

выражены у лиц занятых в угледобыче, нежели у людей, не связанных с ней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величковский Б. Т. Патогенез профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Мед. труда и пром. экология.- 1994.- №5-6.- С. 1-8.
2. Величковский Б. Т. Основные патологические механизмы профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Мед. труда и пром. экология.- 1999.- №8.- С. 20-27.
3. Воронцова Е. И., Соколов В. В., Галкина К. А. Борьба с силикозом.- М., 1982.- С. 106-114.
4. Войнов В. А. Актуальные вопросы патогенеза хронических неспецифических заболеваний легких в связи с факторами экологии, новые подходы к их профилактике и терапии // Актуальные проблемы пульмонологии.- Ленинград, 1991.- С. 28-34.
5. Гайер Г. Электронная гистохимия: Пер. с нем.- М.: Мир, 1974.- 448 с.
6. Донец И. К. Влияние пылевой нагрузки на развитие пневмокониоза у проходчиков угольных шахт Донбасса // Гиг. труда и проф. заболевания.- 1986.- №2.- С. 10-12.
7. Заболевания органов дыхания в экстремальных экологических условиях Северо-Востока СССР/ М.Т.Луценко, С.С.Целуйко, В.П.Самсонов и др. - Благовещенск, 1990.- С. 30-74.
8. Коржевский Д.Э. Определение активности НАДФН-диафоразы в головном мозге крыс после фиксации разной длительности // Морфология.- 1996.- Т.109, №3.- С. 76-77.
9. Лилли Р.Д. Патогистологическая техника и практическая гистохимия: Пер. с англ.- М.: Мир, 1969.- 646 с.
10. Луценко М. Т., Красавина Н. П. Морфофункциональная характеристика слизистой трахеи при воздействии на организм низких температур // Гистофизиология дыхательной системы при адаптации организма к низким температурам. – Благовещенск, 1983.- С. 6 -36.
11. Луценко М. Т., Перельман Ю. М., Дэвис Е. А. и др. Влияние экологических техногенных факторов на характер течения НЗЛ // Экологические аспекты пульмонологии: Тез. докл. науч.-практ. конф.- Благовещенск, 1994.- С. 10-11.
12. Мотавкин П.А., Зуга М.В. Окись азота в регуляции легочных функций // Морфология.- 1998.- Т.114, №5.- С. 99-111.
13. Рыжавский Б.Я. Активность аденилатциклазы в надпочечниках эмбриона человека // Проблемы эндокринологии.- 1979.- №1.- С. 28-30.
14. Чекунова М.П., Минкина Н.А., Суворов И.М. Профессиональная патология при воздействии металлов.- М.: Медицина, 1981.- С. 24-29.
15. Чекунова М. П., Фролова А. Д. Современные представления о биологическом действии металлов // Гиг. и сан.- 1986.- №12.- С. 18-21.
16. Чумаков А. А., Бойкова С. П., Попкова А. М. и др. Морфологические исследования бронхиальных биоптатов при хроническом бронхите до и после лечения //Арх. патол.- 1995.- Т. 57, №6.- С. 21-24.



УДК 616.24:616-008:612.217

Н.А.Капустина

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЁГКИХ

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме диагностики и лечения функциональных нарушений дыхательных мышц у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Рассматриваются электрофизиологические методы исследования (электромиография) и медикаментозные, физические, основные и вспомогательные методы коррекции, направленные на восстановление функциональных возможностей организма.

SUMMARY

N.A.Kapustina

FUNCTIONAL STATE DISTURBANCE CORRECTION OF RESPIRATORY MUSCLES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

Works of Russian and foreign authors on the problem of diagnostics and treatment of respira-

tory muscle function disturbances in patients with COPD. Electrophysiological methods of investigation (electromyography), as well as different correction methods are reviewed.

Лечение нарушений функционального состояния дыхательных мышц является сложной задачей медицины. Успех лечения зависит от вида, степени нарушения, обратимости процесса. Существующие методы коррекции включают в себя как медикаментозные, так и немедикаментозные.

Немедикаментозные методы коррекции

К немедикаментозным методам коррекции относятся:

1. Дыхательные тренажеры, создающие инспираторное сопротивление дыханию - инспираторный резистивный тренинг (ИРТ) [19, 33].
2. Нормобарическая гипоксическая стимуляция (НГОС) [4, 19].
3. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [13, 34].

4. Тренировка дыхательных мышц с помощью субмаксимальных нагрузок на велоэргометре [11].

5. Дыхание в режиме положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) [13].

6. Чрескожная электростимуляция диафрагмы (чЭСД) [9, 15, 17, 20].

7. Длительная кислородотерапия [3, 4].

8. Тренировка с помощью максимальной вентиляции легких (МВЛ) [34].

Режим ПДКВ применяется как при спонтанной, так и при ИВЛ. До сих пор ведутся споры о его достоинствах и недостатках [68]. Режимы спонтанной вентиляции показаны при всех заболеваниях легких, в том числе при обострении хронического бронхита (ХБ). Осложнения режима ПДКВ связаны с его отрицательными физиологическими моментами: баротравма и волотравма, которые проявляются в развитии интерстициальной эмфиземы легких, пневмомедиастинум и др.; нарушение гемодинамики; возникновение или увеличение шунтирования венозной крови; возникновение или увеличение отеков [13].

Оксигенотерапия является важным компонентом респираторной медицины, но не всегда самым эффективным. Разумеется, кислород назначается при различных видах гипоксии. Надо помнить, что оксигенотерапия не может заменить адекватную вентиляцию легких, микроциркуляцию и, в особенности, достаточ

ное количество гемоглобина, ферментов и т.д. Поэтому, при назначении оксигенотерапии нужно учитывать как клинические признаки гипоксии, так и показатели КЩС:

1. P_{aO_2} ниже 65 мм рт.ст. и гиперкапнии нет (P_{aCO_2} ниже 40 мм рт.ст.), а при P_{vO_2} ниже 35 мм рт.ст. у больных применяют высокие концентрации O_2 .

2. Когда P_{aO_2} при дыхании воздухом ниже 65 мм рт.ст., а P_{vO_2} ниже 35 мм рт.ст. и гиперкапния есть, т.е. P_{aCO_2} больше 45 мм рт.ст., то применяются кислородные смеси не выше 40% [13].

Оксигенотерапия является важным компонентом интенсивной терапии больных ХОЗЛ с хронической дыхательной недостаточностью II-III степени, так как удлиняет жизнь больных, устраняет гипоксию, снижает легочную гипертензию, сопротивление дыхательных путей и работу дыхания. О.В.Александров и соавт. [3] показали, что длительная кислородотерапия увеличивает электрическую активность диафрагмы. Но необходимо, чтобы кислородотерапия сопровождалась вспомогательными методами респираторной медицины и была применена больным ХОЗЛ только по строгим показаниям.

