-аденозинмонофосфатом (цАМФ) и агентами, влияющими на его внутриклеточный уровень (ПГЕ₁ и ПГЕ₂, β-адренергические агонисты, аденозин) [2, 5, 6].

Дальнейшее развитие ответа как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы опосредуется через цАМФ-зависимые механизмы, важное значение среди которых занимает β-адренергическая регуляция [1, 3, 4, 8, 9].

Эти сведения и определили направление данных исследований, целью которых явилась попытка выяснить взаимосвязь динамики уровней внутриклеточного цАМФ лимфоцитов и изменений некоторых показателей иммунного статуса у больных различными вариантами течения пневмонии.

Обследовано 79 больных в возрасте 19—65 лет с различными вариантами течения пневмонии.

1-ю группу составили 22 больных с неосложненным течением очаговой пневмонии различной этиологии, разрешившейся полным выздоровлением не позднее 21-х суток от поступления в стационар. Заболевание протекало с умеренно выраженными функциональными и рентгенолабораторными показателями. 2-ю группу составили 36 больных с осложненным течением долевой (пневмококковой) пневмонии и очаговой полисегментарной пневмонией, что обусловило затяжное течение (более 35 суток). Заболевание протекало с наличием резко выраженных нарушений функции внешнего дыхания и кровообращения, яркой рентгенологической картиной и изменениями лабораторных показателей. Из осложнений отмечали: плеврит у 12, абсцессы у 15, абсцессы и плеврит у 8 больных.

3-ю группу составил 21 больной очаговой стафилококковой пневмонией. Заболевание протекало с наличием абсцессов у 17 больных, абсцессов и плеврита у 4, характеризовалось тяжестью состояния, функциональными нарушениями и степенью рентгенолабораторных изменений, сравни-

Динамика изменений внутриклеточного цАМФ ($\text{pmol}/10^6$ кл) в лимфоцитах больных с различными вариантами течения пневмонии

Условия инкубации	Конт-роль $n=32$	1-я группа, $n=22$			2-я группа, $n=36$			3-я группа, $n=21$		
		1—2-е сутки	7—10-е сутки	21-е сутки	1—2-е сутки	7—10-е сутки	21-е сутки	1—2-е сутки	7—10-е сутки	21-е сутки
Базальный уровень	$44,5 \pm 2,5$	$37,5 \pm 2,8$	$50,6 \pm 4,5$	$46,2 \pm 3,9$	$31,0 \pm 3,5$	$42,4 \pm 4,0$	$27,0 \pm 2,9$	$28,3 \pm 3,2$	$38,8 \pm 3,8$	$42,3 \pm 3,5$
После инкубации с адре-налином	$81,5 \pm 4,3$	$48,1 \pm 5,3$	$81,3 \pm 6,1$	$73,8 \pm 6,5$	$40,4 \pm 4,5$	$54,2 \pm 4,5$	$37,4 \pm 3,6$	$36,2 \pm 2,5$	$53,1 \pm 4,1$	$68,9 \pm 4,9$
После инкубации с конка-навалином А	$87,3 \pm 4,1$	$51,4 \pm 4,5$	$84,9 \pm 6,2$	$90,5 \pm 5,2$	$40,6 \pm 4,5$	$58,7 \pm 6,0$	$44,7 \pm 4,5$	$39,4 \pm 4,9$	$62,1 \pm 5,2$	$70,3 \pm 4,5$

мых с аналогичными показателями 2-й группы. Длительность лечения в стационаре составила не более 35 суток.

Больным всех групп проводилось традиционное лечение: антибиотики, отхаркивающие, бронхолитики, дезинтоксикационная терапия, физио- и симптоматическое лечение.

Больным 3-й группы дополнительно с целью иммунокоррекции по поступлению в стационар проводилась внутривенная инфузия гипериммунной антистафилококковой плазмы (титр анти-токсических альфа-антител не ниже 5 МЕ). Каждому из больных проведено не менее 6 инфузий (две в неделю).

В качестве контроля исследована группа здоровых лиц (32 человека) в возрасте 18—56 лет.

Забор крови для исследований проводился из локтевой вены на 1—2-е, 7—10-е, 21-е сутки по поступлению больных в стационар (в контроле однократно).

Выделение лимфоцитов осуществлялось по А. Воуп et al. (1968). Инкубация лимфоцитов с адреналином (10 M^{-6}) и конканавалином А (КонА) — 20 мкг на 1 мл инкубационной среды, проводилась при 37°C с концентрационной плотностью лимфоцитов 1—2 млн. на 1 мл.

Уровень цАМФ определялся радиоиммунологическим методом ($\text{pmol}/10^6$ кл) с использованием коммерческих наборов фирмы «AMERSHAM», радиометрию производили с помощью β -счетчика Reck Beta 1217 (ЛКВ, Финляндия).

Оценка иммунного статуса проводилась параллельно исследованиям базального и стимулированных внутриклеточных уровней цАМФ лимфоцитов.

Определяли: способность лимфоцитов к образованию Е-РОК с эритроцитами барана (количественный метод определения Т-лимфоцитов), функциональное состояние Т-лимфоцитов — по способности к «активному» розеткообразованию (Еа-РОК);

гуморальный иммунитет — по способности лимфоцитов к ЕАС-РОК образованию (количественный метод определения В-клеток) и по изменению уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови (IgA, M, G) по Mancini et al., 1965, СЗ-компонент комплемента в сыворотке крови — при помощи стандартной преципитирующей моноспецифической антисыворотки тем же методом.

Следует отметить, что первое исследование (1—2-е сутки) в группах больных сопровождается достоверным ($p < 0,01$) снижением как базального внутриклеточного цАМФ лимфоцитов (табл. 1, рис. 1), так и функциональной способности их адренорецепторов, представленных в основном β -рецепторами, которая оценивается по приросту цАМФ после стимуляции адреналином (рис. 2). Прирост цАМФ в лимфоцитах, инку-

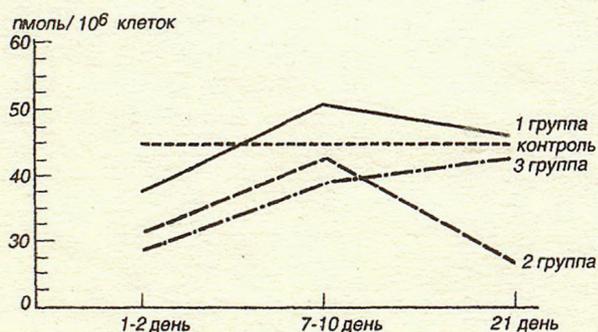


Рис. 1

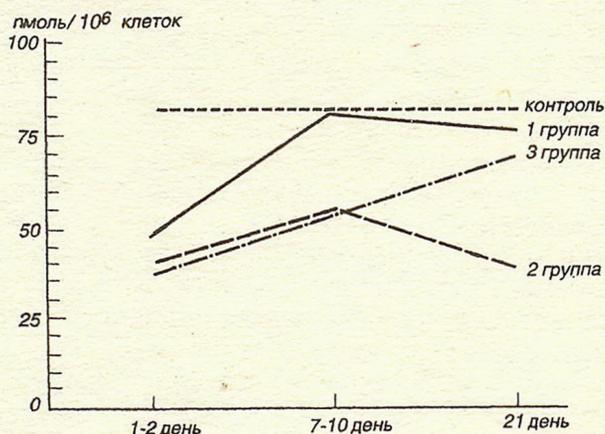


Рис. 2

S E F A M

Спроектированный в сотрудничестве
с признанными центрами
исследования сна

РЕСПИСОМНОГРАФ:

- допускает одиночное или множественное наблюдение за пациентами.
- рассчитывает установочные параметры.
- отображает сигналы во время их получения.
- автоматически обсчитывает записанные сигналы в минутном режиме.
- обеспечивает высокое разрешение отображения.

— позволяет ручную коррекцию результатов и задание величин, например: ручная установка порога атонии, задание расчетных критериев и включаемое сглаживание гипнограммы при последовательном пролистывании изображения.

— позволяет пользователю определять вывод протокола анализа в графическом (сжатая сводка сигналов, гистограмма или таблиц) или в цифровом виде.

RESPISOMNOGRAPHE

- совместим с внешним оборудованием типа капнографов, пульс-оксиметров, мониторов кровяного давления, поскольку подключение дополнительного оборудования осуществляется по 16 дополнительным приемным каналам (возможно расширение до 32) с частотой оцифровки до 128 Гц на канал. Имеется режекторный объединенный фильтр на 50 Гц.
- оснащена цветной лазерной печатью.
- имеет оптический накопитель на более чем 80 пациентов, что позволяет пользователю создавать собственную базу данных для адаптации расчета сна под специфические группы наблюдаемых (дети, престарелые и др.).

Удобная система окон-меню и использование манипулятора «мышь» позволяет иметь доступ к любому разряду сигнала в выбранное время записи. Вспомогательная информация может быть вызвана из любого оконного режима, что облегчает обучение персонала.

СПЕЦИФИКАЦИЯ:

Измеряемые параметры

- SaO₂,
- поток по пневмотахографу (применимо при продолжительном или переменном давлении или в условиях вентиляции),
- положение тела,

- назощечный поток,
- движение грудной клетки и брюшной стенки,
- внутрипищеводное давление по балонному катетеру,
- частота сердечных сокращений,
- дыхательные шумы,

— наличие храпа.

Анализ дыхания (выявление и классификация апноэ и других нарушений)

- выявление апноэ,
- минимальная длительность нарушений,

- выявление неапноотических явлений,
- цепи нарушений.

Представительство в Москве: Российско-Французское Совместное Предприятие «МТС»
Россия, 113093, Москва, ул. Б. Серпуховская, 14/13, стр. 8
Тел. (095) 236-46-31, 237-41-12 Телефакс: 230-29-00 Телекс: 911615 MTS SU

Динамика иммунологических показателей больных с различными вариантами течения пневмонии

Показатели иммунного статуса	Конт-роль n=32	1-я группа, n=22			2-я группа, n=36			3-я группа, n=21		
		1-2-е сутки	7-10-е сутки	21-е сутки	1-2-е сутки	7-10-е сутки	21-е сутки	1-2-е сутки	7-10-е сутки	21-е сутки
Е-РОК, % ·10 ³ /л абс.	55,2±1,8 1,04±0,3	52,1±1,1 1,15±0,02	54,5±1,8 1,09±0,04	56,8±1,8 1,02±0,03	42,0±1,0 0,9±0,02	43,4±2,0 1,05±0,09	39,4±0,9 0,86±0,02	40,5±1,3 0,9±0,03	46,2±1,5 1,1±0,03	53,8±1,4 1,07±0,03
Еа-РОК, % ·10 ³ /л абс.	28,5±1,5 0,54±0,02	22,6±0,9 0,49±0,01	27,4±0,8 0,55±0,02	34,5±1,1 0,62±0,02	17,1±0,5 0,39±0,01	18,4±0,8 0,44±0,02	16,9±0,8 0,37±0,02	18,3±0,9 0,4±0,02	22,8±1,0 0,55±0,02	24,3±0,7 0,49±0,01
ЕАС-РОК, % ·10 ³ /л абс.	18,0±1,5 0,34±0,02	17,1±1,1 0,37±0,02	22,4±1,0 0,45±0,02	24,5±0,8 0,49±0,01	11,3±0,8 0,23±0,02	13,8±0,9 0,32±0,02	14,0±0,8 0,31±0,02	12,1±0,6 0,27±0,01	15,4±0,8 0,37±0,02	17,8±0,8 0,36±0,01
СЗ-фр. компл., ·10 ³ /мл	78,5±2,3	90,2±1,5	102,8±1,6	80,5±1,2	61,2±0,9	62,5±1,2	70,5±1,6	58,1±0,6	70,3±1,5	75,6±2,0
IgA, г/л	1,8±0,05	1,9±0,03	1,8±0,04	1,9±0,06	2,0±0,07	2,6±0,05	2,5±0,04	1,9±0,03	2,6±0,1	2,3±0,08
IgM, г/л	1,2±0,08	1,1±0,05	1,4±0,03	1,3±0,02	1,0±0,01	1,1±0,03	0,9±0,03	0,9±0,04	1,1±0,05	1,2±0,05
IgG, г/л	12,3±0,5	12,5±0,3	19,1±0,7	16,7±0,5	11,7±0,4	12,3±0,5	8,5±0,6	10,8±0,5	13,2±0,3	12,6±0,6

бировавшихся с КонА, также значительно более низкий ($p < 0,01$), чем в контрольной группе.

Уменьшение этих показателей больше во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой больных.

На 7—10-е сутки в 1-й группе базальный цАМФ выше, чем в контрольной, 2-й и 3-й группах ($p < 0,01$), функциональное состояние адренорецепторов достоверно не отличается от такового в контроле ($p > 0,05$). Во 2-й и 3-й группах восстановление функциональной активности адренорецепторов замедлено. Прирост цАМФ в лимфоцитах 1-й группы после стимуляции КонА не отличается от контрольного показателя, а во 2-й и 3-й группах достоверно ниже.

Обращает на себя внимание, что тенденция к восстановлению исследуемых показателей значительней в лимфоцитах 3-й группы, чем во 2-й группе.

На 21-е сутки базальный цАМФ, функциональная активность адренорецепторов и прирост цАМФ на инкубацию с КонА в лимфоцитах больных 1-й группы не отличались от контроля ($p > 0,05$), что коррелировало с полной нормализацией клинко-рентгенологических и лабораторных показателей. Обращает на себя внимание некоторое повышение количества «активных» Еа-РОК и показателей ЕАС-РОК (соответственно у 10 и 5 человек), что может свидетельствовать о специфической активации клеточного и гуморального звеньев иммунной системы.

Во 2-й группе все три показателя (базальный цАМФ, функциональная активность адренорецепторов и прирост цАМФ на КонА) значительно ниже, чем в 1-й и 3-й группах, что коррелирует с сохранением выраженных клинических, рентгенологических и лабораторных изменений. Имеет место снижение следующих иммунологических показателей (табл. 2): Е-РОК у 24 больных (в 3-й группе у 7), Еа-РОК у 28 (10), ЕАС-РОК у 21 (6), IgA у 10 (4), IgM у 7 (5), СЗ-фракции комплемента у 12 (4); у 8 (4) больных отмечен повышенный IgA.

Эти данные указывают на наличие устойчивого дефицита клеточного и гуморального звеньев иммунной системы.

В 3-й группе вместе с нормализацией базального цАМФ выражена тенденция к восстановлению функции адренорецепторов и прироста цАМФ в лимфоцитах, инкубированных с КонА, что коррелирует со значительным улучшением клинко-рентгенологической картины и иммунологических показателей.

Очевидно, что адекватное применение средств иммунокоррекции (антистафилококковая анти-токсическая плазма, IgG) на начальных этапах заболевания больным 3-й группы, не имевшим клинко-рентгенологических и лабораторных различий с больными 2-й группы, сказалось на положительной динамике внутриклеточных уровней цАМФ, иммунного статуса, клинко-рентгенологической картине и на более коротких сроках стационарного лечения, чем во 2-й группе — менее 35 суток.

Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о наличии этапности изменений базального цАМФ и его функциональных уровней (функциональная активность адренорецепторов, прирост цАМФ на стимуляцию КонА) в лимфоцитах больных пневмонией.

2. Динамика базальных и функциональных уровней цАМФ в лимфоцитах больных с различными вариантами пневмонии отражает динамику иммунологических сдвигов при данном заболевании, что может иметь прогностическое значение в течении заболевания.

3. Наличие сниженных уровней цАМФ в начальной фазе заболевания может быть показанием для назначения средств иммунокоррекции для данного больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атоев К. Л. Математическое моделирование в иммуноло-

- 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., Sundareshan 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**

**med
custo**

**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 гипофизарно-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 функции 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].

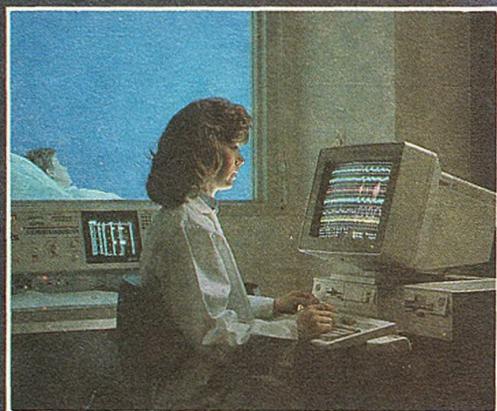
Бета-рецепция оценивалась по уровню стимулированного цАМФ, полученного после инкубации лимфоцитов с бета-агонистом (адреналин 10^{-6} М) в течение 10 минут и последующей остановки реакции нагреванием до 100°C в течение 3 минут. В дальнейшем лимфоциты разрушались ультразвуковым дезинтегратором «Soniprep 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.

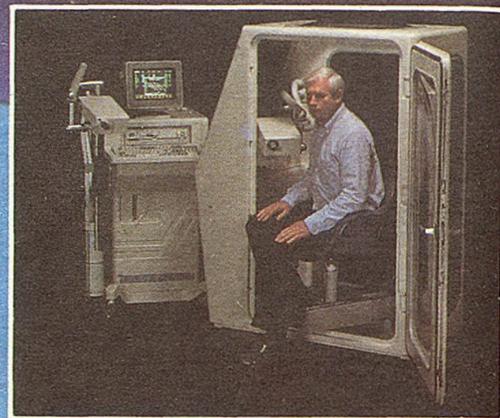
Исследование кортизола плазмы крови проводилось радиоиммунным методом с использованием наборов отечественного производства. Радиометрия проб осуществлялась с помощью счетчика Clini-gamma 1272.

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



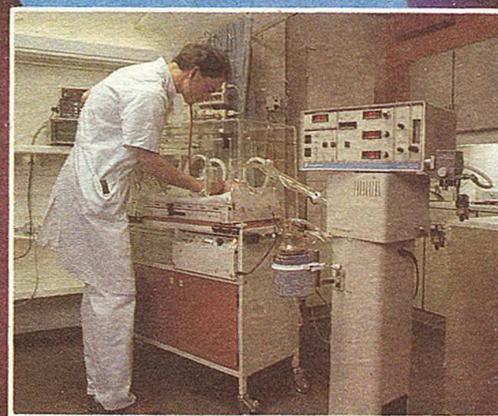
Совершенные Системы Исследования
Функции Внешнего Дыхания. Портативные
Спирометры, Плетизмограф Измеряющий Диффузию

 **SENSORMEDICS**

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

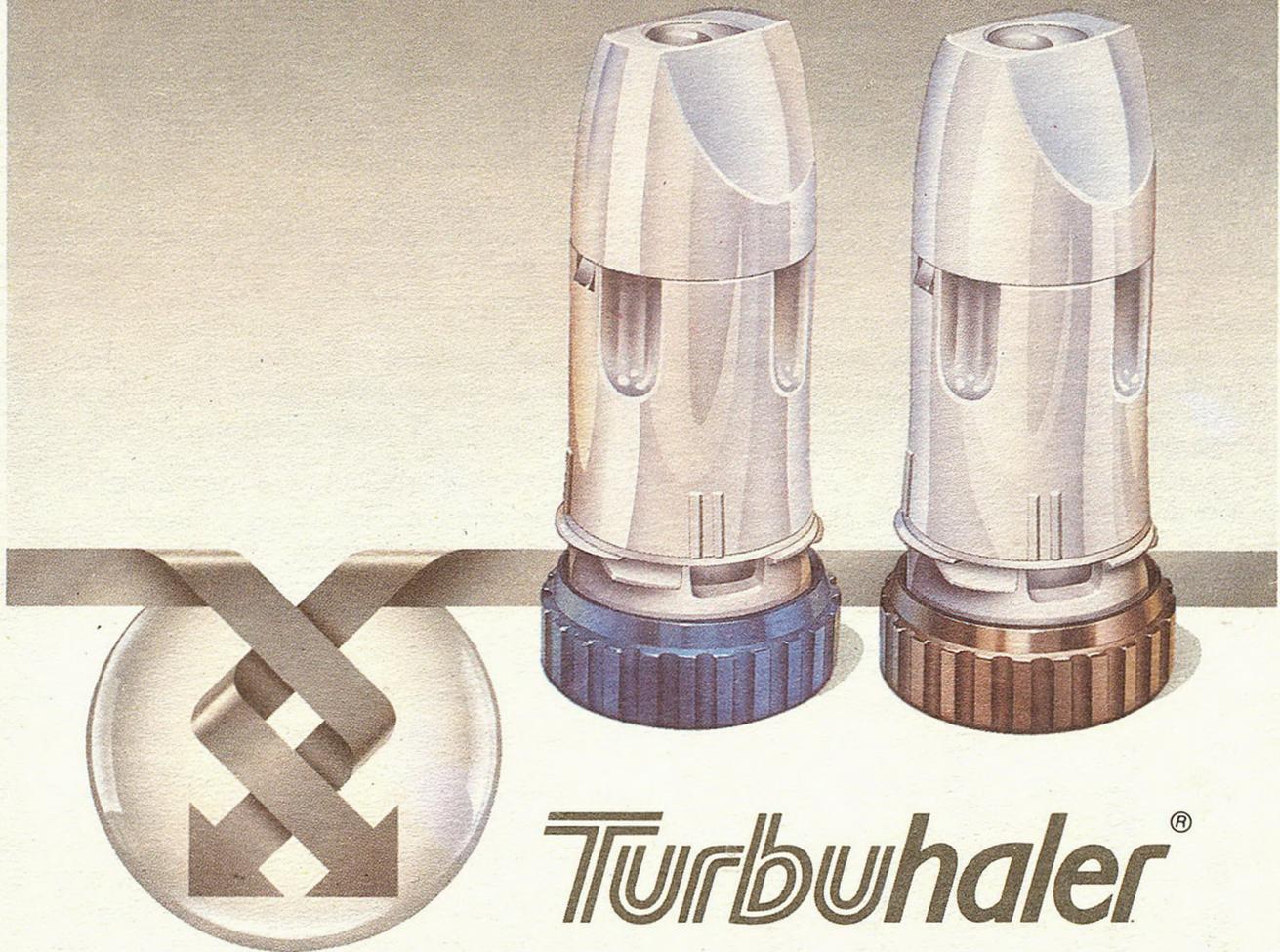
Telephone : +31 (0)30 28 97 11
Fax : +31 (0)30 28 62 44
Telex : 40795 senmed nl

© 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-

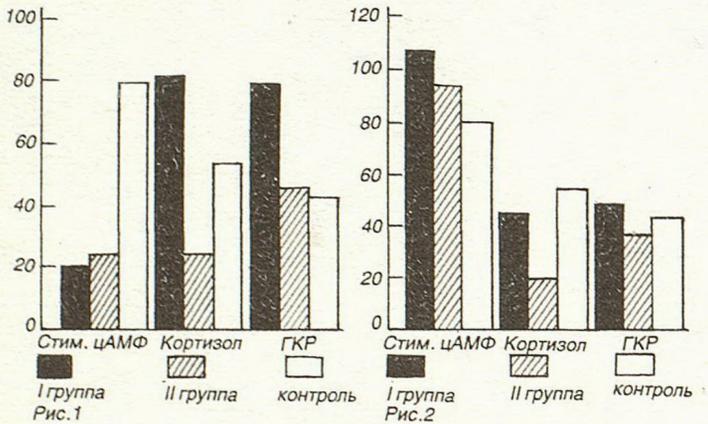


Рис. 1. Бета-адренергическая, глюкокортикоидная рецепции и функция надпочечников у больных бронхиальной астмой в стадии обострения.

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) $p_{2-3} < 0,01$

левание имело место выраженное снижение уровня 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 констатировано 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 бронхиальной 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 клеток 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 бронхиальной астмой

Исследуемые корреляции	Анализируемые группы больных бронхиальной 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.

Pfizer

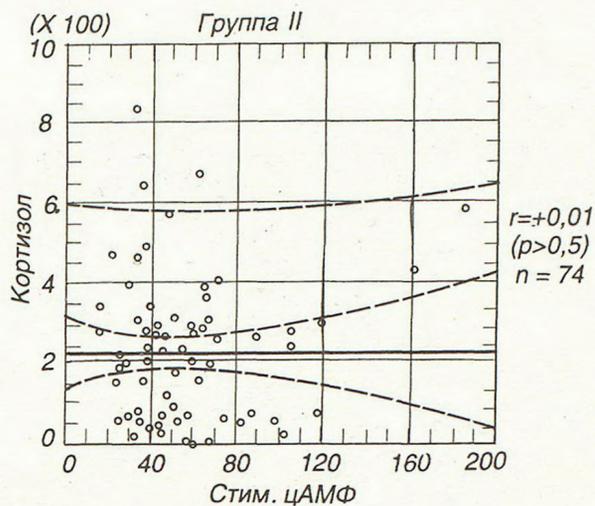
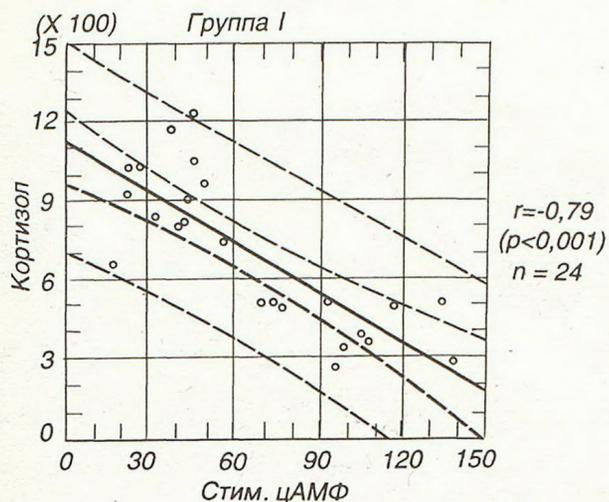


Рис. 3. Корреляция стимулированного цАМФ и кортизола

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

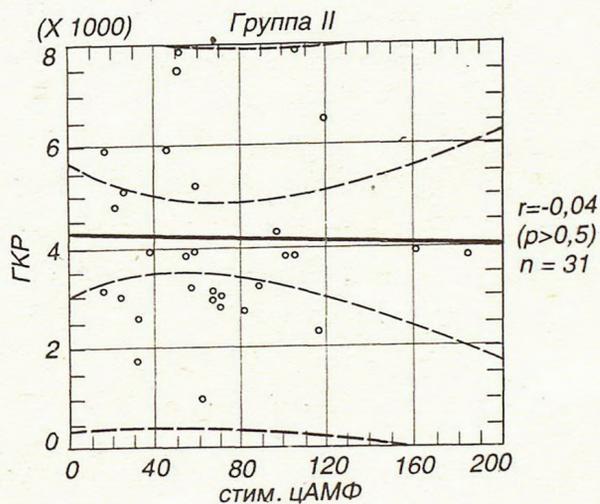
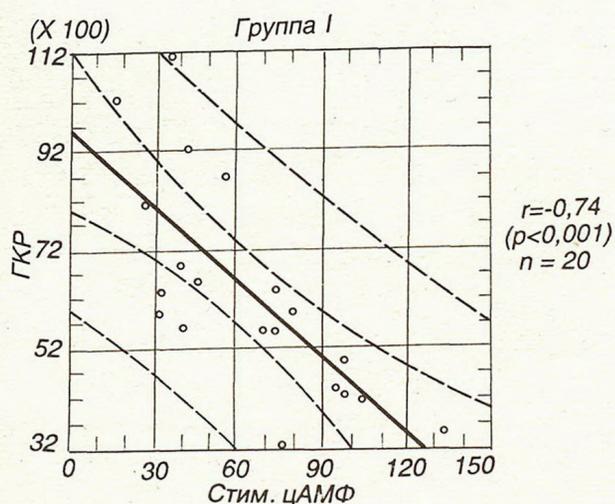


Рис. 4. Корреляция стимулированного цАМФ и ГКР.

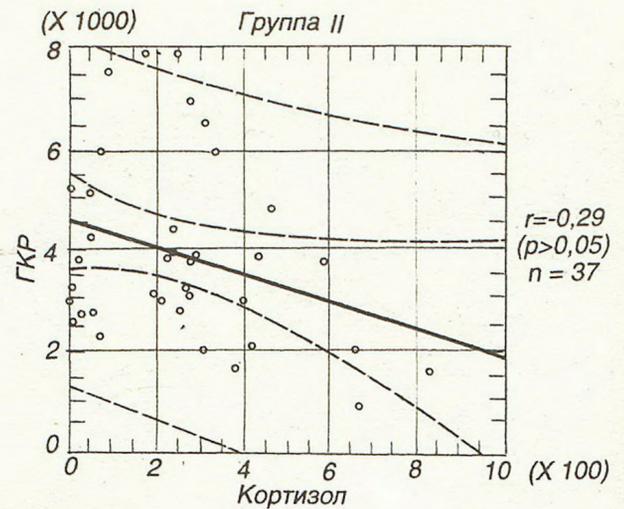
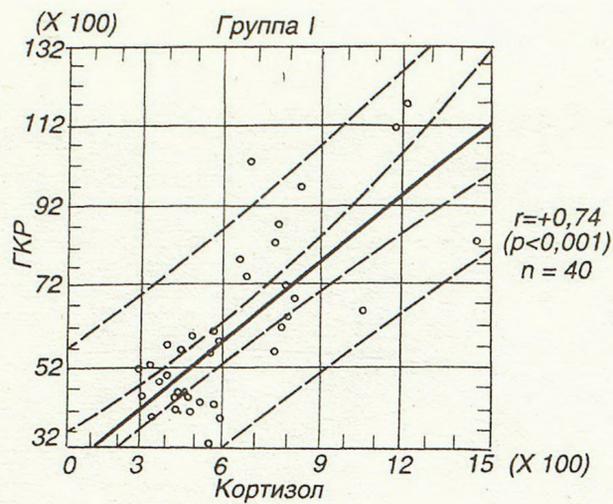


Рис. 5. Корреляция кортизола и ГКР

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±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) $p_{3-4} < 0,01$

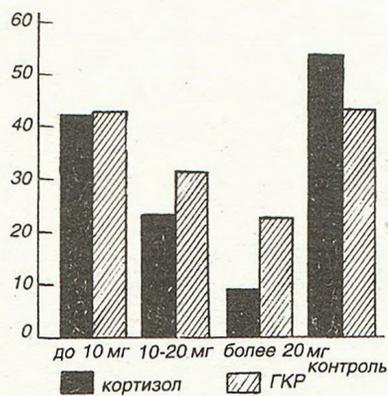


Рис. 6. Влияние поддерживающих дозировок системных стероидов на кортизол и глюкокортикоидные рецепторы у больных бронхиальной астмой

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. Barnés 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. Droszow 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 adrenocorticoid 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., Hooymann 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 tachycardia, 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-

ваны различные нарушения ритма сердца, включая желудочковую и наджелудочковую экстрасистолию, пароксизмальную наджелудочковую тахикардию, мерцание предсердий, синдром WPW. В 53 % случаев аритмии возникали одновременно с ишемией миокарда. Никардипин способствовал замедлению проведения импульсов через атриовентрикулярный узел, предупреждал безболевую ишемию миокарда и оказывал антиаритмический эффект. Напротив, после приема сальбутамола скорость проведения импульсов возрастала, увеличивалась частота возникновения безболевой ишемии миокарда и нарушений ритма сердца. Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение чреспищеводной электрической стимуляции левого предсердия у больных ХОЗЛ с целью выявления скрытой ишемии миокарда и нарушений ритма сердца для последующей коррекции медикаментозной терапии.

У больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) встречаются разнообразные нарушения ритма сердца [2, 17—19], этиология и патогенез которых остаются спорными. Среди основных причин называют гипоксию, гиперкапнию, ацидоз, электролитный дисбаланс, коронарный атеросклероз, снижение функции левого и правого желудочков, аритмогенное действие лекарственной терапии [1, 3, 5, 9—12, 14—20].

Особый интерес представляет изучение коронарогенной природы аритмии у больных ХНЗЛ. Однако выявление скрытой коронарной недостаточности как причины аритмий у этих больных затруднено в связи с невозможностью выполнения ими нагрузочных тестов в полном объеме из-за дыхательной недостаточности.

Целью настоящей работы явились исследования состояния суправентрикулярного отдела проводящей системы сердца при учащающейся стимуляции у больных ХНЗЛ, диагностика скрытой ишемии миокарда и потенциальных аритмий методом чреспищеводной электрической стимуляции левого предсердия (ЧПЭС).

Обследовано 97 больных (75 мужчин и 22 женщины, средний возраст $47,2 \pm 2,5$ года), страдающих хроническим бронхитом и бронхиальной астмой не менее трех лет и находившихся на стационарном лечении в связи с обострением заболевания. При опросе по анкете Роуза достоверных признаков стенокардии напряжения не выявлено; нарушения ритма и проводимости сердца ранее не документировались, лица с очагово-рубцовыми изменениями миокарда, документированными ЭКГ и ЭхоКГ, в исследование не включались. Отсутствовали также признаки ишемии миокарда на ЭКГ покоя. У 37 человек выявлены ЭКГ-признаки хронического легочного сердца (ХЛС) по J. Widimsky. ЧПЭС проводилась утром натощак после ночного перерыва в приеме лекарств. В исследование не включались больные, принимавшие сердечные гликозиды, диуретики и глюкокортикоиды.

Программированная ЧПЭС проведена аппаратами ЭКСП-Д и Cordelektro по общепринятой методике с расчетом времени восстановления функции синусового узла и его скорректированному значению (ВВФСУ и КВВФСУ), времени синоатриального проведения (ВСАП) по методике O. S. Nagula (1977). О состоянии атриовентрику-

лярного узла (АВУ) судили по величине точки Венкебаха, эффективному рефрактерному периоду (ЭРП) и показателю St—R (расстояние от артефакта стимулирующего импульса до начала зубца R на ЭКГ). Регистрацию проводили на аппарате 3-NEK (Германия). У 19 больных (мужчины), из которых 9 с ЭКГ-признаками ХЛС, исследование повторено через 15 минут после сублингвального приема 20 мг антагониста кальция никардипина (Antagonil, ФРГ). У 22 больных (16 мужчин, 6 женщин) изучалось влияние сальбутамола через 10 минут после ингаляции двух доз препарата. Аналогичному исследованию в качестве контрольных групп были подвергнуты 9 мужчин (средний возраст $39,8 \pm 3,5$ года) без клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы (1-я группа контроля) и 16 больных стенокардией напряжения II—III функциональных классов (все мужчины, средний возраст $48,3 \pm 1,8$ года), диагноз у которых был подтвержден велоэргометрией и анкетой Роуза (2-я группа контроля). Полученные данные обработаны статистически.

Достоверных различий в состоянии синусового узла во всех группах не выявлено. Показатели проводящей системы сердца не различались ($p > 0,05$) среди здоровых и больных ИБС. По сравнению с контролем, у больных ХНЗЛ ускорено проведение через АВУ, величина точки Венкебаха достоверно выше (таблица).

У 38 больных ХНЗЛ (30 мужчин, 8 женщин), что составило 40 % от всей группы, выявлены ЭКГ-признаки ишемии миокарда (горизонтальная депрессия сегмента ST не менее чем на 1 мм в отведениях II, III, aVF, V₄₋₆). У 18 из них были ЭКГ-признаки ХЛС. В большинстве случаев выявленная ишемия миокарда не превышала I степени ограничения коронарного резерва по классификации Б. А. Сидоренко.

В 1-й группе контроля нарушений ритма сердца в процессе исследования не обнаружено, во 2-й на фоне индуцированной ишемии миокарда у 3 человек возникли желудочковые экстрасистолы (ЖЭ), у 2 — спровоцирована пароксизмальная мерцательная аритмия (ПМА). В основной группе в процессе исследования у 11 человек возникли ЖЭ вплоть до бигеминии, сопровождавшиеся у 8 признаками ишемии миокарда, у 8 — пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (ПНЖТ), которая у 5 развилась

Показатели проводящей системы сердца у больных ХНЗЛ ($M \pm m$)

Показатели	Контроль		Основная группа больных ХНЗЛ $n=97$	Влияние сальбутамола $n=22$		Влияние никардипина $n=19$	
	Здоровые $n=9$	Больные ИБС $n=16$		до приема	после	до приема	после
ВВФСУ, мс	1282,2±46,8	1205,0±34,2	1185,2±34,2	1179,0±29,3	1125,3±14,6	1252,0±48,3	1278,3±49,2
КВВФСУ, мс	400,0±38,7	332,5±29,0	352,6±33,9	336,8±25,9	329,5±16,2	400,1±30,7	418,2±33,8
ВСАП, мс	202,2±14,3	181,8±10,0	188,6±9,98	176,3±7,6	150,9±7,1	180,2±11,0	211,3±14,3
St—R, мс	205,6±7,4	197,8±4,5	208,8±6,28	203,4±5,1	188,0±3,9	214,3±5,7	229,7±6,0
Т. Венкебаха, имп. в 1 мин.	151,1±4,54	158,7±3,1	174,4±3,9*	175,4±2,6	177,0±3,3	174,1±5,1	162,3±3,9
ЭРП, мс	296,6±16,4	277,5±8,0	285,0±8,0	297,7±5,4	291,1±5,5	296,1±11,3	312,3±11
Длительность сердечного цикла, мс	872,2±36,8	885,0±34,4	839,7±26,7	867,0±22,1	795,3±22,3	863,2±19,4	863,4±27,0

Примечание. Достоверность различий между основной и контрольной группами: звездочка — $p < 0,05$, н. д. — различия недостоверны.

одновременно с ишемией миокарда, у 6 чел. спровоцирована ПМА, из них у 4 на фоне индуцированной ишемии миокарда; у 5 чел. выявлен скрытый синдром WPW, у 2 сопровождавшийся ПНЖТ. Таким образом, нарушения ритма сердца у 31% больных ХНЗЛ возникли чаще на фоне ишемии миокарда.

