

Л.А.Шпагина¹, М.И.Воевода², С.В.Бобров¹, В.Н.Максимов², П.С.Орлов³, И.С.Шпагин¹, О.Н.Герасименко¹,
Т.И.Поспелова¹

Клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности хронической обструктивной болезни легких в условиях высокого профессионального риска

1 – ГОУ ВПО "Новосибирский государственный медицинский университет" Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, кафедра госпитальной терапии и медицинской реабилитации: 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21;

2 – ФГБУ "НИИ терапии" СО РАМН: 630089, Новосибирск, Б. Богаткова, 175 / 1;

3 – ФГБУ науки "Институт цитологии и генетики" СО РАН: 630090, Новосибирск, пр. Лаврентьева, 10

L.A.Shpagina, M.I.Voevoda, S.V.Bobrov, V.N.Maksimov, P.S.Orlov, I.S.Shpagin, O.N.Gerasimenko, T.I.Pospelova

Clinical, functional and molecular features of chronic obstructive pulmonary disease in patients with high occupational risk

Summary

Clinical and morphological features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) related to various occupational groups were studied in 180 patients exposed to different industrial pollutants. Prevalence of atrophic changes in bronchi and macrophage type of inflammation was found. Patients with COPD experience early functional changes of endothelium and of haemostasis that were most prominent in those exposed to chemical hazards.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, industrial pollutants, occupational bronchitis, bronchial obstructive syndrome.

Резюме

При обследовании 180 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), работающих в контакте с различными промышленными поллютантами, показаны существенные клинико-морфологические особенности течения ХОБЛ в различных профессиональных группах. Отмечено преобладание атрофических процессов в бронхиальном дереве и преимущественно макрофагальный характер воспаления. При этом у таких больных рано изменяется функциональное состояние эндотелия и отмечаются нарушения в системе гемостаза, наиболее значительные у лиц, подвергавшихся воздействию химических факторов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, профессиональный бронхит, промышленный аэрозоль, бронхообструктивный синдром.

"Пылевые профессии" еще в XIX в. связывали с развитием хронического бронхита. Эпидемиологические исследования в середине XX в. подтвердили наличие тесной взаимосвязи профессии и хронического воспаления дыхательных путей [1]. Важнейшим итогом проведенных в дальнейшем исследований стала трансформация представлений о степени важности отдельных этиологических факторов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), среди которых на рубеже веков в качестве общепризнанных выделились два основных: табакокурение и профессиональные факторы риска [2–4]. Показано, что причинами возникновения системных реакций у больных ХОБЛ являются в т. ч. промышленные поллютанты и генетические факторы [5]. Однако к настоящему времени до конца не изучены патогенетические механизмы формирования ХОБЛ у лиц, работающих в условиях эколого-производственного стресса. В связи с этим изучение фенотипических особенностей ХОБЛ в условиях воздействия химических и пылевых эколого-производственных факторов имеет особое значение как для пульмонологии, так и для медицины труда. Последние годы

активно обсуждается проблема генетической предрасположенности к развитию ХОБЛ [6, 7]. Современные данные о патогенетических механизмах ХОБЛ дали основание для изучения в качестве внутренних факторов риска полиморфизмов генов, кодирующих компоненты системы протеолиза и антипротеолиза, клеточные медиаторы воспаления и апоптоза, ферменты биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, сурфактантные белки и др. Описано большое количество таких полиморфизмов (1-нуклеотидных замен в структуре гена), которые могут быть как нейтральными, так и функциональными, например, модифицирующими эффективность транскрипции или приводящими к изменению структуры и функции кодируемого геном продукта. На настоящий момент сложилось однозначное мнение о значении полиморфизма гена альфа-1-антитрипсина в генетической предрасположенности к ХОБЛ. Определение роли других генов находится в стадии разработки [8–10].

Предварительные результаты исследований позволяют предположить, что внедрение молекулярно-генетических исследований в клиническую практи-

ку даст возможность выявлять группы риска развития и неблагоприятного течения ХОБЛ. Это позволит оптимизировать профилактику, а в дальнейшем, возможно, и терапию этого заболевания [11].

