

Влияние регулятора энергетического обмена на клиническое течение и биомаркеры воспаления при лечении обострений тяжелой хронической обструктивной болезни легких

Санжаровская М.С.¹, Варвянская Н.В.¹, Ямкина Н.С.¹, Печёркина И.Н.⁴, Смотровая А.А.¹, Антипов С.И.³, Рослякова Е.П.⁴, Акбашева О.Е.¹, Санжаровская О.П.⁵, Хазанов В.А.², Черногорюк Г.Э.¹

Energy metabolism regulators effect on clinical course and inflammatory markers in patients with exacerbation of severe copd

Sanzharovskaya M.S., Varvyanskaya N.V., Yamkina N.S., Pechyorkina I.N., Smotrova A.A., Antipov S.I., Roslyakova Ye.P., Akbasheva O.Ye., Sanzharovskaya O.P., Khazanov V.A., Chernogoryuk G.E.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

³ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

⁴ Томский военно-медицинский институт, г. Томск

⁵ Городская больница № 5, г. Улан-Удэ

© Санжаровская М.С., Варвянская Н.В., Ямкина Н.С. и др.

В проспективном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании изучались эффекты препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), потребовавшим госпитализации. Пациенты с обострением тяжелой ХОБЛ были разделены на две группы: принимавшие «Янтарь-антитокс» (33 человека) и принимавшие плацебо (45 человек) в течение 14 дней в дополнение к стандартным мероприятиям: небулайзерная терапия бронходилататорами, антибактериальная, оксигенотерапия. Регистрировали показатели спирометрии и выраженность симптомов в баллах, проводили тест с 6-минутной ходьбой. Маркеры воспаления измеряли в индуцированной мокроте и в крови. Значимое увеличение показателей жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких, дистанции, пройденной за 6 мин было обнаружено только у пациентов основной группы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, регуляторы энергетического обмена.

We assessed in a prospective, randomised, placebo-controlled trial the effects of «Yantar-antitox» in patients with exacerbations of COPD requiring hospital admission. We recruited patients with exacerbations of severe COPD who were randomly assigned oral «Yantar-antitox» (n=33) or identical placebo (n=45) for 14 days, in addition to standard treatment with nebulised bronchodilators, antibiotics, and oxygen. We did spirometry and recorded symptom scores in inpatients. The 6-min walking distance (6MWD) was also determined. Inflammatory markers were measured in induced sputum and serum. Significant increase in the percentage predicted lung vital capacity, maximal expiratory flow volume, 6MWD were found between the patient in the «Yantar-antitox» — treated group.

Key words: chronic obstructive pulmonare disease, energy metabolism regulators.

УДК 616.24-002-036.12:612.015.3

Введение

Хроническому воспалению принадлежит особая роль в развитии хронической обструк-

тивной болезни легких (ХОБЛ). С одной стороны, это универсальная реакция на воздействие всех известных (и предполагаемых) экзогенных

факторов риска. С другой стороны, хроническое воспаление — главная причина всех функциональных и морфологических проявлений ХОБЛ. Особенностью ХОБЛ, связанной с воспалением, является неуклонное прогрессирование болезни, ведущее к нарастанию главного признака заболевания — хронической дыхательной недостаточности.

Основной клеткой воспаления при ХОБЛ выступает нейтрофил, обладающий мощными специализированными системами генерации активных форм кислорода (АФК). Образование АФК с участием миелопероксидазы (МПО) является необходимым и основным механизмом антибактериальной защиты макроорганизма. Микробы и различные поллютанты активируют фагоцитирующие клетки, которые выделяют АФК, запуская процессы свободнорадикального окисления. Оксиданты инактивируют ингибиторы протеаз, повышают активность эластазы, которая повреждает легкие, разрушая эластин, белки экстрацеллюлярной мембраны и сурфактанта.

С активизацией воспаления дыхательных путей связаны обострения ХОБЛ, способствующие прогрессированию заболевания и являющиеся важными клиническими событиями для больного. Легкое и среднетяжелое течение ХОБЛ при обострении сопровождается усилением одышки, кашля, продукции мокроты. При тяжелой и крайне тяжелой степени ведущий синдром — дыхательная недостаточность, ее лечение представляет трудности и приводит к существенным затратам.