В последние годы появилось много сообщений об успешном применении НГОС в лечении и реабилитации больных ХОЗЛ [2, 19]. Однако четких клинико-физиологических предпосылок и противопоказаний к назначению этого метода у больных ХОЗЛ в литературе нет. По данным О.В.Александрова и соавт. [2], этот вид тренировки можно рекомендовать больным, у которых нет дыхательной недостаточности, либо она не превышает DN_1 . Они получили сведения об обострении инфекционного процесса в дыхательных путях или об обострении хронического

заболевания. У 7% больных П.В.Стручков и соавт. [19] не получили изменения временных показателей электромиограммы (ЭМГ) диафрагмы к концу курса терапии. Лишь через 2-3 месяца после окончания курса у некоторых больных улучшились показатели ЭМГ. Они пришли к выводу, что курс НГОС повышает эффективность и экономичность выполняемой работы и не нарушает функционального состояния диафрагмы. К такому же выводу пришли и О.В.Александров и соавт. [4]. Другие исследователи изучали, в основном, влияние НГОС на вентиляцию и гемодинамику у больных ХОЗЛ [2].

К физическим методам воздействия на дыхательные мышцы относится метод чЭСД. По данным З.Р.Турановой [20], этот метод показан при хроническом обструктивном бронхите (ХОБ), осложненном легочной гипертензией, без клинических признаков декомпенсации кровообращения. Автор отметила, что в результате лечения чЭСД уменьшилось утомление диафрагмальной мышцы, т.е. снизились амплитудные параметры ЭМГ. Подобные результаты получены Е.Ю.Манаковой и соавт. [15].

А.Ю.Дзюблик и соавт. [9] изучали влияние электростимуляции (ЭС) наружных межреберных мышц в лечении больных ХОБ. Они сделали вывод, что при использовании этого метода лечения увеличивается электрическая активность межреберных мышц, и рекомендуют применять ЭС в комплексной терапии больных ХОБ. Метод ЭС довольно широко применяется в клинической практике в качестве мощного тренирующего и восстановительного средства, способствующего улучшению функционального состояния скелетных мышц. Но ЭС, как и другие методы лечения имеет ряд противопоказаний [17].

Функциональную способность дыхательных мышц у больных ХОЗЛ можно стимулировать также экспираторным и инспираторным сопротивлением. Однако, ряд авторов считает более целесообразным применять метод ИРТ. По данным Л.Ц.Июффе и соавт. [14], в ответ на дыхательную нагрузку синхронно увеличивалась электрическая активность межреберных, грудинно-ключично-сосцевидной (ГКС), лестничных мышц и мышц живота. Они пришли к заключению, что этот вид тренировки преимущественно показан больным с обструкцией периферических бронхов (так как биопотенциалы мышц у них возрастали в 2,6 раза, в отличие от больных с поражением верхних дыхательных путей). П.В.Стручков и соавт. [19] применяли курс ИРТ при лечении больных ХОБ. Они отметили улучшение показателей ЭМГ диафрагмы, увеличение общей работоспособности. Bellemare et al. [33], Gross et al. [49] сообщают о том, что метод ИРТ преимущественно влияет на выносливость дыхательных мышц. Pardy, Rivington [67] обнаружили, что тренировка дыхательных мышц повышает физическую работоспособность и выносливость до 40%.

Наряду с такими положительными сторонами этого метода как простота применения, доступность в проведении тренировок в клинике, воздействии на дыхательную мускулатуру, она имеет большой недостаток, который заключается в меньшем воздействии на сердечно-сосудистую систему, скелетную мускулатуру. В то же время, тренировка этих систем

приводит к увеличению силы дыхательных мышц [10]. В литературе появились данные о том, что метод ИРТ повреждает диафрагмальные волокна [79].

Специальная тренировка с помощью МВЛ может применяться для улучшения выносливости дыхательных мышц и физической работоспособности у больных ХОЗЛ [34]. Недостаток этого метода заключается в том, что применение МВЛ приводит к гиперкапнии, которая, в свою очередь, вызывает увеличение обструкции дыхательных путей, что противопоказано больным с выраженными нарушениями вентиляционной функции легких.

В литературе имеются данные о влиянии общетренирующего режима программы физической реабилитации на дыхательные мышцы. Некоторые авторы сообщают, что для тренировки дыхательных мышц необходимо длительное время [69]. Но имеются данные о том, что применение 2-недельного курса велотерапии с субмаксимальной нагрузкой на уровне 70-80% индивидуальной толерантности увеличивают выносливость больных ХБ [6, 7]. Влияние интенсивных тренировок на велоэргометре по методике Н.Н.Вавиловой [19, 20] на функциональное состояние дыхательных мышц было изучено С. П.Ершовым и соавт. [11]. Они пришли к выводу, что этот метод терапии улучшает функцию диафрагмы и вспомогательной дыхательной мускулатуры, увеличивает силу сокращений мышц. Период отдыха инспираторных мышц благотворно влияет на вентиляционную функцию легких – снижается минутный объем дыхания, улучшается бронхиальная проходимость, увеличивается резервный объем выдоха, уменьшается воздухонаполненность легких. Tan Wei et al. [76] отметил увеличение максимального инспираторного давления у больных ХОЗЛ. Аналогичные данные получены Lisboa et al. [58].

В литературе встречаются единичные данные, связанные с изучением электрической активности, изменением спектральных характеристик и сократительной способности вспомогательных дыхательных мышц после тренировки. Таким образом, немедикаментозная терапия нарушений функционального состояния дыхательных мышц требует дальнейшего изучения.

Фармакологическая терапия

Фармакологическая терапия дыхательных мышц изучена недостаточно, и все еще находится в начальной стадии изучения. В основном, изучалось влияние на респираторные мышцы средств, применяемых в клинике с целью бронходилатации. Но терапия должна быть направлена на увеличение сократительной способности, их выносливости, устойчивости к развитию утомления [22]. Сегодня можно выделить несколько групп препаратов, помимо метилксантинов, благоприятно влияющих на дыхательные мышцы: сердечные гликозиды, кортикостероиды, клеточные метаболиты, β -агонисты, ноотропы.

Метилксантины. В респираторной медицине обычно используют два препарата - кофеин и теofilлин, которые стимулируют сердечную и скелетные мышцы, расслабляют бронхиальные мышцы. Кофеин повышает частоту и амплитуду потенциала

действия в нестимулируемых мышечных концевых пластинках и повышает потенциал стимулируемых концевых пластинок, которые изучены в восприимчивости к электрической стимуляции двигательного нерва. Кофеин усиливает сукцинилхолин, ингибируя холинэстеразу, действуя через изменение в выделении ацетилхолина. Увеличение выделения нейромедиатора в присутствии кофеина может воздействовать на величину возбуждения скелетной мышцы. Кофеин служит для повышения выделения и торможения поглощения Ca^{2+} в здоровых мышечных клетках и саркоплазматическом ретикулуме. Он подавляет накопление Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме. Так как ионы Ca^{2+} являются активаторами сокращения и связывают возбуждение с сокращением, то повышенное мышечное сокращение в присутствии кофеина объясняется его действием на избыточное выделение Ca^{2+} в саркоплазматической ретикулярной ткани. Далее, кофеин повышает число активных взаимодействий между актином и миозином, увеличивая силу сокращений.

Очень немногие исследования могут раскрыть действие кофеина на дыхательные мышцы у человека. Lopes, Aubier et al. [59] показали, что терапевтическая доза кофеина повысила напряжение в неповрежденной и утомленной *m.adductor pollicis*. Supinski et al. [74] обнаружили увеличение сократимости диафрагмы на 40% после назначения кофеина. Singh et al. [24] в эксперименте изучали влияние кофеина на изометрическое сокращение диафрагмы и обнаружили его благотворное влияние на сократительную способность диафрагмальной мышцы. Таким образом, в литературе нет данных относительно действия препарата на дыхательные мышцы у людей, страдающих ХОЗЛ.

