

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

© ФИСЕНКО В.П., 2003

УДК 616.24–036.12–085.234

В.П.Фисенко

ТИОТРОПИЯ БРОМИД (СПИРИВА) — НОВЫЙ М-ХОЛИНОБЛОКАТОР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В последние 15–20 лет отмечается неуклонный рост заболеваний органов дыхания, среди которых особое место занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Принято считать, что ХОБЛ характеризуется ограничением воздушного потока (ОВП), которое не является полностью обратимым [14]. Важно отметить, что ОВП обычно прогрессирует и сопровождается нарушениями реакции дыхательных путей на повреждающие стимулы, которые приводят к поражению мелких бронхов и деструкции паренхимы легких. ОВП проявляется снижением вентиляционной функции легких, в том числе уменьшением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) [14]. Частота заболеваемости ХОБЛ имеет тенденцию к возрастанию: с 1965 по 1998 г. она выросла на 163%. По данным ВОЗ, в 2000 г. в мире насчитывалось 2,74 млн пациентов с ХОБЛ. В связи с этим очевидна необходимость поиска и создания новых эффективных лекарственных средств, способных устранять основные проявления ХОБЛ.

Среди лекарственных препаратов, применяемых при ХОБЛ, особое место занимают бронхолитические средства. Они создают условия, при которых дыхание у пациентов с ХОБЛ становится менее напряженным, уменьшается одышка [5]. В качестве средств, устраняющих и предотвращающих бронхоспазм при ХОБЛ, используют м-холиноблокаторы, агонисты β_2 -адренорецепторов, теofilлин [1–3],

оказывающие влияние на бронхи за счет разных механизмов действия. Вместе с тем м-холиноблокаторы являются средствами выбора при ХОБЛ, причем во многих случаях эти вещества по эффективности превосходят β_2 -адреномиметики [6,7].

Известно, что в регуляции тонуса гладкомышечных элементов (ГМЭ) бронхов принимают участие парасимпатические нервные окончания, выделяющие ацетилхолин, стимулирующий м-холинорецепторы (ХР), что приводит к повышению тонуса ГМЭ [2–4]. Увеличение активности холинергической иннервации может быть одним из элементов, обуславливающих прогрессирование ХОБЛ [6,17]. В настоящее время выделены 5 подтипов м-ХР (m_1 – m_5), которые представлены как в ЦНС, так и в периферических тканях [8]. m_2 - и m_4 -ХР сопряжены с $G_{\alpha 1a1}$ -белком, стимуляция этих ХР приводит к ослаблению активности аденилатциклазы, для m_2 -ХР также характерна способность "закрывать" K^+ -каналы в предсердиях. m_1 -, m_3 - и m_5 -ХР связаны с G_{q11} -белком и стимулируют активность фосфолипазы C_{β} , что вызывает изменения содержания внутриклеточного Ca^{2+} [20]. m_1 -ХР представлены в парасимпатических ганглиях, локализованных в легочной ткани и эндотелии сосудов. Стимуляция m_1 -ХР облегчает ганглионарную передачу, способствует высвобождению ацетилхолина из постганглионарных парасимпатических нервных окончаний, который вызывает спазм ГМЭ бронхов. Кроме того, отмечают увеличение секреции желез

слизистой оболочки носовых ходов. m_2 -ХР локализованы в постганглионарных парасимпатических нервных окончаниях. Возбуждение m_2 -ХР приводит к уменьшению высвобождения ацетилхолина и ослаблению тонуса ГМЭ. m_2 -ХР вовлечены в эффект ослабления действия агонистов β_2 -адренорецепторов. Кроме того, деятельность m_2 -ХР могут угнетать клетки, участвующие в воспалении [13], а экспрессия этих ХР подавляется интерфероном-гамма и усиливается глюкокортикостероидами [15]. m_3 -ХР представлены в ГМЭ как "крупных", так и "мелких" бронхов. Стимуляция m_3 -ХР обуславливает активацию фосфоинозитидспецифической фосфолипазы С, что вызывает увеличение внутриклеточного уровня Ca^{2+} и последующее сокращение ГМЭ бронхов [17]. Возбуждение m_3 -ХР сопровождается повышением секреции желез слизистой оболочки носовых ходов и бронхов, влияет на тонус сосудов в слизистой оболочке носа [3]. m_4 -ХР обнаружены в стенке альвеол, но их функция неизвестна. Кроме того, эти м-ХР выявлены в передних отделах головного мозга. m_5 -ХР представлены в ЦНС (черное вещество головного мозга и гиппокамп), но их роль в регуляции синаптической передачи остается неясной [8].

