

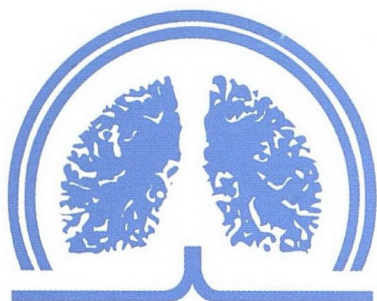
Жур
614

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

6'2004





Единое информационное пространство

www.pulmonology.ru



— сервер создан и поддерживается журналом "Пульмонология" —

journal.pulmonology.ru



Интернет-версия журнала
"Пульмонология"

Содержание всех выпусков
за 15 лет существования
журнала

Резюме статей на русском и
английском языках

Электронные версии журнала
в формате PDF за 10 лет

Самая полная
и достоверная
информация
для специалистов
в области диагностики
и лечения заболеваний
органов дыхания

society.pulmonology.ru



Подробная информация
о деятельности Российского
респираторного общества
и проводимых им
мероприятиях

congress.pulmonology.ru



Официальный сайт
ежегодного Национального
конгресса по болезням
органов дыхания

Регистрация участников
в режиме on-line

Сборники тезисов
прошедших конгрессов

Собствен
Боле
Боле

Раздел
под ред. акад. Гамп А.Г. Тучалина

monology.ru



Русскоязычная версия
сервера Европейского
респираторного общества
(ERS)

Информация о ежегодных
конгрессах ERS

Образовательные
программы ERS

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



6'2004

Научно-практический журнал

Выходит 6 раз в год

Основан в 1990 году

Рак легкого

Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин – главный редактор,
Н.А.Дидковский – зам. главного редактора,
Д.Г.Солдатов – ответственный секретарь,
О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе, И.С.Гущин,
И.Г.Даниляк, М.Н.Зубков, В.В.Игнатов, М.М.Илькович, С.Ю.Каганов,
А.Н.Кокосов, П.М.Котляров, Б.Л.Медников, С.И.Овчаренко, А.А.Овчинников,
М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев,
Н.Е.Чернеховская, А.Л.Черняев, Е.И.Шмелев

Российская медицинская
академия
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ
БИБЛИОТЕКА
последипломного образования

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В.Н. (Рязань), КИРИЛЛОВ М.М. (Саратов), ЛУЦЕНКО М.Т. (Благовещенск),
МАВРАЕВ Д.Э. (Махачкала), ПУТОВ Н.В. (Санкт-Петербург), РОМАНОВА Л.К. (Москва),
СИДОРОВА Л.Д. (Новосибирск), СИМБИРЦЕВ С.А. (Санкт-Петербург), СУХАНОВА Г.И.
(Владивосток), ТРУБНИКОВ Г.В. (Барнаул), УСЕНКО Ю.Д. (Киев), ХАДАРЦЕВ А.А. (Тула),
ШНИПАС П.А. (Каунас), ЯННУС Л.Э. (Таллин), VOISIN С. (Франция),
DIECKERSMAN R. (Германия)

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

“BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH” (Австрия)

“GLAXOSMITHKLINE” (Великобритания)

“AVENTIS PHARMA” (Франция)

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, редакция журнала “Пульмонология”

телефон/факс 465-48-77

e-mail: pulmo@pulmonology.ru

<http://www.pulmonology.ru>

Журнал “Пульмонология” включен в каталог

“Ulrich’s International Periodicals Directory”

Ответственный редактор *Т.В.Пархоменко*

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Научный редактор *С.Н.Авдеев*

Корректор *Т.В.Карпеченко*

Перевод *С.Ю.Чикина*

Компьютерная верстка *В.И.Рохлин*

Художественный редактор *П.П.Ефремов*

Подписано в печать 09.03.05 Формат 84 × 108 1/16. Печать офсет.

Тираж 2 000 (1 завод 1–1 100). Заказ № 136

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО «Лига-Принт»

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Редакционная колонка

Editorial column

Передовая статья

Editorial

- Орел Н.Ф. Лекарственное лечение рака легкого 6

- Orel N.F. Medication of lung carcinoma

Клинические рекомендации

Clinical guidelines

- Брамбилья Е., Травис В.Д., Колби Т.В., Коррин Б., Шимосато И. Новая классификация легочных опухолей Всемирной организации здравоохранения 11

- Brambilla E., Travis W.D., Colby T.V., Corrin B., Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours

Оригинальные исследования

Original studies

- Векс П., Хаас В., Утта Е. Современная тактика торакальной хирургии при лечении больных раком легкого 21
- Акопов А.Л., Варламов В.В., Егоров В.И., Кондратьев В.Б., Пухова З.И. Видеотораскопический коллагеновый плевродез при злокачественном плевральном выпоте 25
- Самсонова М.В., Сагиндикова Г., Чернышев А.Л., Коган Е.А. Рак легкого, развившийся у лиц, работавших на радиационных производствах и проживавших на загрязненных территориях России: гистологические и молекулярно-генетические особенности 30
- Ландышев Ю.С., Леншин А.В., Войцеховский В.В. Рентгенофункциональная диагностика легочных осложнений у больных хроническим лимфолейкозом 34
- Мацкевич Г.Н. Исследование общей липидной пероксидации, антиокислительной активности и антиоксидантных ферментов в тканях доброкачественных и злокачественных новообразований легких 40
- Чернеховская Н.Е., Федченко Г.Г., Андреев В.Г., Иванова В.О. Рентгено-эндоскопическое исследование в диагностике и лечении больных с полостными образованиями легких ... 44
- Федченко Г.Г., Чернеховская Н.Е., Салпагарова О.Р., Андреев В.Г. Лучевая и эндоскопическая семиотика рака легкого 49
- Столбовой А.В. Лучевое лечение рака легкого 54
- Федорова Т.А., Эккерт Н.В., Чернеховская Н.Е., Ройтман А.П., Макарова О.В., Жидкова Н.В. Влияние Эреспала на клиническое течение и показатели воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких 60
- Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Жестков А.В., Илькович М.М., Мартыненко Т.И., Ребров А.П., Реутова Л.Ю., Терещенко Ю.А., Фассахов Р.С., Чернык Б.А., Куликов Е.С. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы у взрослых. Данные национального исследования НАБАТ 68
- Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Снеговская М.Н. Опыт комбинированного использования бесфреоновой ультрамелкодисперсного препарата беклометазона дипропионата и формотерола в терапии среднетяжелой бронхиальной астмы у детей ... 78

