

55. Orr W.C., Males J.L., Imes N.K. Myxedema and obstructive sleep apnea. *Am. J. Med.* 1981; 70: 1061-1066.
56. Orr W.C., Martin R.J. Obstructive sleep apnea associated with tonsillar hypertrophy in adults. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 990-992.
57. Peiser J., Lavie P., Ovnat A., Charuzi I. Sleep apnea syndrome in the morbidly obese as an indication for weight reduction surgery. *Ann. Surg.* 1984; 199: 112-115.
58. Perks W.H., Cooper R.A., Bradbury S. et al. Sleep apnea in Scheie's syndrome. *Thorax* 1980; 35: 85-91.
59. Perks W.H., Horrocks P., Cooper R.A. et al. Sleep apnea and acromegaly. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 527-532.
60. Petrof B.J., Pack A.I., Kelly A.M. et al. Pharyngeal myopathy of loaded upper airway in dogs with sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 1994; 76: 1746-1752.
61. Popovic R.M., White D.P. Influence of gender on waking genioglossal electromyogram and upper airway resistance. *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 725-731.
62. Redline S., Tosteson T., Tishler P.V. et al. Studies in the genetics of obstructive sleep apnea: familial aggregation of symptoms associated with sleep disordered breathing. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 440-444.
63. Redline S., Kump K., Tishler P.V. et al. Gender differences in sleep-disordered breathing in a community-based sample. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 722-726.
64. Redline S., Tischler P.V., Tosteson T.R. et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Ibid.* 1994; 151: 682-687.
65. Rivlin J., Hoffstein V., Kalbfleisch J. et al. Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 355-360.
66. Rodenstein O., Dooms G., Thomas Y. et al. Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers, and patients with obstructive sleep apnea. *Thorax* 1990; 45: 722-727.
67. Rubinstein I., Hoffstein V., Bradley T. Lung volume related changes in the pharyngeal area of obese females with and without obstructive sleep apnea. *Eur. Respir. J.* 1989; 2: 344-351.
68. Schwab R., Gefter W., Hoffman E. et al. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1385-1400.
69. Scrima L., Broudy M., Nay K.M., Cohn M.A. Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion. *Sleep* 1982; 5: 318-328.
70. Series F., Simoneau J.-A., St. Pierre S. et al. Characteristics of the genioglossus and muscles uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1870-1874.
71. Shafer M.E. Upper airway obstruction and sleep disorders in children with craniofacial abnormalities. *Clin. Plast. Surg.* 1982; 9: 555-567.
72. Shore E.T., Milman K.P., Silage D.A. et al. Ventilatory and arousal patterns during sleep in normal young and elderly subjects. *J. Appl. Physiol.* 1985; 59: 1607-1615.
73. Stauffer J.L., Zwillich C.W., Cadieux R.J. et al. Pharyngeal size and resistance in obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 623-627.
74. Stradling J.R., Thomas G., Warley A.R.H. et al. Effect of adenotonsilectomy on nocturnal hypoxemia, sleep disturbance, and symptoms in snoring children. *Lancet* 1990; 335: 249-253.
75. Strohl K., Saunders N.A., Feldman N.T., Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299: 969-973.
76. Suratt P., Dee P., Atkinson R. et al. Fluoroscopic and computed tomographic features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 487-492.
77. Suratt P.M., Turner B.L., Wilhoit S.C. Effect of intranasal obstruction on breathing during sleep. *Chest* 1986; 90: 324-329.
78. Suratt P., McTier R., Findley L. et al. Changes in breathing and the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Ibid.* 1987; 92: 631-637.
79. Tobin M.J., Sackner M.A. Breathing patterns. 1. Normal subjects. *Ibid.* 1983; 84: 202-293.
80. Webb P. Periodic breathing during sleep. *J. Appl. Physiol.* 1974; 37: 899-903.
81. Wetter B.W., Young T.B., Bidwell T.R. et al. Smoking as a risk factor for sleep disordered breathing. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 2219-2224.
82. White D.P., Cadieux R.J., Lombard R.M. et al. The effects of nasal anesthesia on breathing during sleep. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 927-975.
83. White D.P., Lombard R.M., Cadieux R.J., Zwillich C.W. Pharyngeal resistance in normal humans: influence of gender, age, and obesity. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58: 365-371.
84. Witting R.M., Zorick F.R., Roehrs T.A. et al. Familial childhood sleep apnea. *Henry Ford Hosp. Med.* 1988; 36: 13-15.
85. Yang T., Palta M., Dempsey J. et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1230-1235.
86. Zorick F., Roth T., Kramer M., Flessa H. Exacerbation of upper airway sleep apnea by lymphatic lymphoma. *Chest* 1980; 77: 689-690.
87. Zwillich C., Sutton F., Pierson D. et al. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am. J. Med.* 1975; 59: 343-348.