При тяжелом течении заболевания обструкция периферических бронхов, деструкция паренхимы и нарушения легочного кровообращения уменьшают способность легких к газообмену, вызывая гипоксемию и, позднее, гиперкапнию. При тяжелых степенях ХОБЛ имеют место системные эффекты, что проявляется как прогрессивной потерей мышечной массы и наличием различных биоэнергетических расстройств, так и изменением активности факторов воспаления в системном кровотоке, таких как, например, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Эти эффекты имеют важное клиническое зна-

чение, поскольку они способствуют ограничению физических возможностей пациента, прогрессированию дыхательной недостаточности и ухудшают прогноз заболевания.

Проблема лечения обострений ХОБЛ остается, по существу, не решенной до настоящего времени. Назначение этиотропных препаратов не всегда возможно, а современное патогенетическое лечение направлено в основном на купирование бронхообструкции.

В связи с этим в последнее время ведется активный поиск препаратов, способных повлиять на основные звенья патогенеза обострения ХОБЛ — активность иммунокомпетентных клеток, оксидативный стресс, гипоксию, легочную артериальную гипертензию.

В литературе имеется множество данных о положительном влиянии препаратов янтарной кислоты (ЯК) на течение острых и хронических воспалительных процессов. В основном это данные клинических наблюдений: более быстрое разрешение пневмонии у взрослых и новорожденных, острых нагноительных заболеваний легких, при ОРВИ — уменьшение продолжительности и выраженности катаральных явлений, значительно более редкое присоединение вторичной бактериальной инфекции. Исследователи объясняли такие эффекты увеличением продукции количества секреторного иммуноглобулина А, увеличением концентрации сывороточного интерферона, количества Т-лимфоцитов при вирусной этиологии воспаления и В-лимфоцитов — при бактериальной. Большое значение придается модифицирующему влиянию янтарной кислоты на процессы тканевого метаболизма, с чем связано ее антигипоксическое и дезинтоксикационное действие.

Окисление ЯК в цикле Кребса осуществляется с помощью специфического фермента — сукцинатдегидрогеназы. Ее характерной особенностью является то, что активность фермента не зависит от концентраций окисленной и восстановленной форм НАД/НАДН⁺, что позволяет сохранить энергосинтезирующую функцию митохондрий в условиях гипоксии при нарушении НАД-зависимого дыхания клеток. Проявляя ката-

литическую активность по отношению к циклу Кребса, ЯК снижает концентрацию в крови медиаторов — лактата, пирувата и цитрата, накапливающихся в клетках при гипоксии. В литературе показана способность ЯК существенно интенсифицировать диффузию кислорода в различные ткани и органы, стимулируя клеточное дыхание.

Цель исследования — в сравнительном аспекте изучить динамику клинической картины и показателей нейтрофилзависимого воспаления у больных ХОБЛ тяжелых степеней в период обострения на фоне лечения, дополненного пероральным приемом препарата — регулятора энергетического обмена (РЭО) «Янтарь-антитокса».

Материал и методы

Исследование проводили в отделении пульмонологии Томской областной клинической больницы (г. Томск). Обследовано 78 пациентов (мужчины в возрасте 47—65 лет) с клинически выраженным обострением ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени. Диагностика ХОБЛ проводилась в соответствии с национальными рекомендациями и критериями GOLD 2003. Оценивали выраженность клинических симптомов

(в баллах по шкале, предложенной Ю.Л. Куницыной и Е.И. Шмелевым (2003), степень нарушений функции внешнего дыхания, проводили 6-минутную шаговую пробу в соответствии со стандартным протоколом. Оценка клинической эффективности проводилась по следующим показателям:

— респираторный индекс (РИ) — среднее значение от выраженности всех респираторных симптомов: одышки, кашля, продукции мокроты, ночной симптоматики, хрипов — и динамика респираторного индекса (dРИ) (РИ до лечения — РИ после лечения);

— дистанция, пройденная во время теста с 6-минутной ходьбой (6MWD — 6 min walking distance), и ее динамика (дистанция после лечения — дистанция до лечения). Тест 6-минутной ходьбы проводился в соответствии со стандартным протоколом;

— характеристики воспаления включали в себя данные цитологического исследования индуцированной мокроты; показатели активности миелопероксидазы и катионного протеина (КП) в нейтрофилах индуцированной мокроты и периферической крови (концентрация МПО и КП определялась цитохимическим методом Грэхема—Кнолля с количественной оценкой результатов методом компьютерной морфометрии). В индуцированной мокроте определялись показатели перекисного окисления липидов, протеиназ-антипротеиназной системы. Обследование пациентов осуществлялось дважды: до и после проведения курса терапии.

