

## Профилактика обострений ХОБЛ с помощью ингаляций микрочастиц металлического серебра у рабочих промышленных предприятий Ямала

ГУ НИИ медицинских проблем Крайнего Севера РАМН, г. Надым

*A.A.Lobanov, R.A.Kochkin, S.V.Andronov*

## Prevention of exacerbations of COPD using inhaled silver micro-particles in industrial workers in Jamal

### Summary

Placebo controlled trial of efficacy of inhaled silver micro-particles for prevention of exacerbations of chronic obstructive lung diseases (COPD) was carried out in industrial workers in Jamal. The study duration was 360 days (180 days of therapy and 180 days of follow-up without treatment). The patients (120 persons) were divided into 3 groups: the 1st group received inhalations of dry aerosol of silver micro-particles, the 2nd group was administered dry aerosol of sodium chloride (placebo), and the 3rd group did not receive any preventive treatment. In the group received silver inhalations exacerbations decreased twice, duration of exacerbations decreased to one third and the physical tolerance increased when compared to the placebo group.

### Резюме

Среди работников промышленных предприятий Ямала проведено плацебо-контролируемое исследование эффективности ингаляций микрочастиц металлического серебра, применяемых для профилактики обострений ХОБЛ, длительностью 360 дней (180 дней ингаляции, 180 дней наблюдение). Больные (120 человек) разделены на 3 группы: получающих ингаляции сухого аэрозоля микрочастиц металлического серебра, получающих плацебо (сухой аэрозоль натрия хлорида) и группу контроля, не получающую профилактического лечения. Применение ингаляций сухого аэрозоля микрочастиц металлического серебра позволило в 2 раза снизить количество обострений, на 1/2 уменьшить длительность обострений по сравнению с группой плацебо и контроля и способствовало повышению толерантности к физической нагрузке, положительной динамике кашля и увеличению проходимости бронхов.

В условиях Крайнего Севера органы дыхания испытывают значительную адаптивную нагрузку, в результате чего дополнительный производственный контакт с поллютантами способствует развитию легочной патологии. Преобладание в местной структуре профессий, связанных с работой на холоде и контактом с поллютантами (сварочным аэрозолем, цементной пылью, продуктами горения и компонентами природного газа), способствует высокой распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) среди трудоспособного населения Ямала. Характерное для северян снижение активности местных защитных факторов слизистой дыхательных путей приводит к частым респираторным вирусным инфекциям с последующими нарушениями трахеобронхиального дренажа и персистенцией патогенной микрофлоры в дыхательных путях, что требует назначения курсов антибактериальной терапии [1]. Вместе с тем частое применение антибиотиков у данной группы пациентов приводит к формированию резистентных штаммов микроорганизмов и необходимости заменять одни антибиотики другими, что неизбежно увеличивает затраты на лечение, повышает риск развития аллергических реакций и дисбактериоза, сокращает резерв антибиотиков для терапии в экстренных случаях. Кроме того, большинство инфекционных обострений ХОБЛ связано с вирусной инфекцией, при которой анти-

биотики играют лишь вспомогательное значение, не оказывая воздействия на вирусы.

Одним из перспективных направлений решения данной проблемы является применение серебра, ионы которого способны подавлять широкий спектр микроорганизмов, в том числе вирусов, грибов, полирезистентной к антибиотикам бактериальной флоры. Препараты серебра пригодны для длительного профилактического применения и малотоксичны для клеток макроорганизма [2]. Ингаляционный путь введения серебра позволяет доставить лекарственное вещество непосредственно к месту воздействия, несмотря на его низкую растворимость. Это дает возможность использовать не соединения серебра, а микрочастицы металлического серебра. Применяя микрочастицы металла, можно избежать раздражающего действия, характерного для большинства солей серебра, токсического действия лигандов, достичь большей длительности пребывания частиц серебра на слизистой дыхательных путей. Для достижения эффекта достаточна ингаляционная доза в 20 раз меньше допустимых нормативов (код 46-22-4) [3]. В дыхательных путях микрочастицы серебра продвигаются по ходу мукоцилиарного клиренса. В участках с сохраненной активностью мерцательного эпителия частицы серебра задерживаются недолго, в то время как в местах с поврежденным эпителием происходит медленная,

длительная диффузия ионов серебра с поверхности частиц.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности метода профилактики обострений ХОБЛ с помощью ингаляций микрочастиц металлического серебра.