Материалы и методы

С целью изучения клинико-функциональных и молекулярно-генетических особенностей ХОБЛ у лиц, работающих в контакте с различными промышленными поллютантами, были обследованы 180 сотрудников промышленных предприятий г. Новосибирска, имеющих диагноз ХОБЛ I–II стадии, установленный в соответствии с критериями программы GOLD [1]. В первую группу ($n = 105$) вошли рабочие, контактирующие с пылевым фактором (умеренно и средне-фиброгенная пыль) на уровне предельно допустимых концентраций (ПДК) или с незначительным (до 1,5–2 раз) ее превышением. Вторую группу обследованных ($n = 75$) составили лица, работающие в контакте с химическим фактором (комплекс органических растворителей ароматического ряда) на уровне ПДК. Группу сравнения ($n = 70$) составили больные ХОБЛ, не имевшие контакта с промаэрозолем. Контрольную группу ($n = 82$) составили здоровые доноры. Группы были рандомизированы по полу, возрасту, стажу контакта с профессиональным вредным фактором и стажу курения. Все пациенты были обследованы в центре профессиональной патологии г. Новосибирска. При исследовании вентиляционной функции легких оценка функции внешнего дыхания (ФВД) осуществлялась в покое, в положении сидя на спирографе (*MicroLab*, Германия). Фибробронхоскопическое исследование с изучением бронхоцитограмм проводилось с помощью фибробронхоскопа *Olympus BF-1T40* (Япония) по рекомендациям Европейского респираторного общества

1989 г. Определение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови осуществлялось твердофазным иммуноферментным методом с использованием стандартных тест-систем ООО "Цитокин" (Санкт-Петербург).

С целью поиска информативных молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к развитию ХОБЛ выполнено ассоциативное исследование. Сравнивались частоты генотипов и аллелей изучаемых маркеров у больных и пациентов из группы контроля. Из образцов крови стандартным фенол-хлороформным методом выделялась ДНК. Генотипирование выполнялось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов фирмы *Applied Biosystems* (США) в соответствии с протоколом фирмы-производителя на приборе *AB 7900HT* (*Applied Biosystems*, США).

Анализ и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартного пакета программ *Statistica 9.0 for Windows* и статистической системы R (версия 2.11.1). Достоверность различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента для непрерывных переменных и критериев Фишера и χ^2 – для категориальных. Наличие зависимостей между показателями выявляли с помощью корреляционного анализа. Сила связи между изученными признаками определялась при помощи критерия корреляции Пирсона, при непараметрическом распределении – Спирмена. Для построения моделей применяли метод множественной регрессии. Прогностическую значимость и достоверность моделей оценивали с помощью перекрестной проверки по методу "скользящего окна" и ROC-анализа. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана–Майера. Для определения вклада различных факторов в формирование ХОБЛ рассчитывали

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика больных ХОБЛ различных профессиональных групп

Показатели	1-я группа (пылевой фактор), $n = 105$	2-я группа (химический фактор), $n = 75$	Группа сравнения, $n = 70$	Контрольная группа, $n = 82$
Возраст, лет	52,3 ± 6,9	53,0 ± 6,1	51,2 ± 4,3	54,6 ± 5,3
Стаж контакта с профвредностью, лет	12,2 ± 2,5	10,7 ± 3,6		
Длительность ХОБЛ, лет	7,1 ± 5,7	7,2 ± 6,2	6,8 ± 4,6	
Индекс курения (для курящих), пачек / лет	14,0 ± 1,9	10,9 ± 2,2	14,8 ± 2,4	12,1 ± 2,8
Средняя частота общих жалоб ($m = \sum n_1 / n_2$)	26,9 ± 1,5	28,3 ± 1,4*	23,9 ± 1,9	
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	70,1 ± 4,9	79,2 ± 5,7**	73,2 ± 5,2	84,6 ± 4,2
ОФВ ₁ , % долж.	68,1 ± 5,3	76,5 ± 6,2**	72,1 ± 5,8	88,3 ± 4,6
Бронхоцитологические показатели				
Мерцательный эпителий	46,2 ± 2,1*	56,2 ± 3,8**	66,2 ± 2,3	
Дегенерированный эпителий	8,25 ± 0,6*	9,2 ± 0,3*	2,12 ± 0,7	
Нейтрофилы	12,4 ± 0,8*	6,6 ± 0,4**	18,2 ± 0,8	
Макрофаги	18,0 ± 2,1*	16,4 ± 1,1*	10,4 ± 1,0	
Активность эндобронхита (бронхоскопически)	1,8 ± 0,2	1,4 ± 0,1**	2,1 ± 0,3	

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; * – различия по отношению к группе сравнения достоверны, $p < 0,05$; ** – различия между 1-й и 2-й группой достоверны, $p < 0,05$.