- Wex P., Haas V., Utta E. Modern thoracic surgery in lung carcinoma 21
- Akopov A.L., Varlamov V.V., Egorov V.I., Kondratiev V.B., Pukhova Z.I. Videothoracoscopic collagen pleurodesis in malignant pleurisy 25
- Samsonova M.V., Sagindikova G., Chernyaev A.L., Kogan E.A. Lung cancer in radiation industry workers and residents of radionuclide-polluted territories of Russia: histological and molecular genetic features 30
- Landyshev Yu.S., Lenshin A.V., Voitsekhovskiy V.V. Radiological and functional diagnosis of pulmonary complications in patients with chronic lymphocytic leukemia 34
- Matskevich G.N. Investigation of total lipid peroxidation level, antioxidative activity level and antioxidant enzyme activity in malignant and benign lung neoplasm samples 40
- Chernekhovskaya N.E., Fedchenko G.G., Andreev V.G., Ivanova V.O. Radiological and endoscopic examination in diagnosis and treatment of patients with lung cavities 44
- Fedchenko G.G., Chernekhouskaya N.E., Salpagarova O.R., Andreev V.G. Radiological and endoscopic features of lung cancer 49
- Stolbovoy A.V. Radiotherapy of lung cancer 54
- Fedorova T.A., Ekkert N.V., Chernekhouskaya N.E., Roitman A.P., Makarova O.V., Zhidkova N.V. Effects of Eurespal on clinical course and inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease 60
- Chuchalin A.G., Ogorodova L.M., Petrovskiy F.I., Zhestkov A.V., Ilkovich M.M., Martynenko T.I., Rebrov A.P., Reutova L.Yu., Tereshchenko Yu.A., Fassakhov R.S., Chernyak B.A., Kulikov E.S. Basic therapy of severe bronchial asthma in adults. Findings of the NABAT national study 68
- Geppe N.A., Kolosova N.G., Snegotskaya M.N. Experience of combined use of non-freon ultra-fine dispersed inhaler beclomethasone and formoterol in moderate bronchial asthma children 78

Обзоры

Reviews

- Соколов В.В. Эндобронхиальные методы лечения раннего центрального рака легкого 83
- Овчинников А.А., Середин Р.В. Опухолевые и рубцовые стенозы трахеи и крупных бронхов: основные принципы эндоскопического лечения 95
- Авдеев С.Н. Роль легочной гиперинфляции в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. Роль поддерживающей терапии в уменьшении легочной гиперинфляции 101

- Sokolov V.V. Endobronchial treatment methods of early central lung cancer 83
- Ovchinnikov A.A., Seredin R.V. Tumor and cicatricial stenoses of the trachea and large bronchi: main principles of endosurgical treatment 95
- Avdeev S.N. A role of lung hyperinflation in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. A role of supporting therapy in the reduction of lung hyperinflation 101

Страчунский Л.С., Веселов А.В., Кречиков В.А. Новые возможности применения фторхинолонов в пульмонологии . . . 110
 Княжеская Н.П., Потапова М.О. Возможность достижения контроля над бронхиальной астмой при использовании гибкого дозирования препарата Симбикорт у пациентов со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой. Данные исследования SUND 118

Юбилейные даты

К 65-летию юбилею академика РАМН, профессора А.Г.Чучалина 125

Оптинские чтения

Strachunsky L.S., Veselov A.V., Krechikov V.A. New opportunities to use fluoroquinolones in pulmonology
 Knyazheskaya N.P., Potapova M.O. Achieving asthma control with flexible dosing of Simbicort in moderate to severe bronchial asthma patients. Findings of SUND study.

Anniversaries

By 65-th anniversary of academician of the Russian Academy of Medical Science professor A.G.Chuchalin

Optin lecturing

НА ОБЛОЖКЕ

СВЯТОЙ ВЕЛИКОМУЧЕНИК И ЦЕЛИТЕЛЬ ПАНТЕЛЕИМОН

Святой великомученик Пантелеимон (всемиловитый) жил в эпоху императора Максимиана (305–311 гг.), известного жестокими гонениями на христиан. Св. Пантелеимон родился в г. Никомидии (Малая Азия), обучился врачебному искусству и посвятил свою жизнь страждущим, больным, убогим, сиротам, заключенным, теща всех врачеванием и щедрым подаянием. Он исцелял болезни не только лекарствами (не беря за это денег), но и призыванием имени Иисуса Христа. Из-за зависти на него донесли императору, и тот приказал Св. Пантелеимону явиться во дворец. Св. Пантелеимон исповедал себя христианином, тогда Максимиан предал его жесточайшим мукам. Видя, что врачеватель мужественно переносит все истязания, император в ярости повелел отрубить ему голову.

Святой великомученик Пантелеимон широко почитается в России. Его называют еще целителем, так как он помогает многим, обращающимся к нему с молитвой. Почти в каждом храме есть его иконы. Святые мощи великомученика Пантелеимона разошлись по всему христианскому миру. Основные — находятся в Греции: часть святой главы — в русском Пантелеимоновом монастыре на святой Горе Афон, часть — в монастыре на о. Андрос.

Т.Л.Гончарова

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Впервые за время существования журнала "Пульмонология" вышел номер, посвященный проблемам диагностики и лечения больных раком легкого. Рост числа онкологических заболеваний, в т. ч. рака легкого, делает публикацию настоящего номера весьма актуальной. В передовой статье *Н.Ф.Орел* рассматриваются современные взгляды на лекарственную терапию данного заболевания, в которой отражены как отечественные, так и зарубежные достижения в этой области. В статье *P. Wex et al.* затрагиваются вопросы, связанные с хирургическим лечением больных раком легкого, а статья *А.В.Столбового* представляет современные взгляды на показания, противопоказания и эффективность лучевого лечения в зависимости от стадии заболевания и морфологической структуры опухоли, обусловленные новыми технологиями лучевого дистанционного и контактного лечения рака легкого.

Для практических врачей представляет интерес статья *E. Brambilla et al.*, в которой приводится современная классификация опухолей легких, разработанная Всемирной организацией здравоохранения.

В последние годы большое внимание уделяется экзогенным факторам риска развития рака легкого, а именно воздействию производственной пыли. В связи с этим заслуживает внимания работа *М.В.Самсоновой и соавт.*, в которой рассматривается влияние радиации и различных видов производственной пыли на развитие рака легкого.

Несмотря на совершенствование различных методов лечения рака легкого, во всем мире сохраняется неутешительный прогноз для пациентов с данной патологией: менее 15 % из них живут 5 и более лет после установления диагноза. Среди онкологических заболеваний рак легкого является наиболее частой причиной смерти. К сожалению, в настоящее время, как и в предшествующие годы, центральный рак легкого чаще всего диагностируется на основании клинических симптомов, наличие которых указывает на уже распространенный характер опухолевого поражения. В связи с этим большой интерес представляет статья *Г.Г.Федченко и соавт.*, посвященная трудностям диагностики рака легкого, в которой сопоставляются результаты лучевых, эндоскопических и морфологических методов исследования и доказываются необходимость применения комплексного обследования с целью точного установления характера патологии и выработки адекватного способа лечения. Наибольшие сложности возникают при дифференциальной диагностике центрального и периферического рака в стадии распада и полостных образований легких воспалительной этиологии неспецифического или специфического характера, чему посвящена статья *Н.Е.Чернеховской и соавт.*

Качественно новый этап в современной онкологии связан с ранней диагностикой рака легкого с использованием современных методов эндобронхиального фотодинамического лечения, чему посвящена обзорная статья проф. *В.В.Соколова*. Эта работа написана на высоком научном уровне и отражает современный, совершенно новый взгляд на лечение больных раком легкого, выявленного на ранней стадии развития.

Наконец, проф. *А.А.Овчинников* представляет большой обзор, посвященный стенозам трахей и крупных бронхов различной, в т. ч. злокачественной этиологии, а также результаты лечения больных доброкачественными и злокачественными рубцовыми стенозами трахей и крупных бронхов с помощью эндоскопической техники.

Член редакционной коллегии журнала "Пульмонология"
профессор Н.Е.Чернеховская

Н.Ф.Орел

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЛЕГКОГО

ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Рак легкого (РЛ) в настоящее время является одной из основных причин смерти онкологических больных в мире. 5-летняя выживаемость при РЛ составляет 13–15 %.