Теofilлин. Механизм действия теofilлина на сократимость диафрагмы до сих пор до конца не решен. Одни исследования указывают на его способность препятствовать разрушению цАМФ через угнетение активности фосфодиэстеразы [21]. В других – это утверждение опровергается тем, что максимальная терапевтическая концентрация теofilлина очень мало снижает активность этого фермента *in vitro* [32]. Имеются данные о стимулирующем действии теofilлина на внутренний кальциевый ток. Механизм его можно объяснить его антагонизмом по отношению к аденозину [77]. Для реализации этого механизма необходимо небольшое количество аминофиллина [38]. Для обоснования данных о том, что незначительно повышенный кальциевый ток, индуцированный эуфиллином, может повышать сократимость мышц, была предложена теория "кальций индуцированного освобождения кальция" [45]. Согласно этой теории малые количества пересекающего сарколемму кальция не активируют миофиламенты прямо, а индуцируют освобождение достаточного для их количества катиона и саркоплазматического ретикулума. В дальнейшем с целью исследования механизма, посредством которого теofilлин оказывает инотропное действие, было проведено ряд исследований. Эти исследования дают основание предполагать, что теofilлин вызывает интерполяризацию клеточной мембраны [40, 46] или взаимодействует с внутриклеточным или трансмембранным пе-

ремещением Ca^{2+} [26, 54]. Однако все эти исследования проводились в эксперименте при оптимальной длине диафрагмы.

Gayán-Ramírez et al. [48] изучали механизм действия теофиллина при укороченной длине мышцы у собак. Они пришли к выводу, что инотропное влияние теофиллина на длину пучков сокращенной диафрагмы не связано с внеклеточным Ca^{2+} , но существенно зависит от его выделения из саркоплазматического ретикулума. Этот эффект может быть результатом или прямого действия теофиллина на Ca^{2+} -каналы или результатом взаимодействия с процессом возбуждения-сокращения скелетных мышц. Эти данные подтверждают модулирующее влияние Ca^{2+} на механизм действия теофиллина. Еще в ряде экспериментов *in vitro* показана роль Са-гомеостаза в механизме действия метилксантина.

De Vito, Roncoroni [42] изучали воздействие и взаимодействие аминофиллина (АМФ) и верапамила (ВПМ) на восприимчивость диафрагмы путем стимуляции диафрагмального нерва на 5 шейном корешке или внутривенно – на стволе при одиночном судорожном сокращении и тетаническом пульсе на различных частотах. Лекарства были использованы отдельно и в комбинации. Составлены кривые отношения трансдиафрагмальное давление/частота и были получены следующие результаты:

1. АМФ увеличил трансдиафрагмальное давление (ТДД) на всех частотах стимулирования на 5 шейном корешке; внутривенно – на стволе только на частоте 10-30 Гц.

2. Во время инфузии ВПМ произошло уменьшение ТДД на всех частотах без изменения диафрагмального кровотока.

3. Эффект ВПМ был восстановлен АМФ.

4. После введения большого количества АМФ (0,21 мг/кг/мин) инфузия ВПМ уменьшила ТДД на всех частотах.

На изолированных половинках диафрагмы Varagic, Kentera [77] обнаружили, что аминофиллин увеличивает судорожное напряжение и максимальную скорость напряжения и этот эффект зависит от присутствия Ca^{2+} в среде. Он не наблюдался, когда отсутствовал Ca^{2+} или был добавлен верапамил. Подобно этим исследованиям, Aubier et al. [26] показали, что введение аминофиллина увеличивает напряжение, развиваемое в неповрежденной диафрагме, стимулируемой *in situ* на частоте 20 Гц. Этот эффект не наблюдался, когда присутствовал верапамил.

Другими исследователями, работавшими с диафрагмами собак, стимулированными через нервы на частотах 1-40 Гц, не было отмечено благоприятного эффекта аминофиллина на сократительную способность мышц под влиянием верапамила [43]. Они пришли к выводу, что действие аминофиллина на диафрагму не требует нормальных операций Ca^{2+} -каналов. Противоположные данные получены Viñes et al. [78]. В эксперименте они выявили увеличение пикового судорожного напряжения при терапевтическом уровне аминофиллина. После того, как спровоцированная гипокальциемия уменьшила кривые соотношения трансдиафрагмальное давление/частота [31] и верапамил предотвратил действие аминофиллина на усиление сократительной способности [27], было принято, что действие аминофилли-

на зависит от выброса Ca^{2+} . Данные о том, что действие теофиллина на сократимость опосредовано клеточным метаболизмом Ca^{2+} , получены Kolbeck et al. [54]. Они изучали взаимосвязь между сократимостью перфузируемой диафрагмы крыс и клеточной концентрацией Ca^{2+} и цАМФ. Повышение сократимости, вызванное теофиллином, сопровождалось увеличением Ca^{2+} , без изменения цАМФ. При снижении сократимости, вызванное утомлением, отмечалось увеличение как Ca^{2+} , так и цАМФ, сохранявшееся даже в присутствии теофиллина. При добавлении в перфузат верапамила наблюдалось ингибирование положительного инотропного эффекта и повышение Ca^{2+} , вызванного теофиллином. На снижение сократимости при утомлении – верапамил не влиял. Они сделали вывод, что повышение Ca^{2+} в мышце при утомлении представляет собой результат цАМФ-зависимого повышения активности Ca^{2+} -АТФ-азы.

Высказывается предположение, что аминофиллин вызывает стимуляцию Na^+ - K^+ -насоса [40, 46], т.е. происходит увеличение притока K^+ и выброса Na^+ , последующий эффект, возможно, зависит от Ca^{2+} .

В литературе имеются достаточно противоречивые данные о механизме действия теофиллина на дыхательные мышцы. Влияние теофиллина на дыхательные мышцы широко изучено, хотя результаты оказались спорными.

Первые данные об изучении действия теофиллина на дыхательные мышцы были опубликованы Aubier et al. [25]. Они обнаружили, что в здоровых организмах при введении лечебной дозы теофиллина наблюдалось усиление сократимости диафрагмы. Такие же результаты получены Supinski et al. [74] у здоровых лиц. Они получили 16-процентное повышение ТДД. Противоположные данные получены Moxham et al. [62]. Они пришли к выводу, что теофиллин не увеличивает ТДД.

Belman et al. [34] показали лишь незначительное увеличение МВЛ во время инфузии препарата. Brophy et al. [37], изучая действие теофиллина у здоровых людей на дыхательные мышцы, пришли к выводу, что препарат не влияет на сократимость дыхательных мышц при терапевтических дозах. Murciano et al. [65], используя методику 2-сторонней стимуляции диафрагмы, наоборот, доказали, что теофиллин в терапевтических дозах значительно улучшает силу диафрагмы.

Важная работа была проделана Aubier et al. [25] по оценке действия теофиллина на утомленную диафрагму у здоровых людей. Трансдиафрагмальное давление определялось во время электростимуляции диафрагмального нерва на разных частотах, до и после развития утомления, вызванного резистивной нагрузкой вместе и без инфузии препарата. Теофиллин вводился в терапевтической дозе, как до развития утомления, так и после утомления. Когда теофиллин вводился до процесса утомления, трансдиафрагмальное давление быстро возвращалось к норме на всех частотах стимулирования, а если он вводился после того, как утомление уже развилось, уровень трансдиафрагмального давления на всех частотах стимулирования достигало нормы и даже превышало уровень, предшествующий введению препарата. Авторы пришли к выводу, что теофиллин благотворно влияет на утомленную диафрагму.

