

А.Г.Чучалин, Н.С.Антонов, Г.М.Сахарова, С.А.Андреева

Гиперреактивность бронхов у курящих людей и ее коррекция с помощью Форадила во время отказа от курения

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

A.G.Chuchalin, N.S.Antonov, G.M.Sakharova, S.A.Andreeva

Bronchial hyperreactivity and its correction with Foradil during in smoking cessation programme

Summary

The aim of this study was to assess bronchial hyperreactivity in smokers and ways for its correction during smoking cessation. We examined 51 smokers using peak flowmetry and lung function tests to reveal bronchial hyperreactivity and to monitor it after the patients had quitted smoking. The bronchial hyperreactivity was found in 100 % of the patients and it got worse as they ceased smoking. The bronchial hyperreactivity returned to the baseline level 1 month after the patient had quitted smoking and did not reach the normal range even to the 3rd month. Formoterol fumarate — a long-acting β_2 -agonist (Foradil) — decreased bronchial hyperreactivity in 3 days of the therapy and reduced it to the normal level to the 3rd week.

Резюме

Целью работы являлось изучение гиперреактивности бронхов у курящих людей и возможность ее коррекции в период отказа от курения. Обследован 51 курящий человек. С помощью метода пикфлоуметрии и оценки функционального состояния легких выявляли гиперреактивность бронхов и оценивали ее динамику в процессе отказа от курения. У 100 % обследованных пациентов обнаружено наличие синдрома гиперреактивности бронхов, показано его усиление в период отказа от курения. Без адекватной коррекции уровень гиперреактивности возвращался к исходному значению только через месяц после отказа от курения и даже к 3-му мес. не достигал своего нормального значения. Применение формотерола фумарата — β_2 -агониста пролонгированного действия (Форадила) для коррекции гиперреактивности бронхов позволило снизить ее начиная с 3-го дня лечения и достичь полной нормализации к 3-й неделе.

Связь между неспецифической бронхиальной гиперреактивностью и ускоренным падением легочной функции, которая является маркером развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), показана в ряде работ [1–4]. Одной из причин развития неспецифической бронхиальной гиперреактивности является табачный дым. P.Menon et al. [5] провели сравнительное исследование по изучению развития гиперреактивности под воздействием табачного дыма у лиц, страдающих бронхиальной астмой (БА), и здоровых людей. Исследуемые группы людей подвергались экспозиции табачным дымом. Изучалась гиперреактивность бронхов до экспозиции, через 6 ч., 24 ч. и 3 нед. после экспозиции. Было выявлено, что в группе здоровых людей у 18 % исследуемых гиперреактивность бронхов повышалась через 6 часов после экспозиции, у 10 % — через 24 ч. и у 8 % — через 3 нед. после экспозиции. Исследование доказало, что экспозиция табачным дымом приводит к развитию гиперреактивности бронхов даже у лиц, не страдающих БА. Причем к развитию этого нарушения приводит не только активное, но и пассивное курение. S.K.Jindal et al. [6] провели исследование гиперреактивности бронхов с помощью бронхопровокационного теста с гистамином при пассивном курении. Оказалось, что у женщин, являющихся пассивными курильщиками, концентрация

гистамина, вызывающая падения FEV₁ (ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с) на 20 %, на 50 % ниже, чем у женщин, не подвергающихся пассивному курению. Данные НИИ пульмонологии Росздрава [7–9], полученные при исследовании функционального состояния легких у курящих людей, свидетельствуют о нарастании ограничения воздушного потока из-за развития бронхиальной обструкции в первые недели отказа от курения.

Гиперреактивность бронхов у курящих людей может являться одним из ведущих факторов развития ХОБЛ. Динамика синдрома гиперреактивности бронхов во время отказа от курения показывает, что он остается длительное время и может стать основой для дальнейшего формирования бронхиальной обструкции, привести к развитию ХОБЛ, БА и других болезней легких. Таким образом, изучение механизмов развития гиперреактивности бронхов и возможности применения медикаментозных средств для ее коррекции является актуальной проблемой лечения курящего человека.