В России в 2000 г. заболели РЛ 63 100 человек, а умерли от этой болезни 8 900 человек.

Хотя основным методом лечения рака легкого является хирургия, ее возможности ограничены, т. к. больше половины больных в момент установления диагноза уже имеют распространенную стадию болезни. Больные с III и IV стадиями нуждаются в лекарственном лечении. Его целью является увеличение продолжительности жизни больных, улучшение качества жизни, симптоматический эффект.

По морфологическому строению РЛ разделяется на 2 большие группы — мелкоклеточный (МРЛ) и немелкоклеточный (НМРЛ) рак. Выбор лечебной

тактики зависит в первую очередь от морфологического строения опухоли.

НМРЛ диагностируется примерно у 75–80 % больных РЛ. Только 10–20 % из вновь заболевших могут быть оперированы, из них радикальная операция возможна у 70–80 % больных [1].

Хотя до 1990-х гг. дискутировались вопросы использования химиотерапии ("старых цитостатиков") при НМРЛ, введение в клиническую практику в 1990-х гг. препаратов новых групп (таксаны, гемцитабин, навельбин, ингибиторы топоизомеразы I) позволили повысить эффективность лечения и в 1,4 раза увеличить выживаемость больных с местнораспространенным и метастатическим НМРЛ. Эффективность основных современных противоопухолевых препаратов представлена в табл. 1.

В настоящее время стандартными комбинациями для больных НМРЛ являются комбинации на основе цисплатина (этопозид + цисплатин и др.), при использовании которых, по сравнению с лучшим симптоматическим лечением, увеличивается медиана выживаемости больных, улучшаются качество жизни больных и контроль над симптомами болезни. 1-годичная выживаемость у этих больных увеличилась с 10 до 33–38 % [2]. Эффективность новых лекарственных комбинаций при НМРЛ представлена в табл. 2.

С учетом высокой эффективности комбинаций на основе цисплатина с новыми препаратами (цисплатин + гемзар, цисплатин + таксотер, цисплатин + таксол, цисплатин + навельбин) проведены сравнительные рандомизированные исследования на большом числе больных для определения наилучшего режима 1-й линии лечения. Результаты лечения представлены в табл. 3.

Ни одно из исследований не позволяет выявить на сегодняшний день преимущество какой-либо одной комбинации. Предпочтение при выборе режима лечения отдается схеме в зависимости от спектра токсичности и имеющихся противопоказаний к назначению препаратов, входящих в режим лечения.

При анализе клинических испытаний за 10 лет (1991–2001 гг.) для определения роли химиотерапии

Таблица 1

Эффективность основных противоопухолевых препаратов, использующихся при лечении НМРЛ

Препарат	Эффективность (%)
Доцетаксел	23–34
Паклитаксел	21–24
Топотекан	20–26
Гемцитабин (гемзар)	20–27
Иринотекан	18–32
Ифосфамид	15–18
Винбластин	15–18
Вепезид	15–18
Цисплатин	15–20
Навельбин	12–40
Виндезин	10–15
Карбоплатин	10–17

Таблица 2

Эффективность новых лекарственных комбинаций при НМРЛ (анализ литературных данных)
(Горбунова В.А., 2003 [8])

Режим (%)	Кол-во больных	Эффективность (%)	Медиана выживаемости (мес.)	1-годичная выживаемость
Паклитаксел + цисплатин	288	40,75 ± 3,9		
Паклитаксел + цисплатин	343	28,0 ± 2,0	9,6 ± 0,35	38,01 ± 2,0
Паклитаксел + карбоплатин	357	41,86 ± 4,93	—	—
Доцетаксел + цисплатин	231	40,2 ± 3,8	10,0 ± 0,54	38,7 ± 4,7
Навельбин + цисплатин	279	43,3 ± 2,8	34,67 ± 4,05 нед.	—
Гемзар + цисплатин	249	43,07 ± 3,3	11,16 ± 1,1	—
Кампто + цисплатин	153	42,3 ± 5,49	11,5 ± 0,7	—

при НМРЛ у 8 468 больных показано, что медиана выживаемости при монотерапии цисплатином — 7,2 мес.; при комбинации цисплатин + этопозид — 7,8 мес.; при комбинации цисплатин + новые цитостатики (таксаны, гемцитабин, нагельбин) — 9,2 мес. [3].

В сравнительных исследованиях по оценке эффективности комбинаций с новыми препаратами и монотерапии новыми препаратами отмечено увеличение в 2 раза эффективности при 2-компонентных комбинациях (30–35 % против 12–18 %) и медианы выживаемости (8,5 мес. против 6,5 мес.) [2]. При необходимости могут использоваться не содержащие платину комбинации (гемзар + нагельбин, гемзар + паклитаксел, гемзар + доцетаксел), обладающие другим профилем токсичности и равные по эффективности. Изучаются также 3-компонентные комбинации, но отмечено увеличение токсичности и нет существ-

венных преимуществ по эффективности. Для больных с рецидивами заболевания стандартом 2-й линии является использование доцетаксела, который показал свое преимущество по сравнению с лучшим симптоматическим лечением по медиане выживаемости (7 мес. против 4,6 мес.) и 1-годичной выживаемости (37 % против 11 %) [2]. Обсуждается возможность использования нового многоцелевого антифолата алимты (пеметрексата) у больных с рецидивами НМРЛ, т. к. в рандомизированном исследовании он продемонстрировал эквивалентную с доцетакселом выживаемость (8,3 мес. против 7,9 мес.) [4].

Новым в лечении НМРЛ является использование предоперационно (неоадьювантно) современных режимов химиотерапии. Медиана выживаемости у больных с химиотерапией в 3 раза больше, чем после одной операции, 2-летняя выживаемость больше на 20 %, а

Таблица 3

Эффективность новых лекарственных комбинаций при НМРЛ (результаты международных рандомизированных исследований)

Режим лечения (эффект)	Медиана выживаемости (мес.)	1-годичная выживаемость (%)	2-годичная выживаемость (%)
TAX-326			
Доцетаксел / цисплатин — 32 %, vs. Навельбин / цисплатин — 24 % $p = 0,03$	11,3 vs. 10,1	46 vs. 41	21 vs. 14
Доцетаксел / карбоплатин — 24 %, vs. Навельбин / цисплатин — 24 %	9,4 vs. 10,1	38 vs. 40	18 vs. 14
SWOG-9509			
Паклитаксел / карбоплатин — 25 %, vs. Навельбин / цисплатин — 28 %	8,1 vs. 8,6	38 vs. 36	15 vs. 16
ECOG-1594			
Паклитаксел / карбоплатин — 17 %, vs. Паклитаксел / цисплатин — 21 %	8,3 vs. 7,9	34 vs. 31	
Гемзар / цисплатин — 22 %, vs. Паклитаксел / цисплатин — 21 %	8,1 vs. 7,9	36 vs. 31	
Доцетаксел / цисплатин — 17 %, vs. Паклитаксел / цисплатин — 21 %	7,4 vs. 7,9	31 vs. 31	
ILCP (Italian Lung Cancer Project)			
Паклитаксел / карбоплатин — 32 %, vs. Навельбин / цисплатин — 30 %	9,9 vs. 9,5	43 vs. 37	
Гемзар / цисплатин — 30 %, vs. Навельбин / цисплатин — 30 %	9,8 vs. 9,5	37 vs. 37	