Атропин, метацин, платифиллин являются неизбежными антагонистами м-ХР, участвующих в регуляции тонуса ГМЭ бронхов. У этих препаратов отмечено значительное число побочных эффектов, степень выраженности которых достаточно высока и связана главным образом с влиянием на м-ХР, локализованные в других органах и тканях, что существенно ограничивает возможность применения этих препаратов при ХОБЛ [3].

Ипратропия бромид ("Boehringer Ingelheim Pharma GmbH") до сих пор остается наиболее широко используемым м-холиноблокатором при ХОБЛ. Этот препарат блокирует m_1 -, m_2 - и m_3 -ХР, причем показатели аффинитета данного вещества к указанным м-ХР практически одинаковы [23]. Потенциально это может привести к увеличению высвобождения ацетилхолина, что вызывает феномен, обычно обозначаемый как "парадоксальный бронхоспазм". В связи с этим весьма перспективными для лечения ХОБЛ должны стать лекарственные средства, проявляющие свойства избирательных антагонистов m_1 - и m_3 -ХР [20].

Первым из подобных м-холиноблокаторов является тиотропия бромид (Спирива, "Boehringer Ingelheim Pharma GmbH", "Pfizer International Inc."), относящийся к четвертичным аммониевым соединениям. Исследования рецепторного связывания тиотропия бромида, выполненные *in vitro* на рекомбинантных м-ХР человека, показали, что этот препарат обладает аффинитетом к m_1 -, m_2 - и m_3 -ХР, показатели которого близки к таковым для ипратропия бромида [5,19]. Между тем результаты кинетического изучения подобного связывания свидетельствуют о том, что тиотропия бромид в 100 раз медленнее, чем ипратропия бромид, высвобождается из связи с m_1 - и m_3 -ХР. Количественная оценка этого высвобождения

была осуществлена по времени диссоциации на 50% из связи с м-ХР ($t_{1/2\text{ diss.}}$). Для тиотропия этот показатель в m_1 -ХР составляет 14,6 ч, для ипратропия бромида — 0,11 ч; в m_3 -ХР — 34,7 и 0,26 ч соответственно. Тиотропия бромид и ипратропия бромид значительно быстрее диссоциируют из связи с m_2 -ХР [15,17,19]. Ауторадиографические исследования, выполненные *in vitro* на ткани легкого и трахеи человека с применением тиотропия бромида, меченного по 3H , свидетельствуют о том, что этот препарат обладает избирательным влиянием на m_1 - и m_3 -ХР [15]. Тиотропия бромид не оказывает избирательного влияния на m_1 - и m_2 -ХР крыс (кора головного мозга и сердце соответственно), но проявляет значительную тропность к m_3 -ХР (слюнные железы крыс). Сравнительное изучение активности атропина и тиотропия бромида, оцениваемой по способности угнетать вызванные электрическим раздражением сокращения полосок бронхов *in vitro*, показало преимущества тиотропия бромида, причем этот препарат и по длительности действия превосходил атропин [17]. Тиотропия бромид в наномолярных концентрациях ослаблял сокращения изолированных колец трахеи морских свинок, вызываемых метахолином [19]. Однако в отличие от атропина и ипратропия бромида для указанного м-холиноблокатора не были характерны свойства конкурентного антагониста метахолина. Способность тиотропия бромида ослаблять бронхоспазм, вызываемый агонистами м-ХР, показана на наркотизированных морских свинках, кроликах и собаках, причем для этого препарата продемонстрированы выраженный латентный период и значительная продолжительность действия. Кроме того, протективный эффект тиотропия бромида при ингаляционном введении при бронхоспазме, вызванном ацетилхолином у наркотизированных собак, имел большую продолжительность, чем эффект ипратропия бромида [19].

У экспериментальных животных после однократного внутривенного введения тиотропия бромида наблюдали мидриаз, увеличение частоты сокращений сердца и уменьшение перистальтики кишечника. При повторных введениях тиотропия бромид вызывал те же изменения, сочетавшиеся с копростазом, уменьшением секреции слюнных и слезных желез, возрастанием массы легких у крыс и уменьшением массы сердца у собак. Указанные результаты обусловили необходимость создания специальной лекарственной формы для ингаляционного введения препарата [10]. Необходимо отметить, что ингаляционное применение тиотропия бромида не сопровождалось серьезными изменениями, связанными с блокадой м-ХР, локализованных вне дыхательной системы. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер и в отличие от атропина и скополамина не влияет на ЦНС.