В связи с этим целью данной работы являлось изучение гиперреактивности бронхов у курящих людей, не имеющих диагностических признаков ХОБЛ, и выбора наиболее эффективной терапии, направленной на ее коррекцию, в комплексе с лечением табачной зависимости. В работе решались две

задачи: 1) выявление синдрома гиперреактивности бронхов у курящих людей и его динамики в процессе отказа от курения с помощью пикфлоуметрии и бронхолитического теста; 2) изучение возможности и необходимости коррекции выявленной гиперреактивности с помощью β_2 -агонистов пролонгированного действия (Форадил). Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы по повышению эффективности лечения табачной зависимости, нарушений бронхолегочной системы и профилактике развития ХОБЛ, вызванных курением табака, проводимой в ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава под руководством академика РАМН, профессора А.Г. Чучалина.

Во время вводного периода изучался статус курящего человека и функциональное состояние легких. Статус курящего человека оценивался по следующим критериям:

- 1) тест Фагерстрема для оценки степени никотиновой зависимости;
- 2) оценка стажа и индекса курящего человека;
- 3) оценка степени мотивации бросить курить;
- 4) оценка мотивации курения;
- 5) оценка суточной интенсивности курения;
- 6) определение СО выдыхаемого воздуха.

Оценка функционального состояния легких проводилась с помощью спирометрии по следующим показателям:

- динамические легочные объемы: форсированная жизненная емкость легких — FVC, FEV₁, пиковая объемная скорость — PEF, объемная скорость в интервале 25–75 % объема форсированного выдоха — MMEF_{75/25};
- общее сопротивление дыхательных путей — Rtot;
- статические легочные объемы: остаточный объем — RV, общая емкость легких — TLC.

Оценивались постбронходилатационные значения FEV₁ / FVC и FEV₁. На основании полученных данных в исследование включались курящие пациенты без диагностических признаков ХОБЛ (FEV₁ / FVC > 70 %, FEV₁ > 80 %) [10].

На следующем этапе исследования у пациентов проводилась оценка гиперреактивности бронхов с помощью недельного мониторингирования пикфлоуметрии, для определения которой рассчитывался показатель суточных колебаний К:

$$K = ((\max \text{ ПСВ} - \min \text{ ПСВ}) / \max \text{ ПСВ}) \times 100 \%,$$

где max ПСВ — максимальное значение пиковой скорости выдоха за неделю;

min ПСВ — минимальное значение пиковой скорости за неделю.

Кроме того, для определения обратимости бронхальной обструкции проводился бронхолитический тест. Бронхолитический тест считался положительным, если при его проведении FEV₁ или PEF увеличивались более чем на 12 %. Пациенты, у которых по пикфлоуметрии выявлялись признаки гиперреактивности либо бронхолитический тест был по-

ложительным, включались в следующий этап исследования.

На 3-м этапе исследования в соответствии со статусом курения всем пациентам назначалась никотинзаместительная терапия. Для назначения бронхолитической терапии пациенты разделялись на две группы случайным образом. Пациенты группы А получали бронхолитическую и никотинзаместительную терапию, пациенты группы Б — только никотинзаместительную терапию. Никотинзаместительная терапия проводилась в соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения и социального развития № 2002/154 "Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением табака" [11, 12]. Бронхолитическая терапия проводилась с помощью пролонгированного β_2 -агониста — формотерола фумарата (Форадил, Новартис) в дозе 24 мкг в сут. в течение 30 дней.

Мониторирование состояния пациента в процессе лечения осуществлялось с помощью ежедневной пикфлоуметрии в еженедельном исследовании функционального состояния легких с проведением бронхолитического теста, клинической оценкой общего состояния пациента. Оценка значимости динамических изменений мониторируемых параметров и сравнение групп проводилась с помощью непараметрических методов математической статистики — критерия Мак-Нимара и знаково-рангового критерия Уилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

В соответствии с критериями отбора в исследование был включен 51 курящий человек: 32 (62 %) мужчины и 19 (38 %) женщин, желающих отказаться от курения. Средний возраст составил 44,6 ± 7,6 года.