Поступила 21.03.2000

© ШИРИНКИН С.В., 2003

УДК 616.24-002-07:616-008.82-074

С.В.Ширинкин

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПНЕВМОНИИ

Кафедра факультетской терапии Петрозаводского государственного университета

Пневмония остается одной из самых актуальных проблем пульмонологии и внутренней медицины. Значительная заболеваемость, высокий уровень летальности, многочисленные диагностические ошибки

делают необходимым критическое переосмысление знаний по этой патологии [9,40,42,56]. В этиопатогенезе пневмонии выделяют следующие основные механизмы: внедрение микроорганизма в легочную ткань,

снижение функции местной бронхопальмональной защиты, формирование на фоне бактериальной агрессии супрессии иммунного ответа, развитие под влиянием инфекции воспаления в альвеолах и распространение его через межальвеолярные поры на другие участки легких, повышение агрегации тромбоцитов, нарушения в системе микроциркуляции, активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), выделение свободных радикалов, дестабилизирующих лизосомы и повреждающие легкие, нервно-трофические расстройства бронхов и легких [9,10,15,29,41,56].

Взаимоотношения микро- и макроорганизма представляют собой сложный комплекс биохимических реакций, участниками которого являются различные химические агенты, в том числе и микроэлементы (МЭ), которые как сами по себе, так и в качестве кофакторов или простетических групп ферментов могут обладать каталитической активностью по отношению к той или иной химической реакции, протекающей в организме [5,18], а значит играть важную роль в патогенезе многих заболеваний [12,25,35,39]. Однако, несмотря на серьезный прогресс в понимании этого, метаболические эффекты многих из них остаются неизвестными при остром воспалительном процессе в легких (*Se, Mn, Zn, Cu, Li, Au*). До сих пор неясны механизмы взаимодействий (антагонизм, синергизм) между многими металлами. Ухудшающаяся экологическая ситуация, связанная, в том числе и с загрязнением окружающей среды солями тяжелых металлов, указывает на возрастающую актуальность данной проблемы.

Для понимания роли микроэлементов в патогенезе пневмонии представляется необходимым остановиться на ряде звеньев этого процесса.

Исходное состояние слизистой оболочки бронхального дерева, дистрофические и атрофические процессы в эпителии слизистых оболочек вызывают снижение его защитных, секреторных, абсорбционных функций. Нарушение слизистого барьера, мукоцилиарного транспорта, как механизма удаления бактериальных агентов во внешнюю среду из легких, создает благоприятные условия для развития бронхолегочной патологии [10,30,35,39]. Данное состояние наблюдается при дефиците железа, реализующегося через развитие гемической гипоксии и избытке лития и кадмия, которые способны вызывать поражение эпителиальных тканей [20,35,43].

В результате клинко-иммунологических исследований [11,15,17] установлено, что у больных пневмонией на фоне бактериальной агрессии создаются условия для формирования синдрома вторичного иммунодефицита, подвергаются изменению местные механизмы иммунной защиты, нарушаются процессы кооперации Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, снижается синтез иммуноглобулинов, прежде всего секреторного иммуноглобулина класса А, лимфоцитами, происходят нарушения в регуляции лимфоцитами метаболизма соединительной ткани [24], что важно в понимании развития пневмосклеротических процес-

сов в легких на этапе разрешения острого воспалительного процесса в легких [11,15,17,24].