Lewis et al. [57] изучали влияние аминафиллина на сокращаемость ГКС у 8-и здоровых людей и пришли к выводу, что препарат в терапевтических дозах не предотвратил, и не изменил низкочастотное утомление ГКС.

Исследования *in vitro*, проведенные Johes et al. [51], Viïres et al. [78] показали положительный инотропный эффект теофиллина на дыхательные мышцы. Johes et al. [51] отметили увеличение судорожно-го напряжения диафрагмы только при супратерапевтических концентрациях препарата. Эти результаты были подтверждены *in vivo*. Howell et al. [50], Sigrist et al. [72] отметили, что выраженность положительного инотропного эффекта зависит от дозы препарата. Увеличение генерации силы диафрагмы после введения теофиллина было отмечено в экспериментах Di Marco et al. [43]. Сила одиночного сокращения возросла на 21%, на частоте 20 Гц на 29%, а при уровне препарата 20-30 мг/л ТДД на частоте 10 Гц увеличилось на 31, 3% [27].

В литературе имеется небольшое количество работ, в которых отмечается благотворное дыхание теофиллина на дыхательные мышцы у больных ХОЗЛ. Murciano et al. [64] изучали влияние теофиллина на диафрагмальные сокращения у больных с ХОЗЛ. Все пациенты находились в стадии ремиссии, имели гипоксию и гиперкапнию, тяжелую обструкцию и гипервоздушность. Они пришли к заключению, что теофиллин оказывает стимулирующий эффект на сократимость и утомление диафрагмы.

Murciano et al. [63] провели исследование в группе из 60 человек с тяжелыми формами ХОЗЛ. Они пришли к выводу, что у тяжелых больных с ХОЗЛ теофиллин снижает одышку и способствует насыщению артериальной крови кислородом, и эти улучшения связаны с усилением влияния на дыхательные мышцы. Sherman et al [71] также отметили, что препарат существенно улучшает функцию дыхательных мышц. Nietrzeba et al. [66] обнаружили, что теофиллин улучшает максимальное инспираторное давление (Рвд) и максимальную скорость вдоха у больных ХОЗЛ при 12-минутной ходьбе или нарастающей выполняемой нагрузке на велоэргометре. К противоположным данным пришли Eaton et al. [44]. Они показали, что теофиллин не влияет на одышку в покое у больных ХОЗЛ и не улучшает Рвд и максимальную скорость вдоха при тех же упражнениях.

Большинство исследователей отмечают неэффективность использования теофиллина при утомлении дыхательных мышц в терапевтических дозах. Kongragunta et al. [55] не отметили никаких различий между приемом плацебо и теофиллина на предотвращение и уменьшение утомления диафрагмы у больных с ХОЗЛ умеренной степени тяжести при нормокапнии. Исследователи предположили, что гипоксия, гиперкапния и миогенное диафрагмальное утомление являются необходимыми для того, чтобы теофиллин улучшил сокращение диафрагмы.

Foxworth et al. [47] тоже пришли к выводу, что теофиллин не улучшает сократимость диафрагмы у больных ХОЗЛ при различных терапевтических концентрациях препарата в плазме. Это исследование объясняет "дозы ответа" теофиллина и сократимости диафрагмы.

Эффект теофиллина на дыхательные мышцы соотносится с дозировкой, а опыты *in vivo* и исследова-

ния на людях показывают, что для увеличения сократимости нужны супертерапевтические дозы [61]. Попытки использовать такие дозы на людях невозможны из-за токсичности препарата, что потенциально опасно для жизни из-за развития сердечной аритмии, эпилептических припадков и др. [38]. Необходимы дальнейшие исследования для разрешения этих несоответствий и определения места теофиллина в лечении функциональных нарушений дыхательных мышц.

β-агонисты. Вся группа известна своей способностью влиять на сократимость скелетных мышц. Хотя об их действии *in vivo* на дыхательные мышцы, в особенности на диафрагму, практически не сообщалось, имеется несколько доказательств, свидетельствующих о том, что эти препараты могут воздействовать на сократимость дыхательных мышц и утомление. В диафрагме имеется огромное количество β-рецепторов [36].

Действие изопротеренола было изучено в эксперименте на собаках [50]. Установлено, что трансдиафрагмальное давление увеличивалось на 10% при низкочастотном, но оставалось без изменений при высокочастотном утомлении. Также было выявлено увеличение ТДД на 5-10% в присутствии препарата (при проведении пробы Мюллера). Изопротеренол уменьшил время полурелаксации и увеличил пиковое судорожное напряжение в диафрагме.

Изучено также действие другого препарата из группы β-агонистов - тербуталина [29]. Препарат не изменял ТДД при любых частотах стимулирования на интактной диафрагме, хотя частота сердечных сокращений увеличилась на 30%. Так как диафрагма состоит из 3-х типов волокон, тербуталин выявлял противоположный эффект в каждой из групп волокон, а общий эффект сводился к нулю. С другой стороны, препарат оказывает положительный инотропный эффект на утомленную диафрагму при тех же дозах. Продолжая введение препарата, ТДД при низкочастотном стимулировании увеличилось на 25%, при высокочастотном – на 15%. Электрическая активность диафрагмы до и после введения тербуталина не изменялась. Действие тербуталина только на утомленную диафрагму можно объяснить, что он действует только на быстрые волокна (так как они подвержены утомлению, а медленные - нет). Suzuki et al. [75], при изучении влияния фенотерола на сократительную способность диафрагмы собаки, показали, что препарат увеличил трансдиафрагмальное давление, объяснив это увеличением транспорта кальция в миоциты. Derom et al. [41] в эксперименте показали, что бромкратерол, лучше чем салбутамол увеличивает силу сокращения утомленной диафрагмы. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение препаратов из этой группы на дыхательную мускулатуру у здоровых и больных людей. Данных по изучению β-агонистов у больных ХОЗЛ в литературе нет.

Дигиталисные препараты. Эта группа известна своим положительным инотропным эффектом на сердечную мышцу, хотя они не оказывают влияния на периферические скелетные мышцы [73]. Это объясняется различием процесса возбуждения-сокращения в 2-х типах мышц. Указанные препараты ингибируют Na^+ - K^+ -АТФ-азу на уровне клеточных

мембран [52]. Приток Ca^{2+} повышает силу сокращений с повышением концентрации этих катионов вблизи от миофибрилл.

Aubier et al. рассмотрели влияние дигоксина на генерацию силы диафрагмы у собак [30] и у больных ХОЗЛ с острой дыхательной недостаточностью [28]. В обеих работах был обнаружен положительный инотропный эффект дигоксина, происходящий без изменения минутного объема сердца и диафрагмального кровотока, в отличие от опытов *in vivo*. Это дало основание предполагать, что дигоксин обладает прямым инотропным действием на диафрагмальную сократимость. О таких же результатах сообщают Kikuchi et al. [53].