## Материалы и методы

В исследовании принимали участие 120 больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести вне обострения. Диагноз устанавливался на основании критериев GOLD (пересмотр 2003 г.). Обострение ХОБЛ регистрировалось согласно критериям *N.R.Anthonisen* [4]. Все пациенты имели контакт с профессиональными вредностями (контакт с цементом и / или сварочным аэрозолям) на протяжении  $15,6 \pm 1,5$  года, среди них постоянно курящих было 85 %. Исследование на всех этапах контролировалось этическим комитетом. После информированного согласия пациенты были разделены на 3 группы стартовой численностью по 32–36 человек в каждой. Распределение в группы происходило в случайном порядке (с помощью генератора случайных чисел MVC). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести ХОБЛ по шкале BODE (*body mass index, obstruction, dyspnea, exercise*), количеству обострений в год. Расчет должной выборки показал адекватность численности групп. В группе воздействия (1-й) пациенты получали ингаляции сухого аэрозоля смеси микрочастиц металлического серебра (в дозе 2 мг в сутки) и микрочастиц натрия хлорида, в группе плацебо (2-я) – ингаляции сухого аэрозоля натрия хлорида. Для исключения возможного положительного влияния ингаляций натрия хлорида была сформирована группа контроля (3-я), пациенты которой не получали никакого профилактического лечения.

Длительность исследования составила 360 дней. На протяжении 180 дней пациенты 1 раз в день принимали ингаляции. Далее на протяжении 180 дней пациенты не принимали ингаляции, но находились под наблюдением. Анализировались количество и длительность обострений, количество дней нетрудоспособности и случаев назначений антибиотиков в течение года, проводилась спирография с помощью спирографа *Super Spiro* (Великобритания). Выраженность кашля оценивалась по шкале *J.A.Hsu et al.* [5]. Проводился тест с 6-минутной ходьбой, оцениваемый в процентах от должного. В группе воздействия использовался препарат для ингаляций,

который представляет собой белый порошок без цвета и запаха, состоящий из механической смеси частиц натрия хлорида (дисперсностью 50–100 мкм) и частиц металлического серебра пластинчатой формы (марки СП-2), полученных методом электровзрыва (дисперсность – 5 мкм, удельная поверхность по БЭТ –  $0,6–1,2 \text{ м}^2/\text{г}$ , массовое содержание серебра – 99 %). Масс-медианный аэродинамический диаметр частиц вдыхаемого аэрозоля (MMAD) составил  $5,1 \text{ мкм} \pm 2,1 \text{ мкм}$ .

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ *Statistika 6.0*. Сравнение групп выполнено с использованием критериев Манна–Уитни и Вилкоксона. Данные представлены в формате  $M$  (среднее арифметическое)  $\pm SD$  (стандартное отклонение).

Ингаляции сухого аэрозоля микрочастиц металлического серебра проводились с помощью специально разработанного нами для этих целей индивидуального ингалятора "Ксеролайзер", позволяющего снизить раздражающее действие аэрозоля натрия хлорида [6].

## Результаты и обсуждение

При анализе обострений ХОБЛ выявлено, что в группе воздействия количество и длительность обострений были достоверно меньше, чем в группах плацебо и контроля ( $p < 0,001$ ). Причем достоверные отличия между группами плацебо и контроля отсутствовали ( $p = 0,07$ ), как показано в табл. 1.

При анализе количества обращений за медицинской помощью (по поводу обострений ХОБЛ), количества дней нетрудоспособности и назначений антибиотиков выявлены статистически достоверные различия как между группами воздействия и контроля, так и между группами плацебо и контроля ( $p < 0,05$ ). Статистически достоверные различия данных показателей между группами воздействия и плацебо не были получены ( $p > 0,05$ ), как показано в табл. 2.