величины отношений шансов (ОШ), относительно-го риска (ОР), этиологической доли риска, добавочной доли популяционного риска.

Результаты и обсуждение

Подробная характеристика групп, а также данные клинико-функционального и бронхоцитологического исследования приведены в табл. 1.

Проведенные исследования показали существенные клинико-морфологические особенности течения ХОБЛ в различных профессиональных группах. Как видно из представленной таблицы, значительные различия по отношению к группе сравнения были выявлены при проведении бронхоскопического исследования и последующего изучения бронхоцитогамм, что выражалось в снижении у пациентов с профессиональной патологией содержания мерцательного эпителия и нейтрофилов за счет повышения дегенерированных форм эпителия и макрофагов. Тем не менее при воздействии химического фактора атрофические процессы в бронхиальном дереве были наиболее выражены. Клинически это выражалось в преобладании у пациентов с профессиональными заболеваниями жалоб на малопродук-

тивный кашель, при этом лица, подвергавшиеся воздействию ароматических углеводородов, отмечали практически постоянное чувство першения в горле и подкашливание, существенно ухудшавшее качество жизни. Обращает на себя внимание также тот факт, что показатели ФВД в группе лиц, подвергавшихся воздействию химических стрессоров, были выше, чем у больных ХОБЛ "пылевых" производств и у пациентов из группы сравнения (ОФВ₁ – $76,5 \pm 6,2$; $68,1 \pm 5,3$ и $72,1 \pm 5,8$ %_{долж.} соответственно; $p < 0,05$).

Далее были проанализированы некоторые показатели системного воспаления у пациентов изучаемых групп (табл. 2).

При анализе данных нами отмечено, что рутинные биохимические показатели (СОЭ, количество лейкоцитов периферической крови, фибриноген, сиаловые кислоты, СРБ) достоверно не отличались от результатов в группе сравнения, за исключением достоверно более низкого содержания фибриногена и СОЭ у больных ХОБЛ, контактировавших с химическим аэрозолем, однако при более углубленном обследовании, в частности при оценке цитокинового статуса пациентов, достоверные различия по сравнению с группами сравнения и контроля были

Таблица 2

Показатели системного воспаления у больных ХОБЛ в зависимости от характера воздействия проаэрозоля

Показатели	1-я группа (пылевой фактор), n = 105	2-я группа (химический фактор), n = 75	Группа сравнения, n = 70	Контрольная группа, n = 82
Лейкоциты	$6,3 \pm 0,8$	$5,4 \pm 0,6$	$7,8 \pm 0,4$	
СОЭ	$8,2 \pm 4,1$	$6,4 \pm 3,6^*$	$12,5 \pm 3,2$	
СРБ	$5,4 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,2$	
Фибриноген	$7,42 \pm 1,6$	$4,44 \pm 0,8^*$	$6,22 \pm 0,6$	
Сиаловые кислоты	$200,6 \pm 18,9$	$190,8 \pm 16,1$	$202,2 \pm 12,9$	
Концентрация TNF- α в сыворотке, мкг / мл	$48,9 \pm 5,2^{*,**}$	$48,4 \pm 2,2^*$	$39,6 \pm 3,4$	$30,3 \pm 4,5$
Содержание IL-1 β в сыворотке крови, мкг / мл	$23,54 \pm 2,28^{**}$	$29,2 \pm 1,288^{*,***}$	$21,70 \pm 1,66$	$13,81 \pm 1,04$

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; IL-1 β – интерлейкин-1 β ; * – по отношению к группе сравнения различия достоверны, $p < 0,05$; ** – по отношению к контрольной группе различия достоверны, $p < 0,05$; *** – различия между 1-й и 2-й группой достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 3

Функциональное состояние эндотелия и показатели гемостаза у больных ХОБЛ различных профессиональных групп