Микроэлементы оказывают существенное влияние на полноценность иммунного ответа организма при внедрении инфекции. Так, железо в определенных концентрациях усиливает антителообразование, фагоцитарную активность лейкоцитов, увеличивает уровень комплимента и гемолитина [14,17,35,38,57], однако есть сообщения о том, что железо может использоваться самим микроорганизмом-возбудителем для своей жизнедеятельности [56], что делает неоднозначным роль данного микроэлемента во взаимоотношениях макро- и микроорганизма; селективный дефицит цинка приводит к гипоплазии тимуса, снижению активности тимоллина и развитию иммунодефицита, главным образом Т-клеточного [39]. У животных отмечено уменьшение количества Т-лимфоцитов, антител, подавлялись функции фагоцитов. Полученные данные, вероятно, объясняются тем, что цинк регулирует синтез нуклеиновых кислот в клетках тимуса, активной формы тимоллина и стимулирует Т-лимфоциты [14,27,38,39]. Нехватка йода вызывает снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, уменьшение количества зрелых моноцитов, титров лизоцина и комплемента [27,35]. В экспериментах показано, что соли рубидия, лития, селена и меди тормозят синтез реактивных антител и предотвращают развитие анафилактического шока у морских свинок [39]; кроме того, медь увеличивает лизоцимную и бактерицидную активность сыворотки крови [27], а также обладает способностью связывать токсины и усиливать действия антибиотиков [44]. Специфической особенностью кадмия является способность к угнетению факторов противоопухолевого иммунитета [8]. Он вызывает уменьшение числа альвеолярных макрофагов, снижение их фагоцитарной активности, вероятно, за счет существенного снижения содержания внутриклеточной АТФ [50], подавление пролиферации Т-лимфоцитов, выработку интерлейкина-2 и индуцирование образования Т-супрессоров через активацию ПОЛ [11,26]. Напротив, карбонат лития усиливает лейкопоз, что связано с увеличением продукции колониестимулирующего фактора моноцитами-макрофагами, подвижность, хемотаксис и фагоцитарную подвижность последних [16,19,21,46,47,52]. Добавление селена в пищу стимулирует у человека выработку иммуноглобулинов класса А, G, а его дефицит сопровождается угнетением иммунных реакций [14,34].

В работах отечественных авторов показано наличие нарушений микроэлементного статуса у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) [39], затяжным течением пневмонии и пневмонией, протекающей у лиц пожилого возраста с синдромом вторичного иммунодефицита [15,33]. Применение иммунокорректирующей терапии в комплексе с МЭ позволило уменьшить выраженность вторичного иммунодефицита, а в ряде случаев произошла нормализация иммунного статуса, что проявилось более быстрым клиническим выздоровлением.

Следующим механизмом патогенеза пневмонии, который представляется важным рассмотреть, является активация ПОЛ. Процессы ПОЛ имеют важное значение в саногенетических реакциях организма. ПОЛ, протекающее в биологических мембранах и контролируемое системой антиоксидантной защиты (АОЗ), является нормальным физиологическим процессом [11,13,22]. В период фагоцитоза происходит резкое усиление ПОЛ в результате выделения активированными нейтрофилами и макрофагами реактивных метаболитов кислорода, играющих важную роль во внутриклеточном уничтожении микроорганизмов [17,48,49,53,55]. При невозможности фагоцитировать чужеродный материал активные формы кислорода генерируются во внешнюю среду и способны повреждать здоровые ткани. В результате колебания уровня ПОЛ значительно изменяется микровязкость липидного бислоя и пассивная проницаемость мембран для ионов, т.е. фундаментальные — барьерные, каталитические, рецепторные свойства [11,17,23].

При недостатке АОЗ наступает гиперактивация ПОЛ и из механизма, обеспечивающего оптимальное функционирование клеточных и внутриклеточных мембран и соответственно рецепторного аппарата клеток, ПОЛ превращается в механизм развития мембранной и клеточной патологии с последующим проявлением на уровне целого организма. В результате агрессии радикалов происходит резкое повышение активности фосфолипазы A_2 , приводящее к высвобождению из клеточных мембран значительного количества арахидоновой кислоты с последующим метаболизмом ее до лейкотриенов, вызывающих бронхоспазм, усиление слизиобразования, нарушение транспорта мокроты, отек, клеточную инфильтрацию [13,22,29].