Другие медикаментозные средства. Имеются единичные сообщения в литературе о применении АТФ, пираретама, этимизола, дибазола, фосфокреатина и преднизолона для лечения нарушений дыхательных мышц. Д.В.Акимов и соавт. [1, 8] в эксперименте *in vivo* изучали влияние утомления и гистаминовой бронхоконстрикции на показатели ЭМГ диафрагмы, ЭМГ наружных межреберных мышц и частоту дыхания. Утомление достигали с помощью инспираторного резистивного сопротивления. На фоне утомления резко ухудшалось течение бронхоконстрикторной реакции. Введение исследуемых веществ (этимизола, преднизолона, АТФ, эуфиллина, пираретама, дибазола) на фоне утомления позволяло предотвратить гибель животных. При этом наибольшая активность отмечалась у эуфиллина, пираретама и АТФ. АТФ вводился в дозе 500 мг/кг. Препарат способствовал восстановлению выносливости при утомлении мышц, хотя его эффект исчезал быстро после прекращения лечения. О положительном влиянии АТФ сообщили также Aubier et al. [30].

Пираретам вводился в дозе 300 мг/кг. Эффект препарата в данном исследовании обусловлен его стимулирующим и антигипоксическим эффектами. Эффект преднизолона (5 мг/кг) был достаточно выраженным. Авторы сделали вывод, что эти препараты можно использовать в комплексной терапии бронхиальной обструкции, так как они улучшают сократительные свойства дыхательных мышц.

А.А.Бичевым, Р.В. Франком [5] изучалась эффективность применения фосфокреатина у больных с дыхательной недостаточностью. В результате лечения уменьшилась одышка, увеличилась сократительная способность дыхательной мускулатуры при утомлении.

Антагонисты кальция (АК). Эту группу называют также "блокаторами медленных каналов" или "блокаторами входа ионов кальция".

Роль ионов кальция состоит:

- а) в стимуляции сокращений миокарда и гладких мышц, т.е. положительном инотропном эффекте;
- б) регуляции функции проводящей системы сердца;
- в) в положительном хронотропном эффекте на миокард.

Сокращение миоцитов может происходить только при вступлении в них ионов Ca^{2+} , что служит пусковым механизмом для высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Именно Ca^{2+} сближается с миофибриллами. Он также участвует в генерации химической энергии, высвобождающейся в процессе распада

АТФ и отщеплением богатой энергией фосфатной связи под влиянием Ca^{2+} -зависимой АТФ-азы. Именно Ca^{2+} связывается с тропонином, регулирующим образование перекрестных связей между сократительными белками актином и миозином, которые благодаря этому приближаются друг к другу и вызывают сокращение мышц.

Сокращение гладкой мускулатуры коронарных артерий, артерий и артериол общего сосудистого русла также зависит от ионов Ca^{2+} , поступающих в клетки через каналы, подобные медленно входящим Ca^{2+} -каналам клеток миокарда. Механизм сокращения сходен с таковым в миокарде, но в гладкомышечных клетках ионы Ca^{2+} связываются с кальмодулином, активирующим фермент, фосфорилирующий легкие цепи миозина, которые, в свою очередь, активируют образование перекрестных связей в актино-миозиновом комплексе, что и провоцирует сокращение.

Антагонисты Ca^{2+} предотвращают поступление Ca^{2+} в клетки через медленные Ca^{2+} -каналы. Эти каналы имеют следующие особенности:

1. Каждый канал пропускает около 30 000 ионов кальция в 1 с.
2. Они относительно селективны.
3. Они медленно активируются по сравнению с Na^{+} -каналами.
4. Некоторые из них чувствительны к изменениям уровня цАМФ перфузии миокарда при ишемии, так как АК снимают спазм коронарных артерий, улучшают микроциркуляцию (нифедипин)

5. Функция каналов изменяется под действием неорганических (например, Zn , Ni) и органических ингибиторов (ингибиторов Ca^{2+}).

Ca^{2+} -каналы обнаружены: в синоатриальных, атриовентрикулярных проводящих путях, волокнах Пуркинье, в миофибриллах миокарда, в гладкомышечных клетках сосудов, в скелетных мышцах. АК взаимодействуют с рецепторами на мембране клеток, что вызывает либо уменьшение функционирующих медленных каналов (например, нифедипин), либо к снижению проводимости каналов, либо к изменению кинетики каналов (верапамил). АК обладают тканевой специфичностью.

С учетом этих свойств АК способны оказывать:

1. Антиангинальное действие:
 - а) уменьшение посленагрузки на сердце из-за снижения сопротивления в системных сосудах,
 - б) прямое отрицательное инотропное влияние на миокард, снижение уровня окислительно-восстановительных процессов, уменьшение механической работы сердца за счет торможения поступления ионов Ca^{2+} в миофибриллы и ингибирование активируемой Са-миофибриллярной АТФ-азы. Определенное значение имеет влияние АК на связывание кальмодулина с ионами Ca^{2+} внутри миофибриллы, отчего зависит активация протеинкиназы и уровень фосфорилирования в миозине,
 - в) снижение преднагрузки из-за влияния на венозный тонус и возврат крови к сердцу,
 - г) улучшение функционального состояния левого желудочка, не только из-за уменьшения пред- и постнагрузки, но и улучшения перфузии при ишемии,

так как АК снимают спазм коронарных артерий, улучшают микроциркуляцию.

2. Антиаритмический эффект.

3. Гипотензивный эффект.

Нифедипин в отличие от других препаратов этой группы вызывает:

1) вазодилатацию в дозах, которые не дают отрицательного инотропного эффекта;

2) его антиаритмическая активность мало выражена;

3) умеренно изменяет ударный объем и давление в легочной артерии;

4) увеличивает или не изменяет ЧСС;

5) уменьшает сократительную способность миофибрилл при сохранении реакции сердца на симпатические импульсы;

6) антиангинальный эффект обусловлен снижением "посленагрузки", увеличением коронарного кровотока, снижением давления наполнения в левом желудочке.

Противопоказаниями к назначению АК являются:

1. Прогрессирующая недостаточность.

2. Нестабильная антриовентрикулярная блокада.

3. Кардиогенный шок

4. Поражение синусового узла (синдром слабости синусового узла).

5. Острая стадия инфаркта миокарда.

6. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта и другие состояния, связанные с понижением АД.

Ряд ученых использовали АК для изучения модулирующего действия Ca^{2+} при применении теofilлина. Все эти данные получены только в экспериментах, и, в основном, использовался верапамил [27, 42, 46, 54, 77].

Varagic, Kentera [77] обнаружили во время введения верапамила уменьшение генерации силы, которая согласуется с пиковым судорожным напряжением и уменьшение максимальной скорости нарастания трансдиафрагмального давления. Aubier et al. [27] выявили лишь незначительное снижение трансдиафрагмального давления. Esau et al. [46] отметили уменьшение напряжения и ослабление потенциала покоя мембраны под действием верапамила. Слабый ток Ca^{2+} внутрь сарколеммы был ингибирован верапамилем, но не влиял на саркоплазматический ретикулум Ca^{2+} -каналов сердца. De Vito, Roncoroni [42] обнаружили падение трансдиафрагмального давления на всех стимулированных частотах, кроме частоты 10/60 Гц. Они объяснили это результатом местной анестезии вместо селективного влияния на медленные Ca^{2+} -каналы, только в этом случае нужно ожидать низкочастотного утомления. Также они обнаружили уменьшение судорожного напряжения, скорости генерации силы в результате инактивации Ca^{2+} -каналов, учитывая самое короткое время сокращения [70]. Эти процессы могут зависеть от депрессии Na^+ и K^+ потоков на клеточной мембране мышцы [56].

