

*Е.В.Евсюкова, Г.Б.Федосеев, Н.Н.Петрищев, В.Х.Хавинсон*

## ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕПТИДАМИ ЭПИФИЗА АСПИРИНОВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра госпитальной терапии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; Институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

NATURAL HISTORY, DETECTION AND EFFECTIVE THERAPY WITH EPIPHYSIS PEPTIDES  
OF ASPIRININDUCED BRONCHIAL ASTHMA

*E.V.Evsyukova, G.B.Fedoseev, N.N.Petrishev, V.Kh.Khavinson*

### Summary

Characteristic features of history and clinical course of the disease, melatonin and nitric oxide production and thrombocyte functional activity were searched in 133 patients with aspirin-induced (AI) asthma. Control groups included 143 patients with non-AI asthma and 54 healthy volunteers. The AI asthma was found to be a specific pathology based on a reduction in the melatonin synthesis by the diffuse neuroendocrine (APUD) system cells. This fact causes simultaneous failure and imbalance of the nervous, endocrine, immune and other systems, functional disorders of the thrombocytes, the vascular system and the homeostasis in general and is accompanied by the asthmatic syndrome development. An increased sensitivity of the thrombocyte receptors and their perverted response on the melatonin and its metabolite having the chemical structure similar to that of the acetylsalicylic acid can be a background of intolerance to aspirin in AI asthma patients and to provide a progress of the disease. Epithalamine and epiphamine were shown to be pathogenic drugs for AI asthma.

### Резюме

Изучены особенности анамнеза, клинического течения заболевания, продукция мелатонина, окиси азота и функциональная активность тромбоцитов у 133 больных аспириновой бронхиальной астмой (АсБА). Контрольные группы составили 143 больных бронхиальной астмой без непереносимости аспирина (НБА) и 54 здоровых добровольца. Установлено, что аспириновая астма — особое заболевание, в основе которого лежит снижение продукции мелатонина клетками диффузной нейроэндокринной системы (АПУД-системы), что ведет к одновременно возникающей недостаточности и дисбалансу функций нервной, эндокринной, иммунной и других систем организма, к нарушениям функционального состояния тромбоцитов, сосудистой системы, гомеостаза в целом и сопровождается развитием астматического синдрома. Повышение чувствительности рецепторного аппарата тромбоцитов и извращенная реакция не только на мелатонин, но и на его метаболит, сходный по химической структуре с ацетилсалициловой кислотой (АСК), может служить предпосылкой к появлению симптомов непереносимости аспирина у больных АсБА и способствовать прогрессированию заболевания. Показано, что эпителиамин и эпифамин являются препаратами стратегической патогенетической терапии АсБА.

Аспириновая бронхиальная астма (АсБА) остается актуальной проблемой пульмонологии в связи с ростом частоты заболевания, отличающегося тяжелым течением, быстрым развитием зависимости от глюкокортикоидных гормонов и инвалидизации больных, что определяет необходимость изучения патогенеза и разработки эффективных методов лечения [15,16,41].

Существующие концепции патогенеза АсБА главным образом касаются нарушений метаболизма арахидоновой кислоты и избыточного образования лейкотриенов (ЛТ) вследствие гиперэкспрессии ЛТС<sub>4</sub>-синтазы в эозинофилах, торможения синтеза эндогенного простагландина (П)ГЕ<sub>2</sub> после приема ацетилсалици-

ловой кислоты (АСК) и других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [21,38,41]. Объясняя механизм развития индуцированного аспирином бронхоспазма, они не позволяют составить представление о патогенезе заболевания со всеми его клиническими проявлениями, касающимися не только дыхательной, но и других функциональных систем организма.

Диагностика АсБА осуществляется лишь в специализированных стационарах, поскольку используются методы провокации с АСК, опасные для здоровья и жизни больного [22,32,40]. Несмотря на их усовершенствование и появление новых тестов диагностики АсБА *in vitro*, ни один метод не получил широко-



го распространения в рутинной клинической практике [3,9,39]. Поэтому АсБА до сих пор диагностируется поздно, и во всем мире ее лечат так же, как и другие клинико-патогенетические варианты БА [26]. В последние годы предложено использовать антагонисты ЛТ-рецепторов и ингибиторы образования ЛТ [10,33,34]. Показано, что постоянный прием этих препаратов способствует уменьшению ночных симптомов астмы и улучшению качества жизни больных. Однако в случае их отмены приступы удушья рецидивируют, при этом увеличивается содержание в крови ЛТ, уровень которых превосходит исходный до лечения [4]. Поэтому специфическим для АсБА методом лечения остается десенситизация АСК, применение которой ограничивается большим объемом противопоказаний, необходимостью длительного индивидуального подбора дозы в условиях стационара с последующей периодической ее коррекцией, а также высокой частотой осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [5,13,35].