Таблица 4

Современные режимы неоадьювантной химиотерапии при НМРЛ III стадии

Автор	Количество больных	Режим лечения (мг / м ²)	Общий эффект
<i>Betticher D.C.</i> , 2002	90 (IIIA, N2)	Таксотер 85 мг / м ² — в 1-й день, цисплатин 40–50 мг / м ² — в 1-й, 2-й дни каждые 3 нед. x 3 цикла, далее — операция (+ ЛТ в случае нерадикальной операции)	62 % (8 % ПЭ), 77 больных оперированы, радикально — 56, патологические ПЭ — у 16 %
<i>Cappuzzo F.</i> , 2002	36 (IIIA, IIIB)	Гемзар 1 000 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни, цисплатин 50 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни, таксол 125 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед. x 3 курса, далее — операция	72 % (2 % ПЭ), 21 больной оперирован, патологические ПЭ — у 8 %
<i>Esteban E.</i> , 2002	25	Цисплатин 50 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни, гемзар 1 250 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед. x 3 цикла, далее — операция	72 %, оперированы 6 больных, патологические ПЭ — у 16 %
	22	Цисплатин 50 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни, гемзар 1 250 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни, навельбин 25 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед. x 3 цикла, далее — операция	73 %, оперированы 7 больных, патологические ПЭ — у 12 %
<i>Wu Y. I.</i> , 2002	13 (III A)	Гемзар 1 000 мг / м ² — в 1-й, 8-й дни, цисплатин 30 мг / м ² — в 8, 9 и 10-й дни каждые 3 нед. x 2 курса, далее — операция	69 %, 9 больных оперированы, патологические ПЭ — у 8 %

Примечание: ПЭ — побочные эффекты.

5-летняя выживаемость больше на 6 % [5]. Современные режимы неоадьювантной химиотерапии даны в табл. 4.

Изучаются также возможности адьювантной послеоперационной химиотерапии. В опубликованном в 2003 г. исследовании *IALT* (1 800 больных) убедительно

Таблица 5

Новые направления в лечении НМРЛ — целевая или таргетная терапия

Антиангиогенные препараты	Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (приномастат, маримастат — II фаза); RhyMAB VEGF; ингибиторы эндотелиальной тирозинкиназы и пептидов, блокирующий VEGF (ангиостатин, эндостатин); авастин — блокатор VEGF; неовастат — мультифокусный антиангиогенный препарат
Ингибиторы тирозинкиназы EGFR Ингибитор EGFR	ZD-1839 (<i>Иресса</i>) и OSI-774 (<i>Тарцева</i>) <i>cetuximab</i> (IMC-C225)
Ингибиторы фarnезилтрансферазы (RAS-мутации)	SCH 66336 (лонафарниб); R 115777 (зарнестра)
Ингибиторы рецепторов Her-2 / neu	Трастузумаб
Блокаторы или ингибиторы протеинкиназы C, влияющие на апоптоз	SIS 3521; UCN-01; бриостатин
Ингибиторы COX-2 (снижение уровня простагландинов и VEGF, усиление антиангиогенных эффектов)	Рофекоксиб; целекоксиб; Adp53 (<i>valid type</i>); <i>Antisense (c-myc)</i>
Ретиноиды (влияющие на апоптоз)	Бексаротин (LGD-1069)
Проапоптотики	<i>Exisulind</i> ; <i>Fas ligand</i> ; TNF- α ; <i>Bcl-2-antisense oligonucleotides</i>
Вакцины	Опухолевые клетки, пептиды, дендритные клетки, вирусные вакцины

Таблица 6

Активность некоторых цитостатиков при МРЛ

Препараты	Активность (%)
Циклофосфан	25–31
Ифосфамид	20–25
Доксорубицин	20–25
Винкристин	25–40
Цисплатин	18–20
Карбоплатин	20–40
Таксол	36–48
Таксотер	25–30
Гемцитабин	14–27
Топотекан	20–39
Иринотекан	26–47
Навельбин	16–27
Этопозид	28–50

тельно показано преимущество комбинации современной химиотерапии на основе цисплатина (цисплатин + этопозид, цисплатин + навельбин, цисплатин + винбластин, цисплатин + виндезин) с операцией, по сравнению с одной операцией при НМРЛ: увеличение 2-летней выживаемости на 3 %, а 5-летней выживаемости — на 5 % [6].

Стандартным подходом к лечению больных с неоперабельной IIIB стадией НМРЛ является химиолучевая терапия с использованием цисплатинсодержащих комбинаций (общий эффект — до 84 %, медиана выживаемости — до 16,5 мес.) [5]. Благодаря успехам современной молекулярной биологии раз-

рабатываются новые направления в лекарственном лечении НМРЛ — целевая или таргетная терапия (табл. 5).

2-я группа рака легкого — МРЛ — характеризуется такими биологическими особенностями как быстрый рост, ранняя генерализация процесса и в то же время высокая чувствительность к цитостатикам и лучевой терапии. Большинство больных МРЛ в момент установления диагноза имеет уже III–IV стадии заболевания. Кроме стадирования по системе TNM для МРЛ существует еще разделение на локализованный и распространенный МРЛ. Стадия процесса определяет терапевтическую тактику при МРЛ. Даже на ранних стадиях хирургическое лечение отдельно или в сочетании с облучением не позволяет получить удовлетворительные отдаленные результаты. Статистически достоверное увеличение продолжительности жизни достигается при использовании адъювантной химиотерапии либо химио-лучевой терапии. 5-летняя выживаемость у этих больных достигает 39 % [7]. Даже при ранних стадиях МРЛ химиотерапия — обязательный компонент лечения, а при распространенном процессе — основной лечебный метод. Эффективность современных химиопрепаратов при МРЛ представлена в табл. 6.

В настоящее время при МРЛ используется комбинированная химиотерапия. В последнее время стандартом для лечения МРЛ является комбинация ЕР (цисплатин + этопозид), равная по эффективности популярной ранее схеме САV (циклофосфан + доксорубицин + винкристин), но менее токсичная и более удобная для комбинирования с лучевой терапией.

Химио-лучевое лечение является стандартом лечения больных с локализованным МРЛ. Современные платиносодержащие комбинации позволяют получить эффект 60–90 %; эффективность бесплатиновых схем — 45–70 %. Схемы современной химиотерапии при МРЛ представлены в табл. 7.

Медиана выживаемости больных с локализованным МРЛ при современной химио-лучевой терапии

Схемы современной химиотерапии для 1-й и 2-й линий лечения МРЛ

Таблица 7

1-я линия	2-я линия
ЕР (этопозид + цисплатин)	CAV
ТС (таксол + карбоплатин)	CDE
DP (таксотер + цисплатин)	Топотекан внутрь или в/в или в комбинации с таксолом
КР (иринотекан + цисплатин)	Этопозид внутрь
ТЕР (таксол + этопозид + цисплатин)	Таксол + карбоплатин (цисплатин)
CAV (циклофосфан + доксорубицин + винкристин)	Таксотер + цисплатин (карбоплатин)
CDE (циклофосфан + доксорубицин + этопозид)	ArDV (араноза + доксорубицин + винкристин)
CODE (цисплатин + винкристин + доксорубицин + этопозид)	AVP (нидран + этопозид + цисплатин)

Тактика лечения рецидивирующего МРЛ (Ettinger D.S., 2003 [9])

Формы МРЛ	Тактика лечения
"Чувствительные" формы МРЛ: рецидив > 3 мес. после окончания 1-й линии лечения	Реиндукционная терапия с использованием 1-й линии; этопозид внутрь; CAV; топотекан; изучаемые препараты
Рефрактерные формы МРЛ: лечение без эффекта или рецидивов < 3 мес. после окончания 1-й линии	Поддерживающая симптоматическая терапия; изучаемые препараты

составляет 16–24 мес., 2-годичная выживаемость — 40–50 %, выживаемость 5 лет — 5–10 %. При распространенном МРЛ прогноз достоверно хуже, медиана выживаемости — 8–12 мес.