Kolbeck et al. [55], напротив, отметили, что верапамил не влиял на снижение сократимости диафрагмы при утомлении. Действие верапамила, тем не менее, не ограничено блокированием Ca^{2+} -каналов. Bondy et al. [35] в эксперименте показали, что его действие подобно местной анестезии на m.sartorius. Они обнаружили снижение проводимости Na^+ , K^+ и снижение возбудимости мембраны. Другими учены-

ми [56], изучался эффект верапамила на m.soleus у крыс. Они заметили, что при введении верапамила постепенно уменьшалась амплитуда потенциала действия во время повторной стимуляции, но более активно на высоких частотах.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что АК, в основном, применялись для того, чтобы объяснить модулирующее влияние Ca^{2+} на механизм действия теofilлина. Отдельно эффективность АК изучена только на m.sartorius и m.soleus в эксперименте, т.е. их влияние на дыхательные мышцы вообще не изучалось. В экспериментах, в основном, применялся верапамил, который обладает отрицательным инотропным эффектом. Данных о применении АК у больных ХБ для коррекции нарушений функционального состояния дыхательных мышц в литературе нет.

Проанализировав данные литературы, мы нашли патофизиологическое обоснование применения антагонистов кальция для коррекции функциональных нарушений дыхательных мышц у больных ХБ. Данные литературы [12], результаты собственных исследований указывают, что гиперфункция дыхательных мышц развивается уже на ранних стадиях хронического необструктивного бронхита. Можно рассчитывать, что применение АК устраняет гиперфункцию и создает адекватные условия для отдыха и ликвидации утомления дыхательных мышц.

Утомление дыхательных мышц [12] является одной из наиболее частых форм респираторной мышечной недостаточности. В основе утомления [60] может лежать дискоординация функционирования дыхательных мышц, часто связанная с их неполным расслаблением. Стоит указать, что в аспекте учения Ф.З.Меерсона [16] об адаптации, компенсаторной гиперфункции, гипертрофии и недостаточности сердца нарушение процессов расслабления поперечнополосатых мышц является одним из универсальных механизмов их утомления.

Молекулярная основа расслабления заключается в уменьшении входа в клетку экстраклеточного Ca^{2+} [39]. Известно, что данный механизм можно контролировать, используя фармакологические препараты из группы АК.

Экспериментальные данные, полученные Kolbeck et al. [54] на крысах, указывают, что утомление диафрагмы может быть связано с повышением внутриклеточного Ca^{2+} , обусловленного цАМФ-зависимым повышением активности Са-АТФ-азы. Данный механизм также можно контролировать, используя АК.

Убедительно показана роль нарушения кальциевого гомеостаза в формировании гиперреактивности бронхов [23]. По данным литературы, у больных ХБ имеет место гиперреактивность дыхательных путей [18]. В свою очередь, устранение гиперреактивности дыхательных путей сопровождается уменьшением степени нарушения бронхиальной проходимости и снижением резистивной нагрузки на дыхательные мышцы.

Вышеприведенные данные явились патофизиологической основой для использования АК для коррекции функциональных нарушений дыхательных мышц у больных ХБ.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для разработки новых, более совершенных

методов лечения нарушений функционального состояния дыхательных мышц у больных ХОЗЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов Д.В., Виноградова И.А., Шевченко А.И. Влияние некоторых лекарственных средств на бронхиальную проходимость в условиях утомления дыхательной мускулатуры // Физиол. журнал им. Сеченова.-1995.-Т.81, №2.-С. 83-88.
2. Александров О.В., Виноградская Р.С., Стручков П.В. и др. Возможности гипербарической тренировки в реабилитации больных хроническим бронхитом // Вестник РАМН.-1997.-№5.-С. 27-30.
3. Александров О.В., Каландаршвили Г.Г., Гноевых В.В. Длительная кислородотерапия при хронической легочной недостаточности // Бюл. Сиб. отд-ния АМН СССР.-1989.-№2.-С. 54-59.
4. Александров О.В., Севрунова О.А., Манакова Е.Ю. и др. Функциональное состояние диафрагмальных мышц при некоторых немедикаментозных методах лечения хронической легочной недостаточности // Клиническая медицина.-1991.-№10.-С. 57-61.
5. Бичев А.А., Франк Р.В. Влияние фосфокреатина на функцию дыхательной мускулатуры у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и при дыхательной недостаточности // I Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, Киев, 9-12 октября, 1990: Сборник резюме.- Киев, 1990. – №236.
6. Вавилова Н.Н. Применение дозированной физической нагрузки для оценки функционального состояния дыхательной системы у больных хроническим бронхитом, в процессе физической реабилитации: Автореф. дис... канд. мед. наук.- Л., 1991. –16 с.
7. Вавилова Н.Н., Перельман Ю.М. Дозированная велотерапия в реабилитации больных хроническим бронхитом: Методические рекомендации.- Благовещенск, 1991.-16 с.
8. Виноградова И.А., Акимов Д.В., Шевченко А.И. Фармакологическая коррекция утомления дыхательной мускулатуры в условиях гистаминного бронхоспазма и адренергического дисбаланса // International J.Immunorehabilitation.-1997.-№7.-С. 118.
9. Дзюблик А.Я., Степаненко А.В. Электростимуляция дыхательных мышц в комплексной терапии больных хроническим обструктивным бронхитом // Новые медицинские технологии в профилактике и лечении заболеваний органов дыхания/ВНИИ пульмонологии.- Л., 1990.-С. 36-38.
10. Ершов С.П. Диагностика нарушений функционального состояния дыхательной мускулатуры при хроническом бронхите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Благовещенск, 1998.-18 с.
11. Ершов С.П., Вавилова Н.Н., Перельман Ю.М. Тренировка дыхательных мышц с помощью субмаксимальных нагрузок на велоэргометре // Бюл. физиол. и патол. дыхания.- 1999.- Вып.3.-С. 41-45.
12. Ершов С.П., Перельман Ю.М. Электрофизиологическая характеристика дыхательных мышц у больных хроническим бронхитом // Бюл. физиол. и патол. дыхания.- 1999.-Вып.5.-С. 28-35.
13. Зильбер А.П. Этюды критической медицины. Респираторная медицина. Т. 2.- Петрозаводск: Изд-во ПГУ, 1996.-488 с.
14. Иоффе Л.Ц., Болотова Н.А., Рехтман А.Г. и др. Регуляция дыхания резистивным инспираторным сопротивлением у больных хроническими заболеваниями легких // Тер.архив.-1989.-Т.61, №8.-С. 79-83.
15. Манакова Е.Ю., Александров О.В., Бенцианов А.Д. Электростимуляция диафрагмы и лечение ХНЗЛ // Клиническая медицина.-1986.- №12.-С. 19-25.
16. Меерсон Ф.З. Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная недостаточность.- М.: Наука, 1975. –263 с.
17. Приймак А.А., Бенцианов А.Д., Дмитриевская Е.М. и др. Лечение дыхательной недостаточности при туберкулезе и хронических болезнях органов дыхания методом электрической стимуляции дыхания: Методические рекомендации.- М., 1988. –14 с.
18. Прилипко Н.С., Перельман Ю.М. Гиперреактивность дыхательных путей при хроническом бронхите // Бюл. физиол. и патол. дыхания.- 1998.- Вып. 1.-С. 28-34.
19. Стручков П.В., Манакова Е.Ю., Давыдов Э.Г. и др. Гипоксическая стимуляция и инспираторный резистивный тренинг в реабилитации больных хроническим бронхитом // Тер.архив.-1992.-Т.64, №3.-С. 46-49.
20. Туранова З.Р. Утомление диафрагмальной мышцы – диагностика и лечение // Тер.архив.-1997.-Т.69, №8.-С. 77-80.
21. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р. Роль дыхательной мускулатуры в патогенезе обструктивных заболеваний легких и пути терапевтической коррекции // Проблемы туберкулеза.- 1987.-№7.-С. 65-68.
22. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р. Нарушение функции дыхательных мышц при хронических обструктивных заболеваниях легких // Тер.архив.-1988.-Т.60, №8.-С. 126-132.
23. Чучалин А.Г., Ханаш Х.М., Башкова Т.Л. Астма физического усилия // Тер.архив.-1986.-№ 3.-С. 130-135.
24. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles // Clin.Chest Med.-1988.-Vol.9, №2.-P. 311-324.
25. Aubier M., DeTroyer A., Sampson M. et al. Aminophylline improves diaphragm contractility // N.Engl.J.Med.-1981.-Vol.305.-P. 249-252.
26. Aubier M., Murciano D., Viires N. et al. Increased ventilation caused by improved diaphragmatic efficiency during aminophylline infusion // Am.Rev.Resp.Dis.-1983.-Vol.127.-P. 148-154.
27. Aubier M., Murciano D., Viires N. et al. Diaphragmatic contractility enhanced by aminophylline: role of extracellular calcium // J.Appl.Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.-1983.-Vol.54.-P. 460-464.
28. Aubier M., Murciano D., Viires N. et al. Effects of digoxin on diaphragmatic strength generation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure // Am.Rev.Resp.Dis.-1987.-Vol.135.-P. 544-548.
29. Aubier M., Viires N., Murciano D. et al. Effects and mechanism of action of terbutaline on diaphragmatic contractility // J.Appl.Physiol.-1984.-Vol.56.-P. 922-929.
30. Aubier M., Murciano D., Viires N. et al. Effects of digoxin on diaphragmatic strength generation // J.Appl.Physiol.-1986.-Vol.61.-P. 1767-1774.
31. Aubier M., Viires N., Piguet J. et al. Effect of hypocalcemia on diaphragmatic strength generation // J.Appl.Physiol.-1985.-Vol.58.-P. 2054-2061.

