

В.К.Кузнецова, В.Ф.Жданов, Н.Г.Яковлева, Н.А.Кузубова

ДИНАМИКА ПРОХОДИМОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТРЕНТАЛА

ГНЦ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

DYNAMICS OF AIRFLOW LIMITATION IN BRONCHIAL ASTHMATIC PATIENTS AFTER TRENTAL THERAPY

V.K.Kuznetsova, V.F.Zhdanov, N.G.Yakovleva, N.A.Kuzubova

Summary

Changes of static lung volumes and airflow limitations were studied in 49 bronchial asthmatic patients after a 100 mg intravenous trental infusion and two-week trental monotherapy (600 mg *per os* daily). Bronchial resistance after an acid test was reduced in 14 patients (frequency 0.28) — a broncholithic effect; and rose in another 15 (frequency 0.31) — a bronchospastic effect. The other twenty cases did not reveal shifts beyond the scope of reproducibility. These changes were unstable, and reduced bronchial resistance persisted with only 11 patients (frequency 0.23) 1.5 hours later. Irrespective of the nature of bronchial resistance changes, the clinical manifestations of the obstructive syndrome after an acid test did not offer any noticeable changes. Two-week trental monotherapy reduced airflow limitation in 17 patients, judging by bodyplethysmographic and spirometric tests, while 37 patients revealed a positive clinical effect, with obstructive syndrome symptoms reduced. As no interdependence was revealed between the dynamics of airflow limitations and the clinical signs of obstructive syndrome, we can ascribe the positive curative effect of trental on BA patients to its anti-inflammatory properties, rather than bronchoactive.

Резюме

Изменения статических легочных объемов и проходимости ДП были изучены у 49 больных БА под влиянием внутривенного введения 100 мг трентала и 2-недельной монотерапии *per os* (600 мг в сутки). При острой пробе у 14 (частота 0,28) больных R_{aw} понизилось (бронхолитический эффект), у 15 (частота 0,31) — повысилось (бронхоспастический эффект), а в остальных случаях сдвиги не превышали диапазона воспроизводимости. Эти изменения не были стойкими и через 1,5 часа понижение R_{aw} сохранялось только у 11 (частота 0,23) больных. Независимо от характера изменений R_{aw} клинические проявления обструктивного синдрома после острой пробы существенно не изменялись. 2-недельная монотерапия тренталом привела к существенному улучшению проходимости ДП (данные общей плетизмографии и спирометрии) у 17 больных, но положительный клинический эффект был отмечен у 37 пациентов. Так как зависимости между динамикой проходимости ДП и изменениями клинических данных получено не было, то положительный клинический эффект трентала у больных БА можно считать обусловленным его противовоспалительным, а не бронхоактивным действием.

Патогенез нарушений проходимости (НП) дыхательных путей (ДП) при бронхиальной астме (БА) сложен и не представляется достаточно изученным, несмотря на значительное число разнообразных исследований, посвященных изучению различных патофизиологических механизмов этих нарушений. В последние годы все большее внимание клиницистов привлекает изучение взаимосвязи микроциркуляции легких и проходимости ДП. Первое применение трентала (пентоксифиллина), препарата, изменяющего кровоток в капиллярах и мелких сосудах, у больных БА продемонстрировало благоприятные результаты [1,5]. Поэтому мы провели исследование динамики проходимости ДП у больных БА под влиянием однократного введения и курсовой монотерапии тренталом.

Изучаемую группу составили 49 больных (16 мужчин и 33 женщины) в возрасте от 33 до 64 лет (средний возраст $49 \pm 5,4$ года), согласившихся на участие в исследовании и изменение плановой терапии (отмену на 2 недели противовоспалительных и бронхолитических средств). Неаллергическая БА была у 33 человек, легкое ее течение было у 27, средней тяжести — у 22 больных. У большинства пациентов (33 человека) определялась фаза затихающего обострения болезни. 26 больных имели сопутствующую системную артериальную гипертензию, соответствующую гипертонической болезни (ГБ) I и II стадии.