Таким образом, несмотря на пристальное внимание исследователей к данному заболеванию, остаются неясными механизмы его развития, причина столь высокого образования ЛТ, выраженных нарушений гемодинамики, быстрого прогрессирования и формирования зависимости от глюкокортикоидных гормонов даже у тех больных, которые не принимают АСК и другие НПВС.

Ранее нами на основании комплексных исследований функциональной активности тромбоцитов, содержания эйкозаноидов в плазме крови, особенностей функции внешнего дыхания (ФВД), микроциркуляции в легких и клинического состояния больных была сформулирована гипотеза о роли тромбоцитов в патогенезе АсБА, согласно которой у больных имеется врожденный или приобретенный дефект мембранорецепторного комплекса тромбоцитов [5,14]. Он реализуется в высокой чувствительности тромбоцитов к АКС и чрезмерной их активации, которая лежит в основе запуска целого каскада реакций, ведущих к бронхоспазму, вазоспазму, интерстициальному отеку легких, отеку слизистой дистальных бронхов, развитию бронхообтурационного синдрома и как следствие выраженных нарушениях функции внешнего дыхания.

В последние годы было установлено, что в регуляции тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза важная роль принадлежит мелатонину (МТ), синтез которого происходит не только в эпифизе, но и в тромбоцитах и во многих других органах и клетках АПУД-системы [29]. Поскольку имеются сведения о том, что в процессе метаболизма МТ в организме образуется N-ацетил-5-метоксикинуренамин (N-АМК) — вещество, сходное по химической структуре с АСК [27], к которой повышена чувствительность тромбоцитов у больных с АсБА, изучение роли МТ в патогенезе этого заболевания приобретает особое значение.

Учитывая данные литературы и результаты наших предыдущих исследований, в настоящей работе была

поставлена цель — изучить особенности анамнеза и клинического течения заболевания у больных АсБА, определить роль МТ и нарушений тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза в его генезе и разработать методы ранней диагностики и патогенетической стратегической терапии.

Обследовано 276 больных БА. Основную группу составили 133 больных АсБА, контрольные группы — 143 больных БА без непереносимости аспирина (НБА) и 54 здоровых человека.

На каждого больного в стационаре заполняли разработанную нами карту, содержащую 154 признака из данных анамнеза, результатов объективного обследования больного, клинического и биохимического анализов крови, рентгенограммы, а также комплексного исследования ФВД, инструментальных методов исследований и заключений специалистов (аллерголога, эндокринолога, отоларинголога, психотерапевта).

Больные были обследованы в фазу затихающего обострения или ремиссии заболевания на фоне постоянной противоастматической терапии, которую отменяли в день исследования. Исследования проводили в один и тот же сезон года (с ноября по февраль), причем у каждого больного одновременно определяли весь комплекс изучаемых показателей, что позволило составить целостное представление о состоянии разных функциональных систем организма и механизмах развития аспириновой астмы.

Продукцию МТ изучали на основании определения уровня экскреции с мочой в дневное (с 9 до 21 ч) и ночное (с 21 до 9 ч) время суток его основного метаболита — 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) иммуноферментным методом с помощью набора "DRG Instrument GmbH" (Германия).

Оценку функциональной активности тромбоцитов проводили на основании анализа их агрегации в ответ на добавление АДФ ("Reanal", Венгрия), конечная концентрация которой в пробе составляла  $1,2 \cdot 10^{-6}$  М. С целью изучения влияния МТ на агрегацию тромбоцитов проводили инкубацию 0,4 мл обогащенной тромбоцитами плазмы с 0,05 мл МТ в течение 3 мин. Конечные концентрации МТ в пробах: 0,01, 0,1, 1,0, 100, 10 000 пг/мл плазмы. Агрегационную активность тромбоцитов определяли с помощью анализатора агрегации АТ-02. Для характеристики процесса агрегации изучали ее интенсивность, максимальную амплитуду всей агрегации, ее первой и второй волны, длительность агрегации: время от момента добавления индуктора до достижения максимальной амплитуды всей агрегации и ее первой волны, время от момента добавления индуктора до начала первой и второй волны агрегации, а также скорость первой и второй волны агрегации. Суммарную экскрецию нитратов и нитритов с мочой ( $\Sigma \text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) в дневное (с 9 до 21 ч) и ночное (с 21 до 9 ч) время суток определяли с помощью модифицированного метода Грисса [30].