32. Beavo J.A., Rogers N.A., Grassford J.C. et al. Effects of xanthine derivates on lipolysis and adenosine 3'-5'-monophosphate phosphodiesterase activity // *Molec.Pharmacol.*-1970.- Vol.6.-P. 597-603.
33. Bellemare F., Grassino A. Evaluation of the human diaphragm fatigue // *J.Appl.Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.*-1982.-Vol.53, №5.-P. 1196-1206.
34. Belman M.J., Sieck G.C., Mazar A. Aminophylline and its influence on ventilatory endurance in humans // *Am.Rev.Resp.Dis.* -1985.-Vol.131.-P. 226-229.
35. Bondy A.Y. Effects of verapamil on excitation contraction coupling in frog sartorius muscle // *J.Pharmacol.Exp.Ther.*-1978.-Vol.205.-P. 49-57.
36. Bowman W.C., Raper C. The effects of adrenergic other drugs affecting carbohydrate metabolism and contractions of the diaphragm // *Br.J.Pharmacol.*-1984.-Vol.23.-P. 184-200.
37. Brophy C., Mier A., Moxham J. et al. The effects of aminophylline on respiratory and limb muscle contractility in man // *Eur.Resp.J.*-1989.-Vol.2, №7.-P. 652-655.
38. Burowskyi M., Nakatsu K., Munt P.W. Theophylline reassessed // *Ann.Intern.Med.*-1984.-Vol.101.-P. 63-73.
39. Davis C., Kannan M.S., Jones T.R. et al. Control of human airway smooth muscle in vitro studies // *J.Appl.Physiol.*-1982.-Vol.53, №5.-P. 1080-1087.
40. Delbono O., Kotsias B.A. Hyperpolarizing effect of aminophylline, theophylline and AMP on rat diaphragm fibers // *J.Appl.Physiol.*-1988.-Vol.64.-P. 1893-1898.
41. Derom E., Gayan-Ramirez G., Gurrieri G. et al. Broxaterol increases force output of fatigue canine diaphragm more than salbutamol // *Amer.J.Resp.Crit.Care Med.*-1997.-Vol.155, №1.-P. 181.
42. De Vito E.L., Roncoroni A.J. Effects of aminophylline and verapamil upon diaphragmatic force generation in dogs // *Eur.Resp.J.*-1990.-Vol.3, №4.-P. 456-462.
43. Di Marco A.F., Nochomovitz M., Di Marco M.S. et al. Comparative effect of aminophylline on diaphragm and cardiac contractility // *Am.Rev.Resp.Dis.*-1984.-Vol.129, part 2.-P. 270.
44. Eaton M., Green B.A., Chruch T.R. et al. Efficacy of theophylline in «irreversible» airflow obstruction // *Ann.Intern.Med.*-1980.-Vol.92.-P. 758-761.
45. Endo M., Tanaka M., Takahashi K. Calcium induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle fibers // *Nature.*-1970.-Vol.228.-P. 34-36.
46. Esau S. Effect of theophylline on membrane potential and contracting force in hamster diaphragm muscle in vitro // *J.Clin.Invest.*-1986.-Vol.77.-P. 638-640.
47. Foxworth J.W., Reisz G.R., Knudson S.M. et al. Theophylline and diaphragmatic contractility. Investigation of a dose-response relationship // *Am.Rev.Resp.Dis.*-1988.-Vol.138, №6.-P. 1532-1534.
48. Gayan-Ramirez G., Janssens S. et al. Mechanism of theophylline-induced inotropic effects on foreshortened canine diaphragm // *Eur.Resp. J.*-1995.-Vol.8, №11.-P. 1915-1921.
49. Gross D., Ladd H.W., Riley E.J. et al. The effect of training on strength and endurance of the diaphragm in quadriplegia // *Am.J.Med.*-1980.-Vol.68.-P. 27-35.
50. Howell S., Roussos C. Isoproterenol and aminophylline improve contractility of fatigue canine diaphragm // *Am.Rev.Resp. Dis.*-1984.- Vol.129.-P. 118-124.
51. Low-frequency fatigue in isolated skeletal muscles and the effects of methylxanthines / D.A.Jones, S.Howell, C.Roussos, R.H.T.Edwards // *Clin.Sci.*-1982.-Vol.63.-P. 161-167.52
52. Katz A.M., Repke D. Calcium-membrane interactions in the myocardium: effects of ouabain, epinephrine and 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate // *Am.J.Cardiol.*-1973.-Vol.31.-P. 193-201.
53. Kikuchi V. Hid W. Shindoh C. et al. Effects of digitalis on the diaphragm in anesthetized dogs // *J. Appl. Physiol.*-1987.-Vol.63.-P. 277-284.
54. Kolbeck R.C., Speir W.A. Theophylline, fatigue and diaphragm contractility: cellular levels of ⁴⁵Ca and cAMP // *J.Appl.Physiol.*-1991.-Vol.70, №5.-P. 1933-1937.
55. Kongragunta V.R., Druz W.S., Sharp J.T. Dyspnea and diaphragmatic fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am.Rev.Resp.Dis.*-1988.-Vol.137, №3.-P. 662-667.
56. Kotsias B.A., Munchnik S. Frequency dependent effect of verapamil on rat soleus muscle // *Experientia.*-1985.-Vol.41.-P. 1538-1540.
57. Lewis M.I., Belman M.J. Sieck G.C. Aminophylline and fatigue of the sternomastoid muscle // *Am. Rev. Resp.Dis.*-1986.-Vol.133, №4.-P. 672-675.
58. Lisboa C., Villafranca C., Leiva A. et al. Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: Effect on exercise performance // *Eur.Resp.J.*-1997.-Vol.10, №3.-P. 537-542.
59. Lopes J.M., Aubier M., Jardim J. et al. Effect of caffeine on skeletal muscle function before and after fatigue // *J.Appl.Physiol.*-1983.-Vol.54.-P. 1303-1305.
60. Martin J., Powell E., Shore S. et al. The role of respiratory muscles in the hyperinflation of bronchial asthma // *Am.Rev.Resp.Dis.*- 1980.-Vol.121, №3.-P. 441-447.
61. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view // *Clin.Chest Med.*-1988.-Vol.9, №2.-P. 325-336.
62. Moxham J., Miller J.M., Wiles C.M. et al. The effect of aminophylline on human diaphragm and limb muscles contractility // *Thorax.*-1983.-Vol.38.-P. 252.
63. Murciano D., Aubier M., Anclair M. et al. Effect of long-term theophylline administration on dyspnea, arterial blood gases and respiratory muscle performance in COPD patients // *Am.Rev.Resp.Dis.*-1986.-Vol.134.-P. 150.
64. Effect of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patient with chronic obstructive pulmonary disease/ D .Murciano, M. Aubier, V. Lecolgnic, R. Pariente // *N.Engl J.Med.*-1984.-Vol.311.-P. 349-353.
65. Murciano D., Aubier M., Viires N. et al. Effect of theophylline and euprophilline on diaphragmatic contractility // *J.Appl.Physiol.*-1987.-Vol.63.-P. 51-57.
66. Nietrzeba R.M., Elliot C.G., Adams T.D. et al. Effect of aminophylline upon the exercise performance of patients with stable chronic airflow obstruction // *Bull.Eur.Physioathol.Respir.*-1984.-Vol.20.-P. 361-367.
67. Pardy R.L., Rivington R.N., Despas P.I. et al. Inspiratory muscle training compared with physiotherapy in patients with chronic airflow limitation // *Am.Rev.Resp.Dis.*-1981.-Vol.123, №4.-P. 421-425.
68. Peruzzi W.T. The current status of PEEP // *Resp.Care.*-1996.-Vol.41, №4.-P. 273-284.
69. Reid M.B., Johnson R.L. Efficiency, maximal blood flow, and aerobic work capacity of canine diaphragm // *J.Appl.Physiol.*-1983.-Vol.254.-P. 763-772.