Функционально-диагностическое исследование было выполнено на установке фирмы "Егер" (ФРГ) и включало в себя плетизмографию всего тела (ОПГ) и

Таблица 1

Показатели механики дыхания у больных бронхиальной астмой перед началом (I) и после двухнедельного курса лечения тренталом (II) ($M \pm m$)

Показатели	Границы нормальных значений	I	II
ОЕЛ, % должн.	>81<125	105±1,6	103±1,6
ЖЕЛ, % должн.	>81	81±3,1	81±2,7
ООЛ, % должн.	>81<150	153±5,3	138±5,2*
ОО/ООЛ, % должн.	>81<150	146±4,8	135±4,8
R_0 , кПа·л ⁻¹ ·с	<0,3	0,35±0,02	0,31±0,02
R_{IN} , кПа·л ⁻¹ ·с	<0,3	0,47±0,03	0,46±0,04
R_{EX} , кПа·л ⁻¹ ·с	<0,3	0,58±0,06	0,53±0,05
ОФВ ₁ , % должн.	>81	60±3,3	65±3,0
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % должн.	>85	73±2,1	75±1,8
ПОС, % должн.	>71	66±3,6	73±3,6
МОС ₂₅ , % должн.	>71	43±3,5	48±3,6
МОС ₅₀ , % должн.	>61	33±2,7	36±2,7
МОС ₇₅ , % должн.	>51	29±2,0	31±1,9
ИПДП	<2,0	6,8±0,4	6,3±0,3

Примечание: * — статистически достоверные различия, $p < 0,05$.

регистрацию отношений поток-объем в процессе маневра форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ).

Для более подробной характеристики состояния просвета ДП получаемое при ОПГ сопротивление потоку воздуха рассчитывали не только как интегральную характеристику вдоха и выдоха (R_{aw}), но и в различные фазы дыхательного цикла: в начале вдоха (R_0) и в моменты максимальных потоков вдоха (R_{IN}) и выдоха (R_{EX}) [3]. Оценку статических легочных объемов и показателей, получаемых с помощью маневра ФЖЕЛ, проводили на основе должных величин, разработанных Р.Ф. Клементом и соавт. [2]. Выраженность НП ДП определяли по интегральному показателю — индексу проходимости ДП (ИПДП), величину которого рассчитывали исходя из отклонений от нормы всех показателей, получаемых с помощью теста ФЖЕЛ (ОФВ₁, ПОС, МОС_{25,50,75}, СОС₂₅₋₇₅). Отсутствию нарушений соответствуют значения ИПДП от 1,0 до 2,0, а крайне резким НП ДП — 10,0.

Всем больным сначала однократно вводили внутривенно 100 мг трентала. Затем на фоне отмены другой лекарственной терапии (в том числе и бронхоспазмолитической) проводили 2-недельный курс приема препарата внутрь в дозе 600 мг в сутки. Непосредственное влияние трентала на проходимость ДП оценивали по динамике R_0 , R_{IN} , R_{EX} через 20 мин (острая проба) и через 1,5 часа (отсроченная реакция) после инъекций. Эффект курсового приема трентала оценивали по результатам исследования статических легочных объемов и проходимости ДП, которое выполнялось до и после 2-недельного курса.

Обработку полученных данных проводили с помощью вариационной статистики. Индивидуальную оценку результатов как внутривенного введения, так и 2-недельного курса трентала осуществляли, используя разработанные ранее критерии [4] на основе воспроизводимости и повторяемости показателей. Положительную или отрицательную реакцию констатировали в случаях, когда изменение показателя превышало диапазон его воспроизводимости (острая проба) или повторяемости (отсроченная реакция и изменение после курса) в ту или другую стороны.