Проведено слепое перекрестное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффек-



тивности препаратов эпифиза — эпиталамина и эпифамина у 31 больного аспириновой астмой средней тяжести и тяжелого течения в фазу затихающего обострения или ремиссии заболевания. 1-ю группу составили 10 человек, получавшие эпиталамин в утренние часы в виде ежедневных внутримышечных инъекций по 10 мг в течение 10 дней. Во 2-ю вошло 9 человек, которым давали эпифамин по 2 таблетки (20 мг) во время завтрака и обеда в течение 10 дней. 3-ю группу (контрольную) составили 12 человек, которые по той же методике получали плацебо (7 человек инъекции 2 мл дистиллированной воды, а 5 таблетки, изготовленные на производстве медицинских препаратов ОАО "Самсон"). Клинический эффект препаратов оценивали сразу после лечения и в течение 7 мес на основании анализа отчетов больных, содержащих сведения о динамике самочувствия, работоспособности, психологического состояния, нарушениях сна и суточных дозах используемых противоастматических средств.

Полученные данные обработаны статистически с использованием парного *T*-критерия Вилкоксона, критерия  $\lambda$  Колмогорова—Смирнова. Статистическую обработку клиничко-лабораторных данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента и критерия  $\chi^2$ . Достоверность корреляционных связей определяли при вероятности 95% с помощью парного метода Спирмана. Статистический анализ проводили на персональном компьютере IBM-486 PC/AT с использованием программ пакета *Statgraphics* и *Statistika*.

Результаты исследований показали, что АсБА имеет четко очерченную клиническую симптоматику, отличающую ее от НБА. Особенность аспириновой астмы состоит в том, что она возникает в пубертатном

периоде или в 3–4-декадах жизни одновременно или на фоне уже имеющейся функциональной недостаточности нескольких систем организма (нервной, эндокринной, иммунной, гепатобилиарной, сердечно-сосудистой, кроветворной и системы гемостаза). Так, у больных АсБА уже в молодом возрасте (16–29 лет) наблюдается высокая частота атопического, инфекционно-зависимого, нервно-психического, дизовариального и гормонозависимого вариантов течения астматического синдрома, что сохраняется и в последующие возрастные периоды их жизни (табл.1). У 66,9% больных, как правило, имеется совокупность трех вариантов и более течения БА, т.е. уже в молодом возрасте в патологический процесс вовлечены нейроэндокринная и иммунная системы организма. Об этом свидетельствует и тот факт, что дебют астматического синдрома у 18,3% больных АсБА наблюдается после психоэмоциональной травмы, 9,1% — после вакцинации и у 23,5% — на фоне климактерического периода. Однако еще задолго до развития первых приступов удушья у 25,9% больных возникают нарушения менструального цикла и/или выкидыши, а у 16,3% диагностируется различная патология щитовидной железы. Изучение анамнеза больных БА позволило установить, что для больных АсБА в отличие от больных НБА ( $p < 0,05$ ) характерной является такая патология верхних дыхательных путей, как вазомоторный ринит, полипозная риносинусопатия отечного типа, воспалительные заболевания придаточных пазух носа. Кроме того, у каждого 3-го больного аспириновой астмой наблюдаются заболевания желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит, язвенная болезнь, патология желчевыводящих путей, доброкачественная гипербилирубинемия. 26,4%

Таблица 1

Частота встречаемости (в %) клиничко-патогенетических вариантов бронхиальной астмы в разных возрастных группах у больных АсБА и НБА

Бронхиальная астма	Возраст, годы							
	16–29		30–44		45–59		60–74	
	АсБА (n=14)	НБА (n=37)	АсБА (n=44)	НБА (n=30)	АсБА (n=58)	НБА (n=55)	АсБА (n=17)	НБА (n=21)
Атопическая	92,9	100,0	90,9	96,7	93,1	87,3	75,0	61,9
<i>p</i>	0,04		>0,05		>0,05		>0,1	
Инфекционно-зависимая	85,7	51,4	75,0	76,7	89,7	89,1	87,5	100,0
<i>p</i>	<0,01		>0,05		>0,05		<0,02	
Нервно-психическая	78,6	24,3	68,2	56,7	77,6	40,0	93,8	42,9
<i>p</i>	<0,001		>0,05		<0,001		<0,001	
Дизовариальная	50,0	8,1	38,6	16,7	36,2	18,2	12,5	4,8
<i>p</i>	<0,001		<0,03		<0,02		>0,1	
Гормонозависимая	28,6	2,7	18,2	6,7	19,8	16,4	12,5	14,3
<i>p</i>	<0,001		0,06		>0,1		>0,1	