Показатели	1-я группа (пылевой фактор), n = 105	2-я группа (химический фактор), n = 75	Группа сравнения, n = 70	Контрольная группа, n = 82
Количество тромбоцитов в мазке, тыс. / мкл	$253,6 \pm 4,6$	$239,5 \pm 6,9$	$245,1 \pm 8,2$	
Коллаген-агрегация, %	$72,5 \pm 3,8$	$133,1 \pm 3,3^*$	$83,1 \pm 3,2^*$	
АДФ-агрегация, %	$42,5 \pm 3,4$	$77,9 \pm 2,3^*$	$43,8 \pm 3,6$	
Адреналин-агрегация, %	$67,0 \pm 2,4$	$83,5 \pm 2,4^*$	$76,5 \pm 2,3$	
Спонтанная агрегация, отн. ед.	$1,1 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,2^*$	$1,4 \pm 0,1$	
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	$12,9 \pm 1,2^*$	$8,4 \pm 1,4$	$8,5 \pm 1,5$	
Концентрация РФМК, мкг / мл	$12,5 \pm 1,71^*$	$6,2 \pm 1,53^*$	$2,1 \pm 1,14$	
Концентрация D-димеров, нг / мл	$3\,200,5 \pm 12,6^*$	$2\,560,8 \pm 19,8^*$	$2\,500,3 \pm 5,5$	
НО в сыворотке крови, мкг / мл	$70,9 \pm 5,2^*$	$88,4 \pm 3,3^*$	$107,3 \pm 8,5$	
Эндотелин-1 в сыворотке крови, мг / мл	$7,9 \pm 1,98^*$	$7,2 \pm 1,48^*$	$5,3 \pm 1,44$	
Фактор Виллебранда, мкг / мл	$124,3 \pm 14,6^*$	$136,8 \pm 14,8^*$	$90,8 \pm 7,2$	

Примечание: АДФ – аденозиндифосфат; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; * – по отношению к группе сравнения различия достоверны, $p < 0,05$; ** – по отношению к контрольной группе различия достоверны, $p < 0,05$; *** – различия между 1-й и 2-й группой достоверны, $p < 0,05$.

получены по показателям содержания IL-1 β и TNF- α в сыворотке крови, причем повышение концентрации IL-1 β было достоверно выше у лиц, контактирующих с химическим фактором, чем у рабочих "пылевых" профессий ($29,2 \pm 1,29$ мкг / мл и $23,54 \pm 2,28$ мкг / мл соответственно; $p < 0,05$).

При изучении показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза во всех группах было выявлено (см. табл. 3), что уровень тромбоцитов в периферической крови находился в пределах нормативных показателей ($176,0\text{--}295,0 \times 10^9$ / л). При проведении индуцированной агрегации тромбоцитов адреналином и коллагеном выявлено повышение показателей, более выраженное при контакте с промышленным аэрозолем, чем при действии химического фактора. При изучении индуцированной агрегации АДФ гиперагрегация была выявлена только в группе пациентов с "пылевым" стажем. Повышение спонтанной агрегации имело место в обеих группах пациентов с профессиональным бронхитом, значительно более выраженное при контакте с пылью на рабочем месте.

При исследовании показателей фибринолиза выявлено, что у пациентов, контактировавших с промышленным аэрозолем, повышен уровень ХПзависимого фибринолиза. Показано достоверное повышение содержания в плазме продуктов деградации фибрина и фибриногена (РФМК и D-димеры) в обеих группах пациентов. При изучении показателей функционального состояния эндотелия достоверные различия выявлены в содержании в сыворотке крови эндотелий-релаксирующего фактора и эндотелина-1 в обеих группах больных, а также повышение концентрации фактора Виллебранда, более выраженное у лиц, контактирующих с химическим фактором.

Подводя итог, можно констатировать, что течение ХОБЛ у лиц, контактирующих в процессе профессиональной деятельности с промаэрозолями, имеет ряд особенностей, заключающихся в преобладании атрофических процессов в бронхиальном дереве и преимущественно макрофагальном характере воспаления. При этом у таких больных рано изменяется функциональное состояние эндотелия и отмечаются нарушения в системе гемостаза, наиболее значительные у лиц, подвергавшихся воздействию химических факторов.