В исходном состоянии в среднем по группе (табл.1) величина ОЕЛ была нормальной, ЖЕЛ — на нижней границе нормы, а ООЛ — умеренно повышен. R_{aw} было на верхней границе нормы при измерении его в начале вдоха и умеренно повышено как при вдохе, так и во время выдоха. Отклонения отдельных показателей, получаемых с помощью теста ФЖЕЛ, соответствовали умеренным или значительным. В среднем, как следует из значений ИПДП, ухудшение проходимости ДП было значительным.

При индивидуальной оценке результатов исходного исследования было подтверждено, что около половины изучаемой группы (частота 0,47) составили больные со значительными и резкими НП ДП по данным теста ФЖЕЛ, умеренно выраженные нарушения наблюдались несколько реже (частота 0,43), а их отсутствие было установлено в единичных случаях (частота 0,10). Для всех пациентов с ухудшением проходимости ДП были характерны перестройка структуры малоизмененной ОЕЛ по обструктивному типу (повышение ООЛ при нормальной или уменьшенной ЖЕЛ) и повышение R_{aw} . В случаях отсутствия НП ДП отклонений от нормы других показателей выявлено не было.

После острой пробы в среднем по группе не было установлено статистически достоверных изменений R_{aw} ни в одну из фаз дыхательного цикла. Но все-таки заслуживает внимания, что общая направленность изменений R_{aw} (рис.1), особенно R_{IN} , была в сторону повышения, что могло быть результатом выраженных бронхоспастических реакций у ряда больных. Для

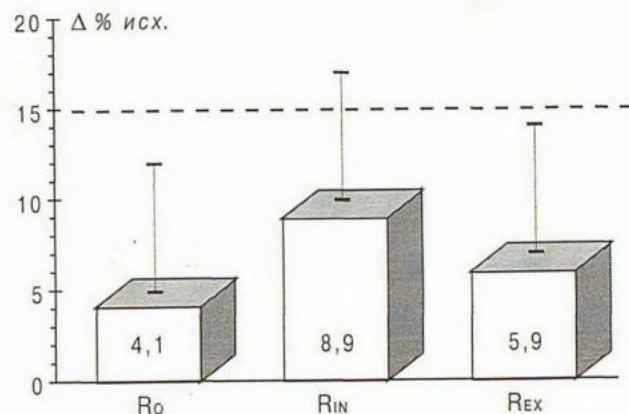


Рис.1. Изменения (Δ) бронхиального сопротивления в начале вдоха (R_0) и в моменты максимальных потоков вдоха (R_{IN}) и выдоха (R_{EX}) у больных бронхиальной астмой после внутривенного введения трентала в % от исходной величины ($M \pm m$). Прерывистой линией обозначен диапазон воспроизводимости ($\pm 15\%$).

БУДЕСОНИД

аэрозоль

СПОКОЙНЫЙ СОН - СПОКОЙНЫЙ ДЕНЬ



✘ ОКАЗЫВАЕТ СИЛЬНОЕ МЕСТНОЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ И ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

✘ УМЕНЬШАЕТ НЕСПЕЦИФИЧЕСКУЮ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ И УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

✘ ЭФФЕКТИВНО ДЕЙСТВУЕТ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

✘ МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ 2 РАЗА В ДЕНЬ

Будесонид мите 1 доза содержит 50 мкг будесонида
Будесонид форте 1 доза содержит 200 мкг будесонида



200 год

Таблица 2

Частота выявления положительных (бронхолитических ↓) и отрицательных (бронхоспастических ↑) реакций R_{aw} при острой пробе с тренталом в зависимости от некоторых показателей механики дыхания и клинической характеристики больных

Показатели и клинические признаки	Изменения R_{aw}		Число наблюдений
	↓	↑	
Бронхиальное сопротивление, $\text{kPa} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}$			
<0,3	0,18	0,41	17
0,3—0,6	0,35	0,27	26
>0,6	0,33	0,17	6
ИП ДП			
<0,4	0,45	0,18	8
>0,4	0,24	0,34	41
ОЛЛ, % должн.			
<150	0,24	0,38	26
>150	0,32	0,25	23
Форма БА			
аллергическая	0,19	0,25	16
неаллергическая	0,30	0,30	33
Течение БА			
легкое	0,30	0,26	27
средней тяжести	0,21	0,36	22
Наличие сопутствующей ГБ			
+	0,31	0,38	26
—	0,23	0,24	21