Содержание 6-COMT (в нг/мл) в моче больных АсБА, НБА и здоровых людей

Время суток, ч	Больные АсБА	Больные НБА	Здоровые	$p_1$	$p_2$	$p_3$
9-21	12,7±2,7	32,7±9,9	19,9±5,8	<0,05	<0,05	>0,1
21-9	33,7±6,8	32,4±7,4	45,1±10,1	>0,2	>0,2	>0,2
$p_4$	<0,01	>0,1	<0,01			

Примечание. Достоверность различий показателей у больных АсБА и здоровых людей —  $p_1$ , у больных АсБА и НБА —  $p_2$ , у больных НБА и здоровых —  $p_3$ , между показателями 6-COMT в дневной и ночной порциях мочи —  $p_4$ .

больных АсБА и только 8,8% больных НБА ( $p < 0,05$ ) имеют варикозное расширение вен нижних конечностей, что указывает на вовлечение в патологический процесс сосудистого звена гемостаза.

Особенность аспириновой астмы состоит в быстром прогрессировании и развитии зависимости от глюкокортикоидных гормонов в среднем через 5 лет. У больных АсБА быстро исчезают сезонность и четкая очерченность приступов удушья, возникает чувство постоянной заложенности в груди и снижается эффективность обычных бронхолитических средств. Тяжелое обострение заболевания наблюдается более 4 раз в год, при этом большинство больных АсБА в отличие от больных НБА реагируют на широкий спектр внешних воздействий.

Изучение ФВД выявило значительные obstructивные нарушения вентиляционной способности легких у больных АсБА, выраженные в большей степени в дистальных отделах бронхиального дерева, а также неполную обратимость обструкции после  $\beta$ -адреномиметика, что указывает на нарушение капиллярного кровообращения в легких и развитие бронхообструктивного синдрома, клиническим проявлением которого является хронический obstructивный бронхит.

Таким образом, анализ развития заболевания и его клинической картины позволяет выделить аспириновую астму в самостоятельную нозологическую форму, для которой характерны недостаточность и дисбаланс деятельности практически всех функциональных систем организма. Подобного рода патология может иметь место при поражении АПУД-системы — специализированной высокоорганизованной клеточной системы, основными свойствами которой является способность составляющих ее клеток вырабатывать биогенные амины и пептидные гормоны [12]. Известно, что среди гормонов, синтезируемых клетками АПУД-системы, особое место занимает МТ, которому принадлежит важная роль в регуляции биологических ритмов, интеграции деятельности всех функциональных систем организма и оптимизации гомеостаза [1,29].

Наши исследования показали, что у больных аспириновой астмой значительно снижена продукция

МТ в дневные часы, причем это не связано с активностью ответственного за синтез МТ фермента N-ацетилтрансферазы, которая у больных аспириновой астмой так же, как и у больных НБА, не отличается от таковой у здоровых людей и составляет соответственно  $14,77 \pm 1,95$ ,  $13,88 \pm 2,29$  и  $13,08 \pm 2,58\%$  ( $p > 0,1$ ). Известно, что синтез МТ в пинеалоцитах эпифиза резко снижается на свету и, вероятно, в это время продукция МТ в организме определяется состоянием клеточных структур АПУД-системы и, в частности, тромбоцитов, являющихся основным периферическим резервуаром серотонина. Поскольку захват серотонина тромбоцитами у больных АсБА значительно снижен [31], это может вести к уменьшению синтеза в них МТ, что в значительной мере определяет низкую дневную экскрецию 6-COMT с мочой (табл.2).

В связи с этим представлялось интересным выяснить, каковы особенности функциональной активности тромбоцитов больных БА и оказывает ли на нее влияние различный уровень продукции МТ у больных АсБА и НБА. Известно, что влияние МТ на тромбоциты опосредовано связыванием его с высокочувствительными акцепторами, которые были обнаружены на мембране человеческих тромбоцитов в экспериментах с меченым ( $^3\text{H}$ )-мелатонином [42]. Нами установлено, что у больных АсБА повышена функциональная активность тромбоцитов за счет активации первой фазы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, тогда как у больных НБА имеется лишь тенденция к увеличению интенсивности агрегации за счет ее второй волны. Оказалось, что особенность реакции тромбоцитов больных АсБА на добавление *in vitro* минимальных доз МТ состоит в увеличении интенсивности (при инкубации с МТ в дозе 0,1 пг/мл обогащенной тромбоцитами плазмы) и скорости (при инкубации с МТ в дозе 0,1 пг/мл плазмы) первой фазы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, что связано с открытием рецептуруправляемых каналов для ионов кальция и/или выходом кальция из внутриклеточных депо. У больных НБА под влиянием МТ только в дозе 0,01 пг/мл плазмы увеличивается интенсивность всей агрегации тромбоцитов за счет ее второй волны, что указывает