Однако не только несостоятельность внутриклеточного фагоцитоза является причиной активации ПОЛ. Так, в результате взаимодействия внеэритроцитарного гемоглобина, который образуется при разрушении эритроцитов во время фазы "красного опеченения" с такими окислителями, как органические гидроперекиси, перекись водорода, гипохлорид, генерируются высоко реактивные соединения и высвобождаются ионы железа, которые в дальнейшем приводят к образованию гидроксильных радикалов, обладающих сильным повреждающим действием [4,13,36]. Увеличение метаболизма арахидоновой кислоты при интенсификации ПОЛ приводит к нарушению баланса между насыщенными и полиненасыщенными жирными кислотами и как следствие к нарушению синтеза сурфактанта [28,36]. В связи с этим заслуживают внимания данные о способности МЭ контролировать активность ПОЛ и системы АОЗ. Установлено, что медь, цинк, марганец входят в состав супероксиддисмутазы, селенглутатионпероксидазы, железо-катализаторы. Эти ферменты являются компонентами внутриклеточной антирадикальной системы [12,13,22,39,51]. Церулоплазмин, один из основных внеклеточных антиоксидантов, относится к

классу медьсодержащих протеинов [4,12,13,25,39]. Цинк, образующий химические связи с сульфгидрильными группами белков, фосфатными остатками фосфолипидов и карбоксильными группами сиаловых кислот, обладает мембраностабилизирующим действием [1,12,35,39]. В серии исследований продемонстрировано дозозависимое торможение физиологическими концентрациями цинка иммуноглобулина класса Е и опосредованного высвобождения гистамина и лейкотриена С-4 из тучных клеток и базофилов *in vitro* [39]. Данный феномен, вероятно, объясняется тем, что ионы цинка депонируются в гранулах мастоцитов и выделяются в процессе секреции медиаторов, выполняя роль регуляторов по принципу обратной связи. Полученные результаты обусловлены способностью этого катиона "маскировать" рецепторы для иммуноглобулина класса Е на поверхности тучных клеток, инактивировать фосфолипазу A_2 [13,37,39]. Избыток ионизированного железа во внешней среде, как это было указано выше, оказывает прооксидантное действие [6,13,36,39], а дефицит цинка и меди приводит к накоплению свободных радикалов в тканях [39]. Соединения кадмия усиливают ПОЛ в клеточных мембранах, с помощью сканирующей электронной микроскопии доказана зависимость поражения клеточных мембран у альвеолярных макрофагов от концентрации кадмия в тканевых культурах [26,43,54]. Ионы лития уменьшают скорость перекисидации липидов клеточных мембран через уменьшение выброса катехоламинов из адренергических окончаний и стимуляцию синтеза глюкокортикоидных гормонов [2,3,21,32].

Повышение агрегации тромбоцитов, нарушения в системе микроциркуляции и нервно-трофические расстройства также являются важными звеньями патогенеза пневмонии, от которых во многом зависит и ее исход. Дело в том, что состояние легочного кровотока, способность подводить к зоне воспаления необходимые для поддержания тканевого гомеостаза вещества и выводить продукты метаболизма — все это факторы, серьезно влияющие на течение и исход пневмонии [9,17,31,41,45]. Анализ зависимости исходов пневмонии от состояния капиллярного кровотока показал, что у больных со сниженной микроциркуляцией исходы пневмонии в ХНЗЛ наблюдались достоверно чаще — в 34,6%, в то время как при нормальном кровотоке — в 13,3% [9].

Данные литературы показывают, что МЭ играют существенную роль в трофике тканей, состоянии регенераторного потенциала, микроциркуляции. Так, марганец в зависимости от дозы усиливает или угнетает тромбоцитопоз, влияет на синтез гиалуроновой кислоты, хондроэтинсульфата, гепарина, играющих важную роль в формировании соединительной ткани [35,44]. Литий обладает антикоагулянтным, антиагрегантным и тромболитическим действием, уменьшает дегрануляцию тучных клеток в условиях воспаления, что приводит к снижению уровня гистамина и серотонина и, как следствие, к нормализации микроциркуля-

ции и сосудистой проницаемости [2,20], оксидутират лития предотвращает централизацию кровообращения [32]. При дефиците селена увеличивается отложение фибрина в стенках сосудов, наблюдаются фибриноидные некрозы, повреждения эндотелия, тромбоз сосудов, геморрагии, некроз гладких клеток мышечного слоя сосудов, периваскулярный отек и отек эндотелия [35]; медь присутствует в активном центре лизилоксидазы — фермента, осуществляющего формирование поперечных швов между полипептидными цепями коллагена и эластина, при недостатке данного металла происходит образование дефектного коллагена, в котором отсутствуют поперечные швы, и нарушение синтеза эластических волокон, гликозаминогликанов [1,25]. При искусственно вызываемых медьдефицитных состояниях у млекопитающих наблюдалось развитие первичной эмфиземы легких в результате резкого уменьшения в них эластина за счет инактивации лизилоксидазы, депрессии супероксиддисмутазы и связанной с ней интенсификацией ПОЛ, ведущей к деструкции α_1 -антипротеазного ингибитора и активации протеолиза [18,25,39], а при отравлениях кадмием — внутрисосудистое образование агрегатов эритроцитов и других клеток крови с последующим развитием ишемии ткани [7].