Для проверки истинности гипотезы о наличии связи между контактом с неблагоприятными производственными факторами и развитием ХОБЛ была построена логистическая модель регрессионного анализа для групп лиц, работающих в контакте с химическим и пылевым факторами, в которой наиболее значимыми прогностическими факторами для лиц, контактирующих с химическим фактором, явились интерлейкины (IL-1 β) ($p < 0,001$), содержание эндотелина-1 в сыворотке крови ($p < 0,05$) и женский пол ($p < 0,05$). Для лиц "пылевых профессий" наиболее значимыми прогностическими факторами явились курение, содержание IL-1 β и NO в сыворотке крови ($p < 0,05$). Молекулярно-генетическое ис-

следование выявило связь трансформирующего ростового фактора бета-1 (Rs 1804470 гена TGFB1) с предрасположенностью к развитию ХОБЛ, так генотип AA показал протективный эффект в отношении развития данного заболевания (ОШ = 0,52; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,285—0,958; $p = 0,049$). Ранее в зарубежных исследованиях данный генотип rs1804470 также показал протективное действие в отношении ХОБЛ (ОШ = 0,73; 95%-ный ДИ — 0,64—0,83) [12]. При сравнении уровня СРБ в группе больных ХОБЛ у носителей разных генотипов в тесте Крускала—Уоллиса оказалось, что он статистически значимо отличается ($p = 0,027$), снижаясь в ряду генотипов AA, AG, GG.

В настоящее время не было выявлено статистически значимых связей данного 1-нуклеотидного полиморфизма (ОНП) Rs 1799895 гена SOD3 (внеклеточная супероксиддисмутаза) с развитием ХОБЛ. В зарубежных исследованиях не была доказана причастность его к развитию непосредственно ХОБЛ, хотя было показано, что этот полиморфизм связан с осложнениями в течении данного заболевания, а именно с развитием эмфиземы легких [13]. Тогда как, согласно данным Г.Ф.Корытиной и соавт. (2009), аллель G является маркером риска развития ХОБЛ в этнической группе татар (ОР = 2,23; 95%-ный ДИ — 1,22—4,1) [14].

Изучение Rs1828591 гена NNIP показало связь данного полиморфного локуса с предрасположенностью к развитию ХОБЛ, так генотип AG является протективным в отношении развития ХОБЛ (ОШ = 0,417 (95%-ный ДИ — 0,23—0,753; $p = 0,005$). При сравнении уровня ОФВ₁ в группе больных ХОБЛ у носителей разных генотипов оказалось, что он статистически значимо отличается ($p = 0,009$), снижаясь в ряду генотипов GG, AA, AG. По данным S.G.Pillai et al. (2009), аллель A является аллелем риска. В свою очередь Y.M.Van Durme et al. показали протективную роль как генотипа GG (ОШ = 0,6; 95%-ный ДИ — 0,47—0,78; $p < 0,001$), так и аллеля G (ОШ = 0,8; 95%-ный ДИ — 0,72—0,91; $p < 0,001$) [16].

Исследование Rs4129267 гена IL-6R (рецептор IL-6) не выявило статистически значимых связей данного ОНП с развитием ХОБЛ. По данным литературы, этот локус ассоциирован с развитием бронхиальной астмы, воспалительным ответом [17] и функцией легких [18].

Изучение Rs1051730 гена CHRNA3 (никотиновый рецептор 3) не показало статистически значимых связей данного ОНП с развитием ХОБЛ. По данным литературы, этот полиморфный локус достаточно хорошо изучен на предмет связи как с ХОБЛ, так и с одной из его основных причин — курением. И если связь с курением для rs1051730 неоспорима, то в отношении ХОБЛ однозначного ответа нет. Так, в метаанализе, выполненном J.Zhang et al., были получены следующие результаты для генотипа AA: ОШ — 1,93; 95%-ный ДИ — 1,29—2,90; $p = 0,001$) [19], в то же время в работе S.E.Budulac et al. статистически достоверной взаимосвязи ХОБЛ с rs1051730 показано не было [20].