Все пациенты методом рандомизации были разделены на две группы. Группу сравнения (45 человек) составили больные, лечение которых проводили по стандартной схеме (короткий курс системных глюкокортикостероидов, бронхолитическая, мукорегуляторная терапия, по показаниям — антибактериальная). Основная группа (33 человека) включала пациентов, которым стандартная терапия дополнялась препаратом РЭО «Янтарь-антитокс». Группы были сопоставимы по выраженности клинических проявлений на момент начала лечения, по тяжести заболевания, возрасту и полу.

«Янтарь-антитокс» назначали внутрь по стандартной схеме — ежедневно в течение 14 дней по 1 таблетке (0,25) 3 раза в день после еды. Больные обследовались в день поступления в стационар и на 14—16-е сут госпитализации.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась непараметрическими методами (критерий Вилкоксона, корреляции по Спирмену), так как тестирование данных выявило их несоответствие нормальному распределению, а ряд данных были порядковыми. Сравнения представлены в виде медианы Me и квартильного размаха $q_1 - q_2$ (перцентили 25 и 75%). Анализ связи бинарных признаков с количественными показателями проводился методом логистической регрессии. Пороговый уровень статистической значимости принимался при значении критерия $p < 0,05$.

Результаты

Клинические показатели в группах при поступлении существенно не отличались и соответствовали тяжелой степени ХОБЛ – большинство симптомов имели крайнюю степень выраженности. На фоне лечения в обеих группах была достигнута значимая положительная динамика, при сравнении средних значений достоверных различий между группами не выявлено.

Методом логистической регрессии была установлена связь бинарного признака (включение и не включение в лечение регулятора энергетического обмена) с пройденной дистанцией после лечения, приростом дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой, $p = 0,007$ и $p = 0,0064$ соответственно. Путь, пройденный во время теста с 6-минутной ходьбой, до начала

лечения составлял в среднем 53,52% от должного, причем значения частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, сатурации кислорода как до проведения теста, так и после него демонстрировали наличие дыхательной недостаточности. После лечения только в основной группе дистанция, пройденная во время теста, стала больше, что нашло отражение в статистических параметрах (табл. 1).

Нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) были тяжелыми и носили смешанный, преимущественно обструктивный характер (табл. 2). На фоне терапии в основной группе была достигнута положительная динамика в отношении показателей, отражающих как обструкцию (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), $p = 0,04$), так и рестрикцию ($p = 0,04$).

Таблица 1

Изменение респираторных симптомов и дистанции 6MWD-теста в группе пациентов, принимавших «Янтарь-антитокс» и в группе сравнения, Me (Q₁ – Q₂)

Показатель	При поступлении			Через 2 нед		
	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i>	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i>
Респираторный индекс	2,8 (2,1–3,2)	2,75 (2,4–3,1)	>0,05	1,4 (1,0–1,91)	1,5 (1,2–1,88)	>0,05
Дистанция, м	265 (240–375)	275 (240–420)	>0,05	420 (300–480)	302 (210–360)	0,02

Таблица 2

Изменения показателей вентиляции легких в сравниваемых группах при лечении обострения ХОБЛ, Me (Q₁ – Q₂)

Показатель	При поступлении			Через 2 нед		
	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i>	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i>
ЖЕЛ, % (от должной ЖЕЛ)	54,75 (47,0–58,5)	50,45 (37,35–60,5)	>0,05	57 (48,9–65,0)	45,8 (36,4–58,0)	0,03
ФЖЕЛ, % (от должной ФЖЕЛ)	47,8 (39,9–55,8)	45 (28,0–52,0)	>0,05	48* (41–71)	38,1 (24,0–46,2)	0,02
ОФВ ₁ , % (от должного ОФВ ₁)	25,5 (19,0–36,5)	25,5 (16,6–34,5)	>0,05	28* (20–40)	24,2 (15,5–35,7)	>0,05
Индекс Тиффно	49 (41,0–63,0)	56 (45,7–63,5)	>0,05	49,9 (40,0–60,8)	60,25 (46,5–74,0)	0,03

* $p = 0,04$ при сравнении показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁ по критерию Вилкоксона в основной группе.