уточнения характера реакций у разных больных мы провели индивидуальную оценку результатов проб. Поскольку в ряде случаев имели место сдвиги R_{aw} только в одну из фаз дыхательного цикла или даже разнонаправленные изменения, в целях объективизации результатов мы оценивали различие значений R_{aw} , рассчитываемого до и после острой пробы, как интегральное для вдоха и выдоха. В целом выраженность индивидуальной реакции ни у одного больного не была сопоставима с той, которая наблюдается у больных БА при пробах с бронхоактивными веществами, так как лишь очень незначительно превышала диапазон воспроизводимости. Тем не менее было установлено, что у 1/3 больных (частота 0,28) R_{aw} уменьшилось (бронхолитический эффект, положительная реакция) и практически у такого же числа больных (частота 0,31) его величина повысилась (бронхоспастический эффект, отрицательная реакция). Эти сдвиги R_{aw} у большинства больных были неустойчивыми. Так, через 1,5 часа в случаях с уменьшением R_{aw} сохранение его пониженной величины или дальнейшее снижение имели место только у 1/3 больных (частота 0,34), более часто (частота 0,44) его значения возвращались к исходному уровню, а у 1/5 (частота 0,22) даже становились больше исходных значений. В половине проб (частота 0,56) с отсутствием быстрой существенной динамики R_{aw} этот статус сохранился, в ос-

тальных же случаях с одинаковой частотой (0,22) происходило последующее или повышение, или понижение R_{aw} . В случаях же с первичным повышением R_{aw} , напротив, дальнейшее его возрастание происходило в 1/2 наблюдений (частота 0,50), отсутствие динамики было выявлено у 1/3 (частота 0,33), а почти у 1/5 больных (частота 0,17) оно отчетливо снижалось. В результате через 1,5 часа после внутривенного введения трентала уменьшение R_{aw} было зарегистрировано только у 1/5 больных (частота 0,23), а у половины существенных изменений не было зафиксировано (частота 0,49), а почти у 1/3 было выявлено повышение R_{aw} (частота 0,28). Другими словами, бронхолитический эффект трентала через 1,5 часа после острой пробы был зарегистрирован у 1/5 больных, но только у трети из них имело место первичное понижение R_{aw} . Надо отметить, что, независимо от направленности первичных или отсроченных изменений R_{aw} , ни у одного больного через 1,5 часа не было зарегистрировано существенных изменений клинических проявлений обструктивного синдрома.

Так как в обследованную группу были включены больные с разной выраженностью НП ДП и клиническими проявлениями заболевания, мы провели сопоставление характера реакции R_{aw} на острую пробу с тренталом в зависимости от наиболее значимых показателей механики дыхания, а также от формы и тяжести течения БА и наличия ГБ (табл.2). И хотя статистически достоверных различий по частоте выявления бронхолитических и бронхоспастических сдвигов R_{aw} выявлено не было, анализ представленных данных позволяет сделать следующие обобщения. Положительная реакция R_{aw} более часто наблюдалась при исходном его повышении и при малоизменном ИПДП. И, напротив, повышение R_{aw} после острой пробы чаще происходило на фоне отсутствия выраженного начального повышения R_{aw} , но при увеличенном ИПДП. Каких-либо существенных различий результатов острой пробы в зависимости от величины ООЛ, тяжести и формы БА, наличия или отсутствия ГБ как сопутствующего заболевания, у исследуемой группы проследить не удалось. После острой пробы с тренталом, следовательно, в целом по группе обследованных не было выявлено его отчетливого бронхоактивного действия, но почти у 1/3 больных все-таки происходило непродолжительное понижение R_{aw} , а еще у 1/3 — его повышение, но как одно, так и другое первичное изменение R_{aw} в более позднем периоде изменялось на обратное.