Таблица 4

Частота генотипов ОНП у больных ХОБЛ и в контрольной группе

ОНП	Генотипы	Контрольная группа		ХОБЛ		ОШ	p
		n	%	n	%		
rs1804470 TGFB1	AA	48	45,3	26	31,7	0,52	0,049
	AG	38	35,8	42	51,2	1,77	0,073
	GG	16	15,1	14	17,1	1,1	0,843
rs1799895 SOD3	CC	105	100	81	98,8	0,988	0,439
	CG	0	0	1	1,2	0,988	0,439
	GG	0	0	0	0	–	–
rs1828591 HHIP	AA	18	17,5	22	26,8	1,53	0,281
	AG	66	64,1	35	42,7	0,417	0,005
	GG	19	18,4	25	30,5	1,94	0,081
rs4129267 IL-6R	CC	55	53,4	37	45,1	0,718	0,301
	CT	38	36,9	35	42,7	1,27	0,452
	TT	10	9,7	10	12,2	1,5	0,471
rs1051730 CHRNA3	AA	13	12,5	8	10,1	0,798	0,649
	AG	44	42,3	35	44,3	1,09	0,88
	GG	47	45,2	36	45,6	1,04	1

Таблица 5

Частоты аллелей ОНП у больных ХОБЛ и в контрольной группе

ОНП	Аллели	Контрольная группа		ХОБЛ		ОШ	p
		n	%	n	%		
rs1804470 TGFB1	A	134	63,7	94	58,8	0,744	0,191
	G	70	36,3	66	41,2	1,344	0,191
rs1799895 SOD3	C	210	100	163	99,4	0,994	0,439
	G	0	0	1	0,6	1,006	0,439
rs1828591 HHIP	A	102	49,5	79	48,5	0,948	0,834
	G	104	50,5	85	51,5	1,055	0,834
rs4129267 IL-6R	C	148	71,8	109	66,5	0,777	0,307
	T	58	28,2	55	33,5	1,287	0,307
rs1051730 CHRNA315	A	70	33,7	51	32,3	0,94	0,823
	G	138	66,3	107	67,7	1,064	0,823

Таким образом, из 5 выбранных для анализа ОНП маркеров, 1 оказался непригоден для использования на нашей популяции (rs1799895 гена SOD3) из-за низкой частоты редкого аллеля (около 1 %), 2 маркера (rs1804470 гена TGFB1 и rs1828591 гена HHIP) показали ассоциацию с ХОБЛ, а для rs4129267 гена IL-6R и rs1051730 гена CHRNA3 ассоциация с ХОБЛ не была подтверждена.

Литература

1. Fletcher C.M. Disability and mortality from chronic bronchitis in relation to dust exposure. Arch. Industr. Hlth 1958; 18: 368–373.
2. Mapp C.E. Occupational lung disorders. Eur. Respir. Monogr. 1999; 11: 113–207.
3. Васильева О.С. Хроническая обструктивная болезнь легких и профессиональные факторы. Пульмонология 2007; 6: 5–11.
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2009). Gig Harbor, WA: Medical Communications Resources, Inc; 2009.
5. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонология 2008; 2: 5–14.
6. Castaldi P.J., Cho M.H., Cohn M. et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. Hum. Mol. Genet. 2010; 19 (3): 526–534.
7. Корытина Г.Ф. Молекулярно-генетический анализ наследственной предрасположенности к хроническим заболеваниям органов дыхания: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Уфа; 2012.
8. Faramawy M.M., Mohammed T.O., Hossaini A.M. et al. Genetic polymorphism of GSTT1 and GSTM1 and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease (COPD). J. Crit. Care 2009; 24 (3): 7–10.
9. Cheng S.L., Yu C.J., Chen C.J. et al. Genetic polymorphism of epoxide hydrolase and glutathione S-transferase in COPD. Eur. Respir. J. 2004; 23 (6): 818–824.
10. Van Diemen C.C., Postma D.S., Aulchenko Y.S. et al. Novel strategy to identify genetic risk factors for COPD severity: a genetic isolate. Eur. Respir. J. 2010; 35 (4): 768–775.
11. Кузьмина Л.П. Биохимические и молекулярно-генетические механизмы развития профессиональной бронхолегочной патологии. Пульмонология 2008; 4: 107–110.
12. Castaldi P.J., Cho M.H., Cohn M. et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. Hum. Mol. Genet. 2010; 19 (3): 526–534.