Никардинин не влиял на синусовый узел, но замедлял проведение импульсов — увеличилось ВСАП, замедлилось проведение через АВУ, возросли величины St—R и ЭРП АВУ (см. табл.). До приема никардипина признаки ишемии миокарда выявлены у 7 чел., у 4 — ЖЭ на фоне ишемии, у 2 — ПНЖТ в сочетании с ишемией миокарда, у 1 — ПМА при ишемии миокарда. После же приема препарата ишемия миокарда была индуцирована при ЧПЭС лишь у 3 больных, ПНЖТ спровоцирована у 1 при более жестком режиме стимуляции, чем ранее, ЖЭ — у 1 больного.

Под влиянием сальбутамола уменьшились значения ВСАП и St—R, длительность сердечного цикла, при этом не изменилась атриовентрикулярная проводимость. До ингаляции сальбутамола ишемия миокарда при ЧПЭС была зарегистрирована у 4 чел., ПМА в сочетании с ишемией миокарда — у 1; после — ишемия миокарда регистрировалась значительно чаще — у 11 больных, ПМА в сочетании с ишемией миокарда — у 2. У 1 больной после ингаляции сальбутамола на фоне возникшей ишемии миокарда зарегистрирован не выявлявшийся ранее синдром WPW. ЖЭ регистрировались у 1 чел. до и после ингаляции препарата.

Выявлена достоверная ($p < 0,05$) корреляционная связь между величиной точки Венкебаха и следующими показателями: ВВФСУ ($r = -0,609$), КВВФСУ ($r = -0,595$), St—R ($r = -0,640$), ВСАП ($r = -0,704$), ЭРП АВУ ($r = -0,771$). Корреляционная зависимость отсутст-

вовала в группах контроля и после лекарственных проб.

О влиянии обструктивного процесса в легких на состояние миокарда существуют различные мнения. Так, H. Valette et al. [20] при проведении предсердной стимуляции и исследовании функции левого желудочка у 25 больных хроническим бронхитом ни у одного не выявили изменений конечной части желудочкового комплекса, указывающих на ишемию миокарда, и пришли к выводу о редком возникновении у этих больных дисфункции левого желудочка. В то же время, согласно другим сообщениям, хроническая легочная патология не только не препятствует развитию коронарного атеросклероза, тем более если он предшествует ХНЗЛ [7], но при возникновении воспалительного процесса в легких и при обострении его (хронический бронхит) вследствие усиления мембранодеструктивных процессов происходит увеличение содержания холестерина и бета-липопротеидов [8], что может способствовать прогрессированию атеросклероза. Более старший возраст больных ХНЗЛ с выявляемой ишемией миокарда по сравнению с возрастом больных ХНЗЛ без ишемии, что наблюдалось и в нашем исследовании ($53,5 \pm 1,5$ и $44,1 \pm 1,6$ года, $p < 0,05$), также является косвенным признаком бессимптомно протекающей ИБС [2]. У части больных ХНЗЛ частота аритмии была выше, чем при ИБС, что можно связать с особенностями лекарственной терапии (аритмогенный эффект) и что согласуется с литературными данными [17]. Возникновение аритмий в большинстве случаев связывают с ишемией миокарда и с последующими изменениями в проводящей системе сердца, в частности, определенное значение в возникновении нарушений ритма сердца у больных ХНЗЛ имеет укорочение ЭРП, которое возникает при гипоксии и свидетельствует о появ-

лении в миокарде волокон, способных к асинхронному возбуждению и сокращению по сравнению с основной массой [1]. По нашим данным, различия в величинах ЭРП не достоверны, но с тенденцией к укорочению ЭРП. На латентную коронарную недостаточность, как возможную причину аритмий у больных ХНЗЛ, указывают и другие авторы [5, 9].

Возникшие в процессе исследования нарушения ритма сердца в большинстве были суправентрикулярного происхождения, не представляли угрозы для жизни больного и разрешились самостоятельно или были купированы залпами сверхчастой электростимуляции, при необходимости вводились антиаритмики. Ни в одном из случаев осложнений не наблюдалось, что отчасти подтверждает сведения о доброкачественности в большинстве случаев аритмий у больных ХНЗЛ [18], а также безопасность ЧПЭС у этих больных.

Известно, что никардипин отчетливо влияет на коронарный кровоток, особенно при наличии безболевой ишемии [3]. Уменьшение эпизодов нарушения ритма сердца после улучшения коронарного кровотока под его воздействием подтверждает роль ишемии миокарда в патогенезе аритмий у больных ХНЗЛ [17].

Очевидно, сальбутамол при ингаляционном введении ускоряет проведение импульсов по основным и дополнительным суправентрикулярным путям и способствует ухудшению коронарного кровотока, а также развитию аритмии как при внутривенном введении, так и при приеме per os [10, 13]. Исследование с сальбутамолом также указывает на связь аритмий у больных ХНЗЛ с ишемией миокарда. Следует отметить, что возникшие после приема сальбутамола аритмии, согласно литературным данным [13], не угрожают жизни больного, но являются неприятным осложнением столь эффективного лекарственного средства, поскольку исходные изменения электрофизиологических свойств миокарда у больных ХНЗЛ вследствие дилатации и гипертрофии нередко усугубляются при лекарственной терапии и могут приводить к развитию тяжелых аритмий [14].

Как известно, у больных обструктивными заболеваниями легких в стадии обострения в ответ на ваготонию компенсаторно повышается тонус симпатической нервной системы и содержание катехоламинов в крови — адренергический дисбаланс [4]. Катехоламины и адреномиметики, оказывая стимулирующее действие на миокард и проводящие пути сердца, способствуют увеличению потребления миокардом кислорода и неблагоприятно влияют на коронарный кровоток [6]. Учитывая повышение функции проводящей системы сердца у больных ХНЗЛ, наличие связи между параметрами суправентрикулярных проводящих путей сердца, указывающей на односторонненность их изменений, можно предположить, что повышенный тонус симпатической

нервной системы является одним из факторов аритмогенеза и коронарной недостаточности у этих больных.

Выводы

1. Методом ЧПЭС у 40 % больных ХНЗЛ выявлена безболевая ишемия миокарда, у 31 % — различные виды нарушений ритма сердца.

2. Аритмии у больных ХНЗЛ в 53 % случаев возникали одновременно с индуцированной ишемией миокарда, могли быть ею обусловлены и, возможно, связаны с повышением симпатического тонуса при обострении заболевания.

3. Никардипин замедляет проведение через АВУ, предупреждает безболевую ишемию миокарда при навязанной ЧПЭС тахикардии, оказывает антиаритмический эффект.

4. Сальбутамол ускоряет проведение импульсов через АВУ и дополнительные проводящие пути, способствует возникновению ишемии миокарда и на ее фоне нарушений ритма.

5. Использование ЧПЭС у больных ХНЗЛ позволяет выявить доклинические проявления ишемии миокарда и недокументированные нарушения ритма сердца и своевременно корректировать терапию этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А. Л., Егурнов Н. И. Патогенез нарушений сердечного ритма у больных ХНЗЛ // Актуальные вопросы пульмонологии.— Алма-Ата, 1982.— С. 8—10.
2. Гросу А. А., Штырбул А. А., Шевченко Н. М. Нарушения сердечного ритма у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Тер. арх.— 1988.— № 12.— С. 133—136.
3. Жаров Е. И., Галиченко И. В., Седов В. П. и др. Влияние никардипина на безболевую ишемию миокарда // Кардиология.— 1991.— № 2.— С. 9—10.
4. Ильченко В. А. Бронхиальная астма // Болезни органов дыхания / Под ред. Н. Р. Палеева.— М., 1990.— Т. 3.— С. 5—110.
5. Синопальников А. И., Печатников Л. М., Алексеев В. Г. Нарушения сердечного ритма у больных бронхиальной астмой // Клин. мед.— 1987.— № 3.— С. 58—63.
6. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / Под ред. И. С. Чекмана, А. П. Пелешука, О. А. Пятака.— Киев, 1987.— С. 223—234.
7. Панфилов Ю. А. О диагностике атеросклероза коронарных артерий (ишемическая болезнь сердца), атеросклеротического кардиосклероза у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Легочное сердце и атеросклероз.— Куйбышев, 1977.— С. 3—11.
8. Шклярова Б. С. Перекисное окисление липидов при формировании хронического легочного сердца у больных хроническим бронхитом // Эпидемиология и диагностика неспецифических заболеваний легких.— Саратов, 1988.— С. 210—211.
9. Шпак Л. В., Максимова Е. И. Особенности возникновения и лечения аритмий при ХНЗЛ // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Тезисы докладов.— Челябинск, 1991.— С. 232.
10. All-Hillawi, Hayward R., Johnston N. Incidence of cardiac arrhythmias in patients taking slow release salbutamol and slow release terbutaline for asthma // Br. Med. J.— 1984.— Vol. 288, N 6414.— P. 367.

11. Antonelli Incalzi R., Ristelli R., Fuso L. et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from COPD // Chest.—1990.— Vol. 97, N 5.— P. 1092—1097.
12. Chazan R., Droszer W., Maruchin J. E. Pharmacodynamics of salbutamol in human // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.—1988.— Vol. 26, N 8.— P. 385—387.
13. Crawford S. M., Miles D. W. Salbutamol and cardiac arrhythmias // Curr. Med. Res. Opin.—1981.— Vol. 7, N 6.— P. 410—415.
14. Dean J. W., Lal M. Y. Arrhythmias in heart failure: role of mechanically induced changes in electrophysiology // Lancet.—1989.— Vol. 1, N 8650.— P. 1309—1312.
15. Finsh J. S. Cardiovascular toxicity: clinical evaluation of albuterol, isoproterenol and placebo in rising dose tolerance trial // Ann. Allergy.—1981.— Vol. 47., N 5.— Pt 2.— P. 402—404.
16. Handley G. J. Cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease // Tex. Med.— 1981.— Vol. 77, N 3.— P. 6.
17. Kachel R. G. Coronary artery disease and arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease // Chest.—1979.— Vol. 76, N 2.— P. 242.
18. Klitzke A.-K., Crice C.-P., Bethge K. P. et al. Herzrhythmusstörungen bei Patient mit chronischen obstructiven Lungenerkrankungen unter Therapie // Pneumologie.—1990.— Bd 44, N 1.— S. 536—537.
19. Khokhar N. Cardiac arrhythmias associated with acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease // Mil. Med.—1981.— Vol. 146, N 12.— P. 856—858.
20. Valette H., Raffestin B., Lockhart A. Cardiac function in chronic bronchitis: effects of pacing and plasma expansion // Clin. Sci.—1981.— Vol. 60.— P. 371—375.

Поступила 30.12.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993
УДК 616.248-07:616.155.1-008.1-074

*И. А. Баранова, С. Н. Орлов, В. В. Петруняка, Н. И. Покудин,
А. А. Кубатиев, А. Г. Чучалин*

АТФазная АКТИВНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ВЛИЯНИЕ КАЛЬЦИТРИНА

Институт пульмонологии МЗ РФ, Москва; Институт биофизики РАМН, Пушкино; Цент-
ральный институт усовершенствования врачей, Москва

THE ATPase ACTIVITY OF ERYTHROCYTES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA: THE ACTION OF CALCITRIN

I. A. Baranova, S. N. Orlov, V. V. Petrunyaka, N. I. Pokudin, A. A. Kubatiev, A. G. Chuchalin

summary

The significant decrease of $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ and $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ activity was found at saponin-permeabilized erythrocytes in patients with with bronchial asthma. These changes were most expressed in infection-dependent variant of the disease, in which activities of both enzymes were different from normal by 40—60 %. The reduction of transport ATPase activities was also observed in erythrocytes of steroid-dependent patients. Parenteral administration of calcitriene in these patients caused the increase of activities of both enzymes.

резюме

В обработанных сапонином эритроцитах больных бронхиальной астмой выявлено достоверное снижение активности Na^+ , $\text{K}^+\text{-ATФазы}$ и $\text{Ca}^{2+}\text{-ATФазы}$. Эти изменения были наиболее выражены для инфекционно-зависимого варианта течения заболевания, при котором активность обоих ферментов отличалась от нормы на 40—60 %. Снижение активности транспортных АТФаз наблюдалось и у больных, постоянно принимающих глюкокортикоидные гормоны. Парентеральное введение кальцитрина этим пациентам вызывало увеличение активности обоих ферментов.

Молекулярные механизмы формирования гиперреактивности дыхательных путей при бронхиальной астме до сих пор не установлены. Наряду с более изученными аллергическими процессами в последние годы все большее внимание уделяется неиммунологическим механизмам развития заболевания и, в частности, изучению клеточных мембран и мембранозависимых клеточных реакций. Так, например, у больных бронхиальной астмой уже выявлены изменения ад-

ренергической регуляции и связанной с ней системы синтеза и деградации циклических нуклеотидов [10, 11, 17]; высказано предположение о нарушении обмена фосфоинозитидов [7]. Отмечено изменение кальциевого гомеостаза как на уровне клетки [18], так и на уровне всего организма (нарушения в системе кальцийрегулирующих гормонов) [8, 9]. В то же время практически ничего не известно о функциональном состоянии конкретных систем, поддерживающих

концентрацию кальция на физиологическом уровне, и в отношении одновалентных ионов. Изучение этих механизмов позволило бы объяснить механизм формирования патологических изменений, характерных для бронхиальной астмы, наметить пути и способы устранения выявленных нарушений.

Большие трудности в данном вопросе во многом связаны с отсутствием адекватной экспериментальной модели заболевания. Проводимые в настоящее время исследования ограничены опытами на полосках тканей дыхательных путей экспериментальных животных. В то же время многочисленные данные о генетической детерминированности заболевания (наследственная предрасположенность к гиперреактивности бронхов, данные исследования HLA-системы антигенов у больных с различными вариантами течения бронхиальной астмы и т. д.) [3, 14, 16, 19] позволяют предполагать, что биохимические маркеры, имеющие отношение к патогенезу заболевания, можно искать при исследовании функциональных особенностей клеток крови. Выбор эритроцита в нашем исследовании в качестве модели для изучения ионтранспортирующих систем был обусловлен простотой строения этой клетки (отсутствие ядра и органелл), относительной ее устойчивостью при хранении (что важно для проведения клинических экспериментов), а также возможностью исследования на примере этой клетки функционального состояния мембран при различных заболеваниях полигенной природы. Такой подход был успешно применен для исследования состояния ионтранспортирующих систем при другом заболевании полигенной природы — артериальной гипертензии [6]. Данные же об этих механизмах при бронхиальной астме весьма ограничены.

Ранее нами было установлено, что в эритроцитах больных бронхиальной астмой содержание натрия повышено на 10—20 %, что связано с 35—45 % увеличением входящего потока натрия, обусловленного Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспортом [2]. Было также отмечено, что скорость входа ^{45}Ca в квин-2 нагруженные эритроциты больных снижена на 5—10 %. Достоверных отличий в концентрации свободного кальция не обнаружено [2]. В настоящей работе мы сообщаем данные об активности Na^+ , K^+ - и Ca^{2+} -АТФаз в эритроцитах больных бронхиальной астмой — универсальных ферментов, встречающихся в большинстве эукариотических клеток, ответственных за формирование трансмембранных градиентов одновалентных ионов и кальция соответственно, а также о коррекции выявленных нарушений одним из препаратов, применяемых в лечении тяжелых больных этим заболеванием, — кальцитрином (свинным кальцитонином).

Обследовано 25 больных бронхиальной астмой с наиболее часто встречающимися вариантами течения заболевания: атопическим и инфекционно-зависимым (по классификации Г. Б. Федосеева,

1982 г.). Была особо выделена группа больных (16 человек) инфекционно-зависимым вариантом течения, постоянно принимающих глюкокортикоидные гормоны. Возрастной и половой состав контрольной группы (10 человек) соответствовал составу обследованных больных.

Кровь (3 мл) забирали из кубитальной вены утром натощак в пробирки, содержащие 200 мкл гепарина (1000 ЕД/мл), приготовленного на физиологическом растворе.

Активность транспортных АТФаз определяли в эритроцитах, обработанных сапонином. Исследованиями, проведенными ранее, установлено, что эта модель, позволяющая варьировать в широком диапазоне внутриклеточную концентрацию катионов (что необходимо для такого рода экспериментов), по набору эндогенных регуляторов, вовлеченных в транспорт ионов, по-видимому, наиболее приближена к интактной клетке [4, 5]. В этих же работах полно описан метод определения активности Na^+ , K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы. Зависимость активности Na^+ , K^+ -АТФазы эритроцитов, обработанных сапонином, от концентрации свободного Ca^{2+} носит экстремальный характер с максимумом в области 0,5—1 мкМ. В этой связи в нашем исследовании активность Na^+ , K^+ -АТФазы определяли в отсутствие экзогенного кальция ($\text{Ca}^{2+} < 0,01$ мкМ) и при добавках кальция, соответствующих $\text{Ca}^{2+} = 0,7$ и 5 мкМ. Для двух последних значений концентраций свободного кальция мы также определяли активность Ca^{2+} -АТФазы.

Для изучения влияния кальцитрина (кальцитонина) на активность транспортных АТФаз у стероидозависимых больных бронхиальной астмой это обследование проводилось также через 1 час после внутримышечного введения препарата (в остром клиническом тесте) и через 1 неделю после начала курсового лечения (по 3 Ед через день).

В эритроцитах больных бронхиальной астмой существенно снижена активность обоих видов транспортных АТФаз (табл. 1). Эти различия наиболее выражены при инфекционно-зависимом варианте заболевания. Так, например, при $\text{Ca}^{2+} = 0,7$ мкМ у этих больных активность Na^+ , K^+ и Ca^{2+} -АТФазы снижена на 60—70 и 40—50 % соответственно. Можно предположить, что снижение активности Na^+ , K^+ -АТФазы, наряду с увеличением скорости Na^+ , K^+ -котранспорта, является основной причиной повышения концентрации внутриклеточного натрия, которое по результатам предыдущей работы также в большей мере выражено у больных с инфекционно-зависимым вариантом бронхиальной астмы [2]. Снижение активности Ca^{2+} -АТФазы, по-видимому, компенсировано снижением скорости входа кальция в эритроциты, в результате чего внутриклеточная концентрация свободного кальция у больных бронхиальной астмой и контрольной

Таблица 1

Активность Na^+ , K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы (мкмоль Рi на л клеток в мин) в эритроцитах больных атопическим и инфекционно-зависимым вариантами бронхиальной астмы

Группы обследованных	n	Na^+ , K^+ -АТФаза			Ca^{2+} -АТФаза	
		Концентрация кальция в мкМ				
		0,01	0,7	5,0	0,7	5,0
Контроль	10	60,83±5,29	144,39±13,49	74,72±6,70	225,42±22,71	257,73±14,56
Больные бронхиальной астмой:						
автопический вариант	9	55,13±8,96	92,59±10,21*	60,08±8,86	171,40±8,89*	199,67±7,81**
инфекционно-зависимый вариант	10	30,06±2,17****	53,60±2,21****	38,17±2,82****	127,22±16,74***	166,54±10,06****

Примечание. Показатели, отличающиеся от нормы: одна звездочка $p < 0,05$, две $p < 0,01$, три $p < 0,005$, четыре $p < 0,001$.

группы достоверно не различается [2].

Следует отметить, что приведенные здесь результаты получены в условиях насыщения Na^+ , K^+ -АТФазы одновалентными катионами ($\text{Na}^+ = \text{K}^+ \approx 60$ мМ), т. е. отражают максимальную активность фермента. Судя по незначительному отличию активности Ca^{2+} -АТФазы при двух выбранных концентрациях Ca^{2+} (0,7 и 5 мкМ), то же относится и к активности этого фермента. Не исключено, что в интактных эритроцитах ($\text{Na}_i^+ \approx 10$ мМ; $\text{K}^+ \approx 4$ мМ; $\text{Ca}^{2+} \approx 0,1$ мкМ) отличия в активности транспортных АТФаз не столь значительны.

В настоящее время мы не можем ответить на вопрос, являются ли зарегистрированные отличия активностей Na^+ , K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы в эритроцитах больных бронхиальной астмой наследственно детерминированными либо они — следствие развития патологического процесса. В пользу первой возможности указывает тот факт, что терапия воспалительного процесса стероидными гормонами не приводит к существенной коррекции активности транспортных АТФаз (сравни табл. 1 и 2). Ранее аналогичные результаты получены при исследовании других ионотранспортирующих систем эритроцитов больных брон-

хиальной астмой, находящихся на терапии глюкокортикоидными гормонами [2].

Генетическая детерминированность бронхиальной астмы позволяет высказать предположение, что нарушения, выявленные на мембране эритроцита, могут быть отмечены в клетках тех тканей, где экспрессируются мембранные белки, ответственные за реализацию соответствующих ионотранспортирующих функций. Снижение активности Ca^{2+} -АТФазы, фермента обеспечивающего поддержание концентрации свободного Ca^{2+} в покоящейся клетке на уровне 10^{-7} М, может быть реальной предпосылкой для повышения внутриклеточной концентрации свободного кальция в этих клетках и явиться достаточным условием для их гиперреактивности. Снижение активности Na^+ , K^+ -АТФазы может приводить к повышению внутриклеточной концентрации Na^+ и деполяризации сарколеммы гладкомышечных клеток дыхательных путей [15, 20]. Кроме того, Na^+ , K^+ -АТФаза выполняет ключевую роль в регуляции трансцеллюлярного транспорта одновалентных ионов и воды в клетках эпителия воздухопроводящих путей [21].

Интерес к изучению воздействия терапии кальцитрином (кальцитонином) на активность фермен-

Таблица 2

Влияние кальцитрина на активность Na^+ , K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы (мкмоль Рi на литр клеток в мин) у стероидозависимых больных бронхиальной астмой (n=16)

Группа обследованных	Na^+ , K^+ -АТФаза			Ca^{2+} -АТФаза	
	Концентрация кальция в мкМ				
	0,01	0,7	5,0	0,7	5,0
До лечения	49,30±3,17	83,05±3,86	49,98±4,40	158,67±8,50	173,61±5,53
В остром клиническом тесте	49,26±4,35	103,37±5,10*	72,45±9,74	156,67±14,52	215,09±9,96*
При курсовом лечении	50,65±3,18	100,72±6,33*	73,33±6,80*	159,91±7,13	215,57±9,32*

Примечание. Звездочка — результаты, отличающиеся от показателей до лечения при $p < 0,05$.

тов, регулирующих внутриклеточную концентрацию одновалентных ионов и кальция, у больных бронхиальной астмой вызван результатами предыдущих лабораторных и клинических исследований. Показано, что препарат снижает степень гиперреактивности дыхательных путей, клинически продемонстрирована возможность на терапии кальцитрином в некоторых случаях сократить дозу глюкокортикоидных гормонов [1]. Известно также, что этот препарат, активно влияющий на гомеостаз кальция, вызывает улучшение показателей гормонов кальцийрегулирующей системы у больных с различными формами бронхиальной астмы [9].

Механизм действия кальцитонина на внутриклеточные процессы мало изучен. Сведения по этому вопросу в основном ограничены работами Borle et al. [12, 13]. В своих экспериментах на различных видах клеток он продемонстрировал, что кальцитонин уменьшает внутриклеточную концентрацию свободного кальция, а также снижает величину входящих и выходящих потоков этого иона. Ионтранспортирующие системы, вовлеченные в действие кальцитонина, полностью до сих пор не идентифицированы.

В нашем исследовании уже через час после введения кальцитрина наблюдалось увеличение активности Na^+ , K^+ -АТФазы при $\text{Ca}^{2+}=0,7$ мкМ и Ca^{2+} -АТФазы при $\text{Ca}^{2+}=5$ мкМ, а через неделю после начала терапии нормализующий эффект этого препарата достигал критерия достоверности (см. табл. 2). Полученные результаты позволяют заключить, что терапия кальцитрином у больных бронхиальной астмой не только воздействует на гормональную регуляцию кальциевого гомеостаза, но и влияет на регуляцию потоков одновалентных ионов и кальция через плазматическую мембрану, способствуя нормализации их внутриклеточного содержания.

Таким образом, в данной работе установлено, что в эритроцитах больных бронхиальной астмой снижена активность АТФаз, осуществляющих поддержание неравновесного распределения Na^+ , K^+ и Ca^{2+} . Корректирующее влияние кальцитрина на активность транспортных АТФаз, отмеченное в этой работе, может быть одним из возможных механизмов терапевтического эффекта этого препарата у больных бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гервазиев Д. В. Роль изменений кальцийрегулирующей системы в формировании гиперреактивности бронхов у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1986.

2. Орлов С. Н., Баранова И. А., Покудин Н. И. и др. Транспорт одновалентных ионов и кальция в эритроцитах при бронхиальной астме // Вестн. АМН СССР.— 1991.— № 3.— С. 43—49.
3. Петрова М. А., Услоцев Б. М. // Новое в этиологии, патогенезе, клинике, лечении и профилактике бронхиальной астмы / Под ред. Г. Б. Федосеева.— Л., 1985.— С. 11—13.
4. Петруняк В. В., Панюшкина Е. А., Северина Е. П. Активизация и ингибирование Na^+ , K^+ -АТФазы мембран эритроцитов эндогенными Ca^{2+} -зависимыми регуляторами. Ca^{2+} -зависимое действие уабаина на Ca^{2+} -АТФазу // Биол. мембраны.— 1990.— № 4.— С. 352—358.
5. Петруняк В. В., Северина Е. П., Орлов С. Н. и др. Оценка роли эндогенных регуляторов в активации Ca -АТФазы мембран эритроцитов // Биохимия.— 1989.— № 6.— С. 974—979.
6. Постнов Ю. В., Орлов С. Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран.— М., 1987.
7. Рябова К. Г. Альфа-адренергическая рецепция при бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1987.
8. Чучалин А. Г. Закономерности обмена кальция у человека при различных патологических процессах // Тер. арх.— 1987.— № 1.— С. 121—127.
9. Чучалин А. Г., Борова М. М. Функциональное состояние кальцийрегулирующей системы у больных бронхиальной астмой // Клин. мед.— 1989.— № 8.— С. 56—59.
10. Barnes P. J. Adrenergic-receptor of normal and asthmatic airways // Eur. J. Respir. Dis.— 1984.— Suppl. 135.— P. 72—79.
11. Barnes P. J., Dollery C. T., MacDermot J. Increased pulmonary α -adrenergic and reduced β -adrenergic receptors in experimental asthma // Nature.— 1980.— Vol. 285.— P. 569.
12. Borle A. B. Calcitonin and the regulation of calcium transport and of cellular calcium metabolism // Triangle.— 1983.— Vol. 22, N 2—3.— P. 75—80.
13. Borle A. B. Regulation of cellular calcium metabolism and calcium transport by calcitonin // J. Membr. Biol.— 1975.— Vol. 21, N 1—2.— P. 125—146.
14. Bousquet J., Kjeééman N.-I. M. Predictive value of tests in childhood allergy // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol. 78, N 5.— Pt 1.— P. 1019—1022.
15. Coburn R. F., Baron C. B. Coupling mechanisms in airway smooth muscle // Am. J. Physiol.— 1990.— Vol. 258.— P. L. 119—L. 133.
16. Hopp R. J., Bewtra A. K., Biven R. et al. Bronchial Reactivity pattern nonasthmatic parents of asthmatics // Ann. Allergy.— 1988.— Vol. 61.— N 3.— P. 181—186.
17. Kunos J., Kunos J., Hirata F., Ishac E. J. N. Adrenergic receptors: Possible mechanisms of inverse regulation of α and β -receptors // J. Allergy Clin. Immunol.— 1985.— Vol. 76, N 2.— Pt. 2.— P. 346—351.
18. Middleton E. Airway smooth muscle, asthma, and calcium ions // Ibid.— 1984.— Vol. 73, N 5.— Pt 2.— P. 643—650.
19. Michel F. B., Chanez P., Clauzel A. M. et al. Facteurs genetiques de l'asthme // Rev. Franc. Allergol.— 1989.— Vol. 29, N 2.— P. 81—87.
20. Raeburn D. Effects of altered availability of Na^+ on guinea — pig airway smooth muscle contractility // Pulm. Pharmacol.— 1990.— Vol. 3, N 3.— P. 121—127.
21. Rechkemmer G. R. The molecular biology of chloride secretion on epithelia // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol. 136, N. 6.— Pt 2.— P. S7—S9.

Поступила 20.01.93

В. В. Саликова, В. Е. Ноников, Ю. Б. Белоусов

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ ТЕОФИЛЛИНА ТЕОПЭКА И ЭУФИЛОНГА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Москва

FEATURES OF PHARMACOKINETICS OF SUSTAINED DRUG PREPARATION OF THEOPEC AND EUPHYLONG IN ELDERLY PATIENTS WITH COPD

V. V. Salikova, V. E. Nonikov, Y. B. Belousov

summary

By means of the open randomized study design features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of two sustained drug preparations of theophylline (TP) named as Theopec (T) (for double medication per day in 8⁰⁰ and 20⁰⁰ p.m.) and Euphylong (E) (for single medication in 20⁰⁰ p. m.) were investigated in 59 elderly patients with COPD (bronchial asthma, chronic obstructive bronchitis). After 9—10 days of treatment, the daily monitoring of TP concentration in blood serum revealed that the TP concentration at the background of both drugs administration was restricted by limits of the therapy during the whole period of medication. In the period from 2⁰⁰ to 8⁰⁰ p.m. the TP concentration was significantly greater in the E group than the one in the T group ($p < 0.01$). The parameter analysis of pharmacokinetics during the steady-state stage revealed that minimal TP concentrations were $6,75 \pm 0,46$ mkg/ml in the E group and $6,88 \pm 0,4$ mkg/ml in the T group, and maximal ones were $13,55 \pm 0,67$ mkg/ml and $12,5 \pm 0,79$ mkg/ml respectively. The time of the reachment of the maximal concentration $4,13 \pm 0,41$ hours for the E group and $13,6 \pm 0,66$ hours for the T one. During the night time, the TP concentration in blood serum after T medication was smaller, on average, on 14,7 % in comparison with the day time.

The parameters revealing the absorbtional velocity and intencity in the night (the average TP concentration in the time interval from 2⁰⁰ to 6⁰⁰ p. m. named as $C_{2^{00}-6^{00}}$, the square under the concentration curve in that time period, and the parameter (C_{av}) revealing the percent of $C_{2^{00}-6^{00}}$ exceed over the averaged daily concentration) were significantly greater in the E group ($p < 0.01$). The T group demonstrated the smaller range of TP concentration fluctuation in blood serum in comparison with the averaged TP concentration. The revealed features of pharmacokinetics are illustrated by dynamics of parameters of the respiratory function in the morning and evening time. The subjects medicated with E performed significantly greater values of the peak expiratory flow in 8⁰⁰ p.m. in comparison with T. That featuers of E in single dosage makes it more preferable for patients with "sleep" asthma.

резюме

В открытом рандомизированном исследовании были изучены особенности фармакокинетики и фармакодинамики двух пролонгированных препаратов теофиллина (ТФ) — Теопэка (Т) — препарат для двукратного приема в сутки (8⁰⁰ и 20⁰⁰) — и Эуфилонга (Э) — для однократного приема (20⁰⁰) — у 59 больных пожилого возраста с хроническими обструктивными заболеваниями легких (бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит). На 9—10-е сутки лечения суточный мониторинг концентрации ТФ в плазме крови показал, что концентрация ТФ на фоне приема обоих препаратов находилась в пределах терапевтических границ практически в течение всех суток. В период от 2⁰⁰ до 8⁰⁰ часов концентрация ТФ в группе Э была достоверно выше по сравнению с группой Т ($p < 0,01$). При анализе параметров фармакокинетики на стадии steady-state выявлено, что минимальные концентрации ТФ были $6,75 \pm 0,46$ мкг/мл в группе Э и $6,88 \pm 0,4$ мкг/мл в группе Т, максимальные — $13,55 \pm 0,67$ мкг/мл и $12,5 \pm 0,79$ мкг/мл соответственно. Время достижения максимальной концентрации ТФ было $4,13 \pm 0,41$ часа у Э и $13,6 \pm 0,66$ часа у Т. В ночное время, по сравнению с дневным, концентрации ТФ в сыворотке крови после приема Т была ниже в среднем на 14,7 %. Параметры, отражающие скорость и интенсивность абсорбции в ночное время (средняя концентрация ТФ в интервале от 2⁰⁰ до 6⁰⁰ ночи — $C_{2^{00}-6^{00}}$, площадь под кривой концентраций в этот же период времени и показатель, отражающий процент превышения $C_{2^{00}-6^{00}}$ над среднесуточной концентрацией C_{av}) были достоверно выше у Э ($p < 0,01$). В группе Т был выявлен меньший размах колебаний концентраций ТФ в плазме крови в сравнении со среднесуточной концентрацией ТФ. Выявленные особенности фармакокинетики иллюстрируются динамикой

показателей ФВД в утреннее и вечернее время. У лиц, получавших Э, наблюдались достоверно более высокие показатели пиковой скорости выдоха в 8⁰⁰ по сравнению с Т. Это особенность Э в однократном режиме делает предпочтительным его использование у больных с «ночной» астмой.

Начиная с 40-х годов теofilлин (ТФ) широко применяется в клинической практике для лечения больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких [6]. Его бронходилатирующий эффект появляется уже при концентрации ТФ в сыворотке крови 5 мкг/мл и в дальнейшем увеличивается пропорционально увеличению логарифма концентрации ТФ [5, 7]. Оптимальным терапевтическим интервалом концентраций считаются пределы от 8 до 20 мкг/мл [4]. При концентрации ТФ свыше 20 мкг/мл значительно увеличивается риск возникновения серьезных побочных реакций [4, 5]. Проблему постоянного поддержания концентрации ТФ в сыворотке крови в пределах терапевтического окна частично решило появление пролонгированных препаратов ТФ: при уменьшении числа приемов лекарственных средств увеличилась надежность режима дозирования [8].

Однако дальнейшее клиническое изучение препаратов ТФ с замедленным высвобождением и разработка методов определения концентрации ТФ в биологических средах с исследованием фармакокинетических параметров выявили ряд новых проблем, которые в основном обусловлены высокой индивидуальной и межиндивидуальной вариабельностью в фармакокинетике пролонгированных препаратов ТФ. Взаимодействие различных факторов (как генетических особенностей биотрансформации лекарственных средств, так и средовых — особенности питания, курение, возраст, потребление алкоголя, различных лекарств, заболевания внутренних органов, циркадные ритмы и др.) может заметно влиять на уровень концентрации ТФ в сыворотке крови в процессе лечения [4, 9, 10]. В настоящее время проблема лечения хронических обструктивных заболеваний легких у больных пожилого возраста становится все более актуальной в связи с увеличением заболеваемости бронхиальной астмой у данного контингента и с процессом старения населения [3]. Немногочисленные исследования по фармакокинетике ТФ у этих больных противоречивы: есть сообщения об уменьшении степени всасывания и ускорении элиминации ТФ [8, 14].

С целью оптимизации лечения пролонгированными препаратами ТФ с учетом их фармакокинетических параметров (на стадии равновесных концентраций) у больных пожилого возраста с хроническими обструктивными заболеваниями легких проведено исследование по сравнительному изучению двух пролонгированных препаратов ТФ: теопэка (НПО «Биотехнология», Россия) — препарат 12-часового действия для двукратного приема в сутки и эуфилонга (фирма «Бик Гульден», Германия) — препарат 24-часового действия для однократного приема в сутки.

В исследование было включено 59 больных, 30 из которых получали эуфилонг (Э) и 29 — теопэк (Т). Т представлял собой таблетки, содержащие 300 мг ТФ, Э — капсулы, различающиеся по содержанию ТФ: основная доза — 375 мг и «минор» — капсулы по 250 мг ТФ для титрования дозы. Т назначался дважды в день в 8—00 и 20—00, Э — однократно в 20—00.

В исследование включались больные с обструктивными заболеваниями легких (бронхиальная астма и/или хронический обструктивный бронхит), соответствующие критериям включения в исследование и с учетом критериев исключения.

Критерии включения: мужчины или женщины старше 60 лет, которые имели признаки хронического обструктивного бронхита или бронхиальной астмы.

Критерии исключения: одновременное получение бронхолитиков других групп за исключением ситуационного приема бета-адреномиметиков для купирования приступов затрудненного дыхания, указания в анамнезе на эпилепсию и судорожные приступы, побочные эффекты на прием ТФ в прошлом, наличие таких сопутствующих заболеваний, как тахисистолическая аритмия, недавний инфаркт миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия, тяжелая артериальная гипертензия, гипертиреоз, серьезные нарушения функции печени, почек, повышение уровня креатинина более 200 ммоль/л, язва желудка или двенадцатиперстной кишки.

В период исследования исключался прием препаратов, которые способны изменять фармакокинетику или фармакодинамику ТФ (например, бета-адреноблокаторы, эритромицин или тетрациклин и др.), а также пищевых ксантинов.

При соответствии больного указанным выше критериям и наличии информированного письменного согласия пациента на участие в исследовании назначалась начальная доза препаратов, которая определялась с учетом массы больного, возраста, фактора курения из расчета в среднем 9—10 мг ТФ в сутки на 1 кг массы больного. Выбор препарата ТФ осуществлялся методом компьютерной рулетки. В дальнейшем доза пролонгированных препаратов ТФ корректировалась в зависимости от концентрации ТФ в плазме крови, клинической эффективности, наличия побочных эффектов.