Таблица 1
Показатели статуса курения

Степень никотиновой зависимости (баллы от 0 до 10)	5,8 ± 1,1
Стаж курения (лет)	25,6 ± 6,6
ИКЧ, пачко-лет	23,9 ± 7,8
Показатель СО в выдыхаемом воздухе (ppm)	14,9 ± 3,5
Показатель HbCO (%)	2,3 ± 0,6

Таблица 2
Показатели функционального состояния легких

Показатель	% докл.
Rtot	102,2 ± 25,0
RV	162,0 ± 26,0
FVC	104,6 ± 8,6
FEV ₁	98,3 ± 11,1
FEV ₁ / FVC	77,2 ± 5,6
PEF	89,5 ± 12,7
MMEF _{75/25}	73,6 ± 14,9

Таблица 3
Динамика показателя суточных колебаний ПСВ (К, %) по пикфлоуметрии

	Группа А		Группа Б	
	Медиана	Диапазон	Медиана	Диапазон
До лечения	20,5	14,3 – 36,1	21,2	15,4 – 37,2
1-я нед. лечения	17,6	12,1 – 40	25,5	18,7 – 40,6
2-я нед. лечения	13,9	6,7 – 30,8	28,6	21,3 – 43,2
3-я нед. лечения	8,9	7,7 – 28,6	24,1	20,8 – 36,5
4-я нед. лечения	8,6	1,7 – 20,4	20,4	16,8 – 34,9

Показатели статуса курения представлены в табл. 1. Как показано в табл. 1, все пациенты имели достаточно длительный стаж курения, высокий индекс курящего человека и высокую степень никотиновой зависимости.

Исходные значения параметров функции внешнего дыхания (ФВД) в группе пациентов представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, исходно на фоне курения динамические показатели ФВД у обследованных пациентов в среднем находились в пределах нормальных значений, хотя у всех пациентов кривая "поток-объем" на своей нисходящей части имела провал, характерный для бронхообструктивного синдрома. Типичная кривая "поток-объем" курящего человека представлена на рис. 1. У всех пациентов был повышен остаточный объем RV, что выразилось в увеличении среднего его значения по всей группе до 162 %.

По данным пикфлоуметрии у 90 % пациентов изначально был выявлен синдром гиперреактивности бронхов ($K > 20$ %).

В ходе исследования функционального состояния легких с бронхолитическим тестом изначально на фоне курения было выявлено наличие обратимого компонента бронхиальной обструкции у 81 % пациентов.

В соответствие с планом исследования пациенты были распределены на 2 группы:

1. Группа А — 39 пациентов, получающих никотинзаместительную и бронхолитическую терапию.
2. Группа Б — 12 пациентов, получающих только никотинзаместительную терапию.

Динамика показателя суточных колебаний ПСВ (К, %), определяемого методом пикфлоуметрии, в обеих группах представлена в табл. 3.

Таблица 4
Динамика бронхолитического теста в процессе лечения табачной зависимости

	Положительных тестов, %	
	Группа А	Группа Б
До лечения	81,25	80
1-я нед. лечения	37,5	80
2-я нед. лечения	18,75	100
4-я нед. лечения	12,5	40

Как видно из табл. 3, у пациентов, получавших бронхолитическую терапию (группа А) показатель суточных колебаний ПСВ снижался в ходе лечения, и к 3-й нед. отказа от курения он составлял 8,3 %. У пациентов, не получавших бронхолитической терапии (группа Б), показатель К возрастал, достигал своего максимального значения на 2-й нед. лечения — 28,6 % и затем медленно начинал снижаться, при этом у 50 % пациентов даже на 4-й нед. лечения он оставался выше нормальных значений.