Активно изучался вопрос о целесообразности высокодозной химиотерапии при МРЛ, однако убедительных доказательств в пользу интенсивной химиотерапии не получено.

Современное лечение МРЛ не использует поддерживающей терапии при достижении полного эффекта, рекомендуется только профилактическое облучение головного мозга. При лечении больных МРЛ с метастазами в головной мозг использование современных комбинаций химиопрепаратов (нидран + цисплатин + вепезид, фотемустин, темодал) может привести к полному эффекту в 28,2 %, к частичному эффекту — в 23 %, а в сочетании с облучением — эффект у 77,8 %, полный — у 48,2 % [7].

Несмотря на высокую эффективность химиотерапии и лучевой терапии МРЛ, у большинства больных возникают рецидивы болезни. Прогноз у больных с рецидивами неблагоприятен, и излечение невозможно. Тактика ведения больных с рецидивами представлена в табл. 8.

При МРЛ также оценивается целесообразность использования молекулярно-нацеленной "таргетной" терапии в сочетании со стандартными режимами с целью улучшения выживаемости больных. Успехи химиотерапии последнего десятилетия позволили заметно улучшить эффективность лечения больных МРЛ и НМРЛ. Дальнейшие усовершенствования ре-

жимов лечения, использование химиотерапии при более ранних стадиях в комплексном лечении больных раком легкого позволит надеяться на увеличение числа излеченных больных в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого. В кн.: Переводчикова Н.И. (ред.). Новое в терапии рака легкого. М.; 2003. 41–53.
2. Harper P. Management of advanced non small cell lung cancer. In.: Proceedings. 15-th ICACT. Paris; 2004, 158–164.
3. Raftopoulos H., Gralla R.J., Bria E. et al. Assessing the role of chemotherapy in advanced NSCLC: a comprehensive review of large, randomized trial 1991–2001. Proc. ASCO 2002; 21 (1284): 322a.
4. Hanna N.H., Shepherd F.A., Rosell R. et al. A phase III study of pemetrexed vs docetaxel in patients with recurrent non-small cell lung cancer who were previously treated with chemotherapy. Proc. ASCO 2003; 22 (2503): 622.
5. Горбунова В.А. Выбор схемы первой линии химиотерапии распространенного немелкоклеточного рака легкого. В кн.: VII Российский онкологический конгресс. М.; 2003. 24–28.
6. Bunn P.A. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: State of the art 2004. In: Proceedings 15-th ICACT. Paris; 2004. 169–172.
7. Современная терапевтическая тактика при мелкоклеточном раке легкого. В кн.: Переводчикова Н.И. (ред.). Новое в терапии рака легкого. М.: 2003. 54–68.
8. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Голубев А.В. Современные подходы к лечению больных с местно-распространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В кн.: Переводчикова Н.И. Новое в терапии рака легкого. М.: 2003. 63–80.
9. Ettinger D.S. Second-line treatment of SCLC. In: IASLS satellite symposium XWCLC. Vancouver; 2003. 52–64.

Поступила 05.05.04

УДК [616.24-006].001.33

Е.Брамбилла¹, В.Д.Травис², Т.В.Колби³, Б.Коррин⁴, Й.Шимосато⁵

НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

¹ Отделение клеточной патологии центрального госпиталя при Университете Гренобля, Гренобль, Франция;

² Отделение пульмонологии и медиастинальной патологии Института патологии
Вооруженных Сил, Вашингтон, США;

³ Отделение патологии клиники Мейо, Скоттсдейл, США;

⁴ Отделение гистопатологии Королевского госпиталя Бромптон, Национального госпиталя
сердца и легких, Лондон, Великобритания;

⁵ Клинико-лабораторный отдел Национального центрального госпиталя рака, Токио, Япония

THE NEW WORLD HEALTH ORGANIZATION CLASSIFICATION OF LUNG TUMOURS

E.Brambilla, W.D.Travis, T.V.Colby, B.Corrin, Y.Shimosato

Summary

Tumour classification systems provide the foundation for tumour diagnosis and patient therapy and a critical basis for epidemiological and clinical studies. This updated classification was developed with the aim to adhere to the principles of reproducibility, clinical significance, and simplicity in order to minimize the number of unclassifiable lesions.

Major changes in the revised classification as compared to the previous one (WHO 1981) include the addition of two pre-invasive lesions to squamous dysplasia and carcinoma in situ; atypical adenomatous hyperplasia and diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. Another change is the subclassification of adeno-carcinoma: the definition of bronchioalveolar carcinoma has been restricted to noninvasive tumours. There has been substantial evolution of concepts in neuroendocrine lung tumour classification. Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) is now recognized as a histologically high grade non small cell carcinoma showing histopathological features of neuroendocrine differentiation as well as immunohisto-chemical neuroendocrine markers. The large cell carcinoma class has been enriched with several variants, including the LCNEC and the basaloid carcinoma, both with a dismal prognosis. Finally, a new class was defined called carcinoma with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements, which brings together a number of proliferations characterized by a spectrum of epithelial to mesenchymal differentiation.

Immunohistochemistry and electron microscopy are invaluable techniques for diagnosis and subclassification, but our intention was to render the classification simple and practical to every surgical laboratory, so that most lung tumours could be classified by light microscopy criteria.

Резюме

Классификации опухолей являются основой диагностики, выбора лечебной тактики, а также эпидемиологических и клинических исследований. Новая классификация разработана на принципах воспроизводимости, клинической значимости и простоты в использовании с целью свести к минимуму количество неклассифицируемых опухолей.

Главные изменения в классификации нового пересмотра, по сравнению с предшествующей (ВОЗ, 1981), заключаются в выделении двух новых преинвазивных состояний, помимо плоскоклеточной дисплазии и карциномы *in situ*, — атипичной аденоматозной гиперплазии и диффузной идиопатической легочной нейроэндокринноклеточной гиперплазии. Другие изменения касаются классификации аденокарциномы: к бронхоальвеолярной карциноме отнесены только неинвазивные опухоли. Произошел значительный прогресс в подходе к классификации нейроэндокринных легочных опухолей. Крупноклеточный нейроэндокринный рак теперь определяется как гистологически высокодифференцированная

немелкоклеточная карцинома, характеризующаяся гистопатологическими чертами нейроэндокринной дифференциации и наличием иммуногистохимических нейроэндокринных маркеров. Класс крупноклеточного рака обогатился различными вариантами, включая крупноклеточный нейроэндокринный рак и базальноклеточный рак. Наконец, выделен новый класс, названный карциномой с плеоморфными, саркоматоидными или саркоматозными элементами, который характеризуется пролиферацией разнообразных клеточных элементов от эпителия до мезенхимальных структур.

Иммуногистохимия и электронная микроскопия — весьма ценные технологии для диагностики и классификации, но нашей целью было создание простой в практическом отношении классификации, применимой в любом хирургическом подразделении, поэтому большинство легочных опухолей классифицировано на основании данных световой микроскопии.