1 раз в сутки

онбрез® бризхалер®



Препарат для базисной терапии ХОБЛ

МОЩНАЯ И СТОЙКАЯ БРОНХОДИЛАТАЦИЯ¹



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕПАРАТА

ОНБРЕЗ® БРИЗХАЛЕР®/ ONBREZ® BREEZHALER®
Лекарственная форма.

Капсулы с порошком для ингаляций: индакатерол 150 мкг и 300 мкг.

Показания.

Длительная поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проходимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к индакатеролу или любому из компонентов препарата.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

- Беременность и период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы. Препарат в виде капсул с порошком для ингаляций следует применять только для ингаляций через рот с помощью специального устройства – Бризхалера, который входит в комплект. Препарат нельзя принимать внутрь. Капсулы с порошком для ингаляций должны храниться в блистере и извлекаться из него непосредственно перед применением.

Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мкг 1 раз в сутки с использованием Бризхалера. Доза препарата может быть увеличена только по рекомендации врача. Ингаляции препарата в дозе 300 мкг 1 раз в сутки с использованием Бризхалера могут обеспечить дополнительный клинический эффект у некоторых пациентов, например у больных с тяжелой формой ХОБЛ. Максимальная доза – 300 мкг 1 раз в сутки.

Режим дозирования у особых групп пациентов

Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, больных с легкими и умеренными

нарушениями функции печени и почек. Применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функций печени или почек не изучалось.

С осторожностью.

гиперчувствительности: Если имеются признаки, свидетельствующие о развитии аллергической реакции (в частности, затрудненное дыхание или глотание, отек языка, губ и лица, крапивница, кожная сыпь), препарат необходимо отменить и подобрать альтернативную терапию. **Бронхиальная астма:** препарат не следует использовать у больных с бронхиальной астмой. **Парадоксальный бронхоспазм:** как и любая другая ингаляционная терапия, применение препарата может приводить к развитию парадоксального бронхоспазма, представляющего угрозу для жизни пациента. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма лечение препаратом должно быть немедленно прекращено и назначена альтернативная терапия. **Ухудшение течения основного заболевания:** в случае ухудшения течения ХОБЛ на фоне лечения препаратом, необходимо повторно оценить состояние пациента и пересмотреть режим лечения заболевания. **Влияние на органы и системы:** как и при приеме других агонистов бета2-адренорецепторов необходима осторожность при использовании препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (заболеваниями коронарных артерий, острым инфарктом миокарда, аритмиями, артериальной гипертензией); с судорожными расстройствами, тиреотоксикозом, а также у больных, имеющих в анамнезе неадекватный ответ на действие агонистов бета2-адренорецепторов.

Влияние на сердечно-сосудистую систему: как и другие агонисты бета2-адренорецепторов, препарат может влиять на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов (увеличивать ЧСС, АД и изменять ЭКГ). **Гипокалиемия:** у некоторых пациентов при применении агонистов бета2-адренорецепторов может отмечаться значительная гипокалиемия, приводящая к развитию нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипокалиемия может усиливаться гипоксией и сопутствующей терапией, что может повышать вероятность развития аритмий. **Гипергликемия:** отмечалось повышение частоты развития клинически значимой гипергликемии в среднем на 1-2% по сравнению плацебо. При применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови. Не использовать совместно с другими агонистами бета2-адренорецепторов длительного действия как отдельно, так и в составе комбинированной терапии. **Беременность и грудное вскармливание:** безопасность применения индакатерола при беременности и в период лактации не установлена. Не известно, проникает ли индакатерол в грудное молоко у людей. В связи с этим индакатерол может применяться во время беременности только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. **Фертильность:** исследования у животных обоих полов не выявили отрицательного влияния на репродуктивную систему. **Взаимодействия.** Следует с осторожностью назначать пациентам, получающим ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, удлиняющие интервал QT. Одновременное применение индакатерола с симпатомimetиками может повышать риск развития нежелательных явлений.