После курса монотерапии тренталом в среднем по группе было обнаружено только статистически достоверное уменьшение ООЛ (см. табл. 1). Изменения остальных показателей, несмотря на тенденцию некоторых к положительным сдвигам, были недостоверными. При индивидуальной оценке изменений отдельных показателей на основе их повторяемости было установлено, что положительные реакции всех показателей (за исключением МОС_{50}) наблюдались примерно в 1/3 случаев (рис.2). Отрицательные сдвиги в целом были гораздо реже, но чаще наблюдались со стороны

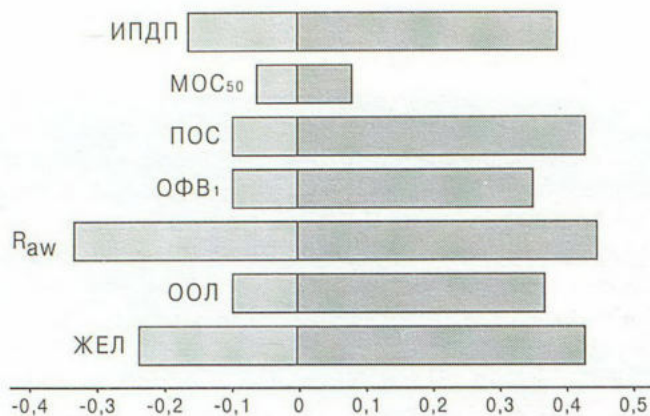


Рис.2. Частота положительных и отрицательных достоверных изменений показателей механики дыхания после курса терапии тренталом.

ЖЕЛ и R_{aw} . Различие частоты положительных изменений ОФВ₁ и ПОС по сравнению со сдвигами МОС₅₀ обусловлено одновременным увеличением ЖЕЛ, что приводит к смещению точки, в которой рассчитывается МОС₅₀, в область большей вогнутости кривой отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ и уменьшению, таким образом, ее величины. Как и при острой пробе выраженность изменений показателей после курса трентала была небольшой и в случае самых больших сдвигов превышала диапазон повторяемости не более чем в 2 раза.

Помимо выявленных различий в изменениях ОФВ₁, ПОС и МОС₅₀ не у всех больных ИПДП и R_{aw} обнаружили однонаправленные сдвиги, что несколько затрудняло интегральную индивидуальную оценку реакции проходимости ДП на курс приема трентала. Поэтому при ее проведении достоверными мы расценивали только те случаи, в которых происходили или существенные (превышающие диапазон повторяемости) изменения как R_{aw} , так и ИПДП, или если имелось отчетливое, более чем на 1,0, увеличение ИПДП при отсутствии существенной динамики R_{aw} . Таким способом было установлено, что в результате 2-недельной монотерапии тренталом состояние проходимости ДП улучшилось у 17 больных, у 6 — ухудшилось, а в остальных случаях (26) оно не изменилось, то есть несмотря на отмену основной патогенетической терапии ухудшение проходимости ДП произошло лишь в единичных случаях, но и оно не потребовало принятия срочных мер по улучшению состояния этих больных, так как динамика клинических проявлений обструктивного синдрома в период монотерапии тренталом была в среднем благоприятной. Так, у 9 больных полностью прекратились приступы удушья и исчезли аускультативные проявления бронхоспазма. У 28 больных было установлено снижение числа приступов удушья (с $2,5 \pm 0,03$ до $1,1 \pm 0,03$) и уменьшение аускультативных проявлений бронхоспазма. Существенных изменений клинического статуса не произошло у 12 больных. По клинической оценке, следовательно, у большинства больных были установлены положительные изменения состояния, при этом общий результат можно было оценить как хороший у 9 больных и еще у 28 — как удовлетворительный.