на стимуляцию синтеза метаболита арахидоновой кислоты — тромбоксана. У здоровых людей доза МТ 0,01 пг/мл плазмы тормозит агрегацию тромбоцитов: увеличивается длительность латентного периода и первой фазы агрегационного процесса, а доза МТ 0,1 пг/мл плазмы на агрегацию тромбоцитов не влияет. Известно, что в норме МТ ингибирует каналы для входа кальция в клетку, реализуя свое воздействие через рецепторы, сцепленные с Gi- и Go-протеинами [2,43]. Возможно, у больных с АсБА имеется дефект в системе Gi- и Go-протеинов, что определяет их нечувствительность к МТ. Однако в тромбоцитах имеется система Gs-протеинов,  $\alpha$ -субъединицы которых также способны активировать определенные каналы для кальция [2,28]. Вероятно, именно через эту систему протеинов осуществляется влияние минимальных доз МТ на тромбоциты больных АсБА. О нарушении рецепции тромбоцитов к МТ также свидетельствует наличие только у них положительной корреляционной связи между скоростью первой и второй фазы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и ночным содержанием 6-СОМТ в моче. Открытие рецепторуправляемых кальциевых каналов, как и низкий базальный уровень МТ в дневные часы, уменьшает стабильность тромбоцитарной мембраны и повышает агрегацию тромбоцитов.

Известно, что мембранорецепторный комплекс является универсальной первично реагирующей системой, которая в значительной степени зависит от вязкости липидного слоя мембраны. Повышение ригидности мембранных фосфолипидных структур вследствие недостаточной функции антиоксидантной системы и накопления продуктов перекисного окисления липидов приводит к изменению экспозиции поверхностных рецепторов, влияя на реактивность тромбоцитов к индуцирующему агенту [2]. В последние годы стало известно об антиоксидантных свойствах МТ, который оказывает непосредственное влияние на свободные радикалы, работая в качестве "мусорщика", а также стимулирует глутатионпероксидазу [37]. Обладая антиоксидантными свойствами МТ, с одной стороны, уменьшает способность свободных радикалов повреждать структуру ДНК, а, с другой стороны, существенно увеличивает текучесть и снижает вязкость тромбоцитарных мембран. Низкая продукция МТ у больных с АсБА, по-видимому, способствует ослаблению антиоксидантной защиты, следствием чего является нарушение функционирования в тромбоцитах не только рецепторов, но и каналов ионной проницаемости, а также липидзависимых ферментов.

Результаты наших исследований дают основание полагать, что у больных АсБА в связи с низким уровнем МТ мало вырабатывается и его метаболит N-АМК. Повышение чувствительности рецепторного аппарата тромбоцитов и извращенная реакция не только на МТ, но и на его метаболит, сходный по химической структуре с АСК, может служить предпосылкой к появлению симптомов непереносимости

аспирина и способствовать прогрессированию заболевания даже при отсутствии приема АСК и перекрестно реагирующих лекарств [24]. Известно, что в патогенезе развития симптомов непереносимости аспирина большое значение имеет увеличенное образование сульфидопептидных лейкотриенов — метаболитов 5-липоксигеназы, являющихся конечными медиаторами каскада спровоцированных АСК реакций [20]. Мы полагаем, что именно снижение продукции МТ у больных АсБА может быть причиной повышенного образования сульфидопептидных ЛТ вследствие ослабления контроля за транскрипцией ключевого фермента их синтеза — 5-липоксигеназы, в осуществлении которого МТ принадлежит особая роль [19].

МТ, ингибируя активность как конститутивной, так и индуцибельной изоформ NO-синтаз, участвует также в контроле продукции оксида азота [25,36]. В последние годы установлено, что NO играет большую роль в патогенезе бронхолегочных заболеваний, способствуя снижению активности воспалительных клеток, гибели микроорганизмов, улучшению местного кровообращения, цилиарного транспорта и бронходилатации [17,18]. Результаты наших исследований показали, что у больных АсБА продукция NO значительно повышена в ночные часы даже в фазу затихающего обострения заболевания. Так, суммарная экскреция нитратов и нитритов с мочой в ночные часы у них составляет  $88,1 \pm 12,7$  нмоль/мл, тогда как у больных НБА —  $59,9 \pm 9,9$  нмоль/мл ( $p < 0,05$ ), а у здоровых людей —  $65,9 \pm 8,9$  нмоль/мл ( $p < 0,01$ ). Оказалось, что у больных АсБА отсутствует характерная для здоровых людей и больных НБА корреляционная связь между экскрецией с мочой нитратов и нитритов в ночные часы и 6-СОМТ в дневное время суток, что указывает на потерю контролирующего влияния МТ на образование NO. Избыточная продукция NO и последующее увеличение образования пероксинитрита могут вызывать окислительное повреждение эндотелия сосудов и способствовать усилению агрегационной активности тромбоцитов [23].