Токсикологическое изучение тиотропия бромида, проведенное на мышах, собаках и кроликах, показало высокий уровень безопасности этого м-холиноблокатора. Более того, изучение на эксперименталь-

ных животных в течение 2 лет влияния тиотропия бромида на мутагенез, репродуктивную функцию и карциногенез не выявило у этого препарата генотоксичности, тератогенности, эмбриотоксичности, а также канцерогенного действия [15].

Таким образом, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что тиотропия бромид обладает избирательным влиянием на m_1 - и m_3 -ХР. Для этого препарата характерна значительная терапевтическая широта при ингаляционном введении.

Изучение фармакокинетических свойств тиотропия бромида, выполненное на здоровых добровольцах, показало, что абсолютная биодоступность препарата при ингаляционном введении составляет 19,5%. Этот показатель свидетельствует о том, что фракция препарата, в которой он достигает легких, биодоступна в очень высокой степени. Тиотропия бромид плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Этот препарат, назначаемый внутрь в виде раствора, имеет абсолютную биодоступность в пределах 2–3%. Пища не оказывает влияния на всасывание тиотропия бромида. Препарат обнаруживают в максимальной концентрации в плазме через 5 мин после окончания ингаляции. Тиотропия бромид связывается с белками крови на 72%. С мочой выводится 74% неизмененного препарата. Показано, что тиотропия бромид подвергается неэнзиматическому расщеплению до алкоголь-N-метилскопина и дитиенилгликолиевой кислоты, которые не взаимодействуют с м-ХР. Около 20% от введенной дозы метаболизируется за счет системы изоэнзимов цитохрома Р-450, обеспечивающих окисление тиотропия бромида, и последующей конъюгации. Энзиматическое превращение тиотропия бромида может ослабляться ингибиторами СУР2D6, 3A4 (хинидин, кетаконазол). Тиотропия бромид в концентрациях, превышающих терапевтические, не оказывает угнетающего влияния на СУР1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1.

Ингаляционно вводимый препарат выводится почками (14% от введенной дозы), оставшаяся часть указанного м-холиноблокатора (главным образом неабсорбированная в желудочно-кишечном тракте) выводится с фекальными массами. У пожилых пациентов отмечено снижение почечного клиренса тиотропия бромида: выведение препарата с мочой после ингаляционного применения больными ХОБЛ уменьшается до 7%. У пациентов с нарушенной функцией почек и начальными формами ХОБЛ концентрация тиотропия бромида в крови возрастает незначительно. У пациентов с ХОБЛ выявлено увеличение содержания препарата в крови в 2 раза и значительное подавление выделительной функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин). Фармакокинетика тиотропия бромида не изменяется у пациентов с нарушенной функцией печени [21].

Результаты многочисленных клинических исследований [6,7] эффективности тиотропия бромида при ХОБЛ свидетельствуют о том, что этот препарат превосходит плацебо по способности увеличивать

ОФВ₁ [9,18,22]. Кроме того, длительное (6 мес) рандомизированное плацебо-контролируемое двойное "слепое" сравнительное изучение эффективности тиотропия бромида и β_2 -адреномиметика (сальметерола) показало, что новый м-холиноблокатор в большей степени, чем сальметерол, увеличивает ОФВ₁ [12]. Важно отметить, что ингаляционное применение тиотропия бромида в течение 1 года оказалось более эффективным, чем применение ипратропия бромида у пациентов с ХОБЛ разной степени выраженности. В данном случае в качестве критерия оценки были выбраны изменения ОФВ₁ и ФЖЕЛ [22]. Аналогичные наблюдения принадлежат S.Kesten [16]. Кроме того, тиотропия бромид уменьшал выраженность одышки и частоту обострений ХОБЛ в большей степени, чем ипратропия бромид [9]. Весьма существенным преимуществом тиотропия бромида является значительная длительность (24 ч) действия после однократного ингаляционного применения в дозе 18 мкг. Препарат значительно улучшает качество жизни пациентов с ХОБЛ [11].

Применение тиотропия бромида может сопровождаться побочными эффектами, главным образом сухостью во рту. Отмечают незначительную возможность развития запора, тахикардии, задержки мочеиспускания (у мужчин с предрасполагающими факторами) и аллергические реакции. Тиотропия бромид в дозе, превышающей терапевтическую в 15 раз, не вызывал у здоровых добровольцев тяжелых системных антихолинергических эффектов.