Характеристика больных. В группу Т включено 29 больных (18 мужчин и 11 женщин), средний возраст $68,67 \pm 1,51$ года, средняя масса $77,10 \pm 2,37$ кг, средний рост $174,00 \pm 1,47$ см. Бронхиальная астма была диагностирована у 15 больных, хронический обструктивный бронхит — у 14. В группу Э было включено 30 больных

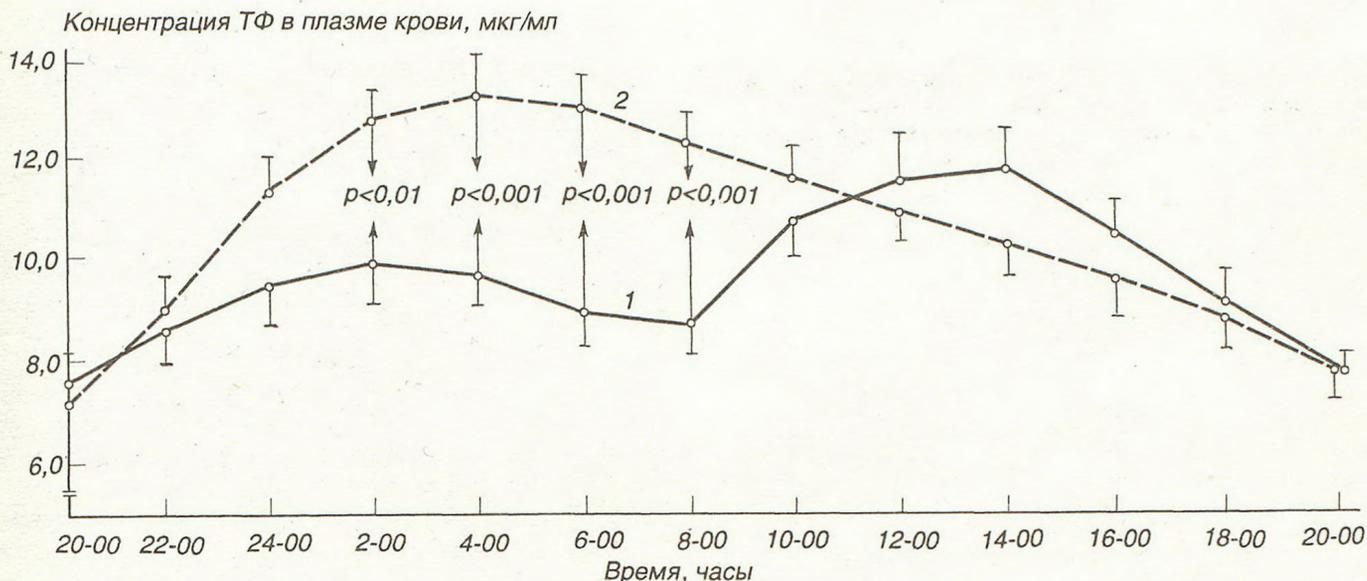


Рис. 1. Концентрация ТФ в плазме крови на фоне приема Теоэка и Эуфилонга у больных пожилого возраста с хроническими обструктивными заболеваниями легких (192—216-е часы приема пролонгированных препаратов ТФ) ($M \pm m$)

1 — группа теопэка, 2 — группа эуфилонга.

(16 мужчин и 14 женщин) средний возраст $64,29 \pm 1,59$ года, средняя масса $78,14 \pm 1,79$ кг, средний рост $169,21 \pm 1,45$ см. Бронхиальная астма была диагностирована у 19 больных, хронический обструктивный бронхит — у 10.

При исследовании легочной вентиляции анализу были подвергнуты следующие параметры ФВД: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, пиковая скорость выдоха, по кривой «поток-объем» рассчитывались моментные объемные скорости, соответствующие уровню выхода 25—50—75 % форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) — МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅. Перечисленные показатели определялись на автоспироанализаторе CSA-800 («Фукуда», Япония) и кардиореспираторном комплексе EDV-100 («Эрих Егер», Германия). Бронхиальное сопротивление (Raw) измерялось методом кратковременного прерывания потока воздуха при спокойном дыхании на аппарате «Бронхоскрин» («Эрих Егер», Германия). Для проверки правильности выполнения проб с форсированным дыханием и выбора лучшей попытки (в автоматизированном или ручном режиме) проводился качественный анализ кривых «поток — объем» по общепринятым критериям. Исследование параметров ФВД проводилось дважды в сутки в 8—00 и 20—00 исходно и на 5, 10, 15, 20, 90-е сутки лечения.

Изучение концентрации ТФ в плазме крови производилось путем забора проб крови в 8 часов утра на 5-е и 10-е сутки лечения и последующим определением концентрации радиоиммунным методом (реактивы «Теофиллин РИА—МАТ», фирма «Бик Сангтек», Германия). На 9—10-е сутки лечения (192—216-е часы приема пролонгированных препаратов ТФ) проводился суточный мониторинг концентрации ТФ в сыворотке крови с

забором проб крови через каждые 2 часа в течение суток (с 20—00 9-го дня и до 20—00 10-го дня лечения). Это исследование проводилось у 31 больного из вышеуказанной всей группы (16 получали Т, 15 — Э). Статистическому анализу подверглись следующие фармакокинетические показатели для стадии steady — state [4, 12]: характеристики степени абсорбции (максимальная концентрация — C_{max} , минимальная концентрация — C_{min} , площадь под кривой на steady — state стадии — AUC_{ss} , средняя концентрация — $C_{av} = AUC_{ss}/24$ час); характеристика скорости абсорбции, время достижения C_{max} — T_{max} , процент отклонения концентрации от C_{av} (peak-to-trough fluctuation) — $\%PTF = 100(C_{max} - C_{min})/C_{av}$, процент колебаний концентрации — $\%swing = 100 \cdot (C_{max} - C_{min})/C_{min}$, процент уменьшения C_{max} (residue) — $\%RES_{max} = 100 C_{min}/C_{max}$, процент уменьшения C_{av} — $\%RES_{av} = 100 C_{min}/C_{av}$, процент флюктуации AUC — $\%AUCF = 100(AUC_{над} C_{av} + AUC_{под} C_{av})/AUC_{ss}$; характеристика пролонгированного препарата ТФ (время «плато», во время которого концентрация ТФ удерживается в интервале от $0,75 C_{max}$ до $C_{max} - T_{75\%} C_{max}$); хронотерапевтические характеристики (соотношение средней концентрации с 2—00 до 6—00 $C_{av_{2-00-6-00}}$ и среднесуточной концентрации C_{av}) — $\%nocturnal\ excess = 100(C_{av_{2-00-6-00}} - C_{av})/C_{av}$.

Начальная доза Т составила $600,00 \pm 0,00$ мг/сут, Э — $692,3 \pm 20,02$ мг/сут. На этом фоне на 5-е сутки лечения в 8—00 концентрация ТФ в сыворотке крови составила $10,2 \pm 0,17$ мкг/мл в группе Т и $10,92 \pm 0,42$ мкг/мл в группе Э. Таким образом, концентрация ТФ в плазме крови в обеих груп-

Таблица

Фармакокинетические параметры пролонгированных препаратов ТФ для стадии steady-state у пожилых больных с хроническими obstructивными заболеваниями легких ($M \pm m$)

Параметры	Теопэк	Эуфилонг	Досто- верность различий
Cmax, мкг/мл	12,50±0,79	13,55±0,67	
Cmin, мкг/мл	6,88±0,40	6,75±0,46	
AUCss, мкг/мл/час	232,79±13,78	257,27±13,62	
Cav, мкг/мл	9,70±0,57	10,72±0,56	
Tmax, час	13,60±0,66	4,13±0,41	
RTF, %	57,35±3,22	64,08±4,72	
Swing, %	82,40±6,11	114,59±20,68	
RESmax, %	55,79±1,92	50,10±2,76	
RESav, %	71,39±1,94	62,99±3,02	$p < 0,05$
AUCF, %	12,54±1,07	14,93±1,22	
T75% Cmax, час	15,33±1,14	14,63±0,89	
Cav ₂₋₀₀₋₆₋₀₀	9,49±0,64	12,91±0,66	$p < 0,001$
AUC ₂₋₀₀₋₆₋₀₀	37,96±2,57	51,63±2,65	$p < 0,001$
nocturnal excess, %	-2,45±2,77	20,79±2,51	$p < 0,001$

пах находилась в пределах терапевтической (8—20 мкг/мл), однако с учетом недостаточной клинической эффективности в группе Т доза препарата была увеличена в среднем до $715,39 \pm 23,18$ мг/сут, в группе Э — до $769,23 \pm 33,39$ мг/сут. Данные средние поддерживающие дозы препаратов больные получали в период от 5 до 10-го дня лечения.

Изучение параметров фармакокинетики на стадии равновесных концентраций проводилось на фоне приема скорректированных доз препаратов. На рис. 1 представлены средние значения концентрации ТФ в период от 192 до 216 часов

приема Э и Т (24-часовой период времени). Хорошо видно, что практически в течение всех суток концентрации ТФ находилась в пределах терапевтической. При этом необходимо отметить, что имелись достоверные различия между кривыми в период от 2—00 до 8—00 часов исследуемых суток.

Фармакокинетические параметры, отражающие среднесуточные показатели степени и скорости абсорбции ТФ из пролонгированных лекарственных форм, сходны за исключением процента уменьшения Cav (таблица), который достоверно ($p < 0,05$) меньше в группе Э по сравнению с группой Т. Параметры, отражающие хронотерапевтические характеристики (средняя концентрация ТФ в интервале от 2 до 6 часов ночи — $C_{2-00-6-00}$, площадь под кривой концентраций в этот же период времени и показатель, отражающий процент превышения $C_{2-00-6-00}$ над среднесуточной концентрацией Cav), с высокой достоверностью ($p < 0,001$) больше в группе Э по сравнению с группой Т.

Улучшение показателей ФВД отмечалось у больных в обеих группах уже к 5-му дню терапии с устойчивой положительной тенденцией на всем курсе лечения. Выявлено, что в группе больных, принимавших Э, прирост показателей ФВД в 8—00 был достоверно больше, чем в эти же часы у больных в группе Т. На рис. 2 представлена динамика пиковой скорости выдоха в 8—00 и 20—00 на курсе лечения. Видно, что исходно обе группы больных имели меньшие показатели утром в сравнении с вечерами. В дальнейшем, наряду с увеличением значения пиковой скорости выдоха (как в 8—00, так и 20—00), произошло исчезновение раз-

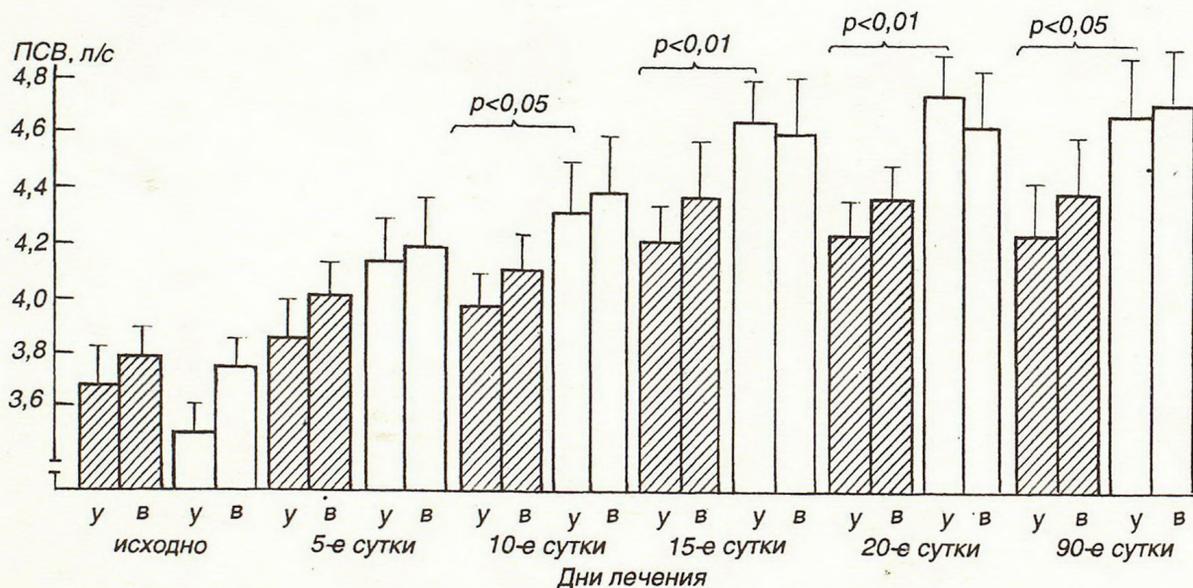


Рис. 2. Динамика и временная структура пиковой скорости выдоха (ПСВ) на фоне лечения пролонгированными препаратами теофиллина ($M \pm m$).

у — утренние измерения в 8-00, в — вечерние измерения в 20-00. Столбики с косой штриховкой — группа теопэка, светлые столбики — группа эуфилонга.

ницы этой величины в утренних и вечерних измерениях в группе Э, в то время как в группе Т сохранилась прежняя структура с меньшими значениями пиковой скорости выдоха в утренние часы по сравнению с вечерними. При этом имелись достоверно более высокие значения пиковой скорости выдоха в 8—00 в группе Э по сравнению с группой Т.

В последнее время появились работы по изучению хронотерапии бронхиальной астмы, поскольку существуют данные о вариабельности в течение суток бронхиальной проходимости и гиперреактивности бронхов. Выяснено, что уровень бронхиальной обструкции возрастает в ночные и ранние утренние часы [1, 4], а M. Turner—Warwick et al. показали, что из обследованных ими 7661 больных с бронхиальной астмой 39 % просыпаются от удушья каждую ночь, 64 % — дважды в неделю и 74 % — раз в неделю [13].

В данном исследовании показано, что оба препарата (и Э в однократном режиме дозирования в сутки, и Т в двукратном режиме дозирования в сутки) создают терапевтическую концентрацию ТФ в плазме крови практически в течение всех суток, минимальные концентрации ТФ были $6,75 \pm 0,46$ мкг/мл в группе Э и $6,88 \pm 0,40$ мкг/мл в группе Т, максимальные — $13,55 \pm 0,67$ мкг/мл и $12,50 \pm 0,79$ мкг/мл соответственно. При этом время достижения максимальной концентрации ТФ было $4,13 \pm 0,41$ час у Э и $13,60 \pm 0,66$ час у Т. В ночное время концентрация ТФ в сыворотке крови после приема Т была ниже в среднем на 14,7 %, что соответствует результатам других исследований, где указывается, что максимальная концентрация ТФ в плазме крови ночью при двукратном режиме дозирования составляет около 75 %, от таковой днем, что может быть обусловлено циркадными особенностями всасывания препаратов [9, 10]. Э в однократном вечернем режиме дозирования создает максимальную концентрацию ТФ именно в ночное время. Это подтверждено при обсчете параметров фармакокинетики на стадии равновесных концентраций, где параметры, отражающие скорость и интенсивность абсорбции в ночное время (средняя концентрация ТФ в интервале от 2 до 6 часов ночи — $C_{2-00-6-00}$, площадь под кривой концентраций в этот же период времени и показатель, отражающий процент превышения $C_{2-00-6-00}$ над среднесуточной концентрацией C_{av}) достоверно выше у Э ($p < 0,001$). Показатель RES_{av} выше в группе Т. Это сви-

детельствует о меньшем размахе колебаний концентраций ТФ в сравнении со среднесуточной концентрацией ТФ, что связано, вероятно, с двукратным режимом дозирования [11].

Выявленные особенности фармакокинетики хорошо иллюстрирует динамика показателей ФВД в утреннее и вечернее время. Именно у лиц, получавших Э, наблюдались достоверно более высокие показатели пиковой скорости выдоха в 8—00 по сравнению с Т (см. рис. 2).

Выводы

1. Теопэк в двукратном режиме дозирования и эуфилонг в однократном режиме дозирования у больных пожилого возраста с обструктивными заболеваниями легких создают терапевтическую концентрацию ТФ в плазме крови практически в течение всех суток.

2. Эуфилонг позволяет добиться более высоких концентраций ТФ в ночные и ранние утренние часы, что проявляется улучшением показателей ФВД в это время, в связи с этим эуфилонг может быть рекомендован у больных с «ночной» астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Замотаев И. П., Максимова Л. Н. // Клин. мед.— 1985.— № 6.— С. 84—86.
2. Цой А. Н., Гнеушев Б. П., Боговский Б. П. и др. // Фармакол. и токсикол.— 1987.— № 1.— С. 89—91.
3. Чучалин А. Г. // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С. 3—8.
4. D'Alonzo G. E., Smolensky M. H., Feldman S. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol. 142.— P. 84—90.
5. Hendeles L., Jafrate R. P., Weinberger M. // Clin. Pharmacokinet.— 1984.— Vol. 9.— P. 95—135.
6. Herman G. R., Aynesnorth M. B., Martin J. // J. Lab. Clin. Med.— 1937.— Vol. 23.— P. 135—148.
7. Mitenko P. A., Ogilvie R. I. // N. Engl. J. Med.— 1973.— Vol. 289.— P. 600—608.
8. Rodgers A., Woodhouse K. W., Bateman D. N. // Brit. J. Clin. Pharmacol.— 1988.— Vol. 25, N 4.— P. 523—524.
9. Regazzi M. B., Rondanelli R., Vida E. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1987.— Vol. 33, N 3.— P. 243—247.
10. Reed R. C., Schwartz H. J. // Ther. Drug Monit.— 1986.— Vol. 8.— P. 155—160.
11. Schmidlin O., Vozeh S., Kellr B. // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1990.— Vol. 39.— P. 253—256.
12. Staundinger H. W., Steinijans A. // Clin. Pharmacol.— 1990.— Vol. 6.— P. 136—147.
13. Turner—Warwick M. // Am. J. Med.— 1988.— Vol. 85, Suppl. 1B.— P. 6—8.
14. Willian Y. W., Dutt A. K., De Soyze N. // Clin. Pharmacol. Ther.— 1985.— Vol. 37, N 4.— P. 472—478.

Поступила 20.01.93

А. Н. Цой, Л. Н. Гавриленко, Е. В. Титова

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АЭРОЗОЛЕЙ ДИТЕКА НА БРОНХОСПАЗМ, ВЫЗЫВАЕМЫЙ ФИЗИЧЕСКИМ НАПРЯЖЕНИЕМ

Кафедра клинической фармакологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

THE PROFILACTIC ACTION OF DITEC AIRSOLES ON BRONCHIAL CONSTRICTION CAUSED BY PHYSICAL EXERTION

A. N. Tsoy, L. N. Gaurilenko, E. V. Titova

summary

In 7 patients with mixed genesis bronchial asthma which demonstrated the FEV₁ decrease more than 20 percents after finishing the test with the exercise on the bicycle, the profilactic effect of single inhalation and course treatment of Berotec, Ditec, and Bichromate was studied.

In 30 minutes and 2 hours after single inhalation of Berotec, Ditec, and Bichromate, the FEV₁ increase was revealed in 23 and 21.6 %, in 26 and 23.5 %, and in 5.8 and 6.3 % respectively. The ergometry in 2 hours after two inhalations of Ditec caused the FEV₁ decrease in 7.4 % on average in 10 minutes after cancelling the exercise. Bronchial constriction was not determined in all the 7 patients. After two inhalations of Berotec the FEV₁ decrease in 8.9 % on average in 8—10 minutes of recovery was observed. 4 patients indicated subjectively favorable protective action of Berotec. The protective action at the background of two Bichromate inhalations on bronchial constriction was revealed in 6 patients. The ergometry being executed in 12 hours after the preparation dose evening administration revealed the FEV₁ maximal decrease in 7.8 % in 8—10 minutes after finishing the exercise after the 4-weeks course treatment of Ditec, at the background of the Bichromate treatment — in 6.6 %; at the Berotec one — in 10.8 %.

резюме

У 7 больных бронхиальной астмой смешанного генеза, у которых наблюдалось снижение ОФВ₁ на 20 % и более после окончания теста с физической нагрузкой на ВЭМ, изучался профилактический эффект однократной ингаляции и курсового лечения препаратами Беротек, Дитек, Бихромат.

Через 30 минут и 2 часа после однократной ингаляции Беротека, Дитека, Бихромата выявлено увеличение ОФВ₁ на 23 и 21,6; 26 и 23,5; 5,8 и 6,3 % соответственно. Проведение велоэргометрии (ВЭМ) через 2 часа после 2 вдохов Дитека вызвало снижение ОФВ₁ в среднем на 7,4 % через 10 минут после окончания ВЭМ, бронхоспазм не развивался у всех 7 больных. После 2 вдохов Беротека — в среднем на 8,9 % на 8—10-й минуте отдыха. Хорошее протективное действие Беротека отмечалось у 4 больных. На фоне ингаляции 2 вдохов Бихромата протективное действие на бронхоспазм выявлено у 6 из 7 больных. Через 4 недели курсового лечения Дитеком ВЭМ, проведенная через 12 часов после вечерней дозы препарата, выявила максимальное снижение ОФВ₁ на 7,8 % на 8—10-й минуте после окончания ВЭМ, на фоне курсового лечения Бихроматом — на 6,6 %, Беротеком — на 10,8 %.

Беротек (фенотерол гидробромид) — один из наиболее эффективных селективных β_2 -адренергических препаратов, обладающих не только мощным бронхорасширяющим действием, но и профилактическим эффектом в отношении аллергической реакции немедленного типа, а также стимулирующим действием на мукоцилиарную очистительную функцию [4]. Препарат успешно используется у больных с бронхоспазмом, вызванным (или спровоцированным) физическим напряжением, купируя преимущественно ранний бронхоспазм [2—5, 7, 8, 12, 15].

Динатрий хромогликат (ДНХГ) обладает выраженным стабилизирующим действием на тучные клетки и находит широкое применение для пре-

дотвращения развития аллергических реакций как немедленного, так и замедленного типов [2, 7—11, 17, 18].

Комбинация активного β_2 -адренергического средства и препарата ДНХГ, как показывают современные исследования, обладает как бронхорасширяющим действием при бронхиальной обструкции, так и протективным эффектом в отношении гиперреактивности бронхов аллергического и неаллергического генеза, а также вызванной физическим напряжением [6, 13, 16, 19].

Целью нашего исследования было изучение профилактического эффекта однократной ингаляции и курсового лечения комбинированного препарата Дитек (1 вдох — 0,05 мг фенотерола

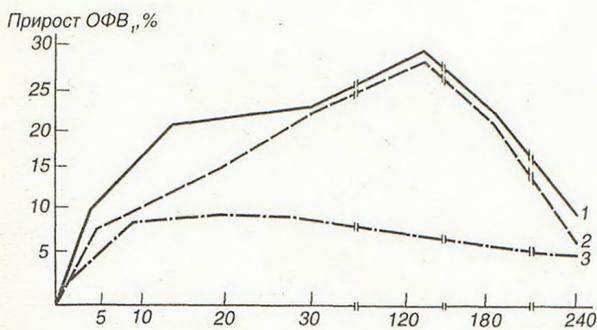


Рис. 1. Динамика прироста ОФВ₁ (%) после однократной ингаляции Дитека и беротека

1 — беротек, 2 — Дитек, 3 — бихромат

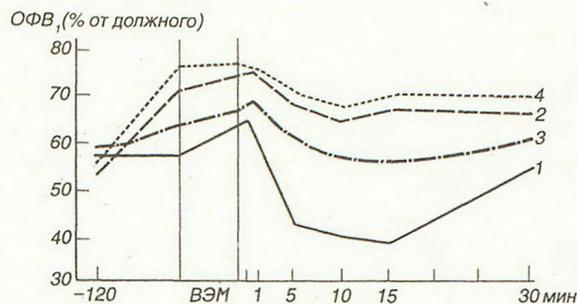


Рис. 2. Сравнение профилактического действия на бронхоспазм, вызванный физическим напряжением, однократной ингаляции беротека, Дитека и бихромата

1 — без препарата, 2 — Дитек, 3 — бихромат, 4 — беротек

и 1 мг ДНХГ) у больных с бронхоспазмом, вызываемым физической нагрузкой, в сравнении с беротеком (1 вдох — 0,2 мг) и бихроматом (1 вдох — 1 мг ДНХГ).

В исследование были включены 7 больных бронхиальной астмой смешанного генеза (4 мужчины и 3 женщины в возрасте 28—39 лет) с обратимой бронхиальной обструкцией (увеличение ОФВ₁ после ингаляции 2 вдохов беротека составляло 15 % и более), у которых наблюдали снижение ОФВ₁ на 20 % и более после окончания теста с физической нагрузкой при велоэргометрии (ВЭМ).

Тест с физической нагрузкой проводили при ВЭМ в течение 8 минут с быстрым увеличением ЧСС до субмаксимальных значений в первые 5 минут и удержанием ее на этом уровне в период 6—8 минут с последующим контролем показателей функции внешнего дыхания (ФВД) через 1, 5, 10, 15, 30 минут после окончания ВЭМ.

Тест с ВЭМ проводился в первый день отбора и в последующие дни через 2 часа после назначения однократной ингаляции беротека, бихромата и Дитека и через 4 недели курсового лечения Дитеком (2 вдоха 4 раза в день), беротеком и бихроматом (3 вдоха 4 раза в день).

Пробы с физической нагрузкой проводили в одно и то же время суток, между двумя исследованиями с ингаляционной премедикацией делали перерыв с интервалом в 2—3 дня, значения ОФВ₁ до назначения ингаляции в разные дни исследования колебались в пределах до 10 %.

ФВД исследована до назначения препаратов, через 2 часа после ингаляции препаратов и после окончания ВЭМ.

Показатели ФВД (ОФВ₁, ФЖЕЛ, МОС₂₅₋₇₅), СДП оценивались по программам: объем — поток, спирографии, бодиплетизмографии на приборе «Бодискрин-II» (фирма «Э. Егер», ФРГ).

При анализе динамики показателей легочных функциональных тестов через 30 минут и 2 часа после однократной ингаляции беротека и Дитека выявили увеличение ОФВ₁ на 23 %, 21,6 % и 26 %, 23,5 % соответственно, что достоверно отличалось от значений после ингаляции бихромата (5,8 и 6,3 %). Не было выявлено достоверных различий в увеличении ФЖЕЛ, ЖЕЛ, МОС₂₅₋₇₅, снижении СДП после ингаляции Дитека и беротека, в то время как после ингаляции бихромата показатели ФВД не изменялись, т. е. бронхолитический эффект отсутствовал (рис. 1, таблица). Продолжительность действия

Таблица

Динамика показателей ОФВ₁ и СДП (%) после однократной ингаляции беротека, Дитека и бихромата

Время исследования	Беротек	Дитек	Бихромат
Исходные значения			
ОФВ ₁	69,4 ± 1,83	75,1 ± 3,66	76,5 ± 3,2
СДП	186,7 ± 33,4	158,8 ± 20,9	140,7 ± 27,9
Через 30 минут			
ОФВ ₁	83,1 ± 2,68*	94,7 ± 4,8*	82,3 ± 9,9
СДП	112,4 ± 26,0*	96,1 ± 32,7*	136,5 ± 24,3
Через 2 часа			
ОФВ ₁	85,6 ± 2,93*	98,6 ± 4,9*	83,8 ± 4,0
СДП	117,3 ± 14,8*	102,1 ± 29,0*	121,9 ± 31,0
Через 5 часов			
ОФВ ₁	79,8 ± 4,2*	68,7 ± 4,9	71,4 ± 3,5
СДП	122,0 ± 14,0*	123,1 ± 27,5	112,6 ± 27,9

Примечание. Звездочка — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

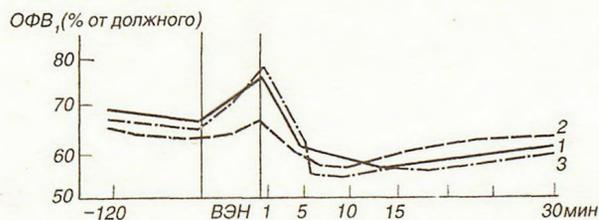


Рис. 3. Сравнение профилактического действия на бронхоспазм, вызванный физическим напряжением, курсового лечения Дитеком, бихроматом, беротеком

1 — Дитек, 2 — бихромат, 3 — беротек

Дитека составила 4—5 часов, беротека 6—8 часов.

При проведении диагностической ВЭМ у 7 больных выявлено, что физическая нагрузка провоцировала бронхоспазм со снижением ОФВ₁ на 20 % и более с максимумом снижения (на 28 %) через 10 минут после окончания ВЭМ.

Проведение ВЭМ через 2 часа после однократной ингаляции двух вдохов Дитека вызвало снижение ОФВ₁ в среднем на 7,4 % через 10 минут после окончания ВЭМ, бронхоспазм не развивался, хорошее профилактическое действие наблюдали у всех 7 больных. Исследование больных через 2 часа после двух вдохов беротека выявило максимальное снижение ОФВ₁ в среднем на 8,9 % на 8—10-й минутах отдыха после физической нагрузки, причем хорошее протективное действие беротека отмечалось у 4 больных, а у 3 — снижение ОФВ₁ составило 17 %, 15 % и 18 %. На фоне ингаляции двух вдохов бихромата протективное действие на бронхоспазм выявлено у 6 из 7 больных и у 1 больного снижение ОФВ₁ на 10-й минуте отдыха составило 19 % (рис. 2). Аналогичным образом изменялись показатели МОС₂₅₋₇₅.

Через 4 недели курсового лечения Дитеком повторная ВЭМ, проведенная через 12 часов после вечерней ингаляции препарата, выявила максимальное снижение ОФВ₁ на 7,8 % на 8—10-й минутах после окончания ВЭМ, а на фоне курсового лечения бихроматом — на 6,6 %, беротеком — на 10,8 % (рис. 3).

При анализе побочных эффектов тремор пальцев, сердцебиение выявили у трех больных после ингаляции беротека. У одной больной после ингаляции Дитека — тремор кистей. Во время курсового лечения Дитеком у одной больной — головные боли, тошнота, периодически сердцебиение.

Таким образом, однократная ингаляция двух вдохов Дитека вызывает, подобно беротеку, достоверный бронхорасширяющий эффект на всех уровнях бронхиального дерева с длительностью действия 4—5 часов. Известно, что фенотерол оказывает не только выраженное бронхоспазмолитическое действие при острых приступах удушья, но также обладает и профилактическим действием, проявляя стабилизирующее влияние на тучные клетки, тем самым ингибируя высвобождение медиаторов и развитие аллергической реакции немедленного типа. ДНХГ, не обладая собственным бронхорасширяющим действием, ингибирует высвобождение гистамина тучными клетками и немедленную реакцию (раннюю) аллергии, что приводит к появлению профилактического действия на бронхоспазм, вызванный физическим напряжением.

Как было показано, однократное применение Дитека, как и курсовое лечение препаратом, оказывало хороший профилактический эффект на бронхоспазм, провоцируемый физическим на-

пряжением, сходный с эффектом ДНХГ и фенотерола и возникающий в результате блокады ранних и поздних реакций.

Выводы

1. Дитек, подобно беротеку, оказывает бронхорасширяющее действие у больных с наличием бронхоспазма и может эффективно купировать тяжелые приступы удушья у больных бронхиальной астмой.

2. Дитек, беротек и бихромат оказывают профилактический эффект на бронхоспазм, вызванный физическим напряжением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boner A. L., Antonini I., Andreoli A., De-Stefano G., Sette L. Comparison of the effects of inhaled calcium antagonist verapamil, sodium cromoglycate and ipratropium bromide on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma // Eur. J. Pediatr.—1987.—Vol. 146, N 4.—P. 408—411.
2. Boulet L. P., Turcotte H., Tennina 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.
3. Bundgaard A. Exercise-induced asthma // Eur. J. Respir. Dis.—1986.—suppl. 143.—P. 51—56.
4. Clarke P. S., Ratowsky D. A. Effects 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.
5. Corrias A., Pelosi U., Corona G. B., Minelli R., Peri M., Corda R. Efficacy of brolaterol (vs salbutamol) in asthma induced by physical exercise in children // Pediatr. Med. Chir.—1989.—Vol. 11, N 2.—P. 161—163.
6. Debelic M., Hertel G., Konig G. Double-blind crossover study comparing sodium cromoglycate, reptoterol, reptoterol plus sodium cromoglycate, and placebo in exercise-induced asthma // Ann. Allergy.—1988.—Vol. 61, N 1.—P. 25—29.
7. Hussein A., Forderer A., Abelitis M., Koch I. Effect of the diagnosis and prevention of exercise-induced bronchial obstruction on sports participation by asthmatic school children // Monatsschr. Kinderheilkd.—1988.—Bd. 136, N 12.—S. 819—823.
8. Johnson C. E., Belfield P. W., Davis S., Cooke N. J., Spencer A., Davies J. A. Platelet activation during exercise induced asthma: effect of prophylaxis with cromoglycate and salbutamol // Thorax.—1986.—Vol. 41, N 4.—P. 290—294.
9. Konig P., Hordrik N. L., Krentz C. The preventive effect and duration of action of nedocromil sodium and cromolyn sodium on exercise induced asthma (EIA) in adults // J. Allergy Clin. Immunol.—1987.—Vol. 79, N 1.—P. 64—68.
10. Likura Y., Inui H., Obata T., Nagakura T., Sugimoto H., Lee Th., Kay A. B. Drug effects on exercise-induced late asthmatic responses // N. Engl. reg. Allergy Proc.—1988.—Vol. 9, N 3.—P. 203—207.
11. Patel K. R., Tullett W. M., Neale M. G., Wall R. T., Tan K. M. plasma concentrations of sodium cromoglycate given by nebulization and metered dose inhalers in patients with exercise-induced asthma: relationship to protective effect // Br. J. Clin. Pharmacol.—1986.—Vol. 21, N 2.—P. 231—233.
12. Rohr A. S., Siegl 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.
13. Russo G. H., Bellia C. A., Bodas A. W. Exercise-induced Asthma (EIA), its prevention with the combined use of iprotropium bromide and fenoterol // *Respiration*.— 1986.— Vol. 50, Suppl. 2.— P. 258—261.
 14. Schmidt A., Bundgaard A. Exercise-induced asthma after inhalation of aerosols with different osmolarities // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1986.— Suppl. 143.— P. 57—61.
 15. Schmidt A., Diamant B., Bundgaard A., Madsen P. L. Ergogenic effect of inhaled beta-2-agonists in asthmatics // *Int. J. Sports Med.*— 1988.— Vol. 9, N 5.— P. 338—340.
 16. Svencionius E., Arborelius M. Jr., Wiberg R., Ekberg P. Prevention of exercise-induced asthma by drugs inhaled from metered aerosols // *Allergy*.— 1988.— Vol. 43, N 4.— P. 252—257.
 17. Tan W. C., Lim T. K. Double-blind comparison of the protective effect of sodium cromoglycate and ketotifen on exercise-induced asthma in adults.— 1987.— Vol. 42, N 4.— P. 315—317.
 18. Weiner P., Saaid M., Reshef A. Isotonic nebulized disodium cromoglycate provides better protection against methacholine- and exercise-induced bronchoconstriction // *Am. Rev. Resp. Dis.*— 1988.— Vol. 137, N 6.— P. 1309—1311.
 19. Wooley M., Anderson S. D., Quigley B. M. Duration of protective effect of terbutaline sulfate and cromolyne sodium alone and in combination on exercise-induced asthma // *Chest*.— 1990.— Vol. 97, N 1.— P. 39—45.

Поступила 09.07.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.248-085.234

И. Г. Даниляк, В. Ю. Сницаренко, Т. П. Гусева, А. А. Стремouxов
**АРУБЕНДОЛ — β_2 -АГОНИСТ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
 БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Кафедра внутренних болезней № 2 1-го лечебного факультета ММА им. И. М. Сеченова

ARUBENDOL-BETHA-2-AGONIST IN THERAPY OF PATIENTS WITH BRONCHIAL
 ASTHMA (BA)

I. G. Daniliak, V. Y. Snitsarenko, T. P. Guseva, A. A. Stremoukhov

summary

The therapeutic effect of arubendol (terbutaline sulfate) was studied in patients with BA of atopic form primarily with moderate currence in degree of moderate exacerbation. The drug was administered in doses of 1—2 mg per day. In most patients (25 among of 30 ones) the positive therapeutic effect was obtained. The undesired side effects noted in 16 patients were not severe and weren't as the cause for ancelling the medication. The betha-2-agonist arubendol medication may be considered as an effective therapy in patients BA of mild and moderate exacerbation phase.

резюме

Авторами изучен терапевтический эффект арубендола (тербуталина сульфат) у 30 больных бронхиальной астмой (преимущественно атопической формой, среднетяжелого течения, в фазе обострения средней тяжести). Препарат назначался в дозе 1—2 мг/сут. У большинства больных (25 из 30) был получен положительный терапевтический эффект. Нежелательные побочные явления, отмеченные у 16 больных, не были тяжелыми и не послужили поводом для отмены препарата. Авторы пришли к заключению об эффективности бета-2-агониста арубендола у больных бронхиальной астмой в фазе легкого и среднетяжелого обострения.

Среди бронхорасширяющих лекарств, применяемых для лечения больных бронхиальной астмой (БА), заслуженной популярностью пользуются выпускаемые в дозирующих ингаляторах селективные стимуляторы β_2 -адренергических рецепторов (сальбутамол, беротек и др.), обладающие выраженным бронходилатирующим эффектом и практически лишенные отрицательного воздействия на миокард [1, 2, 6]. Препараты этой группы обладают более длительным действием, так как не метаболизируются катехол-О-метилтрансферазой [3]. Одним из медикаментов этой группы является тербуталин, на эффективность которого у больных БА указывают многие авторы [2, 4—9].

Тербуталин в качестве селективного β_2 -агониста

уже более 20 лет используется для лечения больных БА и другими формами бронхиальной обструкции как средство монотерапии, так и в комбинации с другими бронхорасширяющими и противовоспалительными препаратами [8]. Он зарекомендовал себя как безопасный и эффективный бронходилататор с продолжительностью действия до 6 часов от момента ингаляции [4, 8] и с минимальными (по сравнению с другими бронхорасширяющими препаратами) побочными действиями [4, 5, 8]. Оказывая выраженный бронхорасширяющий эффект уже на 5—20-й минуте после ингаляции и достигая максимума через 30—45 минут [5, 7], он практически не влияет на частоту сердечных сокращений (ЧСС) ни при однократном [9], ни при курсовом

применении [8]. Однако некоторые авторы среди недостатков препарата отмечают его неприятный вкус [7].