При сравнении групп после лечения значимыми оказались различия показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ).

Таким образом, в основной группе эффективность терапии была более демонстративной, что отразилось на показателях теста с 6-минутной ходьбой и ФВД.

Маркеры воспаления оценивались как в регионе воспаления (по показателям индуциро-

ванной мокроты (ИМ)), так и в системном кровотоке.

В отношении активности МПО в клетках ИМ отличий между группами до и после лечения, как и динамики этих показателей в группах, определено не было. При исследовании внутренних связей между активностью фермента и клиническими показателями только в основной группе продемонстрированы достаточно высокие обратные корреляции изменения concentra-

ции фермента в нейтрофилах с показателями ФВД. Прирост ФЖЕЛ и ОФВ₁ был связан с уменьшением концентрации МПО в нейтрофилах индуцированной мокроты ($r = -0,77$; $p = 0,005$ и $r = -0,81$; $p = 0,002$ соответственно). Выявленная зависимость отражает известный патогенетический механизм влияния миелопероксидазы на процессы в очаге воспаления. Обнаружение высокой степени корреляции показателей насыщенности нейтрофилов миелопероксидазой и клиническим эффектом лечения у пациентов, получающих регулятор энергетического обмена, возможно, явилось следствием повышения энергоресурсов нейтрофилов, стимуляцией их функциональной активности, вызванной действием «Янтарь-антитокса». Известно, что уменьшение концентрации МПО в активированных клетках может быть обусловлено либо усиленным экзоцитозом этого фермента, либо интенсификацией лизосомальных процессов с усиленным потреблением фермента. В случае интенсивного экзоцитоза следовало бы ожидать в этой группе рост окислительного потенциала в бронхиальном регионе. Данное предположение не

подтвердилось в группе больных, принимавших «Янтарь-антитокс», так как концентрация малонового диальдегида (МДА) как показателя окислительного потенциала в биосредах не изменялась на протяжении всего периода обострения. Следовательно, положительное влияние на клинику приема пациентами регулятора энергетического обмена можно объяснить высокой активностью лизосомальных процессов, снижением концентрации МПО в клетках вследствие высокого потребления при интенсивном фагоцитозе. Последнее обстоятельство позитивно отразилось на динамике клинической картины, так как в 85% случаев обострение было связано с инфекционным фактором.

Следует отметить, что компенсация окислительного потенциала, обусловленная миелопероксидазозависимой продукцией активных кислородных радикалов, происходила путем увеличения активности антиоксидантного фермента — каталазы, что наблюдалось в обеих группах (табл. 3).

Таблица 3

Показатели системы ПОЛ–АОС индуцированной мокроты в исследуемых группах на фоне лечения, $Me (Q_1 - Q_2)$

Показатель	Основная группа			Группа сравнения		
	При поступлении	Через 2 нед	<i>p</i>	При поступлении	Через 2 нед	<i>p</i>
Каталаза, мккатал/л	43,5 (17,0–52,5)	74,5 (46,0–90,0)	0,01	39,0 (25,0–58,0)	90,0 (34,0–97,0)	0,001
Супероксиддисмутазы, Ед/мл	8,75 (6,6–11,5)	9,0 (6,6–13,0)	>0,05	10,0 (6,6–10,0)	10,0 (6,6–13,0)	>0,05
Малоновый диальдегид, ммоль/мл	3,84 (3,14–5,32)	3,84 (2,56–5,13)	>0,05	6,92 (3,97–8,46)	2,82* (2,51–5,78)	0,01

Таблица 4

Связь активности системы ПОЛ–АОС в индуцированной мокроте с клиническими показателями в основной группе (корреляции по Спирмену)

Клинический показатель, изменяющийся в процессе лечения	Показатель активности ПОЛ–АОС	<i>r</i>	<i>p</i>
Динамика РИ	Концентрация МДА при поступлении	-0,61	0,01
Увеличение дистанции $6MWD$	Концентрация МДА при поступлении	-0,68	0,007
Увеличение дистанции $6MWD$	Концентрация супероксиддисмутазы после 14 дней лечения	0,62	0,03
Увеличение дистанции $6MWD$	Увеличение концентрации супероксиддисмутазы	0,61	0,03

Увеличение объема ФЖЕЛ	Концентрация супероксиддисмутазы после 14 дней лечения	0,58	0,03
------------------------	--	------	------

При оценке связи системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная система» (ПОЛ–АОС) с клиническими показателями выявлены определенные зависимости. В группе, где применялся РЭО, положительная динамика всех клинических показателей (респираторного индекса, пройденной дистанции в 6-минутном тесте с ходьбой, ФВД (ОФВ₁)) была связана с увеличением активности супероксиддисмутазы (табл. 4).