Таким образом, полученные данные о сниженной продукции МТ и особом функциональном состоянии тромбоцитов у больных АсБА позволяют с новых позиций представить не только патогенез астматического синдрома (см. рис.), но и объяснить весь симптомокомплекс нарушений деятельности нервной, эндокринной и иммунной систем у данного контингента больных. На основании математического анализа 154 клинико-лабораторных показателей с использованием теории статусметрии нами разработана и апробирована диагностическая компьютерная программа, позволяющая в амбулаторных условиях без проведения провокационного теста с аспирином только на основании анамнеза и клинико-лабораторных показателей диагностировать заболевание. Чувствительность метода составляет 95%, а специфичность — 92% [6].

Результаты наших исследований послужили основанием для нового подхода к терапии аспириновой



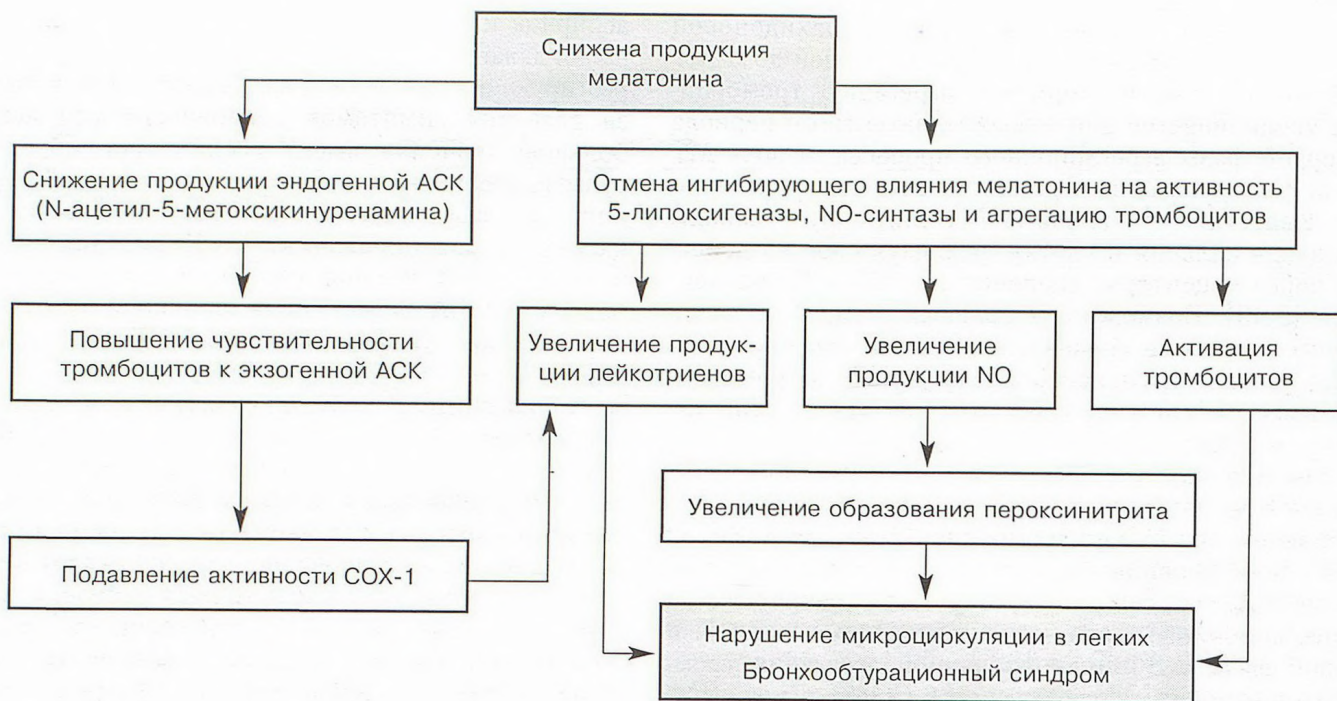


Рис. Роль мелатонина в патогенезе аспириновой астмы.