Сопоставление характера динамики проходимости ДП после лечения тренталом (табл.3) с выраженностью исходных значений R_{aw} , ИПДП и ООЛ, а также с результатами острой пробы, некоторыми клиническими признаками и результатами клинической оценки состояния больных статистически достоверных различий по частоте положительных и отрицательных изменений не выявило. Тем не менее полученные данные позволяют сделать заключение, что улучшение проходимости ДП после курса трентала чаще происходило у больных с исходными: умеренным повышением R_{aw} , значительным увеличением ИПДП и резким повышением ООЛ. Каких-либо других различий в частоте положительной динамики от результатов острой пробы, формы и течения БА, наличия

Таблица 3

Частота выявления положительной (+) и отрицательной (—) динамики проходимости дыхательных путей после курса лечения тренталом в зависимости от исходных значений показателей, результатов острой пробы, некоторых клинических признаков

Показатели/ Исходные значения	Изменения проходимости ДП		Число наблюдений
	+	—	
R_{aw} , кПа·л ⁻¹ ·с			
<0,3	0,29	0,06	17
0,3—0,6	0,43	0,19	26
>0,6	0,17	—	6
ИП ДП			
<4,0	0,13	0,13	8
4,0—6,0	0,08	0,25	12
6,0—8,0	0,50	0,13	8
>8,0	0,57	0,05	21
ООЛ, % должн.			
<150	0,27	0,15	26
150—200	0,35	0,12	17
>200	0,67	—	6
Измерение R_{aw} после острой пробы			
↓	0,43	0,14	14
↑	0,40	0,07	15
0	0,25	0,15	20
Форма БА			
аллергическая	0,31	0,13	16
неаллергическая	0,36	0,12	33
Течение БА			
легкое	0,25	0,19	27
средней тяжести	0,45	0,05	22
Наличие сопутствующей ГБ			
+	0,35	0,15	26
—	0,35	0,09	23
Результат по клинической оценке			
хороший	0,22	0,11	9
удовлетворительный	0,36	0,11	28
отсутствует	0,42	0,16	12

или отсутствия ГБ и изменения клинического статуса больных проследить не удалось. Отрицательная динамика проходимости ДП чаще происходила при исходном меньшем повышении R_{aw} и ИПДП и легком течении БА. Заслуживает также внимания, что только у 12 из 37 больных с благоприятной динамикой клинических данных аналогичные сдвиги происходили и со стороны ИПДП.

Следовательно, 2-недельная монотерапия тренталом, несмотря на положительный клинический эффект у 3/4 больных изучаемой группы, привела к существенному улучшению проходимости ДП только у 1/3 из них. Положительная динамика проходимости ДП чаще наблюдалась при исходном выраженном повышении R_{aw} и ИПДП. Связи же ее положительной динамики с другими исходными значениями показателей, а также с тяжестью и формой БА, характером сдвигов R_{aw} после острой пробы и даже изменениями клинического состояния пациентов проследить не удалось.

Оценка и трактовка полученных результатов представляет определенную сложность, с одной стороны, из-за нечеткости результатов острой пробы, а с другой — из-за несоответствия изменений клинического статуса больных и проходимости ДП. Из нечеткости результатов острой пробы вполне правомерным представляется заключение, что трентал не обладает выраженным бронхоактивным действием, другими словами, не оказывает непосредственного сколько-нибудь значительного влияния на гладкую мускулатуру бронхов. Улучшение проходимости ДП в процессе лечения тренталом в некоторой степени может быть объяснено известными изменениями микроциркуляции в легких и реологических свойств крови, вызываемыми этим препаратом [6], которые могут приводить к изменению геометрии мелких ДП и таким путем к снижению выраженности обструктивных нарушений. Однако выявленное нами на фоне монотерапии тренталом у большинства больных сочетание сокращения числа приступов удушья и благоприятных изменений клинических проявлений обструктивного синдрома с отсутствием существенной положительной динамики проходимости ДП этими эффектами препарата сложно. В последние годы было показано, что трентал способен потенцировать противовоспалительную активность простаглицина, простаглицлинов группы E [8,11], а также ингибировать экспрессию фактора некроза опухоли [9,10], интерлейкина 1, интерферона [9] и оказывает антипротеолитическое действие [6,8]. Вполне вероятно, что в результате курсового лечения тренталом перечисленные действия препарата могут обеспечить определенный противовоспалительный эффект. Не исключено, что именно с этим его влиянием связано сокращение приступов удушья, улучшение клинического состояния и проходимости ДП у некоторых больных. Уточнение показаний для включения трентала в терапию больных БА, трактовка различных вариантов действия препарата требуют продолжения исследований, но, несомненно, что трентал может