Данные динамического наблюдения за изменением реакции на бронхолитический препарат (бронхолитический тест) во время отказа от курения в обеих группах представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, количество положительных бронхолитических тестов в группе А статистически значимо снижается уже на 1-й нед. лечения, в отличие от группы Б, в которой количество положительных тестов увеличивается ко 2-й нед. лечения.

Динамика параметров ФВД в период отказа от курения у пациентов группы А представлена в табл. 5, а у пациентов группы Б — в табл. 6.

Табл. 5 показывает, что у пациентов группы А наблюдалась тенденция к нормализации значений статистических параметров ФВД уже с 1-й нед. лечения. Статистически значимое увеличение динамических параметров FVC % и PEF % наблюдалось с 1-й нед. лечения, параметров FEV₁ (%) и MMEF_{75/25} % — с 4-й нед. лечения.

Из табл. 6 видно, что параметры FVC %, FEV₁ % и MMEF_{75/25} % у пациентов группы Б статистически значимо снижаются уже на 1-й нед. отказа от курения и достигают своего максимального падения к 10–14-му дню. Необходимо отметить, что исходно на фоне курения не у всех пациентов перечисленные

Таблица 5
Динамика параметров ФВД в период отказа от курения в группе А

Параметр	До лечения		1-я нед. лечения		2-я нед. лечения		4-я нед. лечения		Значимость
	медиана	диапазон	медиана	диапазон	медиана	диапазон	медиана	диапазон	
RV, %	144,3	95,4–244,2	141,2	101,8–292	126,7	80,4–248,3	109	76,9–263	$p < 0,05$ (2-я нед.)
RV / TLC, %	117,7	95,2–183,2	115,3	81,7–193,8	103,9	79,9–180,1	98,6	78,4–176,4	$p < 0,01$ (2-я нед.)
FVC, %	106,2	59,1–127	108,25	57,8–129,7	109,7	77,8–134,1	114,7	75–134,1	$p < 0,1$ (1-я нед.)
FEV ₁ , %	103,1	30,4–120,6	106,25	28,6–126,8	104,8	43,5–125,5	110	42,8–15,5	$p < 0,01$ (4-я нед.)
FEV ₁ / FVC, %	78,3	41,47–92,2	79	39,9–93,6	78,2	45,1–98,4	79,3	46–83,9	$p < 0,02$ (4-я нед.)
PEF, %	94,1	27,7–119,2	111,2	30,9–134,4	113,4	56,4–130,3	116,1	62,5–142,4	$p < 0,01$ (1-я нед.)
MMEF _{75/25} , %	57,4	5,8–129,9	59,3	6,7–134,5	65,8	14,2–167,3	68,6	14,5–111,2	$p < 0,01$ (4-я нед.)

Таблица 6

Динамика параметров ФВД в период отказа от курения в группе Б

Параметр	До лечения		1-я нед. лечения		2-я нед. лечения		4-я нед. лечения		Значимость
	медиана	диапазон	медиана	диапазон	медиана	диапазон	медиана	диапазон	
RV, %	115,9	93,7–168,2	108,2	90,4–156,9	114,2	94,3–167,6	116,1	98,1–168,2	$p < 0,05$ (1-я нед.)
RV / TLC, %	107,3	94,7–128,3	104,9	89,9–118,5	103,2	85,1–112,9	104,9	88–117,6	$p < 0,05$ (2-я нед.)
FVC, %	105,7	95,7–119	98,7	90,7–113,5	93,4	86,8–106,2	98,7	92,4–114	$p < 0,05$ (1-я нед.)
FEV ₁ , %	98,9	88,4–106,2	92,9	85,9–99,7	90,7	83,8–97,3	97	90,1–104,4	$p < 0,01$ (1-я нед.)
PEF, %	96,3	89,5–102,7	97,2	90,8–103,6	98,5	92–104,9	99,7	93,4–107,2	$p < 0,01$ (4-я нед.)
MMEF _{75/25} , %	73,1	67,2–79,6	64,4	57,8–71,9	64,6	58–72,1	70,1	63,7–76,9	$p < 0,01$ (1-я нед.)

параметры были снижены по сравнению с должными значениями.