Реакции

Одновременное применение с производными метилксантина, глюкокортикостероидами или диуретиками, выводящими калий, может усиливать возможную гипокалиемию, вызываемую агонистами бета2-адренорецепторов. Не следует применять одновременно с блокаторами бета2-адренорецепторов (в т.ч. глазными каплями); при необходимости применения обоих классов препаратов, предпочтительно использовать кардиоселективные блокаторы β2-адренорецепторов, однако, применять их необходимо с осторожностью. Взаимодействие индакатерола в терапевтических дозах со специфическими ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (кетоканазол, эритромицин, верапамил и ритонавир) не приводило к изменению профиля безопасности.

Побочные эффекты. Очень часто (>10%): назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей. **Часто (1-10%):** синусит, кашель, боль в горле, ощущение раздражения в глотке, ринорея, сыпь, зуд, головокружение, мышечный спазм, боль в костях, ишемическая болезнь сердца, сердцебиение, сухость во рту, гипергликемия/впервые выявленный сахарный диабет, периферические отеки, боль в области грудной клетки (некардиогенная). **Нечасто (0.1-1%):** реакции гиперчувствительности, парадоксальный бронхоспазм, миалгия, парестезии, фибрилляция предсердий, тахикардия.

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению. Новартис Фарма АГ, Швейцария, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария. Рег. уа.: АП-000086 от 21.12.2010 г.

на правах рекламы

Onbrez/module/A4/07.12/2000

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Marit D. Moen. Indacaterol In Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Drugs 2010; 70 (17): 2269-2280

NOVARTIS

13. *Sørheim I.C., DeMeo D.L., Washko G. et al.* Polymorphisms in the superoxide dismutase-3 gene are associated with emphysema in COPD. *COPD* 2010; 7 (4): 262–268.
14. *Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Целуосова О.С. и др.* Анализ полиморфных вариантов генов ферментов антиоксидантной защиты и их связь с развитием хронической обструктивной болезни легких у жителей республики Башкортостан. *Генетика* 2009; 45 (7): 967–976.
15. *Pillai S.G., Ge D., Zhu G. et al.* ICGN Investigators. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet.* 2009; 5 (3): e1000421.
16. *Van Durme Y.M., Eijgelsheim M., Joos G.F. et al.* Hedgehog-interacting protein is a COPD susceptibility gene: the Rotterdam Study. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (1): 89–95.
17. *Ferreira M.A., Matheson M.C., Duffy D.L. et al.* Identification of IL6R and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma. *Lancet* 2011; 378 (9795): 1006–1014.
18. *Wilk J.B., Walter R.E., Laramie J.M. et al.* Framingham Heart Study genome-wide association: results for pulmonary function measures. *BMC Med. Genet.* 2007; 8 (Suppl. 1): S8.
19. *Zhang J., Summah H., Zhu Y.G. et al.* Nicotinic acetylcholine receptor variants associated with susceptibility to

chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respir. Res.* 2011; 12: 158.

20. *Budulac S.E., Vonk J.M., Postma D.S. et al.* Nicotinic acetylcholine receptor variants are related to smoking habits, but not directly to COPD. *PLoS One* 2012; 7 (3): e33386.

Информация об авторах

Шпагина Любовь Анатольевна – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО НГМУ: тел.: (383) 279-99-45; e-mail: Mkb-2@yandex.ru

Воевода Михаил Иванович – д. м. н., директор ФГБУ "НИИ терапии" СО РАМН: тел.: (383) 264-25-16; e-mail: rootnii@imed.ru

Бобров Сергей Викторович – к. м. н., докторант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО НГМУ: тел.: (383) 263-42-75; e-mail: sergbeaver@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич – д. м. н., в. н. с. ФГБУ НИИ терапии СО РАМН: тел.: (383) 264-25-16; e-mail: Medik11@mail.ru

Орлов Павел Сергеевич – аспирант ФГБУН "Институт цитологии и генетики СО РАН"; тел.: (383) 235-28-26

Шпагин Илья Семенович – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО НГМУ; тел.: (383) 279-01-90; e-mail: Mkb-2@yandex.ru

Герасименко Оксана Николаевна – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО НГМУ: тел.: (383) 279-01-90; e-mail: Mkb-2@yandex.ru

Поспелова Татьяна Ивановна – д. м. н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ГБОУ ВПО НГМУ; тел.: (383) 279-01-90; e-mail: Mkb-2@yandex.ru

Поступила 21.08.12
© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.24-002.5-072.7