играть существенную роль в улучшении состояния некоторых больных БА.

Выводы

1. Несмотря на то, что трентал не обладает выраженным бронхоактивным действием, у 1/3 больных после курса монотерапии произошло уменьшение выраженности НП ДП, что может быть связано с другими эффектами препарата (реологическими, противовоспалительными и пр.).
2. Характер динамики проходимости ДП после курса монотерапии не обнаружил четкой зависимости от выраженности ее нарушений и изменений основных клинических признаков.
3. Существенное улучшение клинического состояния большинства обследованных больных после 2-недельной монотерапии тренталом и отсутствие выраженных отрицательных реакций со стороны легочных объемов и проходимости ДП позволяет считать трентал одним из терапевтических средств при БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданов В.Ф., Кузнецова В.К., Кузубова Н.А., Амосов В.И., Яковлева Н.Г. О влиянии трентала на реологические свойства крови, микроциркуляцию легких и функциональное состояние внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой // Основные пути совершенствования специализированной пульмонологической помощи населению. — Л., 1990. — С.120—123.
2. Клемент Р.Ф. Принципиальные и методические основы разработки единой системы должных величин // Современные проблемы клинической физиологии дыхания. — Л., 1987. — С.5—20.
3. Кузнецова В.К., Любимов Г.А. Оценка сопротивления дыхательных путей, определяемого методом плетизмографии всего тела // Бюл. эспер. биол. — 1989. — № 4. — С.392—395.
4. Кузнецова В.К., Осинин С.Г., Смирнова Т.С. Реактивность дыхательных путей здорового человека как критерий оценки результатов проб с бронхоспазмолитиками при заболеваниях легких // Тер. арх. — 1983. — № 9. — С.29—34.
5. Панфилов Ю.А., Гельфед Л.Ф. Клинико-патогенетическое обоснование применения трентала у больных хроническим обструктивным бронхитом с дыхательной недостаточностью // Новые методы диагностики и реабилитации больных неспецифическими заболеваниями легких. — М.; Барнаул, 1985. — С.97—98.
6. Ременник О.И. О механизме действия трентала // Врач. дело. — 1988. — № 4. — С.50—54.
7. Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева. — Л., 1980.
8. Reineck K., Diamant M., Haake P.M., Schonharting M., Bendtzen K. *In vitro* immunomodulatory effects of pentoxifylline // Immunol. Lett. — 1993. — Vol.37, № 2—3. — P.131—138.
9. Sullivan G.W., Carper H.T., Novick W.J. Jr., Mandell G.L. Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline // Infect. Immun. — 1988. — Vol.56, № 7. — P.1722—1729.
10. Weiss J.M., Vanscheidt W., Pilarski K.A., Weyl A., Peschen M. Pentoxifylline inhibits tumor necrosis factor — alpha (TNF — alpha) induced T-lymphoma cell adhesion to endothelioma cells // J. Invest. Dermatol. — 1995. — Vol.104, № 5. — P.824—828.
11. Zabel P., Schade F.V. Therapeutic strategies against mediators of septic shock // Immunol. Infect. — 1993. — Vol.21, № 2. — P.45—50.