Клинический пример

Пациент А., 49 лет. Стаж курения 32 года, ИКЧ 52,5, степень никотиновой зависимости 10. Пациент ранее не обследовался и считал себя практически здоровым, хотя предъявлял жалобы на периодический кашель с отхождением мокроты.

Было проведено исследование функционального состояния легких с бронхолитическим тестом, результаты которого представлены в табл. 7 и на рис. 1.

Как видно из табл. 7, динамические показатели ФВД у данного пациента находились в пределах должных значений. Однако нисходящая часть кривой "поток–объем" (рис. 1) имела вогнутую форму, характерную для ограничения воздушного потока, свойственного для бронхиальной обструкции. В связи с этим пациенту был проведен бронхолитический тест, который был расценен как положительный, поскольку прирост значений параметров FEF_{25–75} и PEF составлял более 12 %.

Гиперреактивность бронхов оценивалась по графику пикфлоуметрии, который пациент составлял сам, измеряя ежедневно пиковую скорость выдоха (рис. 2). Показатель суточных колебаний К до начала лечения составлял 21 %, что подтверждает наличие гиперреактивности бронхов.

Таким образом, наличие гиперреактивности у данного пациента подтверждается характерными изменениями пикфлоуметрии и ФВД.

Таблица 7

Результаты исследования функционального состояния легких с проведением бронхолитического теста до отказа от курения

Параметр	Исходные значения		Постбронхолитические значения		Прирост, %
	абс.	% доп.	абс.	% доп.	
FVC, л	4,77	108,2	4,67	106	–2,1
FEV ₁ , л	3,74	104,8	3,83	107,2	+2,3
FEV ₁ / FVC, %	78,42		81,9		+4,4
FEF _{25–75} , л/с	3,58	90,2	4,13	103,1	+15,3
PEF, л/с	8,48	97,2	9,96	114,2	+17,5
TLC, л	7,99	117,1	8,23	122	+2,2
RV, л	3,22	151,3	3,59	168,7	+11,5
RV / TLC, %	40,28	121,8	43,11	130,4	+7

Пациенту была назначена никотинзаместительная терапия: жевательная резинка Никоретте в дозе 2 мг каждые 2 часа, жевательная резинка Никоретте 4 мг 4 раза в день и ингалятор Никоретте 10 мг по потребности.

С целью коррекции выявленной гиперреактивности пациенту назначен β_2 -агонист пролонгированного действия Форадил в дозе 12 мкг 2 раза в день. При эффективности назначенного лечения следовало ожидать нормализации формы графика пикфлоуметрии и снижения показателя суточного разброса, а также разрешения обратимой бронхиальной обструкции, которая выражается в положительных приростах динамических показателей ФВД, снижении остаточного объема и нормализации формы кривой "поток–объем".

На рис. 3 представлены графики пикфлоуметрии в течение 3 нед. лечения. Видна положительная динамика показателя суточных колебаний и постепенное исчезновение "утренних провалов", что свидетельствует о снижении гиперреактивности бронхов у данного пациента в течение 1-й нед. лечения Форадилом. В дальнейшем происходит полная нормализация

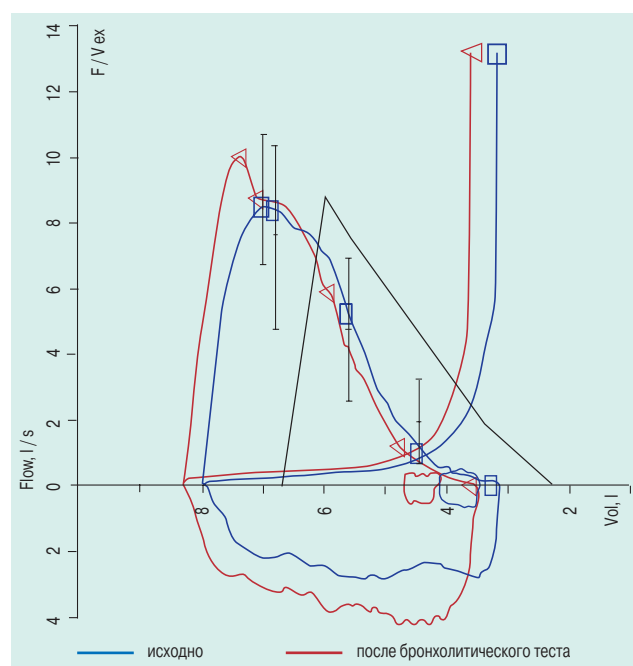


Рис. 1. Кривые "поток–объем"