Рак легкого (РЛ) в настоящее время является наиболее часто диагностируемой злокачественной опухолью и самой частой в мире причиной смертности от рака среди мужчин. Это во многом обусловлено воздействием табачного дыма. Прошло 17 лет после последнего обновления классификации РЛ Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1981 г. [1], и за это время достигнут значительный прогресс в понимании эпидемиологии, гистогенеза и молекулярной биологии РЛ. В 1994 г. по инициативе ВОЗ ведущие члены комитетов ВОЗ были включены в Международную ассоциацию по изучению рака легкого (IASLC) для разработки классификации опухолей легких и плевры нового пересмотра. В связи с участием IASLC в этом проекте классификация была названа Гистологической классификацией опухолей легких и плевры ВОЗ/IASLC [2] (таблица). Международный характер этой классификации имеет большое значение для согласованности в лечении больных и создании базы для эпидемиологических и биологических исследований. При разработке этой классификации морфологи старались придерживаться принципов воспроизводимости, клинической значимости и простоты в использовании, что позволило минимизировать число неклассифицируемых опухолей. Классификация основана на гистологических характеристиках опухолей, выявляемых при хирургической либо пункционной биопсии, и в первую очередь учитывает данные световой микроскопии, хотя при необходимости используются данные иммуногистохимии и электронной микроскопии. Изменения в классификации основаны исключительно на опубликованных данных и на коллективном опыте членов Ассоциации. Были сохранены некоторые длительно используемые термины, поскольку клиницисты к ним привыкли; в то же время введен ряд новых понятий в соответствии с изменениями в классификации. По сравнению с предыдущей редакцией, в новой классификации дано более четкое определение преинвазивных повреждений, пересмотрена классификация аденокарциномы, описаны 2 новых варианта крупноклеточной карциномы: крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (ККНЭК) и базальноклеточная карцинома, а также новый класс, названный плеоморфной карциномой.

Таблица

Гистологическая классификация опухолей легких и плевры ВОЗ и IASLC

1. Эпителиальные опухоли
 - 1.1. Доброкачественные
 - 1.1.1. Папилломы
 - 1.1.1.1. Плоскоклеточная папиллома
Экзофитная
Инвертная
 - 1.1.1.2. Гландулярная папиллома
 - 1.1.1.3. Смешанная плоскоклеточная и glandулярная папиллома
 - 1.1.2. Аденомы
 - 1.1.2.1. Альвеолярная аденома
 - 1.1.2.2. Папиллярная аденома
 - 1.1.2.3. Аденомы типа рака слюнных желез
Аденома слизистых желез
Плеоморфная аденома
Другие
 - 1.1.2.4. Слизеобразующая цистаденома
 - 1.1.2.5. Другие
 - 1.2. Преинвазивные повреждения
 - 1.2.1. Плоскоклеточная дисплазия/карцинома *in situ*
 - 1.2.2. Атипичная аденоматозная гиперплазия
 - 1.2.3. Диффузная идиопатическая легочная нейроэндокринноклеточная дисплазия
 - 1.3. Злокачественные
 - 1.3.1. Плоскоклеточный рак
Варианты
 - 1.3.1.1. Папиллярный
 - 1.3.1.2. Светлоклеточный
 - 1.3.1.3. Мелкоклеточный
 - 1.3.1.4. Базальноклеточный
 - 1.3.2. Мелкоклеточный рак
Варианты
 - 1.3.2.1. Комбинированный мелкоклеточный рак
 - 1.3.3. Аденокарцинома
 - 1.3.3.1. Ацинарная
 - 1.3.3.2. Папиллярная
 - 1.3.3.3. Бронхиолоальвеолярный рак
 - 1.3.3.3.1. Неслизеобразующий (из клеток Клара, или пневмоцитов 2-го типа)
 - 1.3.3.3.2. Слизеобразующий

- 1.3.3.3.3. Смешанный слизеобразующий и неслизеобразующий либо промежуточноклеточный
- 1.3.3.4. Солидная аденокарцинома со слизью
- 1.3.3.5. Аденокарцинома смешанных подтипов
- 1.3.3.6. Варианты
- 1.3.3.6.1. Высокодифференцированная аденокарцинома плода
- 1.3.3.6.2. Слизеобразующая ("коллоидная") аденокарцинома
- 1.3.3.6.3. Слизеобразующая цистаденокарцинома
- 1.3.3.6.4. Перстневидная аденокарцинома
- 1.3.3.6.5. Светлоклеточная аденокарцинома
- 1.3.4. Крупноклеточный рак
- Варианты
- 1.3.4.1. Крупноклеточный нейроэндокринный рак
- 1.3.4.1.1. Комбинированный крупноклеточный нейроэндокринный рак
- 1.3.4.2. Базальноклеточный рак
- 1.3.4.3. Лимфоэпителиомоподобный рак
- 1.3.4.4. Светлоклеточный рак
- 1.3.4.5. Крупноклеточный рак с гладкомышечным фенотипом
- 1.3.5. Аденоквамозный рак
- 1.3.6. Рак с плеоморфными, саркоматоидными и саркоматозными элементами
- 1.3.6.1. Рак с веретенообразными и/или гигантскими клетками
- 1.3.6.1.1. Плеоморфный рак
- 1.3.6.1.2. Веретенообразный рак
- 1.3.6.1.3. Гигантоклеточный рак
- 1.3.6.2. Карциносаркома
- 1.3.6.3. Легочная бластома
- 1.3.6.4. Другие
- 1.3.7. Карциноидные опухоли
- 1.3.7.1. Типичный карциноид
- 1.3.7.2. Атипичный карциноид
- 1.3.8. Карциномы типа рака слюнных желез
- 1.3.8.1. Мукоэпидермоидный рак
- 1.3.8.2. Аденоидный кистозный рак
- 1.3.8.3. Другие
- 1.3.9. Неклассифицированный рак
2. *Опухоли мягких тканей*
- 2.1. Локализованная фиброзная опухоль
- 2.2. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома
- 2.3. Плевропульмональная бластома
- 2.4. Хондрома
- 2.5. Кальфицирующая фиброзная псевдоопухоль плевры
- 2.6. Врожденная перибронхиальная миофибробластическая опухоль
- 2.7. Диффузный легочный лимфоангиоматоз
- 2.8. Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль
- 2.9. Другие
3. *Мезотелиальные опухоли*
- 3.1. Доброкачественные
- 3.1.1. Аденоматоидная опухоль
- 3.2. Злокачественные
- 3.2.1. Эпителиоидная мезотелиома
- 3.2.2. Саркоматоидная мезотелиома
- 3.2.2.1. Десмопластическая мезотелиома
- 3.2.3. Бифазная мезотелиома
- 3.2.4. Другие
4. *Смешанные опухоли*
- 4.1. Гамартома
- 4.2. Склерозирующая гемангиома
- 4.3. Светлоклеточная опухоль
- 4.4. Новообразования из зародышевых клеток
- 4.4.1. Тератома, зрелая или незрелая
- 4.4.2. Злокачественная зародышевоклеточная опухоль
- 4.5. Тимома
- 4.6. Меланома
- 4.7. Другие
5. *Лимфопролиферативные заболевания*
- 5.1. Лимфоидная интерстициальная пневмония
- 5.2. Узловая лимфоидная гиперплазия
- 5.3. Низкодифференцированная В-клеточная лимфома краевой зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками
- 5.4. Лимфоматоидный гранулематоз
6. *Вторичные опухоли*
7. *Неклассифицированные опухоли*
8. *Опухолеподобные заболевания*
- 8.1. Туморлет ("опухолька")
- 8.2. Множественные менинготелиоидные узелки
- 8.3. Гистиоцитоз клеток Лангерганса
- 8.4. Воспалительная псевдоопухоль (воспалительная миофибробластическая опухоль)
- 8.5. Организующая пневмония
- 8.6. Амилоидная опухоль
- 8.7. Гиалинизирующая гранулема
- 8.8. Лимфангиолейомиоматоз
- 8.9. Мультифокальная мелкоузловая пневмоцитарная гиперплазия
- 8.10. Эндометриоз
- 8.11. Бронхиальный воспалительный полип
- 8.12. Другие