Таким образом, анализ литературы указывает на важную роль МЭ в патогенезе пневмонии, которая, однако, до конца неясна. Изучение этой проблемы может помочь в выяснении причин затяжного и осложненного течения пневмонии и соответственно позволит рекомендовать новые подходы к лечению, реабилитации и профилактике данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Строчкова Л.Г., Жаворонкова А.Л. Клеточный гомеостаз и микроэлементы. *Арх. пат.* 1988; 9: 6–11.
2. Александров П.Н., Горизонтова М.П., Сперанская Т.В. Влияние оксидутирата лития на микроциркуляцию в слизистой оболочке зашечного мешка хомьячка в постишемическом периоде. *Пат. физиол.* 1991; 1: 26–28.
3. Алыбаев А.М., Бобков Ю.Г., Лосев А.С. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Ижевск; 1988. 5–6.
4. Бала Ю.М., Лифшиц В.М. Микроэлементы в клинике внутренних болезней. Воронеж; 1973. 22–23.
5. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина; 1982. 619–620.
6. Брюханова Э.В., Осипов А.Н., Владимиров В.А. Влияние гаптоглобина на способность гемоглобина разлагать перекись водорода с образованием свободных радикалов. *Пульмонология* 1995; 1: 56–59.
7. Бутенко Г.М., Быць Ю. В., Горбань В.А. Патологическая физиология. М.; 1977; 184–192.
8. Волкотруб Л.П., Яковлева В.В. Роль микроэлементов в этиологии и патогенезе опухолевого роста. *Вопр. онкол.* 1988; 34 (4): 400–405.
9. Воробьев Л.П., Бусаров Г.А. Факторы, влияющие на исходы острой пневмонии. *Пульмонология* 1997; 1: 18–24.
10. Гельцер Б.И., Печатников Л.М. Цилиарная активность мерцательного эпителия дыхательных путей у больных острой пневмонией. *Клин. мед.* 1991; 12: 35–37.
11. Гембицкий Е.В., Нороженков В.Г. Принципы и методы современной патогенетической терапии острой пневмонии. Там же 1994; 5: 7–12.