астмы путем коррекции содержания МТ в организме больного. Известно, что этим свойством обладают препараты эпифиза — эпиталамин и эпифамин (производство медицинских препаратов ОАО "Самсон", Санкт-Петербург), получившие широкое применение в геронтологии, онкологии и эндокринологии [11]. Они увеличивают синтез и секрецию МТ, оказывают антиоксидантное действие, способствуют восстановлению нарушенных циркадных ритмов организма, нормализуют функцию передней доли гипофиза и содержание гонадотропных гормонов, устраняют дисбаланс в системе иммунитета, усиливают экспрессию Т- и В-лимфоцитов, улучшают реологические свойства крови и микроциркуляцию, устраняют нарушения водно-электролитного баланса.

Мы установили, что в результате лечения препаратами эпифиза у больных АсБА увеличивается продукция МТ в организме максимально через 10 дней после окончания приема препарата [7,8]. На этом фоне существенно уменьшается выраженность симптомов астмы, непереносимости физической нагрузки, резких запахов и холодного воздуха. Уже к концу лечения наблюдается улучшение реакции на беротек на уровне дистальных бронхов. Стойкая ремиссия заболевания после лечения эпиталамином составила 5 мес, а после эпифамина — 6 мес. Больные значительно снизили дозы ингаляционных противоастматических средств, а некоторые вообще отказались от их приема. Наблюдение в течении 2 лет за больными, получающими повторные курсы лечения эпифамином, показывает существенное улучшение качества жизни пациентов.

Таким образом, результаты наших исследований позволяют высказать гипотезу, что аспириновая аст-

ма — особое заболевание, в основе которого лежит снижение продукции МТ клетками диффузной нейроэндокринной системы (АПУД-системы), что ведет к одновременно возникающей недостаточности и дисбалансу функций нервной, эндокринной, иммунной и других систем организма, нарушениям функционального состояния тромбоцитов, сосудистой системы, гомеостаза в целом и сопровождается развитием астматического синдрома.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга. Успехи физиол. наук 1996; 27 (3): 31–50.
2. Голубев А.Г. Все больше и больше трансмиттеров, трандукторов, транспортеров и рецепторов. Международ. мед. обзоры 1994; 2 (5): 360–365.
3. Дидковский Н.А., Решетова Н.В., Трескунов В.К., Шерстнев М.П. Диагностика непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов хемиллюминесцентным методом: Метод. рекомендации. М.; 1992. 5–8.
4. Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Сухова Н.И. и др. Аколлат снижает продукцию лейкотриенов при аспириновой астме. Пульмонология 1998; 2: 87–88.
5. Евсюкова Е.В. Роль тромбоцитов в патогенезе аспириновой бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед наук. СПб, 1991.
6. Евсюкова Е.В., Поддубский Г.А., Разоренов Г.И. Диагностика аспириновой астмы с помощью функциональной модели. Клини. мед. 1995; 1: 32–35.
7. Евсюкова Е.В., Малинин В.В. Лечение аспириновой бронхиальной астмы препаратами эпифиза — эпиталамином и эпифамином: Метод. рекомендации. СПб, 1999.
8. Евсюкова Е.В., Хавинсон В.Х., Трофимов В.И. и др. Эффективность лечения эпиталамином аспириновой бронхиальной астмы. Пульмонология 1999; 2: 38–41.
9. Канчурина Н.А., Порошина Ю.А., Прасолова Н.И., Земсков В.М. Тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *in vivo* с аспирином и анальгином в специфической диаг-