Преинвазивные повреждения

Представлены более четкие рекомендации по градации плоскоклеточной дисплазии на легкую, умеренную и тяжелую, а также по определению карциномы *in situ* (рис. 1 а–д). Эти конкретные критерии позволяют улучшить воспроизводимость между исследованиями [3]. Кроме описания разных категорий дисплазии и карциномы *in situ*, в группу преинвазивных повреждений добавлены 2 состояния: атипичная аденоматозная гиперплазия (ААГ) и диффузная идиопатическая легочная нейроэндокринноклеточная гиперплазия (ДИЛНЭКГ).

Атипичная аденоматозная гиперплазия

Многие исследователи утверждают, что ААГ является предшественником аденокарциномы [4–14]. Для обозначения этого состояния использовалось множество

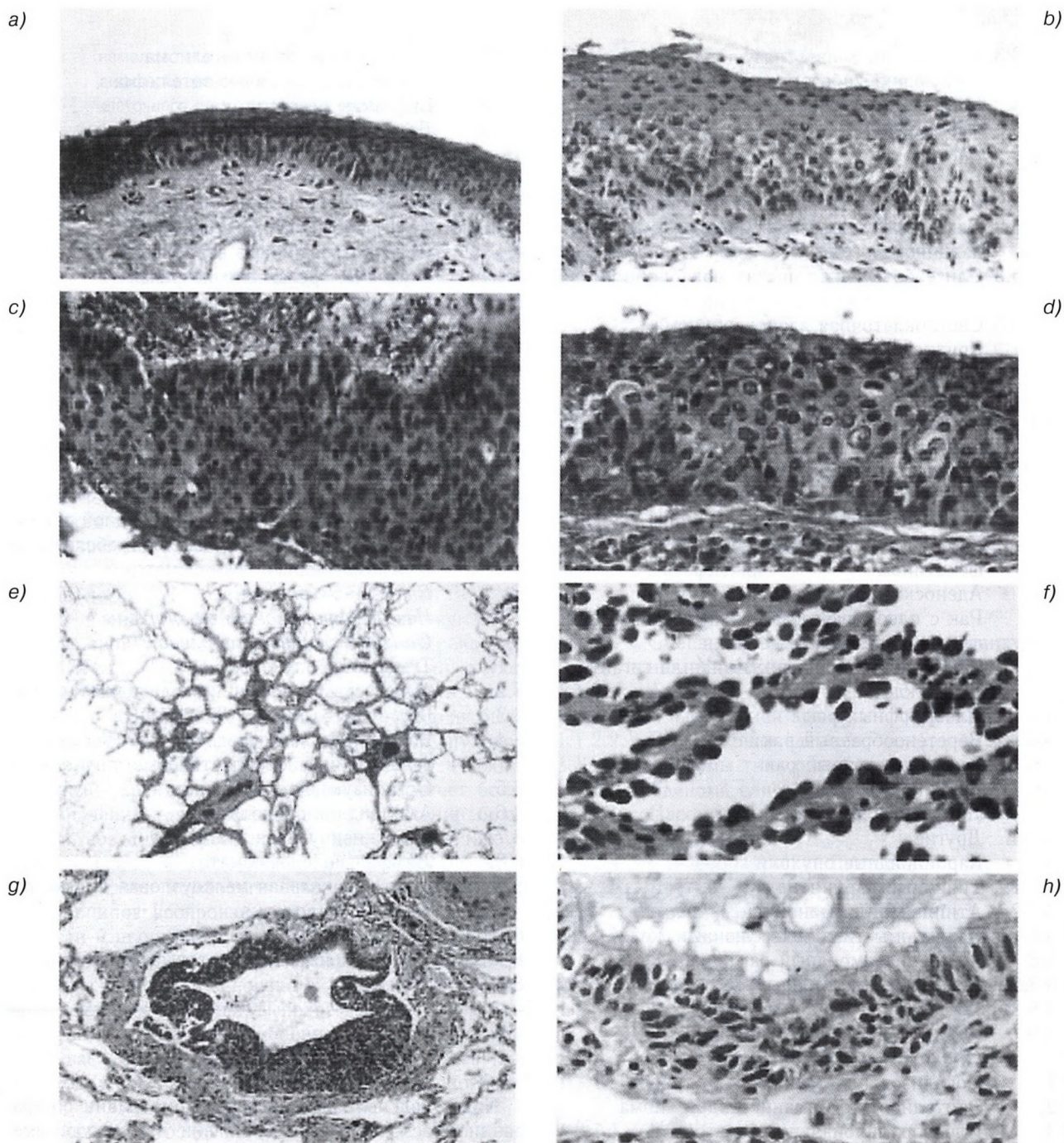


Рис. 1. Наиболее часто встречающиеся и новые гистологические варианты РЛ

- a) легкая дисплазия: легкое утолщение эпителия, небольшой полиморфизм, базальная зона увеличена за счет скопления клеток в нижней трети эпителия, ядра их вертикально ориентированы, митоз отсутствует;
- b) умеренная дисплазия: умеренно утолщение эпителия, умеренные анизоцитоз и полиморфизм: базальная зона увеличена за счет скопления клеток в нижних 2/3 эпителия, ядра их вертикально ориентированы, митоз разных стадий в нижней трети эпителия;
- c) тяжелая дисплазия: выраженное утолщение эпителия, выраженные анизоцитоз и полиморфизм, утолщение базальной зоны за счет скопления клеток до верхней трети, некоторое ускорение клеточной дифференциации, неправильной формы ядра, ориентированные вертикально в нижней трети, фигуры митоза в нижних 2/3 эпителия;
- d) карцинома *in situ*: значительно выраженное увеличение размеров клеток и их полиморфизм, отсутствие клеточной дифференциации, клеточные скопления по всей толщине эпителия, отсутствие постоянной ориентации ядер, неправильная форма ядер с крупными скоплениями хроматина с неровными контурами, фигуры митоза по всей толщине;
- e) атипичная альвеолярная гиперплазия: мелкие (менее 5 мм) бронхиоальвеолярные повреждения, состоящие из пролиферирующих пневмоцитов, выстилающих тонкую стенку альвеолы;
- f) атипичная альвеолярная гиперплазия: кубические пневмоциты 2-го типа, выстилающие альвеолярную стенку, с промежутками между соседними клетками, при большом увеличении (данные ВОЗ [2]);
- g) диффузная идиопатическая легочная нейроэндокринноклеточная гиперплазия: бронхиоальвеолярный эпителий почти полностью замещен пролиферирующими нейроэндокринными клетками (данные ВОЗ [2]);
- h) диффузная идиопатическая легочная нейроэндокринноклеточная гиперплазия: гиперпластические нейроэндокринные клетки из очага, расположенного в бронхиоальвеолярном эпителии, при большом увеличении (данные ВОЗ [2])