При анализе клинических симптомов наблюдалась наиболее выраженная динамика 2 показателей: толерантности к физической нагрузке и кашля. Толерантность к физической нагрузке был достоверно выше в группе воздействия по сравнению с группой контроля на 180-й и 360-й дни ( $p < 0,05$ ). В группе плацебо динамика данного показателя была несколько выше, чем в группе контроля, однако уровень статистической значимости различий достигнут не был ( $p = 0,09$ ) (рис. 1). При анализе

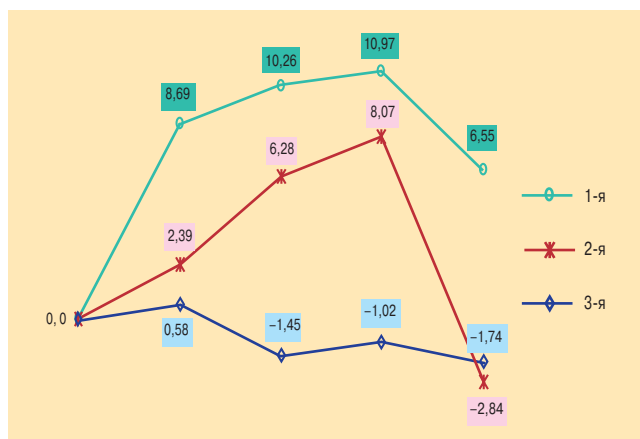
Таблица 1  
Количество и длительность обострений ХОБЛ

Группы	Сравнение групп	Количество обострений за год ( $M \pm SD$ )		Длительность обострений ( $M \pm SD$ ), дней / год	
1-я (Ag)		$1,0 \pm 0,37$		$11,5 \pm 1,5$	
	(1-я – 2-я)	1,06	$p < 0,001$	5,0	$p = 0,007$
	(1-я – 3-я)	1,37	$p < 0,001$	7,0	$p < 0,001$
2-я (плацебо)		$2,06 \pm 0,78$		$16,5 \pm 5,5$	
	(2-я – 3-я)	0,31	$p = 0,07$	2,0	$p = 0,05$
3-я (контроль)		$2,37 \pm 1,07$		$18,5 \pm 8,5$	

Таблица 2

Обращения, назначения антибиотиков, нетрудоспособность в результате обострений ХОБЛ

Группы	Сравнение групп	Количество обращений за год ( $M \pm SD$ )		Количество дней нетрудоспособности за год ( $M \pm SD$ )		Количество случаев назначения антибиотиков за год ( $M \pm SD$ )	
1-я (Ag)		0,30 ± 0,56		2,8 ± 1,5		0,10 ± 0,20	
	(1-я – 2-я)	0,0	$p = 1,0$	0,0	$p = 1,0$	0,02	$p = 0,92$
	(1-я – 3-я)	0,33	$p = 0,03$	6,07	$p < 0,001$	0,43	$p < 0,001$
2-я (плацебо)		0,3 ± 0,67		2,8 ± 1,8		0,12 ± 0,25	
	(2-я – 3-я)	0,33	$p = 0,03$	6,07	$p < 0,001$	-0,45	$p < 0,001$
3-я (контроль)		0,63 ± 0,81		8,87 ± 8,60		0,53 ± 0,68	

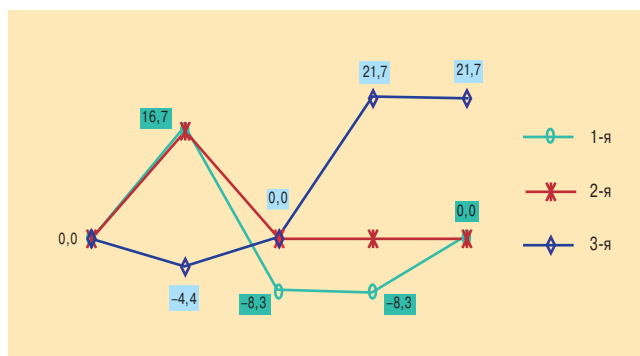


Сравнение между группами

$M_x - M_y, \% \text{ от иск.}$	15	30	180	360
1-2-я	6,3	3,0	3	9,3
1-3-я	8,1	11,7	12*	8,3*
2-3-я	1,8	7,7	9	-1,1

Рис. 1. Динамика результатов 6-минутного шагового теста (6-МШТ), % от исходного значения  
Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