12. Децкина М.Ф., Демин В.Ф. Микроэлементы и перинатальное развитие. *Педиатрия* 1985; 4: 69–73.
13. Дремина Е.С., Шаров В.С., Владимиров Ю.А. Определение антиоксидантной активности биологических и лекарственных препаратов. *Методологические аспекты. Пульмонология* 1995; 1: 73–75.
14. Кактурский Л.В. Ванадий и другие микроэлементы. *Арх. пат.* 1990; 52 (6): 76–78.
15. Караулов А.В., Марциновски В.Ю., Хваталин И.В. и др. Некоторые аспекты иммуномоделирующей терапии больных затяжной пневмонией в период реконвалесценции. *Тер. арх.* 1986; 4: 113–117.
16. Кончаловский М.В., Шишкова Т.В., Чотий В.Г., Баранов А.Е. Применение карбоната лития в качестве лейкоцистимулятора при острой лучевой болезни человека. *Гематол. и трансфузиол.* 1989; 3: 16–22.
17. Копьева Т.Н., Амосова О.М. Полиморфно-ядерный лейкоцит: роль в развитии острого и хронического неспецифического воспаления легких. *Тер. арх.* 1987; 3: 142–145.
18. Ленинджер А.Л. Основы биохимии. М.: Медицина; 1985; т.1: 294–299; т.3: 884–889.
19. Максотов К.М., Зурдинов А.З., Джакубеков А.У., Лепшин В.Н. Синтез, токсичность и гемопозитивная активность сукцината лития. *Хим.-фарм. журн.* 1998; 11: 17–21.
20. Мамедов Я.Д. Микроэлементы в СССР 1985; 26: 57–67.
21. Мельник В.А., Мельник А.И. Достижения в использовании солей лития в клинической педиатрии и дальнейшие перспективы в этой области. *Педиатрия* 1988; 12: 105–106.
22. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов. *Успехи соврем. биол.* 1993; 113 (4): 442–455.
23. Науменко Ж. К., Александров О.В., Виницкая Р.С., Неклюдова Г.В. Влияние повышенных концентраций кислорода на свободнорадикальные процессы у больных хроническим обструктивным бронхитом с разной степенью дыхательной недостаточности. *Пульмонология* 1996; 4: 63–65.
24. Новоженков В.Г., Горлика Н.К., Коломоец Н.М. и др. Иммунорегулирующее действие лимфоцитов больных пневмонией на функции фибробластов. Там же 1995; 3: 84–88.
25. Ноздрюхина Л.Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Наука; 1977. 67–71.
26. Нурмуханбетов Е.П., Кащеева А.И., Иксымбаев Ж.С. Индукция кадмием ПОЛ в тканях белых крыс и ее профилактика аскорбиновой кислотой. *Гиг. труда* 1989; 3: 77–78.
27. Прегер С.М. Микроэлементы и иммунологическая реактивность организма. Томск; 1979. 5–12, 26–33, 38–48.
28. Проворотов В.М., Бузуртанов В.И. Сравнительная оценка состояния сурфактантной системы при пневмонии и раке легкого. *Пульмонология* 1996; 1: 32–34.
29. Проворотов В.М., Семенкова Г.Г., Великая О.В., Никитина Н.Н. Динамика клинических проявлений и активности ферментов в бронхиальном смыве при лечении больных затяжной пневмонией с применением энтеросорбента. Там же 1997; 1: 32–35.
30. Раков А.Л., Панфилов Д.Н., Гельцер Б.И. Цилиарная активность мерцательного эпителия у больных с инфекцией нижних дыхательных путей (пневмонией и острым бронхитом). Там же 2001; 1: 57–62.
31. Руссу В.Г. О роли легочного кровообращения в системе защитных механизмов легких и патогенезе пневмонии. *Педиатрия* 1981; 1: 14–16.
32. Сачек М.Г., Фомин А.В., Косинец А.Н. Влияние лития оксидутирата на состояние симпатико-адреналовой системы у больных при экстренных операциях на органах брюшной полости. *Здравоохран. Белоруссии* 1989; 10: 23–27.
33. Сильвестров В.И., Караулов А.В., Марциновски В.Ю. и др. Особенности лечения острой пневмонии в пожилом и старческом возрасте. *Тер. арх.* 1984; 9: 20–24.
34. Сильвестров В.И., Караулов А.В. Иммунологическая недостаточность при заболеваниях органов дыхания (вопросы диагностики, патогенеза и лечения). Там же 1987; 3: 142–145.
35. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы. Киев: Здоровье; 1989. 42–53, 69–73, 77–83.