Воздействие «Янтарь-антитокса» на нейтрофилы, вероятно, было системным, так как в основной группе выявлены более высокие концентрации МПО в нейтрофилах крови. Ответ на вопрос, как это влияние отразилось на клинической картине, демонстрирует анализ связи концентрации фермента в нейтрофильных лейкоцитах и клинической картины. В этом отношении показательна выявленная обратная связь концентрации МПО в нейтрофилах с динамикой клинической картины обострения ХОБЛ (табл. 5, 6). Следует отметить, что аналогичная зависимость была обнаружена и в группе сравнения (табл. 7), но сила корреляционной связи в данном случае была достоверно ниже, чем в группе пациентов, лечение которых включало РЭО ($p < 0,01$).

Кислороднезависимая цитотоксичность нейтрофилов оценивалась по содержанию катионных протеинов в цитоплазме. В процессе лечения количество этого продукта в нейтрофилах индуцированной мокроты у пациентов, получавших «Янтарь-антитокс», увеличилось и достоверно превышало показатель в группе сравнения – 50,2 (33,4–64,8) и 37,6 (29,6–49,9) соответственно; $p = 0,04$. Вероятно, этот фактор в силу цитотоксичности КП может оказывать влияние на клиническую динамику у пациентов как основной группы, так и группы сравнения, что показала обратная связь увеличения его концентрации в клетках с динамикой респираторного индекса ($r = -0,63$; $p = 0,006$). С другой стороны, увеличение концентрации в нейтрофилах катионного протеина усиливает биоцидность клетки и неспецифическую антимикробную резистентность. При этом рост антипротеазной активности нивелирует цитотоксические эффекты этого фактора (табл. 8). Наиболее выраженные изменения биомаркеров воспаления при лечении обострения ХОБЛ наблюдались в отношении активности системы протеазы-антипротеазы, но доказательства влияния приема «Янтарь-антитокса» на эти показатели не были получены.

Таблица 5

Показатели содержания миелопероксидазы в нейтрофилах крови в исследуемых группах на фоне лечения, Ме (Q₁ – Q₂)

Показатель	Основная группа			Группа сравнения		
	При поступлении	Через 2 нед	p	При поступлении	Через 2 нед	p
Концентрация МПО в клетке, опт. ед/пл. гранул	64,2 (54,2–78,6)	133,4* (72,4–185,)	0,02	71,5 (59,4–152,7)	93,9* (72,1–202,0)	>0,05
Абсолютное содержание МПО в клетке, опт. ед	0,48 (0,38–0,58)	0,83* (0,42–1,49)	0,04	0,55 (0,4–1,1)	0,59* (0,48–1,22)	>0,05

* $p < 0,05$ при сравнении показателей при поступлении и через 2 нед по критерию Вилкоксона.

Таблица 6

Связь активности миелопероксидазы крови с клиническими показателями в основной группе (корреляции по Спирмену)

Клинический показатель	Показатель активности МПО	r	p
Прирост ЖЕЛ	Прирост концентрации МПО	-0,91	0,0002
Прирост ЖЕЛ	Прирост абсолютного содержания МПО	-0,89	0,0005

Таблица 7

Связь активности миелопероксидазы крови с клиническими показателями в группе сравнения (корреляции по Спирмену)

Клинический показатель	Показатель активности МПО в нейтрофилах крови	<i>r</i>	<i>p</i>
Прирост ЖЕЛ	Концентрация МПО, 14-й день	-0,64	0,009
Прирост ОФВ ₁	Абсолютное содержание МПО, 14-й день	-0,69	0,004