Арубендол — β_2 -агонист, действующим началом которого является тербуталин сульфат. Он выпускается в виде дозирующего ингалятора, содержащего в 25 г суспензии 92,5 мг тербуталина сульфата и другие составные части (сорбитантриомат, трихлормонофлуорметан, дихлордифлуорметан). Одна упаковка рассчитана на 350 ингаляций, одна доза, получаемая при одном вдохе, содержит 0,25 мг тербуталина сульфата.

Нами была изучена терапевтическая эффективность арубендола у 30 больных БА (20 женщин и 10 мужчин в возрасте 20—60 лет, у 21 из которых была диагностирована атопическая, у 1 — аспириновая, у 3 — инфекционно-аллергическая, у 5 — смешанная форма болезни). Из них 6 больных были в фазе легкого и 24 — в фазе среднетяжелого обострения. К началу исследования 20 больных получали только бронхорасширяющие препараты и 10 больных, помимо них, лечились инталом. Всем больным проведено общеклиническое, аллергологическое и лабораторное обследование, ЭКГ, исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Последнее проводилось на спирометре «Микролаб 3300». Регистрировались ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, МОС в % к должным величинам.

Для решения вопроса о целесообразности назначения арубендола всем больным была проведена функционально-фармакологическая проба на ингаляцию препарата в дозе 0,5 мг. У 26 больных проба была достоверно положительной, у 4 отмечено недостоверное увеличение показателей ФВД.

У 14 пациентов была изучена фармакодинамика арубендола после его ингаляции в дозе 0,5 мг. У 5 больных через каждые 15 минут в течение первого часа проводилась спирометрия, у 9 — измеряли мощность выдоха (по данным пневмотахометрии — ПТМ) через каждый час. Установлено, что выраженное действие препарата возникает уже через 15 мин, достигает максимума через 30—45 мин, сохраняется в течение 4—5 часов и заканчивается к шестому часу от момента ингаляции.

Показаниями для лечения арубендолом служили наличие нетяжелого обострения БА и положительные результаты функционально-фармакологической пробы.

Противопоказаний для применения препарата у всех 30 больных со стороны сопутствующих заболеваний не было.

Арубендол назначался по 1—2 ингаляции 2—3—4 раза в день (суточная доза 1—2 мг) в зависимости от индивидуальных особенностей течения болезни и динамики бронхиальной проходимости в течение суток (1 ингаляция — 9 человек, 2 ингаляции — 5 человек, 4 ингаляции — 6 человек, 6 ингаляций — 8 человек, 8 ингаля-

ций — 2 человека). Длительность лечения составила 3—4 недели.

В качестве параметров слежения были взяты в динамике приступы БА, сухие хрипы при аускультации, показатели спирометрии, анализ крови, ЭКГ. При оценке результатов учитывались возможности снижения потребности в базовой терапии и возникновение нежелательных побочных реакций. У 5 из 30 больных во время лечения присоединилась острая респираторная вирусная инфекция. Эффективность арубендола у этих пациентов оценивалась только до момента присоединения инфекции.

Результаты считали хорошими, если к концу курсового лечения полностью исчезали приступы удушья и хрипы в легких, нормализовалась или значительно восстанавливалась бронхиальная проходимость по данным спирометрии; удовлетворительными — при прекращении или значительном урежении приступов астмы, но остающемся незначительном бронхообструктивном синдроме, умеренном улучшении показателей спирометрии. При отсутствии положительной динамики клинических и функциональных показателей или их ухудшении результаты считались неудовлетворительными.

После курсового применения арубендола положительные результаты были получены у 25 (83,4 %) из 30 больных, причем у 17 был достигнут хороший терапевтический эффект (у 6 больных БА в фазе легкого обострения и у 11 — в фазе обострения средней тяжести), у 8 — удовлетворительный и лишь у 5 больных результаты оказались неудовлетворительными, причем трое из них были относительно более тяжелыми и нуждались в присоединении глюкокортикоидной терапии. В случаях клинического улучшения отмечалась отчетливая положительная динамика показателей ФВД (таблица).

При анализе динамики ЭКГ было выявлено, что имевшаяся у шести больных до начала лечения перегрузка правого предсердия исчезла у двух и уменьшилась у одного. У одного больного после лечения увеличился зубец Т в отведении V₃. У одной больной с миграцией водителя ритма уменьшилась ЧСС, увеличилась амплитуда положительного зубца Т во II, III, V₃, V₄ отведениях. У двух отмечено увеличение ЧСС (от 68

Таблица

Динамика показателей ФВД у больных БА при лечении арубендолом

Показатель, % к должному	До лечения	После лечения	Прирост в %
ЖЕЛ	88,1±2,5	94,1±2,9	6,8
ОФВ ₁	81,1±2,8	89,2±3,9	10,0
МОС	82,4±3,5	88,2±4,2	7,0
ФЖЕЛ	78,5±2,5	85,5±3,0	8,9

до 75 и 85 в минуту), у одного урежение ЧСС (от 75 до 60 в минуту). В одном случае зафиксировано появление единичных желудочковых экстрасистол. При динамическом изучении анализов крови констатировано исчезновение эозинофилии у шести больных, у которых она была обнаружена к началу лечения. Применение арубендола позволило отказаться от терапии инталом у двух из десяти больных и одному пациенту уменьшить дозу.

Препарат переносился хорошо, однако у 16 больных наблюдались нежелательные побочные эффекты (в 15 случаях — горький вкус во рту, в 1 — сердцебиение, в 2 — тахикардия, в 1 — экстрасистолия, в 1 — дрожь в руках). Побочные явления не были тяжелыми и ни в одном случае не явились поводом к отмене препарата.

Анализ эффективности однократного применения арубендола по сравнению с сальбутамолом и атровентом в среднетерапевтических дозах выявил, что процент прироста мощности выдоха (по данным ПТМ) при применении арубендола и сальбутамола приблизительно одинаков и составляет соответственно 17,1 и 21,8 %, различия между этими препаратами статистически недостоверны. Эти показатели превышают аналогичный показатель атровента (12,5 %, $p < 0,001$).

Таким образом, арубендол — эффективный бронхорасширяющий препарат с продолжительностью действия до 5—6 часов. Препарат показан больным бронхиальной астмой в случаях легкого и среднетяжелого обострения. Разовая

и суточная дозы индивидуальны и зависят от тяжести приступов и особенностей суточного циркадного ритма бронхиальной обструкции. Доза колеблется от 1—2 вдохов на ингаляцию по 1—4 раза в сутки (суточная доза 1—2 мг). Препарат удобен в применении. Практически не вызывает побочных действий и, по-видимому, может применяться длительно. Присоединение респираторной вирусной инфекции понижает его эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Даниляк И. Г. Современная фармакотерапия больных бронхиальной астмой: Дис. ... д-ра. мед. наук.— М., 1983.
2. Замотаев И. П. Клиническая фармакология бронхолитиков и тактика их применения.— М., 1979.— С. 23.
3. Лоуренс Д. Р., Беннит П. Н. Клиническая фармакология.— М., 1991.— Т. 2.— С. 322.
4. Максимова Л. И. Клиническая фармакология дозированных аэрозолей новых бронхорасширяющих средств: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1974.
5. Цой А. Н. Клиническая фармакология бронхорасширяющих лекарственных средств: Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1990.— С. 88—90.
6. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма.— М., 1985.— С. 94.
7. Johnsen C. R., Weeke E. R. Turbuhaler — a new device for dry powder turbutaline sulfate inhalation: therapeutic effect in comparison with metered dose inhaler in adults // International Workshop Proceedings.— London, 1987.— P. 131—135.
8. Mollarkey G. Terbutaline inhalation therapy in asthma.— Manchester, 1989.— P. 1—3; 13.
9. Persson G., Gruvstad E., Wiren J. E. Therapeutic effect of Turbuhaler in comparison with metered dose inhaler in adults // International Workshop Proceedings.— London, 1987.— P. 136—141.

Поступила 30.10.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616-001.8-092.9-07:616.831-091/092

Н. С. Косицын, В. М. Сердюченко

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ МОБИЛИЗАЦИИ РАБОТЫ МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ASPECTS OF BRAIN WORK MOBILIZATION DURING EXPERIMENTALLY INDUCED HYPOXIA.

N. S. Kositzyn, V. M. Serduchenko.

Summary

The investigation of human organism's functions during the state of hypoxia seems to be of great interest in connection with modifying environmental factors due to specific human activity (aviation and space research, work at high altitude, etc.). This work was aimed at the study of functional and structural peculiarities of the brain in conditions of experimentally induced circulatory hypoxia. The obtained data may serve as theoretical basis for the recommendation to use hypoxia (in its early stages) as a factor, mobilizing reserved possibilities of the brain during extremal conditions and some kinds of pathology, though the initial state of a person must be thoroughly taken into account.

Исследования функций человеческого организма при гипоксических состояниях представляются интересными в связи с изменяющимися факторами окружающей среды в специфических условиях (авиация, космические исследования, работа в высокогорье). Эта работа была проведена в связи с изучением функциональных и структурных аспектов мобилизации работы мозга в условиях гипоксии в эксперименте.

Полученные данные могут служить теоретическим базисом для использования гипоксии (на ее ранних стадиях) как фактора, мобилизующего резервные возможности мозга. При этом следует обязательно учитывать индивидуальные особенности и исходное состояние индивидуума.

Изучение функций организма при гипоксии представляет интерес в связи с меняющимися факторами внешней среды, связанными со специфической деятельностью человека (авиация, космонавтика, работа в условиях высокогорья и т. д.). Особое место эта проблема занимает в медицине, так как гипоксия сопровождается многие патологические состояния организма. По сравнению с другими органами и тканями нервная система, и особенно мозг, наиболее чувствительны к недостатку кислорода [1, 2, 4, 10, 11, 13, 16]. Среди структурных элементов коры мозга отростки нервных клеток — дендриты и аксо-шипииковые синаптические контакты на них наиболее реактивны в отношении экстремальных факторов [6, 7, 9, 14]. Известно, что дендриты, составляя значительную часть серого вещества коры больших полушарий, являются основным субстратом межнейрональных коммуникаций в мозге, причем значительная доля межнейрональных взаимодействий в коре приходится на аксо-шипииковые контакты [6, 17, 18, 21, 23, 24].

Показано, что дендриты играют важную роль в организации сложных форм поведения [8, 22] и могут быть мишенью патологических воздействий при психических заболеваниях [19—21].

Целью данной работы было исследование структуры и функционального состояния коры больших полушарий на ранних стадиях экспериментальной ишемии мозга, создаваемой различными вариантами пережатия основных артерий, питающих мозг. Особое внимание в работе уделялось структуре и функции апикальных дендритов, которые, проходя через толщу коры в направлении ее поверхности, получают большую массу афферентов.

Работа выполнена на 30 кошках в условиях хронического эксперимента.

Была разработана модель экспериментальной ишемии головного мозга различной степени тяжести. Использовались три варианта ишемии путем пережатия артерий, кровоснабжающих мозг: двух сонных, одной или двух позвоночных артерий. Пережатие сосудов осуществляли путем наложения стационарных лигатур под нембуталовым наркозом (40 мг/кг массы животного).

Морфологическое исследование проводили методами световой и электронной микроскопии. Кусочки мозга из соматосенсорной коры в обла-

сти представительства передней конечности обрабатывали по методу Гольджи, который позволяет получить наиболее полное и детальное выявление отростков нейрона, в том числе и дендритических шипиков. При помощи светового микроскопа по специально разработанной методике подсчитывали количество шипиков на единицу длины апикального дендрита пирамидных нейронов у экспериментальных (после пережатия сосудов) и контрольных животных. Таким образом было исследовано по 12 пирамидных нейронов в каждой серии животных. Подсчет шипиков проводили на участках дендритов на расстоянии 100—500 мкм от тела клетки, что соответствует уровню III—IV слоев коры мозга (рис. 1).

Функциональное состояние исследуемого участ-

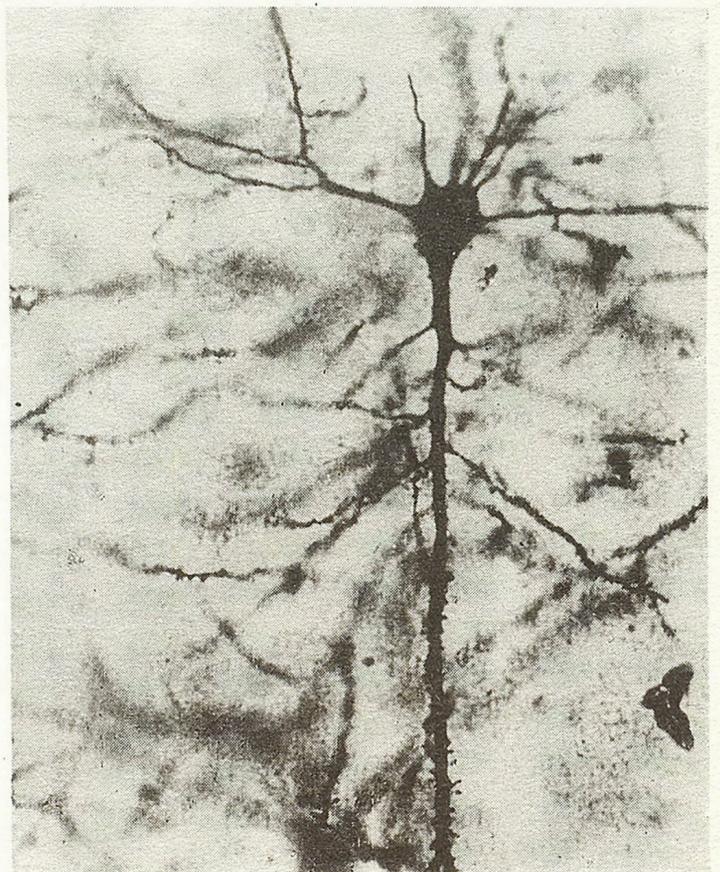


Рис. 1. Пирамидный нейрон V слоя сенсомоторной коры. На апикальном дендрите видны шипики (метод Гольджи), об.×40, ок.×15.

Таблица

Плотность распределения шипиков на 10 мкм длины апикального дендрита пирамидных клеток V слоя коры кошки при циркуляторной гипоксии различной степени тяжести; $p < 0,05$

Вариант пережатия	Сроки ишемии		
	Первые сутки	Третьи сутки	Шестые сутки
Две общие сонные артерии	$9,14 \pm 0,62$ $n=226$	$10,04 \pm 0,52$ $n=258$	$9,97 \pm 0,57$ $n=200$
Одна позвоночная артерия	$8,96 \pm 0,58$ $n=215$	$9,58 \pm 0,62$ $n=219$	$9,51 \pm 0,57$ $n=250$
Две позвоночные артерии	$9,02 \pm 0,63$ $n=217$	$9,89 \pm 0,67$ $n=221$	$9,61 \pm 0,67$ $n=225$
Контроль	$8,00 \pm 0,47$ $n=255$	$7,91 \pm 0,56$ $n=261$	$8,03 \pm 0,43$ $n=213$

ка соматосенсорной области коры тестировали с помощью метода регистрации фокальных вызванных потенциалов (ВП) в ответ на электрическую стимуляцию специфического таламического ядра VPL. Раздражение ядра проводили прямоугольными импульсами электрического тока продолжительностью 0,2 мс, частотой 1 Гц, напряжением 3—6 В. ВП регистрировали на магнитографе для последующей автоматической обработки на ЭВМ «Nord-100» (Норвегия). Усреднение ВП производили из 50 реализаций. У всех экспериментальных животных после регистрации в течение недели фоновых ВП производили операцию по пережатию сосудов, кровоснабжающих головной мозг, после чего снова регистрировали ВП в течение 6—7 суток.

Статистическую обработку результатов, полученных в морфологических и электрофизиологических исследованиях, проводили по критерию Стьюдента—Фишера.

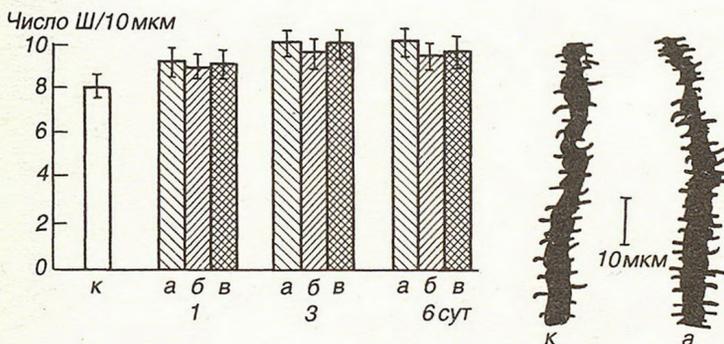


Рис. 2. Гистограмма плотности распределения шипиков на 10 мкм длины апикального дендрита пирамидных клеток V слоя коры больших полушарий на участке 100—500 мкм от тела нейрона на уровне III—IV слоя коры в первые, третьи и шестые сутки экспериментальной гипоксии мозга (1, 3, 6).

а — пережатие двух общих сонных артерий; б — одной позвоночной артерии; в — двух позвоночных артерий; К — контроль. Справа зарисовка фрагментов апикальных дендритов пирамидных клеток V слоя коры на расстоянии 200 мкм от тела клетки с помощью рисовального аппарата РА-4. Об. $\times 40$; ок. $\times 15$. а — трехсуточное пережатие двух общих сонных артерий; К — контроль.

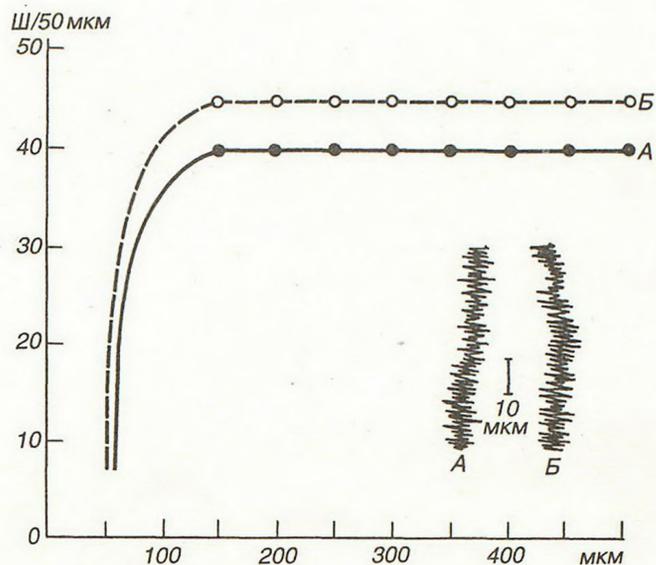


Рис. 3. Распределение шипиков на 50 мкм длины апикального дендрита пирамидной клетки коры больших полушарий на участке 100—500 мкм от тела нейрона.

1 — контроль; 2 — после пережатия обеих сонных артерий (третьи сутки). На оси абсцисс — расстояние от тела клетки. На оси ординат — число шипиков на 50 мкм длины дендрита.

Исследование срезов мозга соматосенсорной коры, обработанных по методу Гольджи, с помощью светового микроскопа показало, что у контрольных животных единичные шипики появляются на поверхности апикального дендрита пирамидных нейронов примерно на расстоянии 60 мкм от тела клетки. Затем плотность их распределения на единицу длины дендрита увеличивается и со 100 до 500 мкм достигает максимума — 8 шипиков на 10 мкм длины дендрита, что соответствует литературным данным [6, 7, 23]. Как в контроле, так и в эксперименте основное внимание уделяли распределению шипиков на апикальном дендрите пирамидных клеток V слоя коры на участке от 100 до 500 мкм от тела клетки. Именно этот участок апикального дендрита соответствует уровню III—IV слоев коры мозга, куда, как известно, приходит основная масса специфических таламо-корковых афферентов [24].

Результаты подсчета количества шипиков на единицу длины апикального дендрита пирамидных нейронов при гипоксии мозга различной степени тяжести представлены в таблице. Из нее следует, что средние величины плотности распределения шипиков на 10 мкм длины дендрита при различных вариантах пережатия артерий, питающих мозг, в разные сроки после пережатия достоверно различаются в сравнении с контролем. Плотность распределения шипиков увеличивается уже через сутки после операции. На третьи сутки экспериментальной ишемии увеличение количества шипиков на апикальном дендрите выражено еще более четко и составляет 10 шипиков на 10 мкм длины дендрита (рис. 2). Увеличение количества шипиков видно на глаз на фрагментах апикальных дендритов, зарисованных с ги-

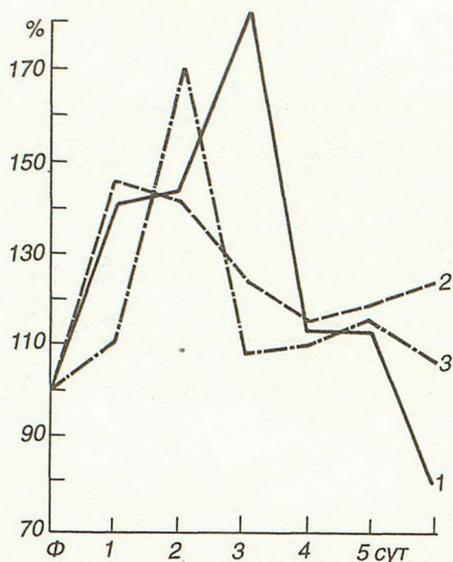


Рис. 4. Изменение амплитуды негативного компонента вызванных потенциалов соматосенсорной области коры в зоне представления передней конечности кошки в различные сроки и при различных вариантах экспериментальной гипоксии: 1 — пережатие двух общих сонных артерий; 2 — одной позвоночной артерии; 3 — двух позвоночных артерий. Раздражение током оптимальной величины (2 порога). Ф — фон.

стологических препаратов с помощью рисовального аппарата (РА-4). На шестые сутки наблюдается тенденция к некоторому уменьшению плотности распределения шипиков на апикальных дендритах. Результаты подсчета плотности распределения дендритических шипиков в норме и эксперименте на первые, третьи и шестые сутки при различных вариантах пережатия артерий иллюстрирует сводная гистограмма (см. рис. 2). На рис. 3 на примере пережатия двух сонных артерий показана тенденция увеличения числа выявляемых дендритических шипиков на ранней стадии гипоксии (третьи сутки) при пересчете на 50 мкм длины дендрита.

Возникает вопрос: связано ли увеличение количества шипиков на апикальных дендритах в экспериментальных условиях с образованием новых шипиков или же существующие в норме шипики теперь лучше импрегнируются серебром и потому лучше выявляются? По всей вероятности, шипики лучше выявляются вследствие активации метаболизма в них под влиянием экспериментального воздействия (в данном случае — гипоксии). Об этом же свидетельствуют данные электронной микроскопии, которые показали, что увеличению количества шипиков на дендритах соответствуют ультраструктурные изменения в них. В этой фазе в шипиках наблюдается увеличение электронной плотности матрикса их цитоплазмы и усложнение строения (увеличение количества цистерн) шипикового аппарата.

Известно, что вызванные потенциалы коры больших полушарий отражают ее функциональное состояние [11, 12]. Негативную фазу первичного

ответа в проекционных областях коры многие исследователи связывают с активацией структурных компонентов верхних слоев коры, в первую очередь апикальных дендритов пирамидных клеток [3, 12]. Таким образом, при исследовании негативной фазы ВП можно судить о функциональном состоянии апикальных дендритов пирамидных клеток коры больших полушарий.

Электрофизиологический анализ функционального состояния соматосенсорной области коры мозга показал, что при различных вариантах пережатия артерий, кровоснабжающих мозг, статистически достоверно увеличивается амплитуда негативного компонента (N) вызванного ответа на электрическую стимуляцию ядра VPL. Наибольшее увеличение амплитуды N ВП происходит на первые — третьи сутки после операции (рис. 4). Этот нейрофизиологический факт по срокам соответствует наибольшей плотности распределения выявляемых шипиков на апикальных дендритах пирамидных нейронов и свидетельствует об усиленном функционировании дендритов в начальной фазе воздействия гипоксического фактора.

Структурные изменения, выражающиеся в увеличении плотности распределения выявляемых шипиков на апикальных дендритах пирамидных клеток V слоя соматосенсорной области коры, ультраструктурные изменения цитоплазмы и шипикового аппарата, а также функциональные изменения, выражающиеся в увеличении негативного компонента ВП при экспериментальной ишемии, свидетельствуют о мобилизации метаболических процессов и повышении функциональной активности мозга.

Исходя из того, что дендритам принадлежит решающая роль в организации сложных форм поведения [8, 22], казалось интересным исследовать, как изменения, выявленные в структуре дендритов на ранней стадии гипоксии скажутся на условнорефлекторном поведении и, в частности, на тормозных условных рефлексах, по общепринятому мнению особенно уязвимых к действию экстремальных факторов, в том числе и к действию гипоксии [5, 10, 15].

Работа выполнена на 5 кошках в условиях длительного хронического эксперимента. Вначале вырабатывали положительный пищевой инструментальный условный рефлекс. В качестве условного стимула предъявлялся звуковой сигнал — тон 500 Гц от генератора акустических стимулов через динамик, закрепленный в экспериментальной камере над кормушкой и головой животного. Отдельные звуковые посылки длительностью 300 мс каждая подавались в течение 7 с. Животных обучали в ответ на этот звуковой сигнал нажимать передней лапой на педаль, расположенную перед кормушкой, после чего подавалась кормушка с мясом, которое кошка доставала той же конечностью. Графическая ре-

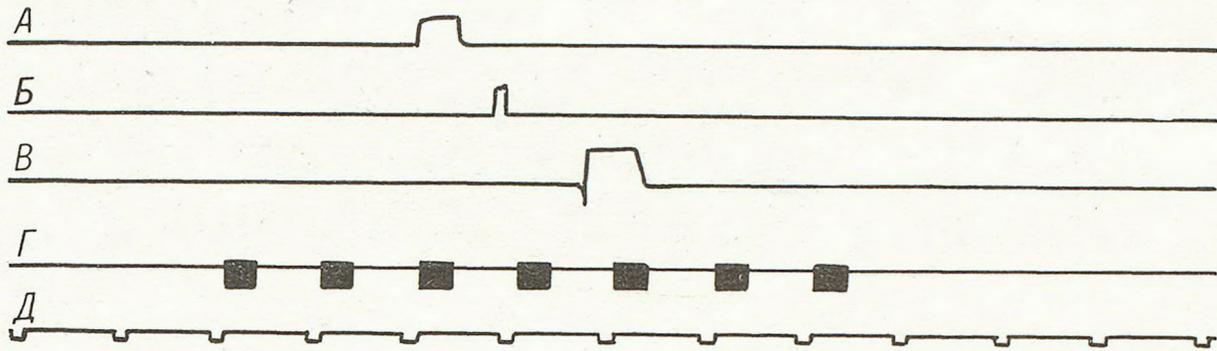
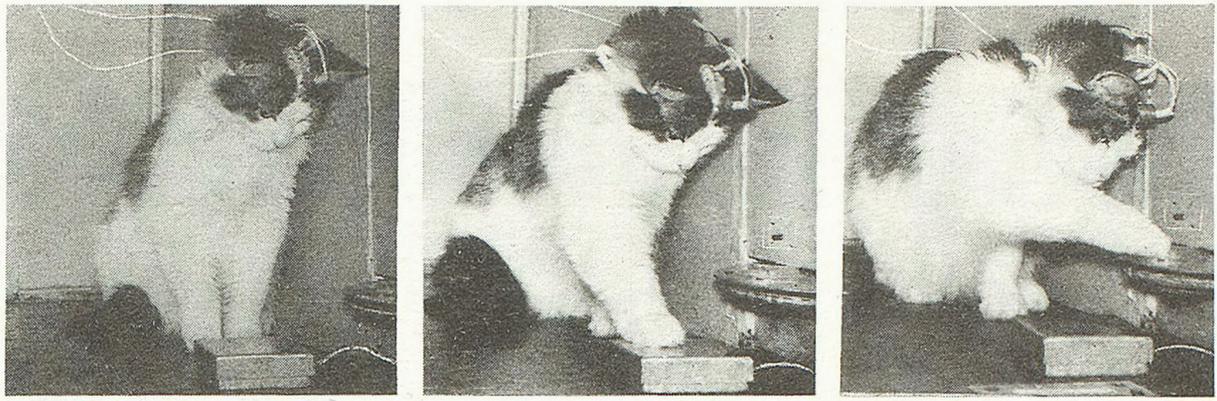


Рис. 5. Графическая регистрация условнорефлекторного поведения.

а — отметка постановки лапы на педаль; *б* — отметка подачи кормушки; *в* — отметка доставания мяса из кормушки; *г* — отметка условного стимула; *д* — отметка времени (1 с).

гистрация инструментального условного рефлекса приводится на рис. 5.

После упрочения положительного условного рефлекса на тон 500 Гц, когда рефлекс уже в каждом опыте проявлялся в 100 % случаев, приступали к выработке тормозных условных рефлексов-дифференцировок. Вначале вырабатывали дифференцировку на тон 250 Гц (Д-1), и только после того, как дифференцирование было полным (после 160—200 предъявлений неподкрепляемого стимула Д-1), приступали к выработке дифференцировки на тон 400 Гц (Д-2). Дифференцировочные стимулы предъявлялись по 3—5 в течение каждого опытного дня в случайном порядке и никогда не подкреплялись подачей кормушки с мясом.

Животным с прочно выработанным специа-

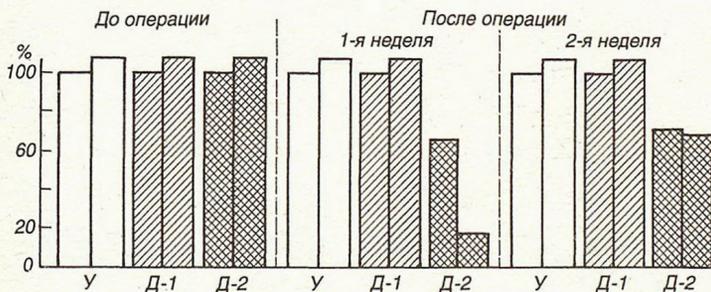


Рис. 6. Диаграмма проявления положительного инструментального условного рефлекса (У) и дифференцировок (Д-1 и Д-2) до и после пережатия сонных артерий (у двух кошек).

лизованным положительным условным рефлексом (после 2000—2700 сочетаний условного раздражения с подкреплением) и прочными дифференцировками (после 300 предъявлений дифференцируемого сигнала Д-1 и 150—200 предъявлений Д-2) в хирургической операции под наркозом перевязывали обе общие сонные артерии (aa. carotis). Результаты подсчета дендритических шипиков на третьи сутки после пережатия обеих сонных артерий, тенденция их распределения по дендриту представлены на рис. 3.

Изменения в структуре дендритов пирамидных нейронов, выявленные на ранней стадии гипоксии, дали основания для проведения серии опытов с условными рефлексами и дифференцировками в тот же период гипоксического воздействия.

После операции пережатия сонных артерий, когда животные полностью выходили из наркоза и их общее поведение и реакции на окружающую обстановку не отличались от контрольных, проверяли сохранность положительного и тормозных условных рефлексов по описанной выше методике. Оказалось, что положительный условный рефлекс сохранился, проявляясь, как и до операции, в 100 % случаев. Однако появились межсигнальные инструментальные движения. Неожиданно абсолютно устойчивой к действию гипоксии оказалась и первая дифференцировка (Д-1), несмотря на то, что она вырабатывалась долго и трудно. Она ни разу не растормозилась даже тогда,

когда дифференцировочный стимул предъявлялся на фоне явного возбуждения животного, выражавшегося в межсигнальных инструментальных движениях. Измерение порогов двигательной реакции передней конечности, вызываемой прямой электростимуляцией коры через серебряные электроды, предварительно вживленные в пункт представительства передней конечности, также показало в этот период на существенное повышение возбудимости сенсомоторной коры. Средняя величина порога, измеряемая в течение пяти опытов и до пяти опытов после операции, снизилась с 5,6 В до 3,8 В.

Более уязвимой на начальной стадии гипоксии оказалась вторая дифференцировка (Д-2), которая была все же менее тренированной по сравнению с Д-1: процент ее проявления снизился по сравнению с дооперационным периодом (рис. 6).

Как показали эксперименты, ранний период действия гипоксии характеризуется рядом реакций мозга, направленных на его активацию. Об этом прежде всего говорит увеличение количества шипиков, выявляемых на апикальных дендритах пирамидных нейронов. Такую, на первый взгляд парадоксальную, реакцию на действие этого неблагоприятного фактора мы рассматриваем как компенсаторную, направленную на активацию метаболизма и сохранение структуры наиболее уязвимых и функционально значимых в осуществлении межнейронных связей элементов нейронов — дендритических шипиков. Как правило, компенсаторные изменения в мозге развиваются на фоне повышения метаболизма и усиления процессов возбуждения. В наших опытах об усилении процессов возбуждения в коре больших полушарий в этот период свидетельствуют: снижение порогов двигательных реакций на электростимуляцию сенсомоторной коры; увеличение основного негативного компонента первичного ответа соматосенсорной коры; нарастание количества межсигнальных движений в эксперименте с условными рефлексам. Таким образом, следовало бы ожидать растормаживания дифференцировок. Тем не менее, наиболее прочная и тренированная дифференцировка Д-1, несмотря ни на что, не нарушалась.

Можно полагать, что компенсаторные изменения, наступающие в дендритах на ранней стадии гипоксии и направленные на сохранение их структуры, на фоне явного преобладания процессов возбуждения в коре больших полушарий могут обеспечивать реализацию прочно выработанных как положительных, так и тормозных условных рефлексов, которые, как было принято считать до сих пор, особенно уязвимы к действию экстремальных факторов.

Полученные данные могут явиться теоретической основой для рекомендации к использованию гипоксии (в начальные периоды ее действия) в качестве фактора, мобилизующего резервные возможности мозга в экстремальных условиях и при некоторых формах патологий организма, однако строго учитывая исходное состояние индивидуума.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н. А., Ефимов А. И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии.— М.: Медицина, 1986.
2. Акимов Т. А. Начальные проявления сосудистых заболеваний головного мозга.— Л., 1983.
3. Иваницкий А. М. Мозговые механизмы оценки сигналов.— М.: Медицина, 1976.
4. Неговский В. А. Оживление организма и искусственная гипотермия.— М.: Медгиз, 1960.
5. Незлина Н. И. // Журн. высш. нервн. деят.— 1988.— Т. 38, № 5.— С. 952—957.
6. Косицын Н. С. Микроструктура дендритов и аксо-дендритических связей в центральной нервной системе.— М.: Наука, 1976.
7. Косицын Н. С., Ионкина Е. Г., Сердюченко В. М. // Докл. АН СССР.— 1988.— Т. 298, № 1.— С. 247—250.
8. Косицын Н. С., Сердюченко В. М., Гетманцев С. В. // Физиол. журн.— 1986.— Т. 32, № 4.— С. 385—391.
9. Косицын Н. С., Свинов М. М. // Бюл. exper. биол.— 1990.— № 5.— С. 486—489.
10. Петров И. П. Кислородное голодание головного мозга.— Л.: Медгиз, 1949.
11. Прайор П. Электроэнцефалограмма при острой аноксии мозга.— М.: Медицина, 1979.
12. Ройтбак А. И. Современные проблемы электрофизиологических исследований нервной системы.— М.: Медицина, 1964.— С. 164—219.
13. Самойлов М. О. Реакции нейронов мозга на гипоксию.— Л.: Наука, 1986.
14. Саркисов С. А. Очерки по структуре и функции мозга.— М.: Медицина, 1964.
15. Сахиулина Т. Т. // Журн. высш. нервн. деят.— 1975.— Т. 5, № 1.— С. 76—87.
16. Crain B. J., Westerkam W. D., Harrison F. H., Nadler J. V. // Neuroscience.— 1988.— Vol. 27, N 2.— P. 387—402.
17. Crik F. // Trends Neurosci.— 1982.— Vol. 5.— P. 44—46.
18. Globus A., Scheibel A. B. // Exp. Neurol.— 1987.— Vol. 19.— P. 331—345.
19. Mehraein P., Yamada M., Tarnowska-Dziduszko E. // Advanc. Neurol.— 1975.— Vol. 12.— P. 453—458.
20. Purpura D. P., Bodick N., Suzuki K., Rapin J., Wurselmann S. // Developm. Brain Res.— 1982.— Vol. 5, N 3.— P. 287—297.
21. Purpura D. P. // Science.— 1974.— Vol. 186.— P. 1126—1128.
22. Scheibel F. B. // Arch. Ital. Biol.— 1988.— Vol. 126.— P. 347—357.
23. Valverde F., Ruiz-Marcos A. // Exp. Brain Res.— 1969.— Vol. 8.— P. 269—283.
24. Valverde F. // Ramon y Cajal's contribution to the neurosciences.— Amsterdam: Elsevier, 1983.— P. 149—170.

М. А. Русаков, Л. М. Гудовский, А. Г. Елизаветский, М. И. Перельман

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ САМОФИКСИРУЮЩИХСЯ СИЛИКОНОВЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ ПРИ РУБЦОВЫХ СТЕНОЗАХ ТРАХЕИ

Научный центр хирургии РАМН

У многих больных с рубцовыми и опухолевыми стенозами трахеи эндоскопическое расширение просвета невозможно или эффект его непродолжителен, а радикальная хирургическая операция по разным причинам нежелательна или противопоказана. Обычно в таких случаях накладывают трахеостому и вводят трахеостомическую трубку, после чего многие больные становятся хроническими канюленосителями. В подобной ситуации S. Mihashi et al. (1981) предложили вводить в просвет трахеи стент-эндопротез, фиксируемый лигатурами к мягким тканям.