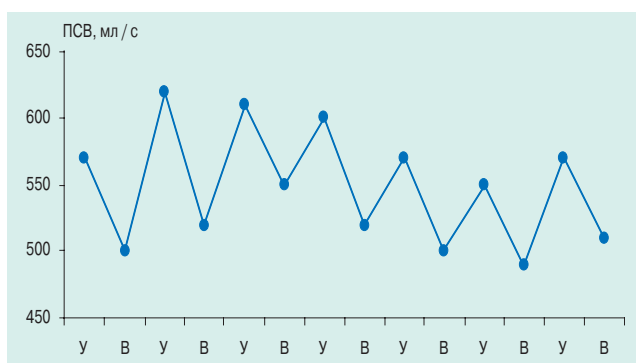


Рис. 2. График ПСВ в течение недели до лечения

зация кривой пикфлоуметрии и показатель суточных колебаний не превышает 3–5 %.

В табл. 8 и на рис. 4 представлены параметры ФВД пациента на фоне отказа от курения и лечения в течение 3 нед.

Как видно из табл. 8 и на рис. 4, в процессе лечения у данного пациента наблюдается снижение остаточного объема RV и положительная динамика всех динамических показателей, что свидетельствует о снижении ограничения воздушного потока. Необходимо отметить, что применение Форадил также позволило избежать усиления гиперреактивности, которое, как правило, развивается в 1-ю нед. отказа от курения. Субъективно пациент отмечал улучшение дыхания, исчезновение кашля увеличение толерантности к физической нагрузке.

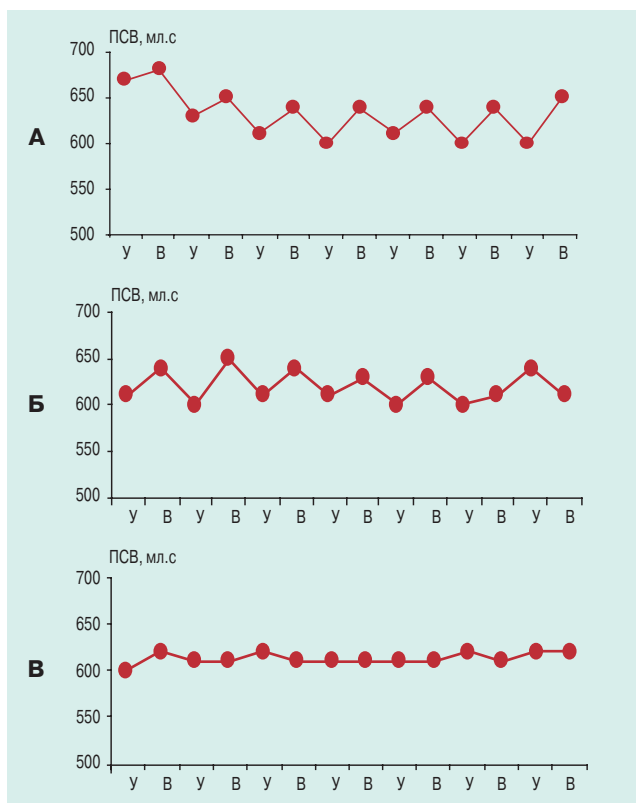


Рис. 3. График пикфлоуметрии в течение 1-й (А), 2-й (Б) и 3-й (В) недель лечения

Таблица 8
Динамика параметров ФВД в течение 3 нед. отказа от курения при лечении Форадил