Тиотропия бромид показан при разных формах ХОБЛ, а также в качестве средства поддерживающей терапии при одышке и для предотвращения обострений ХОБЛ.

Препарат выпускают в капсулах для ингаляций, содержащих по 18 мг тиотропия-основания (эта доза эквивалентна 22,5 мкг тиотропия бромида). Тиотропия бромид рекомендуют применять 1 раз в день ингаляционно [10], используя специальный ингалятор (*Handi Haler*).

Минздрав России разрешил в 2002 г. медицинское применение тиотропия бромида.

Таким образом, тиотропия бромид является новым шагом в терапии ХОБЛ. Применение этого препарата в Российской Федерации открывает новые перспективы в лечении ХОБЛ, частота которой в нашей стране неуклонно растет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ancoli-Israel S., Kripke D.F., Mason W., Messin S. Comparisons of home sleep recordings and polysomnograms in older adults with sleep disorders. *Sleep* 1981; 4: 283–291.
2. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Havel T.T. et al. Effects of age on sleep apnea in men. 1. Prevalence and severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 144–148.
3. Bliwise D., Feldman D., Bliwise N. et al. Risk factors for sleep disordered breathing in heterogeneous geriatric population. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1987; 35: 132–141.
4. Bliwise D. Normal aging. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. 26–39.