Несколько позже J. Dimon (1989) разработал трубчатые эндопротезы из силиконовой резины, самофиксирующиеся в области стеноза за счет особого профиля наружной поверхности. Использование этих эндопротезов позволило Дюмону обеспечить адекватное дыхание у 64 из 66 больных и избежать наложения трахеостомы, а у пациентов с ранее наложенной трахеостомой — закрыть трахеостомическое отверстие. Основными преимуществами предложенного метода автор считает малую инвазивность и быстроту выполнения.

С декабря 1991 г. по февраль 1992 г. эндо-

протезы типа Дюмона использованы в Научном центре хирургии РАМН у 6 больных с рубцовыми стенозами трахеи (таблица). Среди них было 3 мужчины и 3 женщины в возрасте 20—56 лет. У 4 пациентов был стеноз анастомоза после циркулярной резекции трахеи, у 1 — посттрахеостомический рубцовый стеноз и у 1 — рестеноз трахеи после удаления тefлонового стента. Этот стент, введенный ранее по методике R. Atemiua et al. (1985) в связи с посттрахеостомическим рубцовым стенозом, мигрировал в правый главный бронх. У всех больных к моменту эндопротезирования просвет трахеи был сужен до 3—5 мм. Клинически сужение проявлялось одышкой в покое или при незначительной физической нагрузке и стридорозным дыханием. У больного с посттрахеостомическим стенозом трахея была сужена на двух уровнях — в шейном и грудном отделах, ему было введено 2 протеза. Всего 6 больным имплантировано 7 эндопротезов.

Эндопротезы, использованные нами, представляли трубку из силиконовой резины с наружным диаметром 11,5 мм и внутренним диаметром 8,5 мм. На наружной поверхности трубки

Таблица

Самофиксирующиеся силиконовые эндопротезы при рубцовых стенозах трахеи

Пол больных	Возраст, лет	Диагноз	Дата операции	Длина протеза, мм	Результат
Ж	42	Стеноз трахеогортанного анастомоза	13.12.91	60	Через 6 мес. протез не сместился, дыхание свободное
М	27	Стеноз трахеогортанного анастомоза	18.12.91	60	Самопроизвольное смещение через 12 часов
М	20	Посттрахеостомический стеноз шейного и среднегрудного отделов трахеи.	13.01.92	45	Через 5 мес. протез не сместился, дыхание свободное
		Состояние после временного эндопротезирования трахеи	7.02.92	40	Через 4 мес. протез не сместился, дыхание свободное
М	29	Посттрахеостомический стеноз трахеи	29.01.92	30	Через 5 мес. протез не сместился, дыхание свободное
Ж	56	Стеноз трахеального анастомоза	3.02.92	60	Самопроизвольное смещение через 6 часов
Ж	37	Стеноз трахеобронхиального анастомоза	2.03.92	40	Через 3 мес. протез не сместился, дыхание свободное

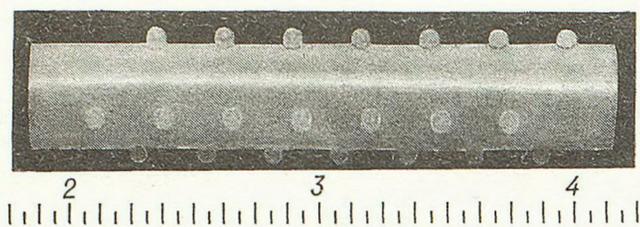


Рис. 1. Общий вид эндопротеза.

в шахматном порядке были расположены выступы цилиндрической формы высотой 2 мм и диаметром также 2 мм (рис. 1). В 4 случаях длина эндопротезов составляла 60 мм, а в двух других — 45 мм и 30 мм.

Эндопротезирование выполняли под внутривенным комбинированным наркозом с искусственной вентиляцией легких, которую проводили через жесткий бронхоскоп инъекционным способом. Непосредственно перед эндопротезированием всем больным производили бужирование тубусами бронхоскопа Фриделя (рис. 2, 3), при этом диаметр тубуса последовательно увеличивали с 8—9 до 11—12 мм. Затем дистальный конец последнего тубуса устанавливали тотчас выше стеноза, с его проксимального конца снимали осветительную коробку и вводили эндопротез в просвет тубуса. Это было легко сделать благодаря имеющейся на проксимальном конце тубуса бронхоскопа Фриделя светоконцентрирующей воронке. После этого осветительную коробку устанавливали на место, под контролем зрения толкателем проводили эндопротез через тубус и вводили в просвет стенозированного участка (рис. 4). В качестве толкателя использовали биопсийные щипцы. Протез устанавливали таким образом, чтобы его центральная часть располагалась на уровне стеноза, а верхний и нижний концы выходили в неизменные отделы трахеи (рис. 5).

Из 6 больных у 4 отмечена прочная фиксация каждого из 5 эндопротезов в просвете суженного участка трахеи. Несмотря на то, что диаметр протеза был существенно меньше диаметра трахеи, ригидные ткани в области стеноза прочно удерживали эндопротез. У одной больной с выраженным гнойным трахеобронхитом в первые три дня происходило прилипание бронхиального секрета к внутренней поверхности протеза, что приводило к сужению его просвета и нарушениям вентиляции. В связи с этим ей приходилось ежедневно выполнять санационные трахеоскопии. В последующем характер секрета изменился и внутренняя поверхность эндопротеза, так же как и у трех других больных, оставалась чистой. Дыхание было адекватным, нарушений эвакуации мокроты не отмечалось. У двух других больных ткани в области стеноза были недостаточно ригидны и слабо фиксировали протез. У них произошло смещение протезов и

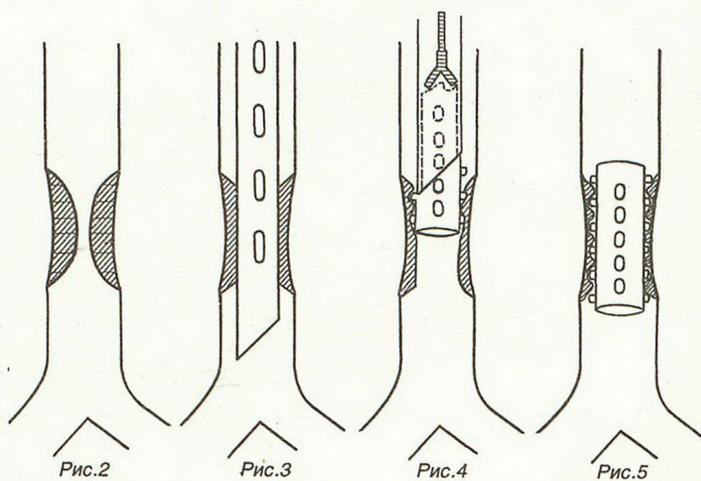


Рис. 2. Рубцовый стеноз трахеи.

Рис. 3. Бужирование стеноза.

Рис. 4. Введение эндопротеза.

Рис. 5. Эндопротез, фиксированный в области стеноза.

пациенты откашливали их через 6 и 12 часов после введения. Повторных попыток введения самофиксирующихся эндопротезов этим больным не предпринимали. Одной больной была произведена трахеопластика с введением Т-образной трубки Монтгомери, второму больному произведено эндопротезирование тefлоновым эндопротезом с фиксацией лигатурой к мягким тканям шеи (по методике R. Atemiya et al., 1985).

У 4 из 6 больных использование эндопротезов типа Дюмона позволило нормализовать дыхание и избежать наложения трахеостомы. Однако у 3 больных диаметр протезов оказался недостаточным. Из них у 2 больных эндопротезы плохо зафиксировались в области стеноза и в течение первых суток самопроизвольно сместились, у третьей больной прилипание секрета к стенке эндопротеза приводило к нарушению дыхания.

J. Dupon (1989), имплантировавший 118 протезов 66 больным, наблюдал самопроизвольное смещение эндопротеза в 12 случаях; 7 из них были на раннем этапе работы, когда конструкция эндопротеза была недостаточно совершенной. Он считает, что для предупреждения смещения необходимы тщательное измерение диаметра просвета трахеи и подбор эндопротеза соответствующего размера. В случае миграции эндопротеза, которая у больных с рубцовыми стенозами происходит чаще, чем у пациентов с опухолями, он рекомендует замену на аналогичный протез большего диаметра.

Вторым по частоте осложнением является обтурация эндопротеза бронхиальным секретом. Она происходит при гнойном трахеобронхите и усугубляется вдыханием через трахеостому или интубационную трубку увлажненного воздуха. J. Dupon (1990) сообщает, что это ос-

ложнение встретилось у 2 из 66 больных. Среди наших пациентов частичное закрытие просвета эндопротеза секретом наблюдалось в одном случае. Кроме того, у одной больной мы были вынуждены отказаться от эндоскопического эндопротезирования из-за выраженного гнойного трахеобронхита.

Таким образом, первый опыт использования самофиксирующихся силиконовых эндопротезов показывает, что этот метод является весьма перспективным при лечении больных с рубцовыми стенозами трахеи различной этиологии. Относительным противопоказанием к эндопротезированию является выраженный гнойный трахеобронхит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amemiya R., Matsushima Y., Kunii T. et al. Palliative tracheal tube stent without tracheotomy in tracheal stenosis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1985.— Vol. 90, N 4.— P. 631—632.
2. Dumon J. A dedicated tracheobronchial stent // The World Congress for Bronchology, 6-th.— Tokyo, 1989.— P. 122.
3. Dumon J. A dedicated tracheobronchial stent // Chest.— 1990.— Vol. 97, N 2.— P. 328—332.
4. Mihashi S., Kawasaki H., Hirano M. Treatment for tracheal stenosis with CO₂ laser bronchoscope // Congress of International Society for Laser Surgery, 4-th. / Eds. K. Atsumi, N. Nimsakul.— Tokyo, 1981.— P. 42—44.

Поступила 29.06.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24-008.444-085

*И. Г. Даниляк, Т. С. Елигулашвили, Н. И. Ромашова, Т. Б. Непорожнева,
М. Г. Полуэктов*

СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА АПНОЭ ВО СНЕ

Кафедра внутренних болезней № 2, Центр вегетативной патологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Синдром апноэ во сне (САС) — состояние, при котором происходит прекращение дыхания на 10 сек и более, причем на 1 час сна приходится более 5 таких эпизодов. Впервые этот термин ввел С. Cuilleminault в 1973 г. [2]. Частота САС достаточно высока — 1—3 % всей популяции, по данным разных авторов [6, 7]. I. Peter отметил повышенную готовность к развитию САС у 10 % мужчин в возрасте 40—59 лет [6]. У женщин САС возникает преимущественно в постменструальном периоде [6].

Различают обструктивную форму САС (ОСАС), наиболее часто встречающуюся (90 %), центральную и смешанную.

Предрасполагающими факторами развития ОСАС являются: короткая шея (46 %), состояние после ЛОР-операций (41 %), хронический вазомоторный ринит (23 %), аномалия нижней челюсти (23 %), искривление перегородки носа (18 %), макроглоссия (18 %), хронический синусит (14 %), аномалия нёба (9 %), гипертрофия миндалин (9 %) [3]. Кроме того, указываются возраст старше 50 лет, обструктивные заболевания легких, злоупотребление алкоголем, пребывание в условиях высокогорья [5].

Центральная форма САС наблюдается в 10 % случаев в основном у лиц с воспалительными и ишемическими повреждениями ствола головного мозга [11], при застойной сердечной недостаточности, парезах диафрагмы, нейромышечных заболеваниях [3, 7].

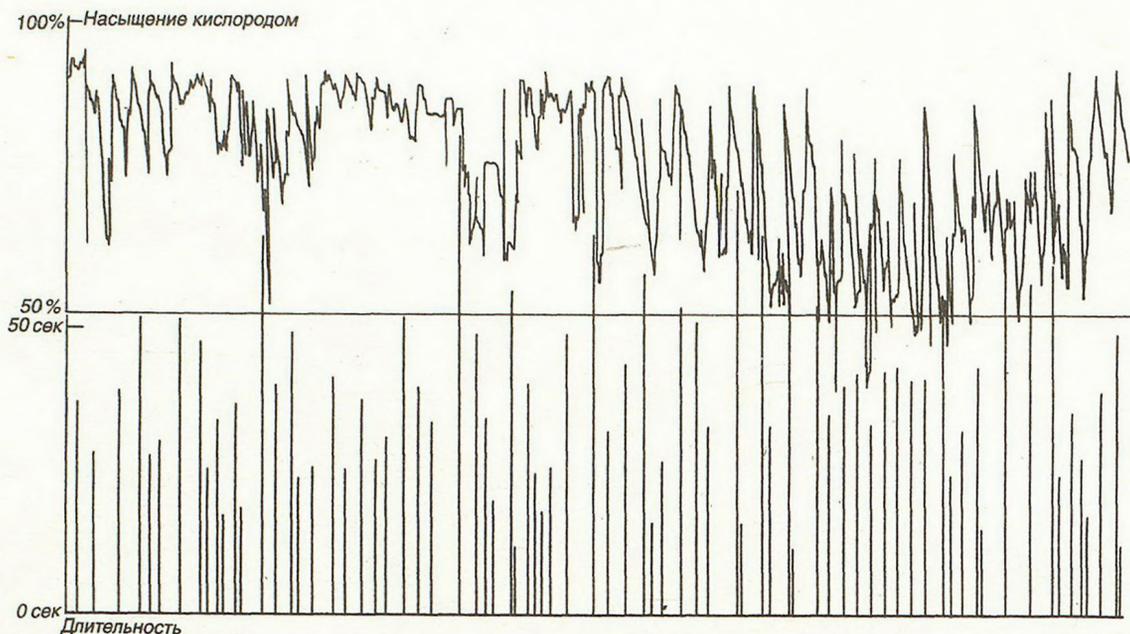
Патофизиологические механизмы развития

центральной и обструктивной формы САС различны. Предполагается, что при ОСАС остановка дыхания во сне обусловлена физиологическим снижением тонуса мышц гортани и глотки, наступающим в фазу быстрых движений глазных яблок и во время поверхностного сна (что бывает в норме и у здоровых людей), но у лиц с уменьшенной площадью поперечного сечения верхних дыхательных путей (в силу названных выше причин) эти изменения реализуются в эпизоды апноэ [1, 7]. Причиной центральной формы апноэ является нарушение центральной регуляции дыхания [11].

Клиника центральной и обструктивной формы также различна. Для пациентов с ОСАС характерны жалобы на дневную сонливость, сомнамбулию, энурез, снижение потенции, головную боль в утренние часы, нейропсихические расстройства [5—7]. Одним из ведущих признаков ОСАС считается храп, который в отличие от банального храпа имеет периодичность. При центральной форме САС больные жалуются на приступы одышки и удушья по ночам, плохой сон, депрессивные состояния [11].

При прогрессировании заболевания развиваются системная и легочная гипертензия, возникающая вследствие альвеолярной гипоксии, полиглобулия, легочное сердце, правожелудочковая недостаточность и нарушение сердечного ритма [6, 7].

При лечении больных ОСАС применяются как хирургические методы (увулопалатофаринго-



Кривая насыщения крови кислородом в % (сатурация) и эпизоды апноэ (в сек.) в течение первого часа сна у больного Б., 49 лет.

пластика, тонзиллэктомия, трахеостомия, реконструктивные операции на верхней и нижней челюсти), так и медикаментозная терапия (продолжительные теофиллины, трициклические антидепрессанты, препараты прогестеронового ряда). Важное место в лечении этих больных занимают мероприятия, направленные на снижение избыточного веса. Однако, безусловно, методом выбора является применение приборов для создания длительного положительного давления во сне (CPAP — continuous positive air pressure [9, 10]). Суть метода заключается в том, что в течение всего сна больной дышит через маску, в которой с помощью прибора поддерживается положительное давление вдыхаемого воздуха (уровень давления подбирается индивидуально для каждого больного и составляет от 5 до 15 см вод. ст.). При возникновении обструкции положительное давление вдыхаемого воздуха позволяет ее преодолеть, восстанавливается нормальный ритм дыхания. Методика CPAP позволяет добиться полного исчезновения апноэ во сне и эпизодов десатурации у больных с ОСАС.

Больной Б., 49 лет, радиомонтажник, поступил в клинику 12.02.92 с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, затруднение носового дыхания, кашель с небольшим количеством светлой мокроты; нарушения сна: храп по ночам, частые пробуждения, сонливость днем; повышение АД до 200/100 мм рт. ст., периодические головные боли по утрам; редкие судорожные припадки в течение последних 10 лет.

Из истории заболевания известно, что больной с детства был полным и страдал нарушением носового дыхания. С юношеского возраста стал отмечать дневную сонливость. С 23 лет курит и с этого же времени стал переносить бронхиты по 3—4 раза в год, протекавшие с одышкой, кашлем с небольшим количеством мокроты. Выраженность

одышки с годами при каждом обострении нарастала, и в последнее время она стала практически постоянной. Лечился амбулаторно с временным эффектом. Храп во сне и даже «захлебывание» (в положении на спине) беспокоил с 20-летнего возраста, в последние 10—15 лет этот симптом усилился, присоединились частые пробуждения и двигательное беспокойство во сне. Кроме того, жена больного отмечала у него остановки дыхания во время сна. Последние 5 лет обнаруживается артериальная гипертензия с максимальными цифрами 170/100—200/120 мм рт. ст., периодическими головными болями. 10 лет назад впервые отметил отключение сознания на несколько секунд при сильном приступе кашля. Подобные эпизоды повторились несколько раз, и два года назад больной впервые перенес припадок тонических, перешедших в клонические судорог, продолжавшихся несколько минут и сопровождавшихся прикусом языка, выделением пены изо рта и непроизвольным мочеиспусканием. Следует отметить, что в этот период больной находился в условиях высокогорья.

Из истории жизни: профессиональный контакт со свинцом с 1966 г. (пайка изделий). Перенес три травмы черепа (удар по голове). С 17 лет страдает ноющими болями в плечевых суставах, однократно в 40-летнем возрасте отметил приступ резких болей в суставах 3—4 пальцев стопы, сопровождавшийся их покраснением и припуханием. В 21 — тонзиллэктомия. В 45 лет — ушиб поясничной области, после которого наблюдалась кратковременная гематурия. В семье отмечается предрасположенность к ожирению; отец храпел во сне.

Состояние при поступлении удовлетворительное. Больной пикнического телосложения; вес 103 кг, рост 169 см. Вял, апатичен. Легкий цианоз губ, акроцианоз. Перкуторный звук над легкими коробочный, выслушивались рассеянные сухие хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Пульс 72 уд. в 1 мин. АД 195/130 мм рт. ст. Печень выступала из-под края реберной дуги на 3 см. Неврологический статус: черепно-мозговые нервы без особенностей. Положительны рефлексы орального автоматизма. Сухожильные и периостальные рефлексы несколько снижены. Неустойчив в позе Ромберга.

Анализ крови: Hb 170 г/л, эр. $5,5 \cdot 10^{12}$ /л, цв. п. 0,96, л. $9,2 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитарная формула не изменена, СОЭ 6 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечено однократное повышение уровня мочевины до 9,8 мг% (норма до 8 мг%). Сахарная кривая: 87—140—136—105 мг%.

Анализ мочи по Нечипоренко, по Зимницкому в пределах нормы. Анализ мокроты — слизистая, лейкоциты 5—45 в п. зр., много макрофагов, смешанная флора в небольшом количестве.

Рентгеновское исследование органов грудной клетки: межреберные промежутки расширены. Диафрагма низко расположена, уплощена. Междолевая плевра очерчена справа. Выраженная эмфизема легких. Легочный рисунок усилен и деформирован в нижних долях с обеих сторон и в прикорневой зоне за счет перибронхиального и интерстициального пневмофиброза. Корни легких фиброзно уплотнены. Сердце расположено горизонтально, размеры камер его не изменены.

Рентгеновский снимок турецкого седла патологии не выявил. На рентгенограммах плечевых суставов отмечаются признаки артроза.

ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка с изменениями миокарда в области верхушки и заднебоковой стенки. Признаки гипертрофии правого желудочка.

ЭхоКГ выявила умеренное расширение камер сердца, гипертрофию миокарда правого и левого желудочка. Показатели сократимости миокарда не изменены.

Исследование функции внешнего дыхания: ЖЕЛ 2,1 л (41%), МВЛ 34,5 л (38%), МОС₂₅ — 16% (% от должн.), МОС₅₀ — 13%, МОС₇₅ — 22%. Обструкция преимущественно на уровне трахеи и крупных бронхов.

УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена за счет обеих долей на 4 см. Жировой гепатоз.

Консультация ЛОР: искривление перегородки носа, гипертрофия язычка, вазомоторная риносинусопатия.

Консультация окулиста: гипертоническая ангиопатия сетчатки.

Консультация эндокринолога: экзогенно-конституциональное ожирение III ст.

Во время пребывания в клинике больной перенес приступ эпилепсии, после которого он был осмотрен невропатологом. Заключение: энцефалопатия смешанного генеза (гипоксическая, сосудистая, токсическая).

ЭЭГ: диффузные изменения электрической активности со сглаженностью регионарных различий и преобладанием полиморфной полиритмической активности Q, α, β до 40 мВ. Гипервентиляция способствует выявлению негрубых билатеральных синхронных всплесков Q и α фоновой амплитуды, преобладающих слева и реже в правой височной области. Заключение: диффузные изменения электрической активности с локальными изменениями в левой височной области.

ЭхоЭГ выявила смещение эхо-сигнала слева направо на 1 мм.

При компьютерной томографии мозга патологических изменений не обнаружено.

Таким образом, у пациента, с детства страдавшего нарушением носового дыхания, ЛОР-патологией, ожирением, с 25 лет — хроническим бронхитом смешанной этиологии (курильщика, химический, инфекционный), был заподозрен синдром апноэ во сне. В пользу этого диагноза свидетельствовали имеющиеся нарушения сна (храп, остановки дыхания во сне, двигательное беспокойство во время сна), гиперсомния, упорная артериальная гипертензия, больше выраженная утром (АД утром 180—190/110—130 мм рт. ст., АД вечером 140—150/90 мм рт. ст.) и не купирующаяся кордафеном 60 мг/сут, апрессинном 50 мг/сут.

С целью подтверждения синдрома апноэ в Центре вегетативной патологии проведено исследование ночного сна с помощью прибора Mesam IV («Madaus medizinische electronic», Германия), что позволило оценить уровень шума дыхания в течение ночного сна, а также выявить эпизоды десатурации. Отмечено снижение уровня насыщения крови кислородом до 53% (при норме 95%). В дальнейшем проведено полиграфическое исследование ночного сна с регистрацией энцефалограммы, окулограммы, миограммы, ЭКГ,

ороназального потока, движений грудной и брюшной стенки, уровня насыщения крови кислородом, что позволило верифицировать диагноз ОСАС (исследование проводилось по программе SIDAS фирмы «Stimotron» (Германия). Индекс апноэ во сне составил 34,4 на 1 час сна (рисунок). На рисунке видна четкая зависимость насыщения крови кислородом от частоты и длительности эпизодов апноэ.

В клинике проводилось лечение малокалорийной бессолевой диетой, теопэком, отхаркивающими препаратами, антигипертензивными (кордафен, апрессин). В результате улучшилось общее самочувствие, уменьшилась одышка, стало значительно меньше сухих хрипов в легких. Большой похудел на 3 кг. Однако одышка, дневная сонливость и артериальная гипертензия продолжали беспокоить. В Центре вегетативной патологии было проведено лечение с помощью прибора «Sleep Eesy» фирмы «Stimotron». На лицо больного накладывалась маска, в которой постоянно поддерживалось давление 12,5 см вод. ст. Указанное давление было подобрано под контролем ночной полиграфической записи, что позволило верифицировать отсутствие эпизодов апноэ во сне во время лечения. В результате проведенного в течение 14 дней курса лечения состояние пациента значительно улучшилось, исчезли эпизоды ночного апноэ. При повторном исследовании ночного сна выраженных эпизодов десатурации не отмечено. Уменьшились одышка и дневная сонливость, снизилось АД до 150/90 мм рт. ст., повысилась трудоспособность. Таким образом, выявление у больного синдрома апноэ во сне и назначение адекватного лечения привели к выраженному терапевтическому эффекту.

В заключение следует сказать, что знание синдрома апноэ во сне и своевременная его диагностика позволяют назначить рациональную терапию, значительно улучшающую состояние таких больных и восстанавливающую их трудоспособность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А. М., Хехт К. Сон человека. Физиология и патофизиология.— М.: Медицина, 1989.— С. 272.
2. Cuilleminault C., Eldridge F. L., Dement W. C. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome // Science.— 1973.— Vol. 181.— P. 856—858.
3. Clarenbach P., Birmanns B. // Fortschr. Med.— 1986.— Bd 104, N 31—32.— S. 589—593.
4. Kuhlo W., Doll E., Frank M. C. // Dtsch. Med. Wochenschr.— 1969.— Bd 94, N 24.— S. 1286—1290.
5. Kummer F., Pohl W. // Atemwegs u. Lungenkr.— 1987.— Bd 13, N 10.— S. 480—484.
6. Peter J. H. Die Erfassung der Schlafapnoe in der inneren Medizin.— Stuttgart, 1987.
7. Russi E. // Dtsch. Med. Wochenschr.— 1987.— Bd 112, N 40.— S. 1543—1544.
8. Russi E. // Ibid.— S. 1545—1546.
9. Sullivan C. E., Issa F. Q., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive pressure applied through the nares // Lancet.— 1981.— Vol. 1.— P. 862—865.
10. Sullivan C. E., Issa F. G., Berthon-Jones M., McCauley V. B., Costas L. J. V. Nonu treatment of obstructive sleep applied through a nose-mask // Bull. Eur. Physiopathol. Respir.— 1984.— Vol. 20.— P. 49—54.
11. White D. D. // Clin. Chest Med.— 1985.— VI. 6, N 4.— P. 623—632.

К. А. Масуев

ЭЙКОЗАНОИДЫ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Воспалению дыхательных путей, протекающему при участии эозинофилов, отводится центральное место в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Гиперреактивность бронхов как один из облигатных признаков БА также отражает воспалительный процесс. Липидные медиаторы — продукты метаболизма арахидоновой кислоты (АК), — выделяемые активированными лейкоцитами, тромбоцитами, эпителиальными и другими клетками дыхательных путей при воспалении, оказывают большое влияние на респираторные функции легких.

В последние годы появились новые данные об участии метаболитов АК в патогенезе БА, однако многие вопросы еще остаются до конца невыясненными. В настоящем обзоре осуществлена попытка выделить роль медиаторов воспаления в развитии гиперреактивности бронхов при БА, легочной гипертензии и возможные пути фармакологической коррекции метаболизма АК.

Метаболизм эйкозаноидов при БА

АК (C20:4) — одна из главных ненасыщенных жирных кислот организма (6—21 % от всех жирных кислот мембран клеток). При соблюдении обычной диеты АК является основным предшественником липидных медиаторов. Как известно, жирные кислоты в клетках находятся в составе фосфолипидов клеточных мембран, в стероидных эфирах, триглицеридах.

Все метаболиты АК обозначаются как эйкозаноиды. Инициация синтеза эйкозаноидов в легких в настоящее время представляется следующим образом [27]. Аллерген или инфекционный агент, токсины и другие факторы стимулируют активацию липидного метаболизма клеток, первым этапом которого является активация фосфолипаз A₂, C или D. В результате активации фосфолипаз из фосфолипидов клеточных мембран высвобождается АК в свободном виде (рис. 1). Высвободившаяся АК в свою очередь является субстратом для внутриклеточных ферментов — циклооксигеназ (ЦО), липоксигеназ (ЛО) и монооксигеназ, катализирующих биосинтез эйкозаноидов соответственно по циклооксигеназному,

липоксигеназному и монооксигеназному пути. В зависимости от типа клеток происходит либо одновременный синтез циклооксигеназных (простагландины — Pg, простагланцины — PGI₂, тромбоксан) и липоксигеназных (лейкотриены — Lt) метаболитов АК, либо преимущественно одного типа медиаторов. Это, вероятно, связано с преобладающим набором ферментов в клетках; метаболизирующих АК, и зависит от вида активатора, специфичности клеток и других факторов. В частности, тучные клетки преимущественно продуцируют PGI₂, LtC₄ и LtB₄ [17, 19, 40, 59], тогда как активированные эозинофилы в основном LtC₄. Нейтрофилы, стимулированные Са-ионофором А 23187, а также альвеолярные макрофаги генерируют LtB₄ (табл. 1).

В легочной ткани, как оказалось, кроме лейкоцитов важную роль в высвобождении липидных медиаторов при воспалении играют эпителиальные клетки [27]. Имеется некоторая особенность функционирования ЛО эпителиальных клеток. В частности, эпителиальная 12-ЛО имеет больший тропизм не к АК, а к линоленовой кислоте, также входящей в состав фосфолипидов плазматических мембран, но относящейся к n-3 жирным кислотам. Стимулированные эпителиальные клетки дыхательных путей способны продуцировать PGI₂ и PGE₂, обладающие бронходилатирующим действием, в просвет бронхов, снижая таким образом реактивность гладкой мускулатуры бронхов. Butler et al. [9] в эксперименте по деэпителизации дыхательных путей и блокированию циклооксигеназного пути метаболизма зарегистрировали значительное повышение бронхиальной реактивности на холинергический стимул. Кроме того, было обнаружено, что продукция эйкозаноидов значительна в культуре альвеоцитов 2-го типа [12], однако функциональная роль этих продуктов не ясна.

ЛО являются Са-зависимыми цитозольными ферментами. Известно три типа липоксигеназ: 15-, 12- и 5-ЛО. Наиболее активные метаболиты (собственные лейкотриены) синтезируются 5-ЛО (рис. 2). Фермент 12-ЛО, активность которого наиболее высока в тромбоцитах, окисляет АК до конечного продукта 12-НЕТЕ (промежуточный продукт этой реакции 12-НРЕТЕ нестабилен и быстро восстанавливается до 12-НЕТЕ). Продукты 15-ЛО (15-НЕТЕ) в настоящее время мало изучены, хотя сравнительно недавно [33] было установлено, что предварительная ингаляция 15-НЕТЕ способна усилить ранний астматический ответ больных БА на гистамин. Если астмогенное действие простагландинов и лейкотриенов изу-

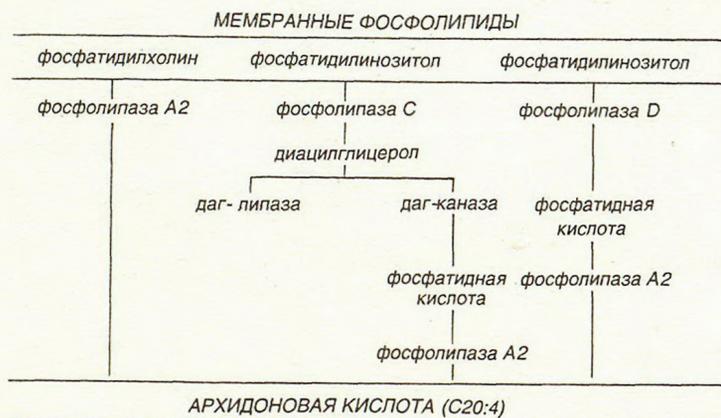


Рис. 1. Пути высвобождения АК из фосфолипидов КМ.

Таблица 1

Участие легких в продукции эйкозаноидов

Эозинофилы	15-НЕТЕ, LtC ₄
Тучные клетки	PgD ₂ , LtC ₄ , LtB ₄
Нейтрофилы	LtB ₄
Альвеолярные макрофаги	LtB ₄
Эпителиальные клетки	PgE ₂ , PgF ₂ , PGI ₂ , PgD ₂
Альвеоциты 2-го типа	LtB ₄ , LtC ₄ , PGI ₂ , PGE ₂

Архидионовая кислота (C20:4)

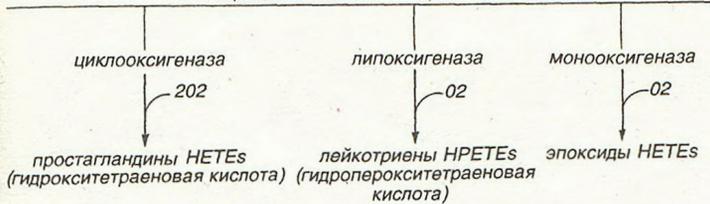


Рис.2. Пути метаболизма АК в клетках

Таблица 2

Локализация рецепторов к лейкотриенам в легких

Эозинофилы	LtC ₄ , LtB ₄
Гл. мускулатура бронхов	LtD ₄ , LtC ₄
Нейтрофилы, альвеолярные макрофаги	LtB ₄
Эпителиальные клетки	?
Альвеоциты 2-го типа	?

чено рядом авторов, практически не изученными на сегодня медиаторами являются липоксины. Несмотря на то, что липоксин A₄ в эксперименте [60] вызывает сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей, значение липоксинов как физиологических регуляторов или медиаторов воспаления еще абсолютно не ясно.

С момента открытия МРС-А [8] многие исследователи пытались выяснить его химическую структуру. Однако только в 80-х годах с развитием высокоэффективных методов жидкостной хроматографии удалось окончательно установить, что пептидолейкотриены (LtC₄, LtD₄, LtE₄) в совокупности и составляют это вещество.

Синтез различных групп эйкозаноидов взаимосвязан и взаимозависим, поэтому описать свойство конкретного метаболита АК чрезвычайно сложно. К тому же период полураспада многих лейкотриенов и простагландинов очень короткий. В настоящее время допускается, что эйкозаноиды играют роль модуляторов мышечного тонуса, мембранной проницаемости и клеточного роста. Некоторые из этих липидных медиаторов имеют хемотаксическую активность, а другие, взаимодействуя с лимфоцитами, модулируют иммунный ответ. Однако перечень метаболитов, синтезирующихся из АК, постоянно увеличивается, поэтому гомеостатическое значение эйкозаноидов для функционирования легких продолжает активно изучаться.

Лейкотриены считаются на сегодняшний день одними из самых сильных бронхоконстрикторов. В эксперименте LtC₄ и LtD₄ в 3000 раз сильнее гистамина сокращали изолированные гладкие мышцы бронхов человека и морской свинки [52]. Ингаляция LtD₄ у астматиков вызывает в 1000 раз более сильный бронхоспазм, чем метахолин [5]. LtE₄ в 10 раз слабее по сравнению с действием LtD₄ и LtC₄, но вызываемый им бронхоспазм сохраняется значительно дольше [58]. Высвобождение LtC₄ и LtB₄ было показано при аллергической реакции *in vitro* в легких [18]. В слезной жидкости и в смывах из носа у больных поллинозом обнаружен LtC₄. Эозинофилы больных БА генерируют в три раза больше LtC₄, чем эозинофилы здоровых лиц [65]. Показано, что вообще метаболизм АК в различных клетках у больных БА протекает с преимущественным образованием липоксигеназных продуктов [44].

Кроме бронхоспазма, лейкотриены вызывают выраженное усиление слизиобразования и нарушение транспорта слизи, отек и клеточную инфильтрацию слизистой и подслизистой бронхов. Резко стимулируют образование слизи 5-НЕТЕ и 15-НЕТЕ [29, 39]. Russi et al. [57], исследовав мукоцилиарную функцию дыхательных путей у овец после аппликации LtD₄, обнаружили признаки паралича ресничек. Ряд других исследователей [41], изучая роль лейкотриенов в продуцировании слизи в трахее у собак нашли, что агенты, ингибирующие синтез лейкотриенов, ингибируют также продукцию слизи в трахее.

Несколько менее изучено действие при БА LtB₄, который в отличие от пептидолейкотриенов практически не вызывает бронхоспазма. LtB₄ обладает сильным хемотаксическим действием на лейкоциты *in vitro* и *in vivo*. Образусь местно в тканях, он способствует аккумуляции в них лейкоцитов [21, 42]. Являясь мощным хемотаксическим и агрегирующим агентом, LtB₄ провоцирует высвобождение лизосомальных ферментов и супероксид-аниона из нейтрофилов человека [53, 64], способствует также хемотаксису и хемотаксису эозинофилов человека. Провоспалительная активность LtB₄ подтверждается и обнаружением его в воспалительных экссудатах, сино-

виальной жидкости больных ревматоидным артритом [31].

LtB₄ может образовываться местно в легких, в том числе из альвеолярных макрофагов, поэтому при антигенной стимуляции в легкие в большом количестве привлекаются эозинофилы.

В эксперименте на животных LtB₄ способствует возникновению эозинофильных инфильтратов [61], а участие эозинофилов в повреждении эпителия дыхательных путей позволяет приписать этим клеткам основную роль при тяжелом течении БА.

Озонное воздействие, вызывающее повышение сопротивления дыхательных путей у собак, оказалось связанным с повышенным содержанием у них в лаважной жидкости уровней LtB₄ и PgD₂. Leikauf et al. [36] продемонстрировали, что озон индуцирует продукцию эйкозаноидов в культуре трахеальных клеток.

Лейкотриены проявляют свое действие на клетки и ткани через специфические рецепторы. Рецепторы для LtC₄ и LtD₄ обнаружены на гладкой мускулатуре бронхов [1, 45]. Рецепторы для LtB₄ выявлены в основном на нейтрофилах и эозинофилах [22, 37]. Кроме того, 5-НЕТЕ может непосредственно взаимодействовать с клеточными мембранами (табл. 2).

Существенно различается скорость метаболизма эйкозаноидов в легких. В ряде работ [24] показано, что бронхоспастический и вазоспастический LtC₄ полностью метаболизируется во время инстиляции в дыхательные пути, тогда как LtB₄ проходит через клеточные мембраны практически не метаболитизированным и быстро удаляется из дыхательных путей. Известно, что легкие, благодаря высокой активности 15-гидроксипростагландингидрогеназы и 13-редуктазы, обладают способностью быстро метаболитизировать простагландины. Через 2 мин после инстиляции радиомеченого материала 67 % 6-кето-PgF₁ и только 10 % PgD₂ может быть выделено неизмененными из легких.