Таблица 8

Показатели системы протеаз-антипротеазы индуцированной мокроты в обеих группах на фоне лечения, *Me* (*Q*₁ – *Q*₂)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	При поступлении	Через 2 нед	При поступлении	Через 2 нед
α_1 -Протеиназный ингибитор, ИЕ/мл	13,6 (6,8–27,3)	54,6** (36,6–81,8)	17,9 (6,8–33,0)	81,7** (27,3–82,0)
α_2 -Макроглобулин, ИЕ/мл	6,0 (5,6–8,19)	11,1* (10,9–14)	7,15 (5,46–10,0)	12,0* (11,0–14,0)
Кислотостабильный ингибитор, МИЕ/мл	27,3 (20,8–38,2)	19,7* (10,9–32,7)	24,57 (14,3–34,8)	15,0* (10,9–27,3)
Эластаза, нмольБАНЭ/(мин · мл)	5,1 (3,72–6,25)	1,45** (0,22–2,55)	5,0 (2,86–5,79)	0,95** (0,1–2,1)
Трипсиноподобные протеиназы, нмольБАНЭ/(мин · мл)	6,82 (5,46–9,28)	3,64* (3,0–5,46)	5,74 (4,715–8,80)	3,2* (2,37–4,09)

* Статистически достоверные изменения показателей в группах в процессе лечения, *p* < 0,01.** *p* < 0,001.

В ходе исследования побочных реакций на препарат не наблюдалось.

Заключение

Таким образом, применение регулятора энергетического обмена «Янтарь-антитокса» показало его положительное влияние на динамику клинической картины при обострении ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени. У пациентов, лечение которых было дополнено приемом препаратов янтарной кислоты, наблюдалась положительная динамика показателей функции внешнего дыхания и теста с 6-минутной ходьбой, что не отмечено в группе сравнения. Препарат усиливал биоцидный потенциал нейтрофилов бронхиального региона – увеличивалась продукция катионных протеинов и снижалась концентрация МПО в клетках вследствие высокого потребления при интенсивном фагоцитозе. Улучшение показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ и теста с 6-минутной ходьбой в основной группе может быть обусловлено положительным метаболическим влиянием «Янтарь-антитокса» на поперечно-полосатую, в том числе и дыхательную, мускулатуру. Этот механизм действия препарата весьма важен при лечении обострения ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой сте-

пени, так как утомление дыхательной мускулатуры является одной из ведущих причин декомпенсации заболевания.

Литература

1. Хронические обструктивные болезни легких: Федеральная программа / З.Р. Айсанов, А.Н. Кокосов, С.И. Овчаренко и др. 2004.
2. Маянский Д.Н., Урсов И.Г. Лекции по клинической патологии: Руководство для врачей. Новосибирск: Новосиб. мед. ин-т; Ин-т теплофизики, 1997. 249 с.
3. Михаленко В.В., Трифонова О.Ю., Хазанов В.А. Регулятор энергетического обмена «Янтарь-кардиофито» в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний //

Санжаровская М.С., Варвянская Н.В., Ямкина Н.С. и др. Влияние регулятора энергетического обмена на клиническое течение...

4. Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты. Томск, 2004. С. 76–81.
5. **Хазанов В.А.** Биоэнергетическая фармакология — новое направление в медицине // Бюл. сиб. медицины. Т. 5. 2006. С. 35–41.
6. **Anthonsen N.K. et al.** Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med. 1987. № 106. P. 196–204.
7. **Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al.** Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 1995. № 333. P. 817–822.
8. **Connors A.F. Jr, Dawson N.V., Thomas C. et al.** Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1996. № 154. P. 959–67.

Поступила в редакцию 12.02.2007 г.

Сведения об авторах

- М.С. Санжаровская** — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).
- Н.В. Варвянская** — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).
- Н.С. Ямкина** — ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета СибГМУ (г. Томск).
- И.Н. Печёркина** — врач отделения функциональной диагностики клиник Томского военно-медицинского института (г. Томск).
- А.А. Смотровая** — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).
- С.И. Антипов** — канд. мед. наук, врач отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск).
- Е.П. Рослякова** — канд. мед. наук, врач-цитолог клиник Томского военно-медицинского института (г. Томск).
- О.Е. Акбашева** — канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ (г. Томск).
- О.П. Санжаровская** — врач городской больницы № 5 (г. Улан-Удэ).
- В.А. Хазанов** — д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярной фармакологии НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск).
- Г.Э. Черногорюк** — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины в СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Санжаровская Мария Сергеевна, тел. 8-906-948-88-46, e-mail: Maria.san@mail.ru