5. Block A.J., Boysen P.G., Wynne J.W. et al. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects: a strong male predominance. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300: 513-517.
6. Block A.J., Wynne J.W., Boysen P.G. Sleep disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am. J. Med.* 1980; 69: 75-79.
7. Bonora M., Shields G.I., Knuth S.L. et al. Selective depression by ethanol of upper airway respiratory motor activity in cats. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 156-161.
8. Bradley T., Brown I., Grossman R. et al. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 1327-1331.
9. Brouillette R.T., Thach B.T. Control of genioglossus muscle inspiratory activity. *J. Appl. Physiol.* 1980; 49: 801-808.
10. Brown I.G., Zamel N., Hoffstein V. Pharyngeal cross-sectional area in normal men and women. *Ibid.* 1986; 61: 890-895.
11. Burger C.D., Stanson A.W., Sheedy P.F. et al. Fast-computed tomography evaluation of age-related changes in upper airway structure and function in normal men. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 846-852.
12. Burki N., Baker R. Ventilatory regulation in eucapnic morbid obesity. *Ibid.* 1984; 129: 538-543.
13. Cala S.J., Sliwinsky P., Cosio M.G., Kimoff R.J. Effect of topical upper airway anesthesia on apnea duration through the night in obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81: 2618-2626.
14. Caskadon M.A., Dement W.C. Respiration during sleep in the aged human. *J. Gerontol.* 1981; 36: 420-423.
15. Cistilli P.A., Grunstein R., Sullivan C.E. Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 530-532.
16. Cistilli P.A., Sullivan C.E. Sleep apnea in Marfan's syndrome: increased upper airway collapsibility during sleep. *Chest* 1995; 108: 631-634.
17. Cozzi F., Fierro A. Glossoptosis-apnea syndrome in infancy. *Pediatrics* 1985; 75: 836-843.
18. Crocker B.D., Olson L.G., Saunders N.A. et al. Estimation of the probability of the disturbed breathing during sleep before a sleep study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 14-18.
19. Deegan P.C., McNamara V.M., Morgan W.E. Goitre: a cause of obstructive sleep apnoea in euthyroid patients. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 500-502.
20. Ferguson K.A., Ono T., Lowe R. et al. The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest* 1995; 108: 375-381.
21. Guilleminault C., Powell N., Heldt G., Riley R. Small upper airway in near miss SIDS infants and their families. *Lancet* 1986; 1: 402-407.
22. Guilleminault C., Dement W.C. Sleep apnea syndromes and related disorders. In: Williams R., Karacan I., Moore C., eds. *Sleep disorders: diagnosis and treatment.* New York: Wiley; 1988. 47-71.
23. Guilleminault C., Qeura-Salva M.A., Partinen M., Jamieson A. Women and the obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 93: 104-109.
24. Guilleminault C., Stoohs R., Kim Y.-D. et al. Upper airway sleep disordered breathing in women. *Ann. Intern. Med.* 1988; 122: 493-501.
25. Guilleminault C., Partinen M., Hallman K. et al. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1275-1282.
26. Harman E., Wynne I., Block A. The effect of weight loss on sleep disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Ibid.* 1982; 82: 291-294.
27. Hiland R.H., Hutcheon M.A., Perl A. et al. Upper airway occlusion induced by diaphragm pacing for primary alveolar hypoventilation: implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 124: 180-185.
28. Hoffstein V., Zamel N., Phillipson E. Lung volume depended changes in the pharyngeal area in patients with obstructive sleep apnea. *Ibid.* 1984; 130: 175-178.
29. Hoiyer U., Ejnell H., Hedner J. Obstructive apnea in patients with pharyngeal tumors. *Acta Oto-laryngol.* 1992; 112: 138-143.
30. Hudgel D.W., Martin R.J., Johnson B., Hill P. Mechanisms of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J. Appl. Physiol.* 1982; 56: 133-137.
31. Hui S., Yung-Kwok W., Kew J. et al. Obstructive sleep apnea syndrome in a family with Crouzon's syndrome. *Sleep* 1998; 21: 298-303.
32. Issa F.G., Sullivan C.E. Alcohol, snoring, and sleep apnea. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1982; 45: 353-359.
33. Johnson C., Taussig L.N., Koopmann C. et al. Obstructive sleep apnea in Treacher-Collins syndrome. *Cleft. Palate* 1981; 18: 39-44.
34. Johnson M.W., Anch A.M., Remmers J.E. Induction of the obstructive sleep apnea syndrome in a women by exogenous androgen administration. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 1023.
35. Koenig J., Thach B. Effects of mass loading on upper airway. *J. Appl. Physiol.* 1988; 64: 2294-2299.
36. Krieger J., Maugin P., Kurtz D. Les modifications respiratoires au cour du sommeil du sujet age normah. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* 1980; 10: 175-185.
37. Krol R.C., Knuth S.L., Barlett D. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 247-250.
38. Kronenberg R., Gabel R., Severinghaus J. Normal chemoreceptor function in obesity before and after bypass surgery to force weight reduction. *Am. J. Med.* 1975; 59: 349-353.
39. Kunitomo E., Kimura H., Tatsumi K. et al. Sex differences in awake ventilatory drive and abnormal breathing during sleep in eucapnic obesity. *Chest* 1988; 93: 968-973.
40. Lauritzen C., Lilja J., Jarlstedt J. Airway obstruction and sleep apnea in children with craniofacial abnormalities. *Plast. Reconstr. Surg.* 1986; 77: 1-5.
41. Lavie P., Zomer J., Eliaschar F. et al. Excessive daytime sleepiness and insomnia associated with deviated nasal septum and nocturnal breathing disorders. *Arch. Otolaryngol.* 1982; 108: 373-377.
42. Levy P., Pepin J.L., Malauzat D. et al. Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity? *Sleep* 1996; 19: 29-38.
43. Lugaresi E., Coccagna G., Mantovani M., Leburn R. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1972; 32: 701-705.
44. Maltais F., Carrier G., Cormier Y., Series F. Cephalometric measurements in snorers, non-snorers, and patients with sleep apnoea. *Thorax* 1991; 46: 419-423.
45. Mathur R., Douglas N.J. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 174-178.
46. McNicolas W.T., Tarlo S., Cole P. et al. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 625-626.
47. Metersky M.L., Castriotta R.J., Elnaggar A. Obstructive sleep apnea due to a carotid body paraganglioma. *Sleep* 1995; 18: 53-54.
48. Millman R.P., Carlisle C.C., McGarvey S.T. et al. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest* 1995; 107: 362-366.
49. Montserrat J.M., Kosmas E.N., Cosio M.G., Kimoff R.J. Mechanism of apnea lengthening across the night in obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 988-993.
50. Moricawa S., Safar P., DeCarlo J. Influence of the headjaw position upon upper airway potency. *Anaesthesia* 1981; 22: 265-270.
51. Nelson S., Hans Y. Contribution of craniofacial risk factors in increasing apneic activity among obese and nonobese habitual snorers. *Chest* 1997; 111: 154-162.
52. Olsen K.D., Kern E.B., Westbrook P.R. Sleep and breathing disturbance secondary to nasal obstruction. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1981; 89: 804-810.
53. Onal E., Lopata M., O'Connor T. Diaphragmatic and genioglossal EMG responses to CO₂ rebreathing in humans. *J. Appl. Physiol.* 1981; 50: 1052-1055.
54. Onal E., Lopata M. Periodic breathing and the pathogenesis of occlusive sleep apneas. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 676-680.

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,