Механизм спазмогенного действия лейкотриенов до конца не расшифрован. Доказана роль ионов Ca в реализации спазмогенного эффекта лейкотриенов [28]. Блокаторы Ca-каналов и ЭДТА снижают реакцию трахен на LtC₄ и LtD₄ в эксперименте [70]. Кроме того, липоксигеназные метаболиты могут вмешиваться и в систему циклических нуклеотидов, в частности 5-НЕТЕ стимулирует гуанилатциклазу [48].

У сенситилизованного пациента ингаляция аллергена формирует немедленный бронхоспастический ответ, разрешающийся в течение 1—2 часов. У многих больных БА вслед за таким ранним ответом следует отсроченная на 4—8 часов бронхоспастическая реакция, названная поздним (отсроченным) астматическим ответом [25, 49, 50, 69]. Отсроченная реакция длится дольше, связана с воспалением дыхательных путей и более рефрактерна к лечению. Бета-2-стимуляторы и теофиллин не предотвращают отсроченную астматическую реакцию [50, 69]. Лишь глюкокортикостероидные гормоны способны ингибировать поздний астматический ответ. Экспериментальные данные на животных [10, 46] и исследование больных [15, 43] показали, что имеется прямая связь между поздней реакцией и продукцией медиаторов в дыхательных путях. Это подтверждает предположение о том, что воспаление дыхательных путей с участием липоксигеназных медиаторов играет центральную роль в патогенезе поздней фазы аллергического ответа.



Рис. 3. Фармакологическая стратегия ингибирования метаболизма АК (M.J.Holtzman, 1991).

Эйкозаноиды и легочная гипертензия

Очень значима роль эйкозаноидов в контроле регионарного легочного кровотока, а следовательно, и вентиляционно-перфузионных взаимоотношений. Простагландины и другие эйкозаноиды занимают центральное место в исследовании перинатальной легочной циркуляции. Эндогенные простагландины способствуют поддержанию низкого тонуса легочных сосудов в неонатальном периоде [11]. Leffler et al. обнаружили, что продукция вазодилатирующего Pgi_2 стимулируется началом вентиляции при рождении [35]. Блокатор циклооксигеназного пути метаболизма АК индометацин резко повышает давление в легочной артерии у новорожденных животных [38]. Однако длительное назначение индометацина не оказывает влияния на базальный тонус сосудов легких [38] и не изменяет легочный ответ на вазоактивные агенты и альвеолярную гипоксию [11], доказывая т. о. что неонатальное легкое адаптируется к хроническому ингибированию простагландинсинтетазы. Механизм этой метаболической адаптации в настоящее время не выяснен. Такое же действие проявляют блокаторы циклооксигеназного пути у взрослых экспериментальных животных: быстрое введение препарата существенно повышает сосудистое легочное сопротивление, но постепенное введение в течение семи дней не изменяет легочный кровоток [68].

Некоторые эйкозаноиды, а также сама АК оказывают двойное воздействие на легочную циркуляцию. АК, PGE_2 вызывают вазодилатацию в том случае, когда сосудистый тонус, вследствие индуцированной гипоксией вазоконстрикции повышен. Против, легочная вазоконстрикция в ответ на эти соединения может наблюдаться, когда легочный сосудистый тонус понижен и в случае применения высоких концентраций этих веществ. Эти исследования с ингибированием различных путей синтеза показали модулирующую роль эйкозаноидов в регуляции легочного кровотока. Во время гипоксической вазоконстрикции в легких синтезируются избыточные количества простагландинов и лейкотриенов. При пневмонии или травме легких могут продуцироваться большие количества вазодилатирующих простагландинов, что ингибирует региональную гипоксическую вазоконстрикцию.

Исследования последних лет показывают, что эйкозаноиды могут играть важную роль при хронической легочной гипертензии [14, 54]. Экспериментальные данные на животных подтверждают активацию метаболизма АК при моделировании легочной гипертензии. Хроническая легочная гипертензия и монокротамин-индуцированная легочная гипертензия уменьшаются при длительном воздействии диэтилкарбамазина — предполагаемого блокатора липоксигеназного пути метаболизма АК [64]. K. R. Stenmark et al. в лаважной жидкости у новорожденных детей с гипоксемией и легочной гипертензией, находящихся на вентиляции с повышенным процентом O_2 , обнаружили высокие уровни LTC_4 [63]. Недавно ряд исследователей [7] нашли относительное снижение продукции вазодилатирующих простагландинов в легочной артерии телят с тяжелой легочной гипертензией по сравнению с таковыми у нормотензивных животных. Эти новые данные могут подтвердить концепцию приобретенного дефекта клеточных мембран сосудов, приводящего в результате этого к дефекту синтеза вазодилататоров. Если сопоставить эти наблюдения с данными, полученными S. D. Ross et al. [56], можно предположить, что ингибция ЦО во время

развития хронической легочной гипертензии неэффективна вследствие вышеуказанного процесса (высокое давление, приводящее к мембранным изменениям) [67]. Если эйкозаноиды играют важную роль в развитии хронической легочной гипертензии, то можно ожидать эффективности диетических мероприятий, направленных на снижение эндогенного уровня АК. Такой подход был применен группой исследователей [67] у крыс путем назначения в диете рыбьего жира, что привело к снижению хронической легочной гипертензии, индуцированной гипоксией.

Пути фармакологической регуляции синтеза эйкозаноидов

Значительный интерес фармакологов к препаратам, способным вмешаться в различные стадии метаболизма АК. В последние годы синтезированы и активно изучаются соединения, ингибирующие продукцию липоксигеназного или циклооксигеназного пути метаболизма АК. На рис. 3 схематично представлена фармакологическая стратегия ингибирования каскада АК.

Эффективным и успешно применяемым средством влияния на метаболизм АК являются глюкокортикостероидные гормоны, ингибирующие фосфолипазную активность и последующее высвобождение АК. Они стимулируют синтез белка липокортин [26], считающегося специфическим ингибитором фосфолипазы A_2 . Однако в настоящее время против такого механизма действия имеется ряд возражений. В частности, вызывает сомнение специфичность липокортин в связывании фосфолипазы A_2 . В ряде исследований установлено, что глюкокортикостероидные гормоны, не влияя существенно на фосфолипазную активность, в значительной степени изменяют активность ЛО и ЦО [27].

Сходство исходных ферментативных реакций ЦО и ЛО дает возможность получить существенные результаты, используя так называемые двойные ингибиторы. Пероральные блокаторы 5-ЛО в настоящее время находятся на различных стадиях клинических испытаний (например, препараты LY-170, LY-680, A-64077, Ro-24-593 и др.). С этими препаратами связаны определенные надежды на профилактику поздних бронхоспастических реакций, обусловленных лейкотриенами. Другие соединения, непосредственно не действуя на ЛО, способны тем не менее блокировать переход фермента из цитозоля на мембрану и обратно (препарат МК-886). Специфические блокаторы рецепторов LTD_4 и LTE_4 второго поколения (МК-571, SKF-104, 353 и др.) рассчитаны ингибировать антиген- и LTD_4 -индуцированный бронхоспазм. Лабораторные испытания проходят и антагонисты рецепторов к LTB_4 , препятствующие притоку и активации эозинофилов в слизистой дыхательных путей и таким образом предотвращающие отсроченную бронхоспастическую реакцию на антиген через 6—8 часов [55].

Другой реальной возможностью влияния на синтез эйкозаноидов является применение «фальшивых» субстратов для фосфолипаз, способных заменить АК в фосфолипидах клеточных мембран. Состав полярной части фосфолипидов клеточных мембран не зависит от диеты и мало подвержен изменениям, в то время как состав жирных кислот варьирует как по длине цепи, так и по количеству двойных связей и во многом определяется преимущественной диетой индивида. Полиненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в рыбьем жире — эйкозапентаеновая кислота $\text{C}_{20:5}$ (ЭПК) и докозагексаеновая кислота $\text{C}_{22:6}$ (ДГК) — являются природными антагонистами арахидоната по отношению к ЦО и ЛО. Они относятся к п-3 жирным кислотам (1-я двойная связь в молекуле у 3-го атома углерода), в отличие от АК, относящейся к п-6 жирным кислотам (1-я двойная связь у 6-го атома углерода).

Глубоководные рыбы, особенно холодных морей, в большом избытке содержат полиненасыщенные жирные кислоты класса п-3. Объясняется это адаптационной необходимостью сохранения постоянства вязко-эластических свойств липидов клеточных мембран при обитании в холодной воде и повышенном давлении на глубине [4]. При соблюдении обычной «западной» диеты, богатой мясными продуктами, содержание ЭПК в мембранах клеток минимально (в среднем 0—1 % от общего количества жирных кислот). У жителей континентальной части европейских стран соотношение АК (п-6) и ЭПК (п-3)

составляет 11,7 [3]. Эпидемиологические исследования, проведенные в Гренландии [32] и несколько позднее [3] среди аборигенных жителей севера России, в районе которых преобладает преимущественно рыба и мясо морских ластоногих, содержащих избыток ЭПК и ДГК, выявили соотношение АК и ЭПК в клетках 1,5. Обращает внимание в эпидемиологических обследованиях крайне низкая заболеваемость в этих регионах инфарктом миокарда, также как БА и псориазом [32].

Включение рыбьего жира в рацион приводит к накоплению ЭПК в клеточных мембранах и конкурентном замещении ею АК. Включаясь вместо АК в фосфолипиды, ЭПК высвобождается при активации фосфолипаз из клеточных мембран (ДГК внутриклеточно трансформируется в ЭПК). Высвобождающаяся ЭПК является альтернативным субстратом для ЦО, образуя метаболиты с одной лишней двойной связью (P_gH₃, TxA₃, P_gI₃). 5-ЛО метаболизирует ЭПК до так называемых пентасерийных лейкотриенов — LtA₅, LtB₅, LtC₅, LtD₅, LtE₅.

Метаболиты АК и ЭПК схожи функционально, однако степень активности их различна. Так, TxA₃ потенциально менее активен по влиянию на агрегационную способность тромбоцитов, чем TxA₂, а P_gI₃ превосходит по активности аналогичный продукт метаболизма АК [34, 47]. Наибольшее различие в степени активности отмечено по LtB₅, который составляет всего 1—10 % активности LtB₄, являющегося одним из основных хемосаттрактантов для лейкоцитов, в том числе и в дыхательных путях [23, 66]. Активность LtC₅, LtD₅, LtE₅ сопоставима по действию на дыхательные пути морской свинки [13]. Поскольку хемотаксическое действие лейкотриенов серии В распространяется и на эозинофилы, низкая активность LtB₅ в сравнении с LtB₄ способствует меньшему привлечению этих клеток в дыхательные пути.

Описанные особенности метаболизма ЭПК при замещении ею в клеточных мембранах АК позволяют рассчитывать на определенный клинический эффект диетических добавок рыбьего жира, богатого этой кислотой. Действительно, ряд исследователей [16, 20, 31] отметили положительное влияние ЭПК при лечении таких серьезных заболеваний, сопровождающихся нарушениями в системе иммунитета, как ревматоидный артрит, рассеянный склероз. Трехмесячный прием ЭПК (препарат МАХ-ЕРА) у 8 из 17 больных системой красной волчанкой вызвал существенное улучшение в клинической картине и лабораторных показателях [71]. Предпринимаются в настоящее время небезуспешные попытки повлиять с помощью рыбьего жира и на пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы [6]. 10-недельная добавка в диету пациентов со среднетяжелым течением БА рыбьего жира в форме препарата МАХ-ЕРА, содержащего 30 % смеси ЭПК и ДГК, позволила у 12 из 17 пациентов значительно уменьшить клинические проявления позднего астматического ответа после провокации аллергеном. В группе больных, получавших в качестве контроля оливковое масло, такого эффекта не наблюдалось. 10-кратное увеличение клеточных мембран нейтрофилов ЭПК после двухмесячного приема МАХ-ЕРА снизило хемотаксическую активность нейтрофилов на 50 %, а продукция ими LtB₄ уменьшилась на 47 %. В то же время немедленная бронхоспастическая реакция в ответ на провокацию аллергеном у исследуемых пациентов практически не менялась. Полученные результаты позволили авторам высказаться о противовоспалительном действии рыбьего жира при среднетяжелом течении БА. Обнадесившие результаты данной работы стимулировали ряд исследователей к изучению влияния ЭПК на течение аспириновой формы БА. Однако Picado et al. [51] при аспиринозависимой астме получили отрицательный результат. У пациентов с данной патологией после двухмесячного приема ЭПК в виде препарата МАХ-ЕРА ухудшились клинические проявления заболевания и увеличивалась потребность в фармакологических препаратах (бета-агонистах, производных теофиллина) [51]. Поэтому однозначной оценки действия рыбьего жира при различных формах БА еще не сложилось. В настоящее время в ряде стран продолжают работу по изучению влияния диетических добавок рыбьего жира на течение БА. Более углубленное исследование и тщательный подбор больных, возможно, позволят получить окон-

чательный ответ о целесообразности применения препарата ЭПК при БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беклемишев Н. Д. Лейкотриены // Иммунология.— 1986.— № 5.— С. 11—17.
2. Герасимова Е. Н., Озерова И. Н., Шальнова С. А. и др. Жирные кислоты п-3 ряда в эритроцитах чукчей при гипертрофии миокарда // Тер. арх.— 1988.— № 6.— С. 98—103.
3. Калинин О. М., Перова Н. В., Зыкова В. П. и др. Влияние диеты, обогащенной п-3 полиненасыщенными жирными кислотами, на функциональную активность тромбоцитов и липидоапопротеиновый спектр крови при впервые возникшей стенокардии // Тер. арх.— 1990.— № 9.— С. 77—82.
4. Kpenc E. M. Липиды клеточных мембран.— Л.: Наука, 1981.
5. Adelrith E., Morris M. M., Harrgreave F. E. et al. // N. Engl. J. Med.— 1986.— Vol. 315.— P. 480—484.
6. Arm J. P., Horton C. E., Spur B. W. et al. The effects of dietary supplementation with fish oil lipids on the airways response to inhaled allergen in bronchial asthma // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol. 139.— P. 1395—1400.
7. Badech D. B., Orton E. C., Mecham R. P. et al. Severe pulmonary hypertension induced by chronic hypoxia is associated with decreased vascular prostaglandin production // Ibid.— 1988.— Vol. 137.— P. 104A.
8. Brocklehurst W. E. Many facts, but insufficient knowledge: the story of asthma // J. Pharm. Pharmacol.— 1976.— Vol. 28.— P. 361—362.
9. Butler G. B., Adler K. B., Evans J. N. et al. Modulation of rabbit airway smooth muscle responsiveness by respiratory epithelium // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol. 135.— P. 1099—1104.
10. Chung K. F., Becker A. B., Lazarus S. C. et al. Antigen-induced airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation in allergic dogs // J. Appl. Physiol.— 1985.— Vol. 58.— P. 1347—1353.
11. Coceani F., Olley P. M. Eicosanoids in the fetal and transitional pulmonary circulation // Chest.— 1988.— Vol. 93.— P. 112S—117S.
12. Cott G. R., Westcott J. Y., Voelkel N. F. Synthesis of eicosanoids by rat alveolar type II cells in culture (abstract) // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol. 135.— P. A61.
13. Dahlem S. E., Hedquist P., Hammarstrom S. Contractile activities of several cysteine-containing leukotrienes in the guinea-pig lung strip // Eur. J. Pharmacol.— 1982.— Vol. 86.— P. 207—215.
14. Das U. N. Possible role of prostaglandins of pulmonary hypertension // Prostaglandins.— 1980.— Vol. 4.— P. 163—170.
15. De Monchy J. G. R., Kauffman H. F., Venge P. et al. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reaction // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol. 131.— P. 373—376.
16. Dyerberg J., Bang H. O., Stoffersen E. et al. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? // Lancet.— 1978.— Vol. 2.— P. 117—119.
17. Eggleston P. A., Kaggey-Sobotka A., Proud D. et al. Dissociation of the release of histamine and arachidonic acid metabolites from osmotically activated basophils and human lung mast cells // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol. 141.— P. 960—964.
18. Ford-Hutchinson A. W. Leukotriene involvement in pathologic process // J. Allergy Clin. Immunol.— 1984.— Vol. 74, N 2.— P. 437—440.
19. Freeland H. S., Schleimer R. P., Schulman E. S. et al. Generation of LtB₄ by human lung fragments and purified human mast cells // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol. 138.— P. 389—394.
20. French J. M. "МАХ-ЕРА" in multiple sclerosis // Br. J. Clin. Pract.— 1984.— Vol. 38, Suppl. 31.— P. 117—121.

21. Goetzl E. J., Rickett W. C. The human PMN leukocyte chemotactic activity of complex hydroxy-eicosatetraenoic acids (HETE'S) // *J. Immunol.*— 1980.— Vol. 125, N 4.— P. 1789—1791.
22. Goldman D. W., Goetzl E. J. Specific binding of leukotriene B4 to receptors on human PMN leukocytes // *J. Immunol.*— 1982.— Vol. 129, N 4.— P. 1600—1604.
23. Goldman D. W., Ricett W. C., Goetzl E. J. Human neutrophil chemotactic and degranulating activities of leukotriene B5 derived from EPA // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1983.— Vol. 113.— P. 282—288.
24. Harper T. W., Westcott J. Y., Voelkel N. J., Murphy R. C. Metabolism of LtB4 and LtC4 in the isolated perfused rat lung // *J. Biol. Chem.*— 1984.— Vol. 259.— P. 14437—14440.
25. Herxheimer H. The late bronchial reaction in induced asthma // *Int. Arch. Allergy.*— 1952.— Vol. 3.— P. 323—328.
26. Hirata F., Schiffmann E., Venkatasubramanian K. et al. A phospholipase A2 inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1980.— Vol. 77.— P. 2533—2536.
27. Holtzman M. J. Arachidonic acid metabolism // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol. 143.— P. 188—203.
28. Jones T. R., Denis D., Comptois P. // *Prostaglandins.*— 1984.— Vol. 27.— P. 939—959.
29. Kaliner M., Maron Z. Possible mechanisms underlying mucus secretion in aspirin-sensitive asthma // *J. Asthma.*— 1983.— Vol. 20, Suppl. 1.— P. 9—13.
30. Klickstein L. B., Shapleigh C., Goetzl E. J. Lipoxygenation of arachidonic acid as a source of PMN leukocyte chemotactic factors in synovial fluid and tissue in rheumatoid arthritis and spondylarthritis // *J. Clin. Invest.*— 1980.— Vol. 66.— P. 1166—1170.
31. Kremer J. M., Jubiz W., Mickalek A. et al. Fish oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis // *Ann. Intern. Med.*— 1987.— Vol. 106.— P. 497—503.
32. Kroman N., Green A. // *Acta Med. Scand.*— 1980.— Vol. 201.— P. 401—406.
33. Lay C. K. W., Polosa R., Holgate S. T. Effect of 15-HETE acid on allergen-induced asthmatic responses // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol. 141.— P. 1423—1426.
34. Leitch A. G., Lee T. H., Ringel E. W. et al. Immunological induced generation of tetraene and pentaene leucotrienes in the peritoneal cavities of menhaden-fed rats // *J. Immunol.*— 1984.— Vol. 132.— P. 2559—2565.
35. Leffler C. W., Hessler J. R., Green R. S. The onset of breathing at birth stimulates pulmonary vascular prostacyclin synthesis // *Pediatr. Res.*— 1984.— Vol. 18.— P. 938—942.
36. Leikauf G. D., Driscoll K. E., Wey H. E. Ozone-induced augmentation of eicosanoid metabolism in epithelial cells from bovine trachea // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol. 137.— P. 435—442.
37. Lewis R. A., Austen K. F. Molecular determinants for functional responses to the sulfidopeptide leukotrienes: metabolism and receptor subclasses // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1984.— Vol. 74.— P. 369—373.
38. Lock J. E., Olley P. M., Soldin S. Indomethacin-induced pulmonary vasoconstriction in the conscious newborn lamb // *Am. J. Physiol.*— 1980.— Vol. 238.— P. H639—H651.
39. Lundgren J. D., Shelamer J. H., Kaliner M. A. // *Ann. Allergy.*— 1985.— Vol. 55.— P. 5—13.
40. MasGlashan D., Schleimer R. P., Peters S. P. Generation of leukotrienes by purified human lung mast cells // *J. Clin. Invest.*— 1982.— Vol. 70.— P. 747—751.
41. Marom Z., Shelamer J. H., Bach M. K. et al. Slowreacting substances, LtC4 and D4 increase the release of mucus from human airway in vitro // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1982.— Vol. 126.— P. 449—451.
42. Martin T. R., Rangi G., Merrit T. L., Henderson W. D. Relative contribution of LtB4 to the neutrophil chemotactic activity produced by the resident human alveolar macrophages // *J. Clin. Invest.*— 1987.— Vol. 80.— P. 1114—1129.
43. Metzger W. J., Richerson H. B., Worden K. et al. Bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic patients following allergen bronchoprovocation // *Chest.*— 1986.— Vol. 89.— P. 477—483.
44. Mita H., Yui Y., Taniguchi N. et al. Increased activity of 5-lipoxygenase in PMN leukocytes from asthmatic patients // *Life Sci.*— 1985.— Vol. 37.— P. 907—914.
45. Morris H. R. Concepts regarding formation and pharmacologic inhibition of arachidonic acid metabolites in asthma // *J. Asthma.*— 1983.— Vol. 20, Suppl. 1.— P. 15—21.
46. Murphy K. R., Wilson M. C., Irvin C. G. et al. The requirement for PMN leukocytes in the late asthmatic response and heightened airways reactivity in animal model // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1986.— Vol. 134.— P. 62—68.
47. Needleman P., Raz A., Minkes M. S. et al. Triene prostaglandins: prostaglandin and thromboxan biosynthesis and unique biological properties // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1979.— Vol. 76.— P. 944—948.
48. Parker C. W. Lipoxygenases and leukotrienes // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1984.— Vol. 75, N 3.— Pt 2.— P. 343—348.
49. Pepys J. Immunopathology of allergic lung disease // *Clin. Allergy.*— 1973.— Vol. 3.— P. 1—22.
50. Pepys J., Hutchcroft B. J. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1975.— Vol. 112.— P. 829—859.
51. Picado C., Castillo J., Schinca N. et al. Effect of a fish oil enriched diet on aspirin intolerant asthmatic patients: a pilot study // *Thorax.*— 1988.— Vol. 43.— P. 93—97.
52. Piper P. J. Pharmacology of leukotrienes // *Br. Med. Bull.*— 1983.— Vol. 39, N 3.— P. 255—259.
53. Rackham A., Ford-Hutchinson A. W. Inflammation and pain sensitivity: effects of LtD4 and PGE in the rat paw // *Prostaglandins.*— 1983.— Vol. 25, N 2.— P. 193—203.
54. Reeves J. T., Stenmark K. R., Voelkel N. F. Possible role of leukotrienes in pathogenesis of pulmonary hypertensive disorders // *The Pulmonary circulation and acute lung injury* / Ed. S. I. Said.— Mount Kisco: Futura Publ., 1985.— P. 337—356.
55. Richards I. M., Griffin R. L., Oostveen J. A. et al. Effect of LtB4 antagonist U-75302 on antigen-induced bronchopulmonary eosinophilia in sensitized guinea-pigs // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1989.— Vol. 140.— P. 1712—1716.
56. Ross S. D., Weiz E. K., Reeves J. T. Meclofenamat does not reduce chronic hypoxic pulmonary vasoconstriction // *Experientia.*— 1975.— Vol. 32.— P. 195.
57. Russi E. W., Abraham W. M., Chapman G. A. et al. Effect of LtD4 on mucociliary and respiratory function in allergic and nonallergic sheep // *J. Appl. Physiol.*— 1985.— Vol. 59.— P. 1416—1422.
58. Samhoun M. N., Piper P. J. Actions and interactions of lipoxygenase and cyclooxygenase products in respiratory and vascular tissue // *Prostagland. Leukotr. Med.*— 1984.— Vol. 13, N 1.— P. 79—87.
59. Schleimer R. P., McGlashan D. W., Peters S. P. et al. Characterization of inflammatory mediator release from purified human lung mast cells // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1986.— Vol. 133.— P. 614—617.
60. Serhan C. N., Hamberg M., Manuelsson B. Lipoxins: A novel series of compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1984.— Vol. 81.— P. 5335—5339.
61. Spada C. S., Woodward D. F., Hawley S. B. et al. // *Prostaglandins.*— 1986.— Vol. 31.— P. 795—808.
62. Sperling R. I., Austen K. F. Regulation of the 5-LO pathway in leukocytes // *Br. J. Rheumatol.*— 1988.— Vol. 27.— P. 469—476.
63. Stenmark K. R., James S. L., Voelkel N. F. Recovery of LtC4 and D4 from the airways of newborn infants with hypoxemia and pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.*— 1983.— Vol. 309.— P. 77—80.
64. Stenmark K. R., Morganroth M. L., Remigio L. K. et al. Alveolar inflammation and arachidonate metabolism in monocrotalin-induced pulmonary hypertension // *Am. J. Physiol.*— 1985.— Vol. 17.— P. H859—H866.

65. Taniguchi N., Mita H., Saito H. et al. // Allergy.— 1985.— Vol. 40.— P. 571—573.
66. Terano T., Salmon J. A., Moncada S. Biosynthesis and biological activity of LtB5. // Prostaglandins.— 1984.— Vol. 27.— P. 217—232.
67. Voelkel N. F., Stenmark K. R., Westcott J. Y. Lung eicosanoid metabolism // Clin. Chest Med.— 1989.— Vol. 10, N 1.— P. 95—105.
68. Walker B. R., Voelkel N. F., McMurtry I. F., Adams E. M. Evidence for diminished sensitivity of the hamster pulmonary Vasculature to hypoxia // J. Appl. Physiol.— 1982.— Vol. 52.— P. 1572—1574.
69. Warner J. O. Significance of late reactions after bronchial challenge with house dust mite // Arch. Dis. Child.— 1976.— Vol. 51.— P. 905—911.
70. Weichman B. M. // Prostaglandins.— 1985.— Vol. 29.— P. 547—560.
71. Wesberg G., Tarkowski A. Effect of MAX-EPA in patients with SLE // Scand. J. Rheumatol.— 1990.— Vol. 19.— P. 137—143.

Поступила 16.12.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992
УДК 616.24-085.272.4+615.272.4.035

А. В. Кубышкин, И. В. Богадельников, С. В. Русаков

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Крымский медицинский институт, Симферополь

Значение оксидантного повреждения в патогенезе многих заболеваний легких у человека привлекает внимание многочисленных исследователей. Легкие существуют в кислородонасыщенном окружении, поэтому жесткий контроль окислительно-восстановительного равновесия имеет решающее значение для поддержания жизнедеятельности и нормальной функции пневмоцитов. Смещение этого равновесия в направлении преобладания пероксидации, как при усилении оксидантного стресса, так и при снижении антиоксидантных ресурсов, может начать серию патофизиологических процессов, приводящих к гибели клеток и развитию легочной дисфункции. Основанием для оксидантной гипотезы послужили исследования по моделированию воспалительных и фибротических легочных расстройств с несомненным участием оксидантных механизмов и клинические исследования при различных состояниях, ассоциированных с оксидантным стрессом. Доказано участие оксидантных механизмов в повреждении легких при респираторном дистресс-синдроме взрослых [32], гипероксическом [40, 41] и ишемическом повреждении легких [57], при воздействии на легкие табачного дыма [31], ксенобиотиков [72], при воспалительных процессах [82] и ряде других состояний.

Источники оксидантов в легких. Можно выделить три основных источника оксидантов в легких: 1) экзогенные оксиданты поступают из окружающей среды в процессе дыхания (кислород, озон [62], окислы азота и серы [67], свободные радикалы табачного дыма [31]); 2) эндогенные токсические метаболиты кислорода, постоянно образующиеся в небольших количествах при нормальной функции клеток и резко активизирующиеся при патологических состояниях, 3) оксиданты, представленные токсическими метаболитами кислорода (супероксидрадикал O_2^- , перекись водорода H_2O_2 , гидроксил радикал), и галогенпроизводными оксидантами (система гипохлорид-гипохлорная кислота, йод), образующиеся в процессе фагоцитоза фагоцитирующими клетками легких (нейтрофилы, моноциты, альвеолярные макрофаги) [12] при различных воспалительных заболеваниях, а также при контакте с загрязнителями атмосферного воздуха — органической и неорганической пылью, микроорганизмами.

Вклад каждого из этих источников может варьировать в зависимости от причины оксидантного стресса, причем каждый из них может быть определяющим. Например, поступление экзогенных оксидантов определяет легочное повреждение при гипероксии, дыхании промышленно-загрязненным воздухом, курении; фагоцитарные оксиданты определяют повреждение при хронических воспалительных процессах в легких [12, 53], пневмокониозах [61]; эндогенные оксиданты мобилизуются при любом нарушении кислородного режима [4].

Механизмы повреждения легких при воздействии оксидантов изложены в нашем [11] и ряде других обзоров [4, 6, 77, 82].

Основываясь на накопленных знаниях относительно природы и регуляции свободнорадикальных процессов можно предположить, что смещение редокс-баланса в сторону преобладания антиоксидантной активности может быть потенциально терапевтически полезным. Исходя из этого предположения в настоящее время исследуются различные фармакологические вмешательства, направленные на уменьшение образования токсических метаболитов кислорода и скорейшее обезвреживание уже образовавшихся свободных радикалов (СР). С этой целью применяются антиоксиданты (АО) — вещества различной химической структуры, способные ингибировать свободнорадикальные процессы (in vitro и in vivo). Механизмы действия АО многообразны и направлены на различные звенья свободнорадикального процесса [4, 17].

1. Прямые АО-эффекты связаны с непосредственным воздействием на свободнорадикальные процессы и реализуются тремя путями:

1) непосредственное взаимодействие со СР по схеме: $ROO\cdot(R) + IH = ROOH(RH) + I\cdot$ характерно для так называемых «тушителей» свободных радикалов. К их числу относятся супероксиддисмутаза (СОД), токоферолы, убихиноны, бета-каротин, природные флавоноиды, ионол и другие синтетические фенольные АО, аллопуринол и оксипуринол, мочевины, глутатион, цистеин, цистамин, церулоплазмин, глюкоза, альбумин, трахеобронхиальная слизь и т. д.

2) взаимодействие с гидроперекисями и разрушение их. Таким действием обладают каталаза, глутатионпероксидаза, другие пероксидазы, а также широкий круг нуклеофильных соединений: диалкилсульфиды, цистеин, аскорбат, тиомочевина, тиосульфат, метионин, липоевая кислота.

3) ингибиторы катализаторов свободнорадикального окисления (СРО): хелаторы металлов переменной валентности (трансферрин, ферритин, церулоплазмин, ЭДТА, тиолы, дефероксамин), ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол, оксипуринол, тангстен), ингибиторы циклооксигеназы и липоксигеназы (нестероидные противовоспалительные средства).

2. Непрямые АО-эффекты не связаны непосредственно с ингибированием СРО, но обеспечивают его за счет: 1) обеспечения синтеза отдельных элементов АО-системы: редокс-цикла глутатиона (соединения селена, цистеин и цистеиндоставляющие системы, метиловые эфиры глутатиона, диметилмалеат, абселен), NADPH (никотиновая кислота и никотинамид) и т. д.; 2) реактивации элементов АО-системы донорами протонов водорода и SH-групп: аскорбатом, уратом, цитратом, унитиолом и др. тиолами; 3) обеспечения структурного АО-эффекта: мембраностабилизаторы (токоферолы, эстрогены и

другие стероидные гормоны, насыщенные жирные кислоты); 4) обеспечения тканевой репарации после воздействия оксидантов и т. д.

С точки зрения стратегии фармакологического вмешательства можно выделить три основных направления исследований: 1) ингибирование свободнорадикальных систем; 2) активация клеточных антиоксидантов; 3) добавление неферментных антиоксидантов.

Ингибирование свободнорадикальных систем. Предполагается, что эффективными антиоксидантами являются хелаторы металлов переменной валентности, в первую очередь железа. Связывание металлов ингибирует их каталитическую активность на стадиях инициации и развития ПОЛ.

В экстрацеллюлярном пространстве проблема доступности переходных металлов и образования гидроксил-радикала приобретает особое значение, так как в нем существует относительная недостаточность антиоксидантов, тогда как субстраты реакции активно освобождаются фагоцитирующими клетками. Поэтому предупреждение участия переходных металлов в свободнорадикальных реакциях является основным антиоксидантным механизмом плазмы и экстрацеллюлярного пространства вообще [49]. В физиологических условиях проблема внеклеточного железа решается за счет его связывания с трансферрином и лактоферрином, железопереносящими гликопротеинами циркуляции [48]. Трансферрин связывает 2 моль Fe^{3+} на 1 моль белка и в физиологических условиях насыщен менее чем на 30 %, создавая значительный антиоксидантный потенциал. Важную роль в предупреждении участия переходных металлов в оксидантных реакциях играет церулоплазмин [23].

До недавних пор железохелатирующей терапии уделялось недостаточное внимание. В качестве предполагаемого фармакологического агента использовался дефероксамин, железоспецифичность протективного эффекта которого подтверждается опытами с использованием предварительно нагруженного железом дефероксамина, который не предупреждает повреждения. Более широкое применение находит менее токсичный препарат унитиол, обладающий широким спектром АО-действия. Имеются данные об эффективности его применения при эндобронхиальном [3] и интрапальмональном введении [18], а также возможности использования в виде ингаляций [14]. Экспериментально обоснована целесообразность применения церулоплазмينا при свободнорадикальной патологии [15, 21].

Мощным источником свободнорадикального повреждения клетки, особенно при ишемии — реперфузии, многие авторы считают ксантиноксидазную систему, состоящую из двух близких по структуре молибден- и железосодержащих ферментов цитозоля: собственно ксантиноксидазы и ксантиндегидрогеназы. В физиологических условиях около 90 % ферментной активности представлено дегидрогеназной формой, которая окисляет гипоксантин и ксантин в мочевую кислоту, и лишь 10 % — оксидазной формой, которая использует в качестве кофактора кислород, производя при этом супероксид-радикал [34]. В условиях ишемии происходит необратимая конверсия ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу в результате Ca^{2+} -зависимого ограниченного протеолиза [34]. При реперфузии поступление кислорода в качестве необходимого кофактора ксантиноксидазной реакции в условиях избытка субстрата приводит к выработке большого количества супероксид-радикала. Это позволило применить в качестве потенциального терапевтического средства при расстройствах, опосредованных избыточной активностью ксантиноксидазы, аллопуринол и его метаболит оксипуринол [60, 74]. Аллопуринол служит субстратом для ксантиноксидазы, конкурируя с физиологическими субстратами ксантином и гипоксантином и предупреждая таким образом продукцию мочевой кислоты. При метаболизме аллопуринола образуется супероксид-радикал, как и при естественной реакции, однако следующим продуктом — оксипуринол является истинным и окончательным ингибитором ксантиноксидазы, образуя стабильный комплекс, не способный к продукции радикала [73]. Ряд фактов делает необходимым дальнейшие исследования для подтверждения целесообразности использования аллопуринола при различных легочных патологиях. Оказалось, что легкие человека содержат относительно малые количества ксантиноксидазы, что заставляет

искать другие источники свободных радикалов при ишемии — реперфузии [52].

Другим ингибитором ксантиноксидазы, который заслуживает внимания исследователей, является тангстен. Легкие крыс, кормленных тангстеном в течение 4 месяцев, а также эндотелиоциты легких после воздействия тангстена почти полностью лишены ксантиноксидазной и ксантиндегидрогеназной активности [66]. Предполагается, что механизм ингибирования фермента заключается в способности тангстена предупреждать присоединение молибдена к нему. Этот момент принципиально важен, поскольку в таком случае опосредованное тангстеном уменьшение активности ксантиноксидазы может быть быстро реверсировано добавлением молибдена.

Активация клеточных антиоксидантных ферментов. Основными клеточными антиоксидантными ферментами (АОФ) являются супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза (ГТП). Они совокупно ограничивают давление токсичных метаболитов кислорода на клетки и защищают друг друга от окислительной инактивации [27].

СОД катализирует дисмутацию супероксид-радикала в перекись водорода [44]. Поскольку образование O_2^- — самое раннее событие в цепи свободнорадикальных превращений кислорода, СОД представляет собой первый эшелон антиоксидантной защиты клетки. В организме СОД представлена группой металлоэнзимов, различающихся простетическими группами и локализацией.

Основной функцией каталазы является утилизация перекиси водорода с образованием воды. ГТП способна, наряду с перекисью водорода, утилизировать множество токсичных гидроперекисей [69], используя в качестве косубстрата восстановленный глутатион (GSH) и катализируя реакцию образования окисленного глутатиона (GSSG). В норме в клетках поддерживается высокое соотношение GSH/GSSG для обеспечения эффективной антиоксидантной защиты.

Поскольку перекись водорода является предшественником гидроксил-радикала, ее элиминация жизненно важна для клетки и составляет основу ее антиоксидантной стратегии, и поэтому реакция разложения перекиси водорода многократно дублирована. Основными утилизаторами H_2O_2 являются каталаза и ГТП, причем именно последняя, по-видимому, играет центральную роль. Большое значение имеет также активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6ФГД), основных ферментов гексозомонофосфатного шунта, поставляющих NADPH для регенерации GSSG [33, 79].