Параметр	Исходные значения		На фоне лечения		Прирост, %
	абс.	% долж.	абс.	% долж.	
FVC, л	4,77	108,2	4,81	109	+0,7
FEV ₁ , л	3,74	104,8	3,90	109,1	+4,1
FEV ₁ / FVC, %	78,42		81,06		+3,4
FEF ₂₅₋₇₅ , л/с	3,58	90,2	3,85	97,1	+7,7
PEF, л/с	8,48	97,2	12,43	142,4	+46,6
TLC, л	7,99	117,1	6,67	97,7	-16,6
RV, л	3,22	151,3	1,59	86,3	-43
RV / TLC, %	40,28	121,8	27,53	83,3	-31,6

Обсуждение и выводы

В ходе исследования функционального состояния легких у курящих людей, включенных в исследование, гиперреактивность была выявлена у всех исследуемых пациентов: по данным пикфлоуметрии — у 90 %, по данным функционального состояния легких с бронхолитическим тестом — у 81 %. Увеличение динамических и снижение статических показателей ФВД после пробы с бронхолитиком на фоне увеличенного значения суточного разброса пиковой скорости выдоха свидетельствовало о том, что в основе обратимой бронхиальной обструкции у данных пациентов лежит неспецифическая гиперреактивность бронхов.

Результаты данной работы подтвердили, что во время отказа от курения происходит обострение патологических процессов, вызываемых табачным дымом, приводящих к развитию гиперреактивности

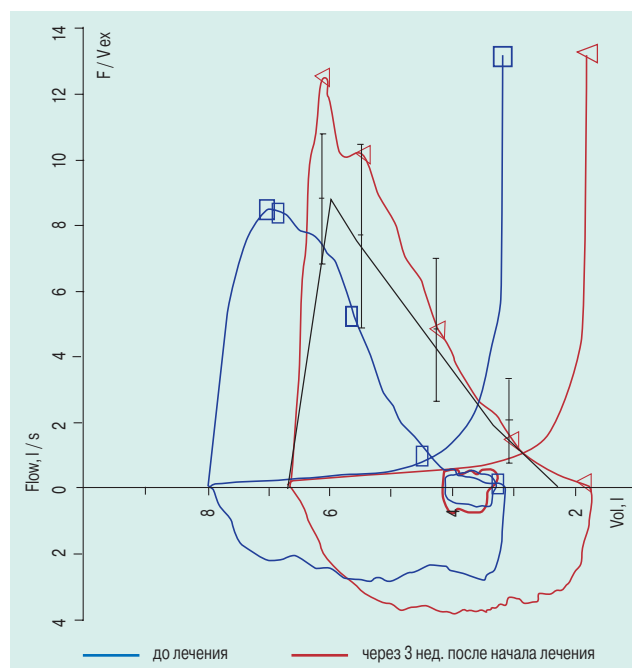


Рис. 4. Кривые "поток-объем" до лечения и через 3 нед. после начала лечения

бронхов и обратимой бронхиальной обструкции. В группе пациентов, не получавших бронхолитическую терапию, показатель суточного разброса РЕФ возрастал, достигая своего максимального значения на 2-й нед. лечения — 28,6 % и затем медленно снижался, при этом у 50 % пациентов он даже на 4-й нед. отказа от курения оставался выше нормальных значений. По ФВД отмечалось статистически значимое снижение параметров FVC %, FEV₁ % и MMEF_{75/25} % уже на 1-й нед. отказа от курения, которое достигало своего максимального падения ко 2-й нед. Несмотря на то, что не у всех пациентов перечисленные параметры были снижены по сравнению с должными значениями, у всех из них форма кривой "поток—объем" (усиление провала на нисходящей части кривой) свидетельствовала о нарастании ограничения воздушного потока.