интенсивности кашля наблюдалась двухфазная динамика в группах воздействия и плацебо. На протяжении 15 дней отмечалось увеличение интенсивности кашля (в сочетании с облегчением отхождения мокроты) с последующим ее снижением (в сочетании с уменьшением количества мокроты). Вместе



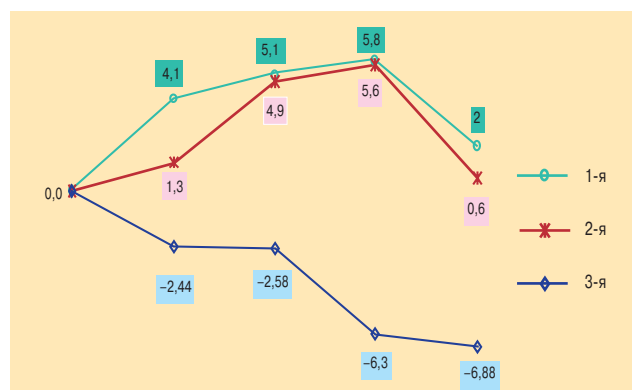
Сравнение между группами

$M_x - M_y, \% \text{ от иск.}$	15	30	180	360
1-2-я	0	-8,33	-8,33	0
1-3-я	21	-8,33	-30,1***	-21,7**
2-3-я	21	0	-21,7**	-21,7**

Рис. 2. Динамика кашля, % от исходного значения  
Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

с тем в группе плацебо не было выявлено уменьшение интенсивности кашля ниже исходного, в то время как в группе воздействия наблюдалось значительное и длительное падение интенсивности кашля ниже исходных величин (рис. 2).

При анализе показателей функции внешнего дыхания наблюдалась наиболее выраженная динамика объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>). Положительная динамика данного показателя имела место как в группе воздействия, так и в группе плацебо. Увеличение ОФВ<sub>1</sub> в группах контроля и плацебо было достоверно выше, чем в группе контроля. Разница показателей в группах воздействия и плацебо заключалась в более раннем по срокам повышении ОФВ<sub>1</sub> (на 15-й день наблюдения) и меньшем снижении данного показателя после окончания лечения (рис. 3). Анализ побочных эффектов препарата показал, что за период исследования только у 4 человек отмечались побочные явления – сильный кашель во время ингаляции и першение в гортани. Вместе с тем количество пациентов с данными жалобами было равным в группах воздействия и плацебо (2 человека), что, по-видимому, объясняется раздражающим действием натрия хлорида. В ходе исследования не были зафиксированы случаи аргиррии, заболеваний печени, почек, органов пищеварения, кроветворения, увеличения бронхиальной обструкции.



Сравнение между группами

$M_x - M_y, \% \text{ от иск.}$	15	30	180	360
1-2-я	4,4	-0,02	-0,06	2,02
1-3-я	8,46	10,08*	14,83*	9,82
2-3-я	4,43	10,09*	14,89*	7,8

Рис. 3. Динамика ОФВ<sub>1</sub>, % от исходного значения  
Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

## Заключение

Ингаляционное применение микрочастиц металлического серебра у больных ХОБЛ позволяет снизить в 2 раза количество обострений и сократить их длительность на  $1/2$  по сравнению с группами контроля и плацебо, способствует увеличению толерантности к физической нагрузке, положительной динамике кашля и увеличению проходимости бронхов.

## Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина; 1985.
2. Есменская Н.Б., Еришов Ю.А., Плетенева Т.В. Применение лекарственных препаратов серебра за рубежом. В кн.: Сборник трудов "Серебро в медицине и технике". Новосибирск: Изд-во СО РАМН; 1999; 4: 43–46.
3. Аванесов Л.И. (ред.). Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ. М.; 2004.
4. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 194–204.
5. Borg G. Simple rating methods for estimation of perceived exertion. *Wenner-Gren Center Int. Symp. Ser.* 1976; 28: 39–47.
6. А.с. 33010 МПК А 61М 25/00. Индивидуальное устройство для ингаляций сухого аэрозоля / Буганов А.А., Лобанов А.А., Саламатина Л.В., Попов А.И. / Россия/.— ф. № 2007119248; Заявлено 30.06.2007; Опубл. 10.10.07, Бюл. № 23.

Поступила 26.06.08  
© Коллектив авторов, 2008  
**УДК 616.24-036.12-057-084**