В условиях оксидантного стресса активность АОФ повышается, что показано на моделях гипероксического повреждения легких у крыс [54], у которых недельное воздействие сублетальных концентраций кислорода (85 %) вызвало повышение активности СОД, каталазы, ГТП и Г6ФДГ [68], которое защищало их от летальности при последующем воздействии 100 % кислорода. Правда, эти данные нельзя экстраполировать на другие виды, поскольку при сравнительном изучении возможности индукции АОФ у крыс, хомяков, бабуинов и человека [28] оказалось, что только крысы способны к такой значительной индукции.

Попытка фармакологического использования СОД и каталазы для защиты от оксидантного повреждения легких принесла неоднозначные результаты. Экзогенная каталаза предупреждала повреждение в культурах эндотелиоцитов под действием экзогенного пергидроля [74] и смягчала отек легких у канюлированных овец при воздушной эмболии [35]. Экзогенная СОД пролонгировала выживание у крыс после гипероксии, но не обеспечивала защиты от повреждения культивируемых эндотелиоцитов после инкубации со стимулированными нейтрофилами или глюкозооксидазой [75, 81].

Предполагается, что эффект от применения АОФ ограничен в связи с их большой молекулярной массой и плохим проникновением внутрь клетки [80], а основной эффект экзогенной каталазы и СОД ограничивается элиминацией экстрацеллюлярных оксидантов. Для улучшения внутриклеточного транспорта этих ферментов предпринимаются попытки инкапсуляции в липосомах. Липосомная СОД увеличивала внутриклеточную концентрацию СОД от 6 до 12 раз в культуре эндотелиоцитов аорты [80, 42], а при воздействии каталазных липосом на альвеолоциты 2-го типа наблюдали сходное 6-крат-

ное повышение содержания внутриклеточной каталазы [29]. Липосомные АОФ, введенные интактным животным, удлиняли выживаемость после гипероксии [64, 80]. В ряде случаев хороший эффект был достигнут при конъюгации АОФ с полиэтиленгликолем [63, 83]. Показана возможность увеличения активности СОД и ГТП при применении кортикостероидов [76].

Полезным может быть увеличение внутриклеточного содержания GSH. Экзогенный GSH повышает выживаемость крыс и мышей при гипероксии [45], а альвеолоциты 2-го типа более устойчивы к паракват-индуцированному повреждению в присутствии экстрацеллюлярного GSH [47]. Цистеин, предшественник GSH, потенциально может ассимилироваться клетками для его синтеза.

Возрастает интерес к использованию в качестве антиоксидантных средств селеносодержащих препаратов. Селен является микроэлементом, входящим в состав ГТП, и основные антиоксидантные свойства селена связывают с действием этого фермента [13]. Кроме активации редокс-цикла глутатиона селеносодержащие препараты оказывают и неспецифическое детоксицирующее действие, связывая в биологически недоступные соединения ионы тяжелых металлов. В основном соединения селена (селенит натрия, абселен) использовались как антиканцерогены, но при этом четко показаны антиоксидантные механизмы их действия. Так, на модели канцерогенеза в печени селенит натрия повышал активность СОД, ГТП, глутатионредуктазы (ГТР) и предупреждал повышенное образование O_2^- [13]. Есть сообщения об эффективности применения препаратов селена в терапии заболеваний легких [2].

Применение неферментных антиоксидантов. Среди неферментных АО наиболее широко распространено применение витамина Е, или α -токоферола (α ТФ) — жирорастворимого АО, осуществляющего основную защиту биомембран от оксидантного повреждения в организме человека [30]. Высокие антиоксидантные свойства, наряду с низкой токсичностью, делают витамин Е весьма перспективным фармакологическим антиоксидантным агентом. Однако существуют и некоторые проблемы. *In vitro* антиоксидантная активность витамина Е продемонстрирована на культуре эндотелиоцитов, которые в его присутствии подвергались меньшему повреждению стимулированными нейтрофилами и перекисью водорода [75], а также на культуре фибробластов под действием окислителей *M. pneumoniae* [22]. Но эффективность витамина Е *in vivo*, в частности в защите животных от острого оксидантного повреждения легких, гораздо ниже. Хотя роль его в уменьшении степени оксидантного повреждения после воздействия гипероксии, эндотоксемии или озона на животных с дефицитом витамина Е несомненна [84], данные об эффективности α -токоферола у нормальных животных спорны. Ряд исследователей не обнаружили полезного эффекта витамина Е у антиоксидантнонасыщенных животных после воздействия оксидантов [35, 46, 50].

Клиническое использование витамина Е при острых оксидантных повреждениях легких у человека было эффективно, когда исходные уровни α -токоферола были низкими [36]. В то же время применение витамина Е при большинстве острых состояний ограничено сложной фармакокинетикой легочной доставки жирорастворимых АО. Витамин Е накапливается в легких медленно и требуются недели для достижения небольшого прироста его уровня в тканях. За это время мембранное повреждение уже наступает. Однако липосомная инкорпорация может увеличивать клеточное содержание α -ТФ в 12 раз в течение 6 часов [43], что может впоследствии позволить быстро увеличивать мембранный АО-потенциал даже при острых состояниях. Что касается применения витамина Е при различных хронических заболеваниях легких, при которых повышена активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), то есть сообщения о положительном клиническом эффекте при его использовании у больных ХНЗЛ [5], туберкулезом [20], с хроническим легочным сердцем [16], достоверно показано снижение активности ПОЛ при хроническом пылевом бронхите [10]. Другой проблемой данных исследований является то, что витамин Е, как правило, назначается в составе комплексной терапии, зачастую вместе с другими антиоксидантами (тиосульфат натрия, аскорбиновая кислота

и др.), так что трудно вычленить его непосредственное действие.

Следует подчеркнуть целесообразность комплексной антиоксидантной терапии. К примеру, при сочетанном применении витамина Е и селеносодержащих препаратов антирадикальная активность α ТФ способствует обрыву свободнорадикальных цепей окисления в мембранах, а образовавшиеся гидрореперекиси утилизируются ГТП [19].

Многообразной редокс-активностью обладает широко применяемый витамин С (аскорбиновая кислота). Он может тушить СОР и гидроксил-радикал [38], нейтрализует оксиданты, освобождаемые стимулированными нейтрофилами, и оксиданты, присутствующие в крови курильщиков [24]. Кроме того, он вносит вклад в регенерацию окисленного витамина Е [71]. Особого внимания заслуживает способность витамина С предотвращать инактивацию антипротеаз оксидантами нейтрофильной пероксидазно-галоидной системы [78] и восстанавливать активные центры этих ферментов *in vitro* [9]. Широкая доступность витамина С во всех биологических жидкостях позволяет ему принимать активное участие в редокс-реакциях. Существенно также, что значительное количество аскорбата легких (10—12 %) находится в жидкости, выстилающей внутреннюю стенку альвеол и бронхов, причем в восстановленном состоянии [70]. Это может играть важную роль в защите клеток легких от оксидантного повреждения. Однако витамин С обладает и прооксидантными свойствами [51], что связано с его способностью превращать Fe^{3+} в Fe^{2+} , который затем может катализировать образование гидроксил-радикала [65]. Поэтому аскорбиновая кислота обычно не применяется в качестве самостоятельного антиоксиданта.

Из синтетических фенольных АО наиболее изучен ионол (дибунол). Ионол, в отличие от токоферолов, образует стабильные, практически неактивные радикалы, поэтому обладает высокой АО-активностью (в 3—6 раз выше, чем токоферол), хотя и уступает ему по антирадикальной активности. Применение дибунола на моделях деструктивного туберкулеза у крыс показало снижение уровня малонового диальдегида в митохондриях, повышение активности ГТР, ГТП и содержания α ТФ, а также улучшение морфологической репарации легких [1].

Несмотря на многочисленность исследований по применению ионола и других фенольных АО при повреждениях легких, следует подчеркнуть перспективность их использования в будущем. Во-первых, можно добиться более высокого уровня насыщения тканей синтетическими АО, чем природными. Во-вторых, замену высокоэффективных природных АО (в первую очередь α ТФ) можно осуществлять *in vivo* только за счет введения АО с аналогичной мембранотропной АРА [14], оптимальными представителями которых являются синтетические фенольные АО. В-третьих, синтетические АО могут не только непосредственно воздействовать на СР-процессы, но также воздействовать и на систему природных АО, защищая их от окислительной инактивации и увеличивая синтез.

Весьма перспективным может стать применение другого неферментного АО — N-ацетилцистеина. В пульмонологии этот тиолсодержащий препарат традиционно применяется как муколитик. В то же время оказалось, что он обладает способностью к прямому восстановлению перекиси водорода и гидроксил-радикала [76], а также способен деацетилироваться с образованием цистеина, который способствует синтезу глутатиона [59]. Показана способность N-ацетилцистеина подавлять продуцируемые фагоцитами оксиданты [25], уменьшать расходование запасов глутатиона в изолированных легких крыс при инстиляции табачного дыма [58], а также снижать увеличенную проницаемость микроциркуляторного русла легких после инфузии эндотоксина канюлированных овцам [26].

Следует упомянуть и о таком эффективном низкомолекулярном чистильщике гидроксил-радикала, перекиси водорода и хлорпроизводных оксидантов, каким является диметилдитиомочевина (ДМТМ) [39]. Эффективность ДМТМ показана при массе экспериментальных состояний, таких как гипероксическое воздействие на альвеолярные макрофаги *in vitro* [50], легочное повреждение у крыс при гипероксии [39] и др.

Основным недостатком ДМТМ является ее ограниченная АО-емкость, которая исчерпывается при взаимодействии с 1—2

молекулами перекиси водорода, и токсичность в высоких концентрациях. Тем не менее она весьма привлекательна как недорогой, хорошо проникающий через мембраны АО.

В заключение следует отметить, что становление антиоксидантной терапии потребует в будущем решения целого ряда важных вопросов.

Во-первых, требуют более детального исследования взаимоотношения между уровнем окислительно-восстановительных процессов в клетке и ее нормальными метаболическими функциями. Постоянное образование гидроперекисей необходимо для поддержания синтеза простагландинов и лейкотриенов [55], а скорость их образования и концентрации находятся под влиянием антиоксидантной активности тканей [56]. Известна роль токсичных метаболитов кислорода в бактерицидной активности фагоцитов. Следует учитывать, что АО-активность тканей является величиной индивидуальной и постоянной для каждого органа или ткани, то есть гомеостатической, и организм сопротивляется повышению уровня природных АО сверх определенного оптимального уровня [7]. Отсюда видно, что избыточная концентрация АО может расстраивать ряд важных гомеостатических функций, таких как фагоцитарные бактерицидные механизмы, метаболизм эйкозаноидов, клеточная кооперация и др., тем самым снижая защитную реакцию организма.

Во-вторых, необходимо четко определить круг патологий легких, при которых АО могут быть эффективными. Очень важны вопросы локализации активных метаболитов кислорода, т. к. по отношению к внутриклеточно генерируемым оксидантам внеклеточные АО малоэффективны.

В-третьих, следует продолжать поиск наиболее эффективных, универсальных и в то же время наиболее специфичных АО-препаратов и их сочетаний. Известен, например, эффект потенцирования действия некоторых АО при их совместном применении (витамины С и биофлавоноиды, витамин Е и препараты селена). В то же время есть сообщение, что введение ионола в комплексе с каталазой и СОД привело к гибели крыс с ацетатной язвой желудка после воздействия гипербарической оксигенации, тогда как введение одной СОД оказывало защитный эффект [8]. Кроме того, при применении антиоксидантов в пульмонологии следует учитывать возможность их местного применения путем ингаляций и интратрахеальных вливаний. Несомненно, дальнейшие исследования позволят выработать эффективные подходы к использованию антиоксидантов для профилактики и лечения острых и хронических заболеваний легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андржеюк Н. И., Смирнова Н. А. О некоторых механизмах действия антиоксидантов при туберкулезе легких // Механизмы иммунной защиты органов дыхания при туберкулезе и сопутствующей патологии.— М., 1989.— С. 54—59.
2. Бабенко Г. А., Погрибной И. П. Влияние селена на состояние системы образования и детоксикации супероксидных анион-радикалов при гепатоканцерогенезе // Укр. биохим. журн.— 1985.— № 6.— С. 51—55.
3. Беднаржевская Т. В. Продукты ПОЛ, антиокислительная активность и протеолитический потенциал мокроты у больных неспецифическими заболеваниями легких // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й.— Киев, 1990.— С. 38.
4. Биленко М. В. Нарушение кровообращения и кислородного режима в органе при различных видах его острой ишемии // Ишемические и реперфузионные повреждения органов.— М.: Медицина, 1989.— С. 11—24.
5. Бондаренко Ю. Н. Состояние кардиогемодинамики у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких до и после антиоксидантной терапии // Врач. дело.— 1984.— № 7.— С. 43—47.
6. Гольденберг Ю. М., Кокосов А. Н., Мищенко В. П., Редчиц И. В. Свободнорадикальное окисление в генезе болезней органов дыхания // Пульмонология.— 1991.— № 4.— С. 50—55.
7. Журавлев А. И. Биоантиокислители.— М.: Наука, 1975.— С. 19—30.
8. Звершхановский Ф. А., Вайнштейн С. Г. Свободнорадикальное окисление липидов и антиоксидантная система в патогенезе гастродуоденальных изъязвлений // Врач. дело.— 1987.— № 9.— С. 42—47.
9. Каминская Г. О., Блонская Г. Ю., Гедымин Л. Е. Влияние антиоксидантов на баланс протеиназы — ингибиторы в респираторном пространстве мышей с туберкулезным поражением легких // Вопр. мед. химии.— 1990.— № 2.— С. 30—33.
10. Клейнер А. К., Колодуб Ф. А., Кашкалда Д. А. Значение антиоксидантов в комплексном лечении больных пылевым бронхитом // Врач. дело.— 1990.— № 6.— С. 98—100.
11. Кубышкин А. В. Значение свободнорадикального окисления в развитии бронхолегочных заболеваний // Сов. мед.— 1989.— № 6.— С. 26—30.
12. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.— Новосибирск, 1983.— С. 9—15.
13. Микроэлементы человека: этиология, классификация, органо-патология // Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С.— М.: Медицина, 1991.— С. 196—231.
14. Олехнович В. М., Сорокин В. П., Жогин С. В. и др. Эффективность ингаляционного применения антиоксидантов при бронхиальной астме у детей // Педиатрия.— 1991.— № 5.— С. 110—111.
15. Пинчук В. Г., Бердинских Н. К., Волощенко Ю. В. и др. Экспериментальное обоснование применения в клинике ферментного препарата крови церулоплазмينا // Вестн. АМН СССР.— 1985.— № 1.— С. 22—27.
16. Сахарчук И. И., Бондаренко Ю. И., Скакальская Л. М. и др. О механизме действия витамина Е и его применении у больных хроническим легочным сердцем // Врач. дело.— 1984.— № 5.— С. 66—67.
17. Сейфулла Р. Д., Борисова И. Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов // Фармакол. и токсикол.— 1990.— № 6.— С. 3—10.
18. Семенова Г. Г., Проваторов В. М., Зиземская Е. В. Коррекция дисбаланса протеиназ-ингибиторов и системы ПОЛ медикаментозным и немедикаментозным воздействием при лечении больных затяжной пневмонией // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й.— Челябинск, 1991.— С. 67.
19. Скакун Н. П., Пись о Г. Т., Мосейчук И. П. Поражение печени четыреххлористым углеродом.— М.: НИИТЭХИМ, 1989.
20. Старостенко Е. В., Должановский В. М. Применение антиоксидантов в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких // Пробл. туб.— 1991.— № 1.— С. 9—11.
21. Щепотин И. Е., Черный В. А., Бердинских Н. К. Применение церулоплазмينا в сочетании с адьювантной полихимиотерапией при раке желудка // Врач. дело.— 1991.— № 3.— С. 24—27.
22. Almagor M., Kahane I., Gilon S., Yatziv S. Protective effects of the glutathione redox cycle and vitamin E on cultured fibroblasts infected by *Mycoplasma pneumoniae* // Infect. Immun.— 1986.— Vol. 52.— P. 240—244.
23. Al-Timimi D. J., Dormandy T. L. The inhibition of lipid autooxidation by human caeruloplasmin // Biochem. J.— 1977.— Vol. 168.— P. 283—288.
24. Anderson R., Theron A. J., Ras G. J. Ascorbic acid neutralizes reactive oxidants released by hyperactive phagocytes from cigarette smokers // Lung.— 1988.— Vol. 166.— P. 149—159.
25. Berggren M., Dawson J., Moldeus P. Glutathione biosynthesis in the isolated perfused rat lung: utilization of extracellular glutathione // FEBS Lett.— 1984.— Vol. 176.— P. 189—192.
26. Bernard G. R., Lucht W. D., Nerdermeyer M. E. et al. Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to endotoxin in awake sheep and upon in vitro granulocyte function // J. Clin. Invest.— 1984.— Vol. 73.— P. 1772—1784.
27. Blum J., Fridovich I. Inactivation of glutathione peroxidase by superoxide radical // Arch. Biochem. Biophys.— 1985.— Vol. 240.— P. 500—508.
28. Bryan C. L., Jenkinson S. G. Species variation in lung an-

- tioxidant enzyme activities // *J. Appl. Physiol.*— 1987.— Vol. 63.— P. 597—602.
29. *Buckley B. J., Tanswell A. K., Freeman B. A.* Liposome-mediated augmentation of catalase in alveolar type II cells protects against H₂O₂ injury // *Ibid.*— P. 359—367.
 30. *Burton G. W., Joyce A., Ingold K. U.* Is vitamin E the only lipid-doubt, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? // *Arch. Biochem. Biophys.*— 1983.— Vol. 221.— P. 281—290.
 31. *Church D. F., Pryor W. A.* Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications // *Environ. Health Persp.*— 1985.— Vol. 64.— P. 111—126.
 32. *Cochrane C. G., Spragg R., Revak S. D.* Pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome: evidence of oxidant activity in bronchoalveolar lavage fluid // *J. Clin. Invest.*— 1983.— Vol. 71.— P. 754—758.
 33. *Cohen G., Hochstein P.* Glucose-6-phosphate dehydrogenase and detoxification of hydrogen peroxide in human erythrocytes // *Science.*— 1961.— Vol. 134.— P. 1756—1757.
 34. *Corte E. D., Stirpe F.* The regulation of rat liver xanthine oxidase: involvement of thiol groups in the conversion of the enzyme activity from dehydrogenase (Type D) into oxidase (Type O) and purification of the enzyme // *Biochem. J.*— 1972.— Vol. 126.— P. 739—745.
 35. *Dillard C. J., Litov R. E., Savin W. M.* et al. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation // *J. Appl. Physiol.*— 1978.— Vol. 45.— P. 927—932.
 36. *Diplock A. T.* Fat-soluble vitamins.— London: Heinemann, 1985.— P. 154—224.
 37. *Flick M. R., Milligan S. A., Hoeffel J. M., Goldstein I. M.* Catalase prevents increased lung vascular permeability during air emboli in unanesthetized sheep // *J. Appl. Physiol.*— 1988.— Vol. 64.— P. 929—935.
 38. *Forman H. J., Fisher A. B.* // *Oxygen and living processes: an interdisciplinary approach* / Ed. D. L. Gilbert.— New York: Springer-Verlag, 1981.— P. 235—249.
 39. *Fox R. B.* Prevention of granulocyte-mediated oxidant lung injury in rats by hydroxyl radical scavenger, dimethylthiourea // *J. Clin. Invest.*— 1984.— Vol. 74.— P. 1456—1464.
 40. *Freeman B. A., Crapo J. D.* Hyperoxia increases oxygen radical production in rat lung and mitochondria // *J. Biol. Chem.*— 1981.— Vol. 256.— P. 10986—10992.
 41. *Freeman B. A., Topolsky M. K., Crapo J. D.* Hyperoxia increases radical production in rat lung homogenates // *Arch. Biochem. Biophys.*— 1982.— Vol. 216.— P. 477—484.
 42. *Freeman B. A., Young S. L., Crapo J. D.* Liposome-mediated augmentation of superoxide dismutase in endothelial cells prevents oxygen injury // *J. Biol. Chem.*— 1983.— Vol. 258.— P. 12534—12542.
 43. *Freeman B. A., Panus P. C.* Specific modulation of alveolar type II epithelial cells a-tocopherol content (abstract) // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol. 137.— P. 84.
 44. *Fridovich I.* Superoxide radical: an endogenous toxicant // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*— 1983.— Vol. 23.— P. 239—257.
 45. *Gershman R., Gilbert D. L., Caccamise D.* Effects of various substances on survival times of mice exposed to different high oxygen tensions // *Am. J. Physiol.*— 1985.— Vol. 192.— P. 563—571.
 46. *Habib M. B., Eskelson C., Katz M. A.* Ethane production rate in exposed to high oxygen concentration // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol. 137.— P. 341—344.
 47. *Hagen T. M., Brown L. A., Jones D. P.* Protection against paraquat-induced injury by exogenous GSH pulmonary alveolar type II cells // *Biochem. Pharmacol.*— 1986.— Vol. 35.— P. 4537—4542.
 48. *Halliwell B., Gutteridge J. M. C.* The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases // *Mol. Aspects Med.*— 1985.— Vol. 8.— P. 89—193.
 49. *Halliwell B., Gutteridge J. M. C.* Iron and free radical reactions: two aspects of antioxidant protection // *Trends Biochem. Sci.*— 1986.— Vol. 11.— P. 372—375.
 50. *Halliwell B.* Oxidants and human disease: some new concepts // *FASEB J.*— 1987.— Vol. 1.— P. 358—364.
 51. *Higson F. K., Koen R., Chevion M.* Iron enhancement of ascorbate toxicity // *Free Rad. Res. Commun.*— 1989.— Vol. 5.— P. 107—115.
 52. *Jackson R. M., Brannen A. L., Veal C. F., Fulmer J. D.* Superoxide dismutase and cytochrome oxidase in collapsed lung: possible role in reexpansion edema // *J. Appl. Physiol.*— 1988.— Vol. 65.— P. 235—241.
 53. *Janoff A., Carp H., Laurent P., Raju L.* The role of oxidative processes in emphysema // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1983.— Vol. 127, N 2.— Suppl.— P. S31—S38.
 54. *Kimball R. E., Reddy K., Pierce T. H.* et al. Oxygen toxicity: augmentation of antioxidant defense mechanism in rat lung // *Am. J. Physiol.*— 1976.— Vol. 230.— P. 1425—1431.
 55. *Lands W. E. M., Lee R. E., Smith W. L.* Factors regulating the biosynthesis of various prostaglandins // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1971.— Vol. 180.— P. 107—122.
 56. *Lands W. E. M.* Biochemical and cellular actions of membrane lipids // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol. 136.— P. 200—204.
 57. *McCord J. M. O.* Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury // *N. Engl. J. Med.*— 1985.— Vol. 312.— P. 159—163.
 58. *Moldeus P., Beggren M., Grafstrom R.* N-acetylcysteine protection against the toxicity of cigarette smoke and cigarette smoke condensates in various tissues and cells in vivo // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1985.— Vol. 139.— P. 123—129.
 59. *Moldeus P., Cotgreave I. A., Berggren M.* Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine // *Respiration.*— 1986.— Vol. 50.— P. 31—43.
 60. *Moorhouse C. P., Grootveld M., Halliwell B.* et al. Allopurinol and oxypurinol are hydroxyl radical scavengers // *FEBS Lett.*— 1987.— Vol. 213.— P. 23—28.
 61. *Mossman B. T.* Alteration of SOD activity in tracheal epithelial cells by asbestos and inhibition of cytotoxicity by antioxidants // *Lab. Invest.*— 1986.— Vol. 54.— P. 204—212.
 62. *Mustafa M. G., Cross C. E.* Effects of short-term ozone exposure of lung mitochondrial oxidative and energy metabolism // *Arch. Biochem. Biophys.*— 1974.— Vol. 162.— P. 585—594.
 63. *Olson N. C., Grizzle M. K., Anderson D. L.* Effect of polyethylene glycol-superoxide dismutase and catalase on endotoxemia in pigs // *J. Appl. Physiol.*— 1989.— Vol. 66.— P. 584—590.
 64. *Padmanabhan R. V., Guadapaty I. E., Liener I. E.* et al. Protection against pulmonary oxygen toxicity in rats by intratracheal administration of liposome-encapsulated superoxide dismutase or catalase // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1985.— Vol. 132.— P. 164—167.
 65. *Rawley D. A., Halliwell B.* Formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide and iron salts by superoxide- and ascorbate-dependent mechanisms: relevance to the pathology of rheumatoid disease // *Clin. Sci.*— 1983.— Vol. 64.— P. 649—653.
 66. *Rodell T. C., Cheronis J. C., Ohnemus C. L.* et al. Xanthine oxidase mediates elastase induced injury to isolated lungs and endothelium // *J. Appl. Physiol.*— 1987.— Vol. 63.— P. 2159—2163.
 67. *Roehm J. N., Hadley J. C., Menzel D. B.* Oxidation of unsaturated fatty acids in byozone and nitrogen dioxide // *Arch. Environ. Health.*— 1971.— Vol. 23.— P. 142—153.
 68. *Rosenbaum R. M., Wittner M., Lenger M.* Mitochondrial and other ultrastructural changes in great alveolar cells of oxygen-adopted and poisoned rats // *Lab. Invest.*— 1969.— Vol. 20.— P. 516—528.
 69. *Ross D., Norbeck K., Moldeus P.* The generation and subsequent fate of glutathionyl radicals in biological systems // *J. Biol. Chem.*— 1985.— Vol. 260.— P. 15028—15032.
 70. *Skoza L., Snyder A., Kikkawa Y.* Comparative removal of ascorbic acid and other airway substances by sequential bronchoalveolar lavages // *Lung.*— 1983.— Vol. 161.— P. 111—121.
 71. *Slater T. F.* Free radicals mechanism of tissue injury // *Biochem. J.*— 1984.— Vol. 222.— P. 1—15.

72. *Smith L. L.* The response of the lung to foreign compounds that produces free radicals // *Annu. Rev. Physiol.*— 1986.— Vol. 48.— P. 681—692.
73. *Spector T., Hall W. W., Krenitsky T. A.* Humane and bovine xantine oxidases: inhibition studies with oxipurinol // *Biochem. Pharmacol.*— 1986.— Vol. 35.— P. 3109—3114.
74. *Spector T.* Oxipurinol as an inhibitor of xantine oxidase-catalized production of superoxide radical // *Ibid.*— 1988.— Vol. 37.— P. 349—352.
75. *Suttorp N., Toepper W., Roka L.* Antioxidant defence mechanisms of endothelial cells: glutathione redox cycle versus catalase // *Am. J. Physiol.*— 1986.— Vol. 251.— P. C671—C680.
76. *Tanswell A. K., Tzaki M. G., Byrne P. J.* Hormonal and local factors influence on antioxidant enzyme activity of rat fetal lung cells in vitro // *Exp. Lung. Res.*— 1986.— Vol. 11.— P. 49—59.
77. *Tate R. M., Vanbenthuyzen K. M., Shasby D. M.* et al. Oxygen-radical mediated permeability edema and vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1982.— Vol. 126.— P. 802—806.
78. *Theron A., Anderson R.* Investigation of the protective effects of the antioxidant ascorbate, cysteine and dapsone on the phagocytic-mediated inactivation of human alpha-1-proteinase inhibitor // *Ibid.*— 1985.— Vol. 133.— P. 1049—1054.
79. *Tribble P. L., Jones D. P.* Oxygen dependence of oxidative stress. Rate of NADPH supply for maintaining the GSH pool during hyperoxia // *Biochem. Pharmacol.*— 1990.— Vol. 39.— P. 729—736.
80. *Turrens J. F., Crapo J. D., Freeman B. A.* Protection against oxygen toxicity by intravenous injection of liposome-entrapped catalase and superoxide dismutase // *J. Clin. Invest.*— 1984.— Vol. 73.— P. 87—95.
81. *Weiss S. J., Young J., LoBuglio F.* et al. Role of hydrogen peroxide in neutrophil-mediated destruction of cultured endothelial cells // *Ibid.*— 1981.— Vol. 68.— P. 714—721.
82. *Weiss S. J.* Oxygen, ischemia, inflammation // *Acta Physiol. Scand.*— 1986.— Vol. 548.— P. 9—37.
83. *White C. W., Jackson J. H., Abuchovsky A.* et al. Polyethylene glycol-attached antioxidant enzymes decrease pulmonary oxygen toxicity in rats // *J. Appl. Physiol.*— 1989.— Vol. 66.— P. 584—590.
84. *Yoshikawa T., Murakami M., Kondo M.* Endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in vitamin E deficient rats // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*— 1984.— Vol. 74.— P. 173—178.

Поступила 05.05.92

спирометры

«МИНИТЕСТ»

портативные цифровые
предлагает оптом и в розницу
производственное предприятие «МИТК»

Приборы предназначены для определения полного объема форсированного выдоха, объема форсированного выдоха за первую секунду и жизненной емкости легких. Питание от сети или от батареи «КОРУНД».

Разработчик — ВНИИМП, изготовитель — МВП «МИТК». Прибор рекомендован МЗ РФ к серийному производству.

Стоимость на март — апрель 22 тыс. рублей

Тел. (095) 962-01-75, 962-62-64,
факс 962-10-02 НИИДАР, МИТК.

Юбилейные даты

ПУТОВ Н. В.
(К 70-летию со дня рождения)



В январе 1993 года исполнилось 70 лет со дня рождения и 46 лет врачебной, научно-педагогической и общественной деятельности видного ученого-пульмонолога и хирурга, члена-корреспондента РАМН, профессора НИКОЛАЯ ВАСИЛЬЕВИЧА ПУТОВА — директора НИИ пульмонологии Минздрава России (Санкт-Петербург), заведующего кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского медицинского института им. акад. И. П. Павлова.

После окончания в 1946 году Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге Н. В. Путов поступил в адъюнктуру при кафедре госпитальной хирургии ВМА. Будучи ближайшим учеником и сотрудником крупнейших отечественных военных хирургов академиков АМН СССР С. С. Гирголава и И. С. Колесникова, он на протяжении ряда лет разрабатывал актуальные вопросы раневой патологии. В 1950 году защитил кандидатскую диссертацию, затем участвовал в боевых действиях в Корее. В 1954 году защитил докторскую диссертацию на тему: «Применение антибиотиков при лечении огнестрельных ранений мягких тканей», в

которой обобщил опыт работы в Корее, дополнив его экспериментальными данными. С 1957 года Н. В. Путов — доцент, с 1960 года — заместитель начальника кафедры госпитальной хирургии Военно-медицинской академии. В 1961 году получил звание профессора, а в 1970 году назначен начальником кафедры общей хирургии ВМА.

На протяжении многих лет Н. В. Путов занимается исследованиями в области хирургической патологии легких и плевры, изучая показания к операциям, разрабатывая методику предоперационной подготовки больных, технику оперативных вмешательств, методы послеоперационного ведения больных и другие проблемы торакальной хирургии.

Эти исследования были обобщены в трехтомном «Руководстве по частной хирургии» (под редакцией А. В. Вишневого и В. С. Левина, 1962), в монографии «Хронические перикардиты и их хирургическое лечение» (совместно с И. С. Колесниковым и А. Т. Гребенниковой, 1964), в монографии «Экономные резекции легких при туберкулезе» (совместно с И. С. Колесниковым и С. Н. Соколовым, 1965), в «Руководстве по легочной хирургии» (под редакцией И. С. Колесникова, 1969 г.).

Возглавив в 1972 году Всесоюзный НИИ пульмонологии Минздрава СССР и одновременно кафедру госпитальной хирургии Санкт-Петербургского медицинского института им. И. П. Павлова, Н. В. Путов внес большой вклад в изучение и разработку проблемы хронических неспецифических заболеваний легких и вопросов организации пульмонологической помощи в стране.

Им была разработана (совместно с Г. Б. Федосеевым) классификация неспецифических заболеваний легких, организована работа Проблемной комиссии союзного значения «Пульмонология», способствовавшая координации научных исследований различных учреждений страны. Под его руководством проведены широкомасштабные исследования по эпидемиологии ХНЗЛ, активно разрабатывались вопросы хронического бронхита, диссеминированных процессов в легких, наследственных заболеваний органов дыхания и др. Выполнен ряд работ, посвященных вопросам преподавания курса госпитальной хирургии.

Итоги научной деятельности Н. В. Путова и возглавляемого им коллектива института были обобщены в руководстве «Основы пульмонологии» (1976), в «Руководстве по пульмонологии» (1978,

1984), в монографии «Кистозная гипоплазия легких» (1982), многочисленных монотематических сборниках работ.

Н. В. Путов — автор более 200 научных работ, является редактором 24 сборников научных трудов. Под его руководством выполнены 6 докторских и 24 кандидатские диссертации. В 1984 году он был избран членом-корреспондентом АМН СССР по специальности «Хирургия».

Н. В. Путов ведет большую общественно-научную работу, являясь членом Президиума правления Всероссийского общества хирургов, членом Правления Всероссийского общества пульмонологов, действительным членом Международного общества хирургов, Европейского респираторного общества торакальной медицины. Четыре раза он избирался председателем правления Хирургического общества им. Н. И. Пирогова в Санкт-Петербурге.

Н. В. Путов награжден двумя орденами Красной Звезды, орденом Великой Отечественной войны II степени, орденом Дружбы народов, орденом Государственного знамени III степени (КНДР), 17 медалями СССР и медалью ДРВ.

Видный ученый, широко эрудированный педагог, чуткий врач Н. В. Путов пользуется заслуженным авторитетом и уважением среди коллег, сотрудников и больных.

Сердечно поздравляем юбиляра и желаем ему здоровья, продолжения активной и плодотворной научной и практической деятельности.

*Всероссийское общество
пульмонологов, коллектив
сотрудников Научно-иссле-
довательского института
пульмонологии Минздрава
РФ в Санкт-Петербурге*

КИРИЛЛОВ М. М.

(К 60-летию со дня рождения)



В январе 1993 г. заведующему кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета и интернатуры лечебного факультета Саратовского медицинского института доктору медицинских наук профессору Михаилу Михайловичу Кириллову исполнилось 60 лет.

После окончания в 1956 г. Военно-медицинской Академии им. С. М. Кирова он до 1962 г. слу-

жил врачом парашютно-десантного полка в г. Рязани. В 1965 г. закончил клиническую ординатуру в академии на кафедре, руководимой Н. С. Молчановым, и был назначен на должность ординатора терапевтического отделения Ленинградского Окружного военного госпиталя. В этот период под руководством известных терапевтов ленинградской школы Н. С. Молчанова и Е. В. Гембицкого он выполнил и в 1967 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Нарушения водно-солевого обмена при сердечной и легочно-сердечной недостаточности».

С 1966 г. М. М. Кириллов — преподаватель кафедры военно-полевой терапии военно-медицинского факультета при Саратовском медицинском институте. В 1968 г. избран доцентом этой кафедры, в 1984 г. — профессором. В 1979 г. М. М. Кириллов успешно защищает докторскую диссертацию на тему «Патология внутренних органов при травме мирного времени». С 1983 г. — начальник кафедры военно-полевой и госпитальной терапии военно-медицинского факультета, а с 1992 г. — заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Саратовского медицинского института. Он принимал участие в оказании помощи раненым в Афганистане (1987 г.) и в Армении (1988—1989 гг.). В трудовом активе юбиляра 42 года службы в Советской Армии, 37 лет врачебной и 30 лет научно-педагогической деятельности. Последняя почти полностью связана с Саратовым.

Основные научные исследования проф. М. М. Кириллова относятся к трем направлениям: пульмонологии, учению о патологии внутренних орга-

нов при травме, ожогах и синдроме длительного раздавливания, медицине катастроф.

Среди вопросов пульмонологии изучались: нарушения водно-электролитного обмена при пневмониях и легочно-сердечной недостаточности, расстройства микроциркуляции при бронхиальной астме, пневмонии и гнойно-деструктивных заболеваниях легких, нефрологические аспекты диагностики и интенсивной терапии в пульмонологии, внелегочные эффекты применения теопэка, пороки развития легких. Широко известны его работы и работы его учеников в области психологической диагностики и реабилитации больных заболеваниями легких, комплексной системы обеспечения ремиссии при бронхиальной астме, организации пульмонологической помощи населению, патологии легких при травме.

М. М. Кириллову принадлежат капитальные исследования в области патологии внутренних органов при современной травме, продолжающие оригинальное направление отечественной военной терапии, у истоков которого стояли М. С. Вовси, Н. С. Молчанов, Л. М. Клячкин. Эти исследования базируются на обширных наблюдениях травмы и ожогов мирного времени, а также сделанных в период войны в Афганистане и после землетрясения в Армении. Известны его труды по истории развития учения о патологии внутренних органов при травме.

Собственные наблюдения, многолетний опыт в преподавании военной терапии позволили М. М. Кириллову разработать ряд существенных положений современной концепции медицины катастроф.

Проф. М. М. Кириллов является авторитетным пульмонологом страны. Он один из организаторов Учредительной конференции Всесоюзного общества пульмонологов (Саратов, 1988 г.), активный участник всех национальных Конгрессов по болезням органов дыхания, член Всесоюзной проблемной комиссии по пульмонологии (1986—1991 гг.), член правления Всероссийского общества пульмонологов, член редакционного совета журнала «Пульмонология».

Ему принадлежат 225 опубликованных работ, в том числе более 50 в центральной печати, 7 учебных пособий, 5 научных сборников. Его учениками подготовлены 3 докторские, 16 кандидатских диссертаций.

Проф. М. М. Кириллов руководит деятельностью Областного общества пульмонологов, созданного по его инициативе в 1988 г., областным пульмонотерапевтическим центром при 8-й гор. больнице Саратова, проблемной комиссией по пульмонологии Саратовского мединститута.

Михаил Михайлович Кириллов в своей лечебной деятельности отлично сочетает достоинства ленинградской и саратовской клинических школ, широко известен врачам и населению города и области. Он опытный педагог, отзывчивый, доброжелательный человек.