- ностике астматической триады. Тер. арх. 1996; 68 (12): 25–28.
10. Ковалева В.Л., Чучалин А.Г., Колганова Н.А. Антагонисты и ингибиторы лейкотриенов в терапии бронхиальной астмы. Пульмонология 1998; 1: 79–87.
  11. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб: Наука; 1995.
  12. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Осадчук М.А. APUD-система (общепатологические и онкологические аспекты). Обнинск; 1993.
  13. Трескунов В.К., Дидковский Н.А., Захаржевская Т.В., Решетова Н.В. Продолжительная аспириновая десенситизация формирует стойкую толерантность к нестероидным противовоспалительным препаратам у больных с аспириновой астмой. Пульмонология 1996; 2: 70–77.
  14. Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Евсюкова Е.В. Роль тромбоцитов в патогенезе аспириновой бронхиальной астмы. Там же 1992; 3: 23–29.
  15. Федосеев Г.Б. Клинико-патогенетические варианты бронхиальной астмы. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Бронхиальная астма. СПб: Мед.-информ. агентство; 1996. 130–132.
  16. Чучалин А.Г., Сулаквелидзе И.В. Проблема аспириновой астмы. Тер. арх. 1998; 60 (10): 92–97.
  17. Barnes P.J. Pathophysiology of asthma. Br. J. Clin. Pharmacol. 1996; 42 (1): 3–10.
  18. Belvisi M.G., Ward J.K., Mitchell J.A., Barnes P.J. Nitric oxide as a neurotransmitter in human airways. Arch. Int. Pharmacodyn. 1995; 18: 171–178.
  19. Calberg C., Wiesenberg I. The orphan receptor family RZE/ROR, melatonin and 5-lipoxygenase: an unexpected relationship. J. Pineal Res. 1995; 18: 171–178.
  20. Christie P.E., Tagari P., Fordhutchinson A.W. et al. Urinary leucotriene — E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143: 1025–1029.
  21. Cowburn A.S., Sladek K., Soja J. et al. Overexpression of leucotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. J. Clin. Invest. 1998; 101(4): 834–846.
  22. Dahlen B., Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. Eur. Respir. J. 1990; 3 (5): 527–534.
  23. Evsyukova H.V. Production of nitric oxide and prostacyclin in acetylsalicylic acid-induced asthma. Exp. Clin. Cardiol. 1998; 3 (2): 87–89.
  24. Evsyukova E.V. The role of melatonin in pathogenesis of aspirin-sensitive asthma. Eur. J. Clin. Invest. 1999; 29 (6): 563–567.
  25. Gilad E., Wrong H.R., Zingarelli B. et al. Melatonin inhibits expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase in murine macrophages: role of inhibition of NkappaB activation. FASEB J. 1998; 12 (9): 685–693.
  26. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung and Blood Institute. Publication number 95–3659.— 1995.
  27. Kelly R.W., Amato F., Seamark R.F. N-acety-5-methoxykynurenamine, a brain metabolite of melatonin, is a potent inhibitor of prostaglandin biosynthesis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1984; 121 (1): 372–379.
  28. Kroll M.H., Schafer A.I. Biochemical mechanisms of platelet activation. Blood 1989; 74 (4): 1181–1184.
  29. Kvetnoy I.M. Extrapyneal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system. Histochem. J. 1999; 31: 1–12.
  30. Madueno F., Guerro M.G. Use of a mutant strain of the cyanobacterium *Synechococcus* R2 or the determination of nitrate. *Analyt. Biochem.* 1991; 198 (1): 200–202.
  31. Malmgren R., Olsson P., Tornling G., Unge G. Acetylsalicylic asthma and migraine. A defect in serotonin (5HT) uptake in platelets. *Thromb. Res.* 1978; 13: 1137–1139.
  32. McGill K.A., Busse W.W. *Zileuton*. *Lancet* 1996; 348 (9026): 519–524.
  33. Milewski M., Mastalerz L., Nizankowska E., Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101 (5): 581–586.
  34. Nasser S.M.S., Bell G.S., Foster S. et al. Effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ZD2138 on aspirin-induced asthma. *Thorax* 1994; 49: 749–756.
  35. Pleskow W.W., Stevenson D.D., Mathison D.A. et al. Aspirin-desensitisation in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982; 69 (1): 11–19.
  36. Pozo D., Reiter R.J., Calvo J.R., Guerrero J.M. Inhibition of cerebellar nitric oxide synthase and cyclic GMP production by melatonin via complex formation with calmodulin. *J. Cell Biochem.* 1997; 65 (3): 430–442.
  37. Reiter R.J. Melatonin biosynthesis, regulation and effects. In: Stevens R.G., Wilson B.W., Anderson L.E., eds. *The melatonin hypothesis. Breast cancer and use of electric power.* Columbus: Batelle press; 1997. 25–48.
  38. Sanak M., Sampson A.P. Biocynthesis of cysteinyl-leucotrienes in aspirin-intolerant asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 306–313.
  39. Sinicina T.M., Evsyukova H.V. A new *in vitro* diagnostic test of aspirin-induced asthma. В кн.: Тезисы Международного симпозиума по аллергологии и клинической иммунологии "Аллергические болезни". Алма-Ата; 1992; разд.1: 184.
  40. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma: pathogenesis and clinical presentation. *Allergy Proc.* 1992; 13 (4): 163–173.
  41. Szczeklik A. Mechanisms of aspirin-induced asthma. In: Szczeklik A., Gryglewski R.J., Vane J.R., eds. *New York*; 1998. 299–313.
  42. Vacas V.I., Del Zar M.M., Martinuzzo V. et al. Inhibition of human platelet aggregation and thromboxane B2 production by melatonin. Correlation with plasma melatonin levels. *J. Pineal Res.* 1991; 11: 135–139.
  43. Vanecek J. Melatonin inhibits increase of intracellular calcium and cyclic AMP in neonatal rat pituitary via independent pathways. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1995; 107: 49–53.

Поступила 15.05.01