Применение Форадила во время отказа от курения позволило не только избежать обострения гиперреактивности бронхов, но и значительно улучшить функциональное состояние легких. У пациентов, получавших бронхолитическую терапию (Форадил), показатель суточных колебаний пиковой скорости выдоха снижался в ходе лечения начиная с первых дней лечения, и к 3-й нед. отказа от курения форма графика пикфлоуметрии достигала абсолютно нормальной формы. По ФВД наблюдалось увеличение параметров FVC %, PEF %, FEV₁ %, FEV₁ / FVC % и MMEF_{75/25} % уже с 1-й нед. лечения. Параметры RV % и RV / TLC % статистически значимо снижались со 2-й нед. лечения. Такая динамика статических и динамических параметров свидетельствует о снижении ограничения воздушного потока.

Таким образом, данное исследование выявило наличие гиперреактивности бронхов у курящих людей. Показано, что ее нарастание во время отказа от курения необходимо и возможно корректировать с помощью формотерола фумарата — β_2 -агониста пролонгированного действия (Форадила).

Выводы

1. По данным пикфлоуметрии у всех обследованных курящих людей был выявлен синдром гиперреактивности бронхов, который во время отказа от курения нарастал, если пациенту не назначалась терапия Форадилом. У пациентов, получавших терапию Форадилом, гиперреактивность бронхов снижалась начиная с 1-й нед. лечения, достигая нормального состояния к 3-й нед.
2. По данным исследования функционального состояния легких у 100 % обследованных курящих людей было выявлено ограничение воздушного потока, а наличие обратимого компонента бронхиальной обструкции — у 81 % пациентов.
3. У всех пациентов, не получавших терапию Форадилом, во время отказа от курения отмечалось

дальнейшее нарастание ограничения воздушного потока, которое не достигало нормальных значений в течение месяца после отказа от курения.

4. У всех пациентов, получавших терапию Форадилом, наблюдалось увеличение динамических параметров ФВД и / или снижение статических параметров, что свидетельствовало об улучшении проходимости бронхов во время отказа от курения начиная с 1-й нед. отказа от курения и практически полной ее нормализации на 3-й нед.

Литература

1. Kanner R.E., Connett J.E., Altose M.D. et al. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD: the Lung Health Study. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 956–961.
2. Paoletti P., Carrozzi L., Viegi G. et al. Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1995; 151 (6): 1770–1777.
3. Rijcken B., Schouten J.P., Xu X. et al. Airway hyperresponsiveness to histamine associated with accelerated decline in FEV₁. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1995; 151 (5): 1377–1382.
4. Tracey M., Villar A., Dow L. et al. The influence of increased bronchial responsiveness, atopy, and serum IgE on decline in FEV₁: a longitudinal study in the elderly. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1995; 151 (3): 656–662.
5. Menon P., Rando R.J., Stankus R.P. et al. Passive cigarette smoke-challenge studies: increase in bronchial hyperreactivity. *J. Allergy and Clin. Immunol.* 1992; 89 (2): 560–566.
6. Jindal S.K., Jha L.K., Gupta D. Bronchial hyper-responsiveness of women with asthma exposed to environmental tobacco smoke. *Indian J. Chest Dis.* 1999; 41 (2): 75–82.
7. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М. Болезни легких курящего человека. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИ-НОМ"; 1998. 338–365.
8. Новиков К.Ю., Сахарова Г.М., Чучалин А.Г. Респираторный статус у больных хроническим бронхитом во время отказа от табакокурения. *Пульмонология* 2002; 4: 78–81.
9. Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Клинические примеры применения форадила вовремя отказа от курения. *Consilium Medicum* 2005; Прил. "Пульмонология": 30–34.
10. Хроническая обструктивная болезнь легких. В кн.: А.Г. Чучалин А.Г. (ред.) Клинические рекомендации. Пульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005: 171–222.
11. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Новиков К.Ю. Практическое руководство по лечению табачной зависимости. *Рус. мед. журн.* 2001: 904–912.
12. Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением табака: Метод. рекомендации / Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. и др. М.: Минздравсоцразвития; 2003.

Поступила 11.09.2006

© Коллектив авторов, 2006

УДК [616.233-008.4-02:613.84]-085.23