70. Sanchez J.A., Stefani E. Inward calcium current in twitch muscle fibres of the frog // J.Physiol.-1978.-Vol.283.-P. 197-209.

71. Sherman M.S., Lang D.M., Matityanu A. et al. Theophylline improves measurements of respiratory muscle efficiency // Chest.-1996.-Vol.110, №6.-P. 1437.

72. The effect of aminophylline on inspiratory muscle contractility/ S. Sigrist, D. Thomas, S. Howell, C. Rousos // Am.Rev.Resp.Dis.-1982.-Vol.126.-P. 46-50.

73. Smith T.W., Maber F. Digitalis // N.Engl.J.Med.-1973.-Vol.289.-P. 945-952.

74. Supinski G.S., Deal E.C., Kelsen S.G. The effect of caffeine and theophylline on diaphragm contractility in man // Am.Rev.Resp.Dis.-1984.-Vol.130.-P. 429-433.

75. Suzuki S., Numata H., Sano F. et al. Effect and mechanism of fenoterol on fatigued canine diaphragm // Am.Rev.Resp.Dis.-1988.-Vol.137, №5.-P. 1048-1054.

76. Tan Wei, Lahrmann H., Zwick H. Beijing yike daxue xuebao // J.Beijing.Med.Univ.-1998.-Vol.30, №2.-P. 169-171.

77. Varagic V.M., Kentera D. Interaction of calcium, dibutyryl cyclic AMP, isoprenaline and aminophylline on the isometric contraction of the isolated contraction of the isolated hemidiaphragm of the rat // Naunyn Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.-1978.-Vol.303.-P. 47-53.

78. Viires N., Aubier M., Murciano D. et al. Effect of theophylline on isolated diaphragmatic fibers // Am.Rev.Resp.Dis.-1986.-Vol.133.-P. 1060-1064.

79. Zhu E.H., Petrof B.J., Gea J. et al. Diaphragm muscle fiber injury after inspiratory resistive breathing // Amer.J.Resp.Crit.Care Med.- 1997.- Vol.155, №3.- P. 1110.



УДК 616.24-099+612.015

Е.В.Егоршина, Е.А.Бородин, Н.В.Новик

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

РЕЗЮМЕ

Изучены основные биохимические механизмы развития эндогенной интоксикации у 60 больных первичной острой пневмонией. Установлены наиболее информативные лабораторнодиагностические критерии для оценки степени тяжести эндотоксикоза. Применение этих критериев позволит своевременно диагностировать ранние проявления эндотоксикоза и проводить эффективную медикаментозную коррекцию у больных острой пневмонией.

SUMMARY

E.V.Egorshina, E.A.Borodin, N.V.Novik

ENDOTOXICOSIS DEVELOPMENT MECHANISMS AND DIAGNOSTICS METHODS IN NON-SPECIFIC INFLAMMATORY LUNG DISEASES

Main biochemical mechanisms of endogenous intoxication in 60 patients with primary acute pneumonia were studied. The most informative laboratory diagnostic criteria for assessing endotoxiosis severity were deter-

mined. These criteria will allow to timely diagnose and treat early endotoxiosis in patients with acute pneumonia.

Под эндотоксикозом принято понимать самоотравление организма токсичными продуктами обмена веществ, образующимися как в самом макроорганизме, так и продуцируемыми бактериями [1]. Синдром эндогенной интоксикации, в большей или меньшей степени, сопутствует любому соматическому, инфекционному, хирургическому и другим заболеваниям [9] и в настоящее время трактуется как «клинический синдром с проявлениями симптомов интоксикации при патологических состояниях, неоднородных по этиологии и обусловленных накоплением в тканях и биологических жидкостях организма продуктов патологического обмена веществ, деструкции тканевых структур» [14].

К важнейшим биохимическим механизмам развития эндотоксикоза относятся активация тканевого протеолиза с накоплением токсичных молекул средней массы (МСМ) [4] и процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3], действие бактериальных токсинов [16]. Лабораторная диагностика эндотоксикоза включает биохимические [11, 13], биофизические [12] и гематологические [15] методы, а также постановку различных биологических проб [5]. Получаемые с помощью различных методов данные трудно сопоставимы. Многие из предложенных ме-