Свой юбилей проф. М. М. Кириллов встречает, продолжая активную творческую деятельность. Поздравляем глубокоуважаемого юбиляра, желаем ему крепкого здоровья и новых успехов в клинической и научно-педагогической деятельности.

Хроника. Информация

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ от 19 января 1993 года

ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Д. м. н. А. И. Синопальников, засл. врач РФ Е. С. Тихомиров, И. П. Смирнов, В. К. Дуганов. **Амиодароновое легкое (демонстрация случая).**

В докладе представлено наблюдение за пациентом 1914 г. р. с развитием у него токсического бронхиоло-альвеолита на фоне 5-месячного приема кордарона в суточной дозе 400 мг. Заболевание манифестировало достаточно остро высокой лихорадкой, прогрессирующей одышкой, непродуктивным кашлем, слабостью, похуданием, картиной ретикуло-нодулярной диссеминации. Дифференциально-диагностический поиск, включавший острую двустороннюю мелкоочаговую пневмонию, карциноматоз легких с развитием паранеопластического альвеолита, легионеллезный альвеолит, позволил в конечном счете утвердиться в диагнозе «амиодаронового лег-

кого». После отмены кордарона и назначения ингаляционных и пероральных глюкокортикоидов был отмечен регресс клинической симптоматики и обратное развитие легочной диссеминации.

2. Проф. В. Т. Ивашкин, д. м. н. А. И. Синопальников, В. К. Дуганов. **Первичные атипичные пневмонии: состояние вопроса диагностики.**

Доклад посвящен особенностям клинического течения и методам серологической диагностики первичных атипичных пневмоний микоплазменной, легионеллезной и хламидиозной этиологии. При этом, наряду с характеристикой острого легочного воспаления, в программе Chlamydia psittaci-инфекции представлено оригинальное наблюдение за случаем пневмонии, вызванной Chlamydia pneumoniae. На основании литературных сведений и собственного опыта авторы приходят к заключению, что достоверным диагнозом конкрет-

ного инфекционного заболевания (при вышеупомянутом перечне атипичных пневмоний) следует считать либо в случаях специфической сероконверсии (4-кратное и более нарастание титра соответствующих антител в парных сыворотках крови), либо при обнаружении соответствующего антигена в крови, моче, плевральном экссудате или жидкости бронхоальвеолярного лаважа и отсутствии значимой динамики титра антител.

ПРЕНИЯ

Вопросы проф. А. В. Демидовой. **Какие имеются доказательства, что амиодарон явился причиной развития данной клинической ситуации? Каков механизм развития альвеолита в этих случаях?**

Д. м. н. А. И. Синопальников. Четких маркеров нет. Единственным доказательством, на наш взгляд, является четкая положительная динамика клинической симптоматики и рентгенологической картины после отмены препарата и назначения кортикостероидов. По данным литературы, в биоптатах легкого находят особые «пенистые» клетки с повышенным накоплением фосфолипидов в связи с угнетением фосфолипазной активности.

В заключительном слове проф. Л. М. Клячкин подчеркнул, что побочные реакции лекарственных препаратов, развитие «лекарственной болезни» наблюдается чаще в тех случаях, когда назначение «виновного» препарата не вполне обосновано. В данном случае назначение и длительное применение кордарона является спорным. Следует помнить выражение Б. Е. Вотчала о том, что «больному необходимо давать те лекарства, которые нельзя не назначить».

Подчеркнув высокий научный уровень и практическую направленность доклада проф. В. Т. Ивашкина и соавт., проф. Л. М. Клячкин отметил, что в настоящее время, по-видимому, не правильно говорить об атипичных пневмониях, поскольку клиническая симптоматика в этих случаях вполне типична для данных возбудителей.

ОБЩЕСТВО РИНОЛОГОВ

17 сентября 1992 года в городе Курске состоялась Учредительная конференция Общества ринологов. Необходимость в создании такого общества объясняется многими причинами. Прежде всего — это высокая распространенность болезней носа и околоносовых пазух и сохраняющаяся тенденция к увеличению этого вида патологии. В настоящий момент в ЛОР-стационарах и ЛОР-кабинетах более 50% больных лечатся по поводу болезней носа и околоносовых пазух. Многие больные не обращаются за помощью, смирившись с вазомоторным ринитом до тех пор, пока у них не возникнут бронхит или бронхиальная астма, когда уже помочь больному становится труднее. Другая категория больных — постоянные посетители ЛОР-отделений, где им проводятся десятки операций по поводу полипозных форм различных синуситов с кратковременным успехом. Существует много проблем организационного, научного и клинического характера, которые требуют рассмотрения и решения вопросов по оказанию эффективной медицинской помощи этим больным.

Объединению оториноларингологов, имеющих интерес в ринологии, в общество ринологов в России и за рубежом способствовало изменение взгляда на слизистую оболочку дыхательных путей. В настоящий момент ее оценивают не как покров, отделяющий внутренние структуры организма от внешней среды, а как активный орган защиты организма, где формируются различные, в том числе и иммунные, ответы на действие факторов внешней среды. Загрязненность воздуха городов, да и сельской местности в связи с применением химических веществ в сельском хозяйстве резко увеличила нагрузку на слизистую оболочку дыхательных путей, за чем следует увеличение числа респираторных заболеваний. Изучение процессов, происходящих в слизистой оболочке в связи с воздействием на нее факторов внешней среды, — это одна из научных задач общества ринологов.

- Немаловажна и тактика хирургического лечения болезней носа и пазух. До настоящего времени в ЛОР-хирургии распространены так называемые радикальные операции, в результате которых полностью удаляется слизистая оболочка, носовые раковины, что грубо нарушает функцию верхних дыхательных путей. Международное и Европейское общество ринологов широко и обоснованно используют щадящие функциональные операции с использованием различных технических средств, в том числе и эндоскопов. Общество ринологов России ставит перед собой задачу в распространении этих методов у нас в стране. Первым шагом в этом направлении был Международный симпозиум, проведенный 17—20 декабря 1992 года в Москве с участием ведущих ринологов Австрии и фирмы «Карл Шторц». Функциональные эндоскопические методы ринохирургии особенно показаны больным с легочной патологией, так как угроза обострения легочного процесса в этом случае сводится до минимума.

Важным для ринологов является вопрос медикаментозной терапии. Практически мы не имеем медикаментозных средств для местного лечения болезней носа и околоносовых пазух.

Оториноларинголог в своей работе до настоящего времени пользуется настольной лампой и лобным рефлектором, в то время как имеются прекрасные осветительные приборы на волоконной осветительной системе и специальные рабочие места для оториноларинголога. Наша медицинская промышленность не выпускает в достаточном количестве самых распространенных и необходимых ЛОР-инструментов. Хорошие и необходимые установки и инструменты выпускаются за рубежом, но из-за отсутствия средств у нас в стране они редки. Нужны собственные разработки и производство. Эти вопросы уже выходят за пределы науки ринологии, но их можно решать только проявляя инициативу со стороны ринологов.

Создав общество ринологов, его члены не ставят своей задачей разъединить общество оториноларингологов. Ринологи будут поддерживать общие начинания в структуре Российского общества оториноларингологов, взяв на себя труд по организации секций, симпозиумов, конференций по ринологии и решению ринологических проблем. В Уставе общества ринологов записано, что членом общества ринологов может быть любой человек, имеющий интерес в области ринологии, например, бизнесмен может быть ассоциированным членом общества, если он хочет помочь обществу ринологов в производстве инструментов.

Общество ринологов работает в тесном контакте с Европейским обществом ринологов. Мы будем продолжать сотрудничество с обществом пульмонологов, так как считаем, что перед нами стоят во многом общие задачи. Эффективному сотрудничеству будет способствовать создание материальной базы для научных исследований в области ринологии.

Юридический адрес общества: 121356, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15, ЛОР-отделение: тел: 414-04-64; 414-08-23.

Председатель общества доктор медицинских наук Пискунов Геннадий Захарович. Ученый секретарь доктор медицинских наук Леонтьева Татьяна Николаевна.

ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ УСОВЕРШЕСТВОВАНИЕ ВРАЧЕЙ ПО ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Вы можете пройти:

на курсе «Пульмонология» ФУВ при клинике академика А. Г. Чучалина (Российский государственный медицинский университет).

Продолжительность обучения — 1,5 месяца.

Для лиц, направленных государственными учреждениями практического здравоохранения России, обучение бесплатное.

Сроки проведения циклов: 11.01.93—20.02.93

24.02.93—06.04.93

12.04.93—22.05.93

2.09.93—13.10.93
25.10.93—4.12.93

Заявки на имя ректора Российского государственного медицинского университета член-корр. РАМН профессора В. Н. Ярыгина принимаются по адресу: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., 32/61, курс «Пульмонология», доценту Ю. К. Новикову. Тел. 465-48-56, 465-83-93

В Легочном колледже Легочного фонда (президент — академик РАМН профессор А. Г. Чучалин) по циклам:

Лучевые методы диагностики	5 дней
Бронхология для терапевтов	45 дней
Бронхология для бронхологов	10 дней
Иммунология в пульмонологии	5 дней
Функциональные методы	20 дней
Микробиологические методы	5 дней
Психологические методы	5 дней

Антибактериальная терапия	5 дней
Патогенетическая терапия	5 дней
Экстракорпоральные методы	10 дней
Интенсивная терапия	10 дней
Морфологические методы	5 дней
Рефлексотерапия в пульмонологии	20 дней
Физиотерапия в пульмонологии	10 дней

Пульмонология — по индивидуальным заявкам тем и продолжительности.
По окончании цикла выдается сертификат. Вопрос о проживании решается индивидуально.

Адрес: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., 32/61, Ю. К. Новикову. Тел. 465-48-56; 465-83-93

Начало циклов 1-го и 15-го числа каждого месяца. Обучение индивидуально у ведущих специалистов московских клиник.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ПУЛЬМОНОЛОГИЯ» в 1992 г.

Передовые статьи

- Бармина Г. В. см. Копьева Т. Н.
Каганов С. Ю. Современные проблемы пульмонологии детского возраста. 2, 6
Колосов В. П. см. Луценко М. Т.
Копьева Т. Н., Бармина Г. В., Свищев А. В. Морфология мукоцилиарной транспортной системы при первичном хроническом необструктивном бронхите. 4, 6
Луценко М. Т., Целуйко С. С., Манаков Л. Г., Колосов В. П., Перельман Ю. М. Механизмы влияния атмосферных загрязнений на течение заболеваний легких («ангарская» бронхиальная астма). 1, 6
Манаков Л. Г. см. Луценко М. Т.
Перельман Ю. М. см. Луценко М. Т.
Свищев А. В. см. Копьева Т. Н.
Целуйко С. С. см. Луценко М. Т.
Чучалин А. Г. Актуальные вопросы пульмонологии (по материалам 2-го ежегодного конгресса Европейского общества респираторной медицины). 3, 6
Шмелев Е. И. Проблема легочных гранулематозов в современной пульмонологии. 1, 10

Оригинальные исследования

- Абакаров М. Г. см. Белоусов Ю. Б.
Адамова И. В. см. Горбенко П. П.
Аксенова Т. Н. см. Борисенко А. П.
Александров О. В., Лурье Б. Л., Гноевых В. В., Григорьев С. П., Коркина Л. Г., Манакова Е. Ю., Мадаев В. В., Ибрагимова Г. А. Влияние длительной кислородотерапии на хемилюминесценцию и антирадикальную активность у больных хроническим обструктивным бронхитом. 3, 13
Алиев К. А. см. Шафировский Б. Б.
Амосов В. И. см. Жданов В. Ф.
Андросов В. В. см. Бейлина В. Б.
Антонов А. С. см. Нюпенко Е. В.
Базилевский А. В., Рожков А. Н., Фаустова М. Е. Реологический контроль муколитической терапии у больных неспецифическими заболеваниями легких. 4, 17
Бейлина В. Б., Шевелев В. И., Андросов В. В., Вешкина А. И. Роль супрессии фагоцитирующих лейкоцитов респираторного тракта в патогенезе хронического бронхита. 1, 49
Белова Г. В. см. Дидковский Н. А.
Белоусов Ю. Б., Абакаров М. Г., Холодов Л. Е., Бородин Ю. Ю., Татариков П. А. Фармакокинетика модификаций теопэка у больных бронхиальной астмой. 3, 49
Блонская Г. Ю. см. Каминская Г. О.

- Бойко Н. Г. см. Редциц И. В.
Борисенко А. П., Аксенова Т. Н., Лазарева Н. М., Филько В. Н., Кустова Н. В. Влияние обострения хронических неспецифических заболеваний легких на особенности течения ишемической болезни сердца. 2, 19
Борисова З. А. см. Редциц И. В.
Бородин Ю. Ю. см. Белоусов Ю. Б.
Булавин В. В., Клячкин Л. М., Щегольков А. М., Воронин Ю. В., Шурник С. Л. Методика оценки функциональных возможностей больных хроническим бронхитом в процессе реабилитации. 3, 20
Булгаков С. А. см. Чучалин А. Г.
Валентик М. Ф. см. Дюбанова Г. А.
Вешкина А. И. см. Бейлина В. Б.
Вишнякова Л. А. см. Картавова В. А.
Воробьев Л. П., Маев И. В., Мерзликин Л. А. Легочный кровоток при болезнях органов пищеварения. 3, 35
Воробьева М. Н., Трубников Г. В. Циркадианные изменения микрореологических свойств крови у больных хроническим бронхитом. 4, 60
Воронин Ю. В. см. Булавин В. В.
Вяльцев Н. В. см. Франк Г. А.
Гавалов С. М., Соболева М. К., Дерягина Л. П., Сасин А. В. Анемия у реконвалесцентов тяжелой пневмонии: нецелесообразность использования ферропрепаратов. 1, 43
Гавриленко Л. Н. см. Кукес В. Г.
Гедымин Л. Е. см. Ерохин В. В.
Гиниатуллин Р. У., Коваленко В. Л., Милованов А. П. Патогенетические аспекты вирусных пневмоний у детей грудного возраста (иммуноморфологическое исследование). 4, 47
Гноевых В. В. см. Александров О. В.
Гольденберг Ю. М. см. Редциц И. В.
Гомолко Н. Н. см. Макаревич А. Э.
Горбенко П. П., Адамова И. В., Зильбер Н. А. Реакция дыхательных путей на ингаляции ультразвуковых аэрозолей дистиллированной воды и изотонического раствора хлорида натрия у больных бронхиальной астмой. 1, 46
Григорьев С. П. см. Александров О. В.
Гришин А. В. см. Нюпенко Е. В.
Грובה О. М., Копьева Т. Н., Дыханов И. И., Гудовский Л. М., Русаков М. А. Нейтрофилы очага хронического воспаления в легких: двигательная, фагоцитарная активность и уровень обмена окислительно-восстановительных ферментов. 4, 21
Гудовский Л. М. см. Грובה О. М.

- Гущин И. С. см. Курбачева О. М.
- Даниляк И. Г. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца. 2, 22
- Дворецкий Л. И. см. Дидковский Н. А.
- Денисова Т. В. см. Жилин Ю. Н.
- Дерягина Л. П. см. Гавалов С. М.
- Дидковский Н. А., Дворецкий Л. И., Копьева Т. Н., Зайцева Т. И., Белова Г. В. Особенности исследования мукоцилиарного транспорта у больных с хронической бронхолегочной патологией (модификация радионуклидного метода). 4, 14
- Драганюк А. К. см. Шмелев Е. И.
- Дыханов И. И. см. Грובה О. М.
- Дюбанова Г. А., Сидорова Л. Д., Мовчан Е. А., Валентик М. Ф., Кудрявцева М. Б. Бронхоальвеолярный лаваж в диагностике поражения легких при системной склеродермии. 4, 24
- Дюкарева Л. В. см. Чучалин А. Г.
- Евсюкова Е. В. см. Федосеев Г. Б.
- Евгеев К. П. см. Хадарцев А. А.
- Ерохин В. В., Лепеха Л. Н., Гедымин Л. Е., Николаева Г. М. Особенности макрофагальной реакции при некоторых гранулематозных заболеваниях легких. 4, 39
- Ефимова Л. Н. см. Каминская Г. О.
- Жданов В. Ф., Амосов В. И., Кузубова Н. А., Осипов А. М. Влияние трентала на микроциркуляцию легких и центральную гемодинамику у больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией. 3, 44
- Жилин Ю. Н., Колесников В. И., Лихачева Р. Я., Денисова Т. В., Зеленкова Л. К., Пешкова О. А. Амбулаторная респираторная терапия больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких с дыхательной недостаточностью. 3, 29
- Журавлева Н. Е., Порядин Г. В., Солмаси Ж. М. Диагностическое значение определения поверхностных антигенов лимфоцитов у больных atopической бронхиальной астмой (опыт использования моноклональных антител серии ЛТ). 2, 57
- Зайцева Т. И. см. Дидковский Н. А.
- Зайцева Т. М. см. Чучалин А. Г.
- Зеленкова Л. К. см. Жилин Ю. Н.
- Зиземская Е. В. см. Провоторов В. М.
- Зильбер Н. А. см. Горбенко П. П.
- Зыкова И. Е. см. Макарова О. В.
- Ибрагимова Г. А. см. Александров О. В.
- Ильин Г. П. см. Романова Л. К.
- Ильченко В. И. см. Редчиц И. В.
- Кабаева Н. В. см. Нюпенко Е. В.
- Камалетдинов И. М. см. Шестерина М. В.
- Каминская Г. О., Блонская Г. Ю., Омаров Т. О., Ефимова Л. Н., Ловачева О. В. Участие антиоксидантной системы легочной ткани в формировании клинических особенностей течения туберкулеза легких. 1, 39
- Картавова В. А., Вишнякова Л. А., Кобрин Л. И., Медвенский Б. В. Рентгенологические особенности острых нагноительных процессов легких в зависимости от этиологического фактора. 2, 29
- Кеменова В. А. см. Чучалин А. Г.
- Кисель С. С. см. Макаревич А. Э.
- Клячкин Л. М. см. Булавин В. В.
- Кобрин Л. И. см. Картавова В. А.
- Коваленко В. Л. см. Гиниатуллин Р. У.
- Колесников В. И. см. Жилин Ю. Н.
- Копьева Т. Н. см. Грובה О. М.
- Копьева Т. Н. см. Дидковский Н. А.
- Коркина Л. Г. см. Александров О. В.
- Кудрявцева М. Б. см. Дюбанова Г. А.
- Кузнецов С. И. см. Провоторов В. М.
- Кузубова Н. А. см. Жданов В. Ф.
- Кукес В. Г., Цой А. Н., Гавриленко Л. Н., Садовникова С. Ф. Оценка эффективности и безопасности дозированных аэрозолей дитэка, беротека и бихромата. 3, 63
- Курбачева О. М., Порошина Ю. А., Гущин И. С., Лесков В. П., Читаева В. Г., Прозоровский Н. С. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия с преднизолоном и цианокобаламином atopической глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмы. 2, 52
- Кустова Н. В. см. Борисенко А. П.
- Лазарева Н. М. см. Борисенко А. П.
- Левашев Ю. Н. см. Шафировский Б. Б.
- Лепеха Л. Н. см. Ерохин В. В.
- Лесков В. П. см. Курбачева О. М.
- Лехтонен Лассе Ингаляции аэрозоля препарата бекломет (дипропионат беклометазона) в терапии бронхиальной астмы. 2, 12
- Лимаренко Е. А. см. Масуев К. А.
- Литвинова Л. В. см. Франк Г. А.
- Лихачева Р. Я. см. Жилин Ю. Н.
- Ловачева О. В. см. Каминская Г. О.
- Лурье Б. Л. см. Александров О. В.
- Мадаев В. В. см. Александров О. В.
- Маев И. В. см. Воробьев Л. П.
- Макаревич А. Э. Реакции системы гемостаза в ходе прогрессирования хронического бронхита. 1, 34
- Макаревич А. Э., Гомолко Н. Н., Кисель С. С., Фокина А. Н. Роль нарушений гормонального гомеостаза в прогрессировании хронического бронхита. 4, 64
- Макарова О. В., Михайлова Л. П., Сладкопеевцев А. С., Зыкова И. Е., Турусина Т. А. Влияние нормобарической гипоксии на клеточный состав бронхоальвеолярного смыва и фагоцитарную способность нейтрофилов и макрофагов легких крыс Wistar. 4, 35
- Манакова Е. Ю. см. Александров О. В.
- Масуев К. А., Сиротин Е. А., Лимаренко Е. А., Чучалин А. Г. Коррекция синдрома гиперреактивности бронхов с помощью препарата липин. 3, 68
- Медвенский Б. В. см. Картавова В. А.
- Мерзликин Л. А. см. Воробьев Л. П.
- Мидани С. М. см. Чучалин А. Г.
- Милованов А. П. см. Гиниатуллин Р. У.
- Михайлова Л. П. см. Макарова О. В.
- Младковская Т. Б. см. Романова Л. К.
- Мовчан Е. А. см. Дюбанова Г. А.
- Москалева Е. Ю. см. Романова Л. К.
- Нефедов А. В. см. Шафировский Б. Б.
- Николаева Г. М. см. Ерохин В. В.
- Никоноров Б. А. см. Хадарцев А. А.
- Нюпенко Е. В., Панченко М. П., Романов Ю. А., Гришин А. В., Кабаева Н. В., Антонов А. С., Ткачук В. А. АТФ-деградирующая активность мембран легочной ткани: исследование особенностей гидролиза, клеточной специфичности и локализации. 4, 53
- Овчаренко С. И. см. Романова Л. К.
- Омаров Т. О. см. Каминская Г. О.
- Осипов А. М. см. Жданов В. Ф.
- Панченко М. П. см. Нюпенко Е. В.
- Петрищев Н. Н. см. Федосеев Г. Б.
- Пешкова О. А. см. Жилин Ю. Н.
- Покровская М. С. см. Романова Л. К.
- Порошина Ю. А. см. Курбачева О. М.
- Порядин Г. В. см. Журавлева Н. Е.
- Прицепов Ю. Л. см. Провоторов В. М.
- Провоторов В. М., Чесноков П. Е., Прицепов Ю. Л., Семенкова Г. Г., Кузнецов С. И., Зиземская Е. В. Клиническая оценка эффективности кашля у больных неспецифическими заболеваниями легких на основе туссографии и времени экспекторации. 2, 49
- Прозоровский Н. С. см. Курбачева О. М.
- Редчиц И. В., Борисова З. А., Гольденберг Ю. М., Треумова С. И., Бойко Н. Г., Селихова Л. Г., Ильченко В. И. Антиоксидантная обеспеченность и состояние перекисного окисления липидов у больных хроническим бронхитом. 1, 32
- Рожков А. Н. см. Базилевский А. В.
- Романов Ю. А. см. Нюпенко Е. В.
- Романова Л. К., Москалева Е. Ю., Овчаренко С. И., Младковская Т. Б., Ильин Г. П. Иммунорегуляторные и цитотоксические свойства бронхоальвеолярного смыва при обострении бронхиальной астмы. 4, 30
- Романова Л. К., Овчаренко С. И., Младковская Т. Б.,

- Покровская М. С., Филиппов В. В. Особенности клеточных реакций в легких во время обострения бронхиальной астмы. 1, 20
- Русаков М. А. см. Грובהва О. М.
 Садовников С. Ф. см. Кукес В. Г.
 Сасин А. В. см. Гавалов С. М.
 Селихова Л. Г. см. Редчиц И. В.
 Семенова Г. Г. см. Провоторов В. М.
 Сидорова Л. Д. см. Дюбанова Г. А.
 Сиротин Е. А. см. Масуев К. А.
 Скачилова С. Я. см. Чучалин А. Г.
 Сладкопевцев А. С. см. Макарова О. В.
 Соболева М. К. см. Гавалов С. М.
 Соколов А. С. см. Чучалин А. Г.
 Солмаси Ж. М. см. Журавлева Н. Е.
 Татарин П. А. см. Белоусов Ю. Б.
 Ткачук В. А. см. Нюпенко Е. В.
 Треумова С. И. см. Редчиц И. В.
 Трофимов В. И. Влияние нарушений глюкокортикоидного гомеостаза на чувствительность и реактивность бронхов на различных этапах развития бронхиальной астмы. 1, 47
- Трубников Г. В. см. Воробьева М. Н.
 Турусина Т. А. см. Макарова О. В.
 Фаустова М. Е. см. Базилевский А. В.
 Федоров С. Ю. см. Хадарцев А. А.
 Федосеев Г. Б., Петрицев Н. Н., Евсюкова Е. В. Роль тромбоцитов в патогенезе аспириновой астмы. 3, 23
- Филиппов В. В. см. Романова Л. К.
 Филько В. Н. см. Борисенко А. П.
 Фокина А. Н. см. Макаревич А. Э.
 Франк Г. А., Литвинова Л. В. Иммуноморфологическая характеристика базальных мембран рака легкого. 2, 34
- Франк Г. А., Литвинова Л. В., Вяльцев Н. В. Характеристика экспрессии 8 и 17 типов кератина в различных гистологических формах рака легкого. 1, 27
- Хадарцев А. А. Микроспирометр СП-01. 2, 33
- Хадарцев А. А., Никоноров Б. А., Евтеев К. П., Федоров С. Ю., Шкарин В. В. Новый принцип тренировки дыхательной мускулатуры. 3, 16
- Хайтун А. А. см. Шестерина М. В.
 Холодов Л. Е. см. Белоусов Ю. Б.
 Хоменко И. С. см. Шмелев Е. И.
- Хрусталева Е. А. см. Шафировский Б. Б.
 Цой А. Н. см. Кукес В. Г.
 Чеглакова Т. А. см. Чучалин А. Г.
 Чесноков П. Е. см. Провоторов В. М.
 Читаева В. Г. см. Курбачева О. М.
 Чучалин А. Г., Дюкарева Л. В., Булгаков С. А., Соколов А. С., Скачилова С. Я., Зайцева Т. М. Бронхолитическая активность и фармакокинетика нового пролонгированного β_2 -агониста (Х) у больных бронхиальной астмой. 3, 59
- Чучалин А. Г., Кеменова В. А., Булгаков С. А., Мидани С. М. Новый отечественный комбинированный бронходилататор комбинек в лечении больных бронхиальной астмой. 3, 54
- Чучалин А. Г., Чеглакова Т. А., Шмушкович Б. И. Бета-адренергическая, глюкокортикоидная рецепция и функция надпочечников как механизмы стресса и адаптивной реакции у больных бронхиальной астмой. 1, 13
- Чучалин А. Г. см. Масуев К. А.
 Шафировский Б. Б., Нефедов А. В., Алиев К. А., Хрусталева Е. А., Левашев Ю. Н. Восстановление проходимости трахеи и главных бронхов с помощью бифуркационного стента. 2, 60
- Шевелев В. И. см. Бейлина В. Б.
 Шестерина М. В., Хайтун А. А., Камалетдинов И. М. Эффект фототерапии углекислотным лазером у больных фтизиопульмонологического профиля по данным цитоморфологического состава бронхоальвеолярной лаважной жидкости. 2, 24
- Шкарин В. В., см. Хадарцев А. А.
 Шмелев Е. И., Хоменко И. С., Драганюк А. К. Эффективность плазмафереза в лечении больных распространенными формами туберкулеза легких. 3, 9
- Шмушкович Б. И. см. Чучалин А. Г.
 Шуршик С. Л. см. Булавин В. В.
 Щегольков А. М. см. Булавин В. В.

Лекции

- Воеводин А. Ф. ВИЧ-инфекция и пневмоцистная пневмония. 1, 52
- Гуцин И. С., Фассахов Р. С. Поздняя реакция бронхов в патогенезе бронхиальной астмы. 3, 72
- Дворецкий Л. И. Гематологические синдромы в пульмонологии. 4, 68
- Земсков А. М., Земсков В. М., Караулов А. В., Никитин А. В. Принципы дифференцированного назначения иммунокорректоров при неспецифических воспалительных заболеваниях легких. 2, 75
- Земсков В. М. см. Земсков А. М.
 Караулов А. В. см. Земсков А. М.
 Нестеровский Я. И. Состояние и перспективы интеграции фтизиатрии и пульмонологии. 1, 69
- Никитин А. В. см. Земсков А. М.
 Самохин П. А. Клинико-морфологические особенности цитомегаловирусной инфекции у детей и роль ее в патологии органов дыхания. 1, 58
- Фассахов Р. С. см. Гуцин И. С.
 Фон Гунниус Петер Синдром ночного апноэ. 1, 65
- Швагер Отто Инфекция респираторного тракта у пожилых людей. 2, 71

Заметки из практики

- Абрамова Н. Ю. см. Белевский А. С.
 Абросимов А. В. см. Ивашкин В. Т.
 Алексеев В. Г. см. Ивашкин В. Т.
 Артюх Д. Ю. см. Левашев Ю. Н.
 Белевский А. С., Булкина Л. С., Абрамова Н. Ю. Легочный альвеолярный микролитиаз. 2, 66
- Белов А. М., Мамян В. З., Костяев Ю. П., Чучалин А. Г. Клинический случай синдрома апноэ во время ночного сна, подтвержденный при полисомнографии. 1, 72
- Белова Г. В., Копьева Т. Н., Дворецкий Л. И., Дидковский Н. А. Случай семейной первичной цилиарной дискинезии без обратного расположения внутренних органов. 3, 89
- Бобков А. Г. см. Левашев Ю. Н.
 Болотов П. А., Сиваков А. Е., Васильев В. Ю., Евгуценко Г. В. Поражение легких при болезни Нимана—Пика. 1, 80
- Булкина Л. С. см. Белевский А. С.
 Васильев В. Ю. см. Болотов П. А.
 Васильчук И. В. см. Левашев Ю. Н.
 Вишнякова Л. А. см. Левашев Ю. Н.
 Воронина Л. М. см. Михалева Л. М.
 Выриков К. А. см. Левашев Ю. Н.
- Даниляк И. Г., Ростиславина О. А., Ромашова Н. И., Хуцишвили М. Б., Пальман А. Д. Случай рецидивирующей тромбоэмболии легочной артерии, осложнившейся экссудативным перикардитом. 2, 63
- Гембицкая Т. Е. см. Левашев Ю. Н.
 Гейне Д. В. см. Мухарлямов Ф. Ю.
 Гуков Б. А. см. Шелкунов В. С.
 Дворецкий Л. И. см. Белова Г. В.
 Дидковский Н. А. см. Белова Г. В.
 Довнар Т. Е. см. Левашев Ю. Н.
 Дундуков Н. Н. см. Левашев Ю. Н.
 Евгуценко Г. В. см. Болотов П. А.
 Ивашкин В. Т., Алексеев В. Г., Козловский И. А., Синопальников А. И., Абросимов А. В., Молодчина А. И. Поражение бронхолегочной системы при отравлениях бензином. 4, 76
- Картавова В. А. см. Левашев Ю. Н.
 Козловский И. А. см. Ивашкин В. Т.
 Копылев И. Д. см. Мухарлямов Ф. Ю.

- Копьева Т. Н. см. Белова Г. В.
 Костяев Ю. П. см. Белов А. М.
 Кузнецов И. М. см. Левашев Ю. Н.
- Левашев Ю. Н., Черный С. М., Аргюх Д. Ю., Выриков К. А.,
 Картавова В. А., Дундуков Н. Н. Злокачественная
 мезотелиома перикарда. 3, 92
- Левашев Ю. Н., Яблонский П. К., Черный С. М., Ор-
 лов С. В., Шафировский Б. Б., Мосин И. В., Нефедов А. В.,
 Молодцова В. П., Кузнецов И. М., Довнар Т. Е.,
 Вишнякова Л. А., Картавова В. А., Васильчук И. В.,
 Бобков А. Г., Гембицкая Т. Е., Мякишев И. П., Пер-
 лей В. Е., Дундуков Н. Н., Степаненко Т. А. Два
 случая односторонней трансплантации легкого при первич-
 ной эмфиземе в терминальной стадии. 3, 82
- Мамян В. З. см. Белов А. М.
 Михалева Л. М., Воронина Л. М. Аспергиллезно-стафи-
 лококковая пневмония у больного хроническим лимфо-
 лейкозом. 4, 00
- Младковская Т. Б. см. Овчаренко С. И.
 Молодцова В. П. см. Левашев Ю. Н.
 Молодцова В. П. см. Шелкунов В. С.
 Молодчина А. И. см. Ивашкин В. Т.
 Мосин И. В. см. Левашев Ю. Н.
 Мухарьямов Ф. Ю., Копылев И. Д., Гейне Д. В., Черня-
 ев А. Л. Лейомиоматоз легких. Клинико-морфологиче-
 ское наблюдение. 4, 73
- Мякишев И. П. см. Левашев Ю. Н.
 Нефедов А. В. см. Левашев Ю. Н.
 Овчаренко С. И., Романова Л. К., Петухова Н. В., Младков-
 ская Т. Б., Тузикова Ю. Б., Филиппов В. В. Труд-
 ности диагностики идиопатического гемосидероза в соче-
 тании с туберкулезом легких. 1, 76
- Орлов С. В. см. Левашев Ю. Н.

Редактор И. В. Яшина
 Технический редактор Т. Н. Василейская

Художественный редактор П. П. Ефремов
 Ю. И. Седулин
 Корректор И. В. Яшина

Сдано в набор 15.03.93. Подписано в печать 25.05.93. Формат 84×108¹/₁₆. Печать офсет. Усл. печ. л. 10,08.
 Усл. кр.-отт. 16,80. Уч. изд. л. 12,49. Тираж 2000. Заказ 474.

Всероссийское научное общество пульмонологов
 Ордена Трудового Красного Знамени
 Чеховский полиграфический комбинат
 Министерство печати и информации Российской Федерации
 142300, г. Чехов Московской области

Фирма Берингер Ингельхайм занимает заметное место среди фармацевтических фирм, занимающихся исследовательской деятельностью и работающих в международном масштабе. Нашими важнейшими задачами являются научные разработки, производство и маркетинг продуктов, а также предоставление услуг по поддержанию, восстановлению здоровья и ухода за ним. Постоянные высокие капиталовложения во все производственные секторы и, прежде всего, интенсивная исследовательская работа, ориентированная на будущее, гарантируют фирме Берингер Ингельхайм международный успех.

Мы обладаем более чем 50- летним опытом в производстве медикаментов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Результатом нашей работы являются препараты, уже хорошо известные в России.

Бронхолитические и антиаллергические препараты

Алюпент/Alupent	дозир. аэрозоль
Атровент/Atrovent	дозир. аэрозоль капс. д. ингаляций
Беротек/Berotec	дозир. аэрозоль капс. д. ингаляций
Беродуал/Berodual	дозир. аэрозоль ингаляц. раствор
Дитек/Ditec	дозир. аэрозоль
Спиропент/Spiropent	таблетки сироп

Отхаркивающие препараты

Бизолвон/Bisolvon	таблетки раствор р-р д. инъекций
Лазолван/Lasolvan	таблетки сироп р-р д. инъекций р-р д. ингаляций

Уже более 30 лет фирма Берингер Ингельхайм работает в рамках фармацевтического рынка бывшего Советского Союза. За это время было развито хорошее и исполненное доверия сотрудничество с различными организациями в области здравоохранения.

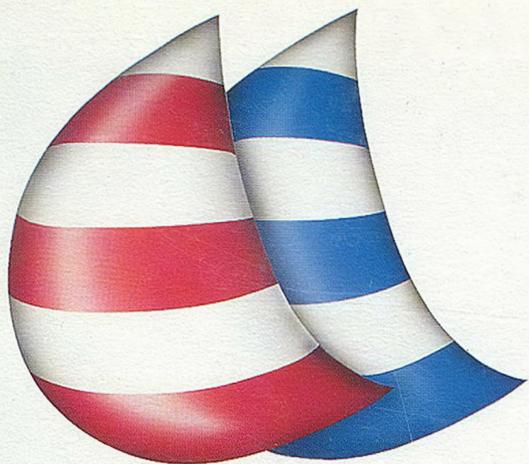
Для углубления и расширения этого сотрудничества в 1992 г. было открыто представительство фирмы Берингер Ингельхайм в Москве.

**Boehringer
Ingelheim**



Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве
3 Хорошевский проезд, 3

Телефон: 941 11 16, 941 29 93
Телефакс: 941 11 00
Телекс: 413828 бимоссу



Беродуал®

ФЕНОТЕРОЛ + ИПРАТРОПИУМ

Беродуал

функциональный синергизм бета- симпатомиметиков и холинолитиков

- немедленный, интенсивный и длительный спазмолитический эффект
- локальное действие без системных побочных эффектов
- отсутствие опасности передозировки ввиду небольшой дозы симпатомиметика
- возможность использования как при купировании приступов, так и при длительной терапии, благодаря двойному принципу действия
- улучшение показателей функции внешнего дыхания при длительном лечении

Беродуал

функциональный синергизм бета- симпатомиметиков и холинолитиков для лечения:

- всех форм бронхиальной астмы
- хронического обструктивного бронхита
- эмфизематозного бронхита
- бронхолегочных заболеваний с бронхоспастическим компонентом

Дозировка

Взрослые и дети школьного возраста:

Профилактика, периодическое лечение и длительное лечение: несколько раз в день вдыхать по 1 - 2 дозы аэрозоля, средняя суточная доза 3 раза по 1 - 2 дозе аэрозоля.

При приступе удушья 2 дозы аэрозоля, в случае необходимости через 5 минут еще 2 дозы аэрозоля.

Следующую ингаляцию нужно проводить не раньше, чем через 2 часа.

Форма выпуска

Дозированный аэрозоль по 15 мл с мундштуком (300 доз аэрозоля)

**Boehringer
Ingelheim**



Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве
3 Хорошевский проезд, 3

Телефон: 941 11 16, 941 29 93
Телефакс: 941 11 00
Телекс: 413828 бимоссу