36. Соодаева С.К., Острахович Е.А. Роль свободного железа в процессах перекисного окисления липидов при взаимодействии с асбестом. Пульмонология 1995; 1: 50–52.
37. Сюрин С.А., Деревоедов А.А., Петрян В.П. Антиоксидантная терапия больных хроническим бронхитом и использование микроэлемента селена. Там же 1995; 1: 43–46.
38. Тимакин Н.П. Биологическая роль микроэлементов, электролитов и значение их в медицине. В кн.: Материалы Научной конф. Томск. мед. ин-та и ЦНИЛ. Томск; 1977. 5–20.
39. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб, 1995. 243–247.
40. Чернеховская Н.Е., Ярема И.В., Вторенко В.И. и др. Интрабронхиальная лимфотропная терапия абсцедирующей пневмонии. Пульмонология 2000; 3: 41–43.
41. Чиркин А.А., Окороков А.Н., Гончарик И.И. Диагностический справочник терапевта. Минск: Беларусь; 1993. 61–66.
42. Чучалин А.Г. Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей. Пульмонология 1999; 2: 6–9.
43. Шопов В.Л., Сыловски П.Ц., Петрова П.К., Данчева В.И. Влияние ацетата кадмия и ионизирующей радиации на альвеолярные макрофаги. Гиг. и сан. 1997; 1: 37–39.
44. Шустов В.Я. Микроэлементы в гематологии. М.: Медицина; 1967. 49–57, 82–90.
45. Юлдашев К.Ю., Камилов М.К., Махмудова З.У., Ирмухамедов Р.А. Эритроцитарные фосфолипиды, гемоккоагуляция и состояние микроциркуляции у больных острой пневмонией. Клин. мед. 1987; 3: 45–48.
46. Яворский Л.Л. О механизме действия лития на нейтропоз. Фармакол. и токсикол. 1983; 5: 117–119.
47. Яворский Л.Л., Гольдштейн И.А., Зиль М.А., Яворский Л.И. Стимулирующее действие карбоната лития на нейтропоз при ятрогенных нейтропениях. Тер. арх. 1984; 6: 84–87.
48. Afanasyev I.B., Ostrakhovitch E.A., Mikhaalchik E.A. et al. Enhancement of antioxidant and anti-inflammatory activities of bioflavonoid rutin by complexation with transition metals. Biochem. Pharmacol. 2001; 61: 677–684.
49. Bouhafs R.K., Jarstrand C. Lipid peroxidation of lung surfactant by bacteria. Lung 1999; 177 (2): 101–110.
50. Bouhafs R.K., Jarstrand C. Interaction between lung surfactant and nitric oxide production by alveolar macrophages stimulated by group B streptococci. Pediatr. Pulmonol. 2000; 30 (2): 106–113.
51. Chamard C., Forestier F., Quero A.M. // Archives of environmental health. 1991; 46 (1): 50–56.
52. Hozumi Yamada, Damiano V.V., Ai-Ling et al. Am. J. Pathol. 1982; 109 (2): 145–156.
53. Joyce R.A. Br. J. Haematol. 1984; 56: 307–321.
54. Ledwozyw A., Stolarczyk H. The involvement of polymorphonuclear leukocytes in the pathogenesis of bronchopneumonia in calves. I. Activated granulocyte induced lipid peroxidation in red blood cells. Acta Vet. Hung. 1991; 39 (3–4): 175–185.
55. Nowak D., Zieba M., Zawiasa D. et al. Changes of serum concentration of lipid peroxidation products in patients with pneumonia. Monaldi Arch. Chest Dis. 1996; 51 (3): 188–193.
56. Oppenheimer S.J. Iron and its relation to immunity and infectious disease. J. Nutr. 2001; 131: 616S–635S.

Поступила 26.03.02

© МУРАВЬЕВ Ю.В., УДЕЛЬНОВА И.А., 2003

УДК 615.275.3.065:616.24

Ю.В.Муравьев, И.А.Удельнова

ЛЕГОЧНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ АНТИРЕВМАТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Институт ревматологии РАМН, Москва

Патологические изменения в легких могут быть обусловлены побочным действием как нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), так и медленно действующих антиревматических препаратов (сульфасалазина, Д-пенициллина, инъекционных препаратов золота; иммунодепрессантов: метотрексата и циклофосамида), лечебный эффект которых при ряде ревматических заболеваний и, в частности, при ревматоидном артрите (РА) не вызывает сомнений [22,23,82].

Полвека назад появилось первое сообщение об отеке легких, возникшем в результате применения ацетилсалициловой кислоты (аспирина) [79]. Кардиогенные причины исключались, поскольку давление в легочных капиллярах оставалось нормальным [13,46]. В дальнейшем считалось, что среди случаев некардиогенного отека легких в 8–10% причиной является прием салицилатов, преимущественно у пожилых, чаще у курильщиков. На рентгенограммах

при этом отмечалась диффузная двусторонняя ячеистость легочного рисунка [5,44], быстро проходившая после отмены препарата. Аспирин также может вызывать бронхоспазм с дальнейшим развитием аспириновой астмы. Как правило, такое состояние складывается из триады симптомов: полипозного риносинусита, приступов удушья и непереносимости аспирина или другого НПВП. Пациенты с аспириновой формой бронхиальной астмы составляют 9–22% всех больных бронхиальной астмой [2]. Под влиянием аспирина и других НПВП, являющихся ингибиторами циклооксигеназы, происходит переключение метаболизма арахидоновой кислоты на липооксигеназный путь с образованием сильных бронхоконстрикторов (ЛТС₄, ЛТД₄, ЛТЕ₄). Больные аспириновой астмой не переносят аспирин и другие НПВП, что проявляется покраснением лица, потерей сознания, приступами удушья, ринита, конъюнктивитом, уртикарными высыпаниями, оте-