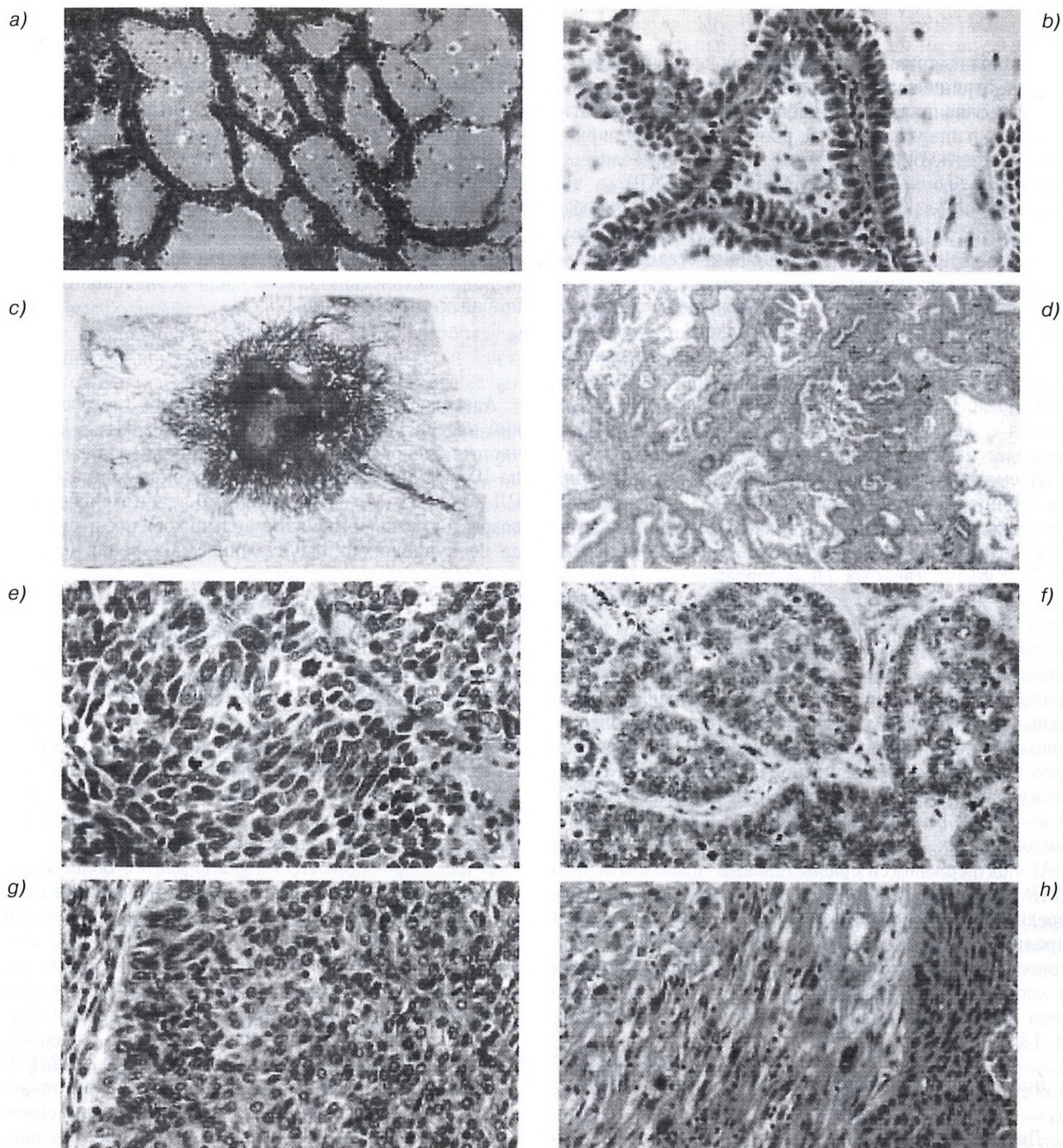


Рис. 2. Наиболее часто встречающиеся и новые гистологические варианты РЛ

- a) бронхиолоальвеолярный рак, неслизеобразующий: кубические и призматические клетки растут вдоль альвеолярной стенки (данные ВОЗ [2]);
- b) бронхиолоальвеолярный рак: кубические и призматические клетки (дифференцированные клетки Клара) с базальноориентированными ядрами и эозинофильной цитоплазмой с апикальными выступами (данные ВОЗ [2]);
- c) аденокарцинома смешанного подтипа: аденокарцинома с преобладанием бронхиолоальвеолярного варианта, который имеет инвазивный компонент в центральном рубце, при малом увеличении;
- d) аденокарцинома смешанного подтипа: тот же случай (c) при большем увеличении. Центральный рубец содержит инвазивный ацинарный компонент;
- e) мелкоклеточный рак: мелкие клетки плотно расположены, со скудной цитоплазмой, мелкозернистым ядерным хроматином и отсутствием ядрышек. Часто встречается митоз (данные ВОЗ [2]);
- f) крупноклеточный нейроэндокринный рак: клеточные скопления по типу частокола либо розетки, множественные митозы, пузыреобразный ядерный хроматин (данные ВОЗ [2]);
- g) базальноклеточный рак: обращает на себя внимание окаймление по периферии очагов опухолевых клеток по типу частокола. Клетки гиперхромные с относительно скудной цитоплазмой и множественными фигурами митоза;
- h) плеоморфная карцинома: эта опухоль представляет сочетание веретенноклеточного и гигантоклеточного рака (слева) с плоскоклеточным компонентом (справа)

синонимов, в том числе альвеолярноклеточная гиперплазия, атипичная альвеолярная гиперплазия, бронхиолоальвеолярноклеточная аденома, альвеолярная атипичная гиперплазия, атипичная альвеолярная гиперплазия кубического эпителия. ААГ и неслизеобразующий бронхиолоальвеолярный рак (БАР) — это повреждения, локализующиеся почти всегда в периферических отделах легких. Между этими состояниями существует несколько промежуточных стадий. Однако большинство исследователей выявляют эти изменения как случайные находки в резецированной по поводу рака легочной ткани, и только несколько исследований посвящены вопросу, является ли ААГ предшественником аденокарциномы. Тем не менее версия, что ААГ предшествует развитию инвазивного рака, базируется в основном на факте, что ее обнаруживали в непосредственной близости от аденокарциномы.

Несмотря на проведенные обширные исследования на серийных аутопсиях, ясно, что ААГ присутствует не у каждого пациента с аденокарциномой и ее частота составляет от 2 % — у молодых людей, не имеющих злокачественных новообразований [15], до 23,2 % — в сериях аутопсий у пожилых онкологических больных [16]. Предпринимались попытки разделения дисплазии на стадии по морфологическим признакам и выделения легкой и тяжелой степеней дисплазии, но патологи ВОЗ/*IASLC* не нашли убедительных критериев для такого деления. ААГ определяется как пролиферация кубических пневмоцитов 2-го типа с минимальными признаками атипии с промежутками между клетками; обычно участок ААГ имеет более 5 мм в диаметре (рис. 1e, 1f). Кроме морфологических данных, пренеопластическая природа ААГ подтверждается сравнительным анализом ААГ и БАР, который выявил прогрессивное возрастание средней площади ядра при морфометрии, изменения пролиферации, определяемые по маркеру Ki-67, прогрессивное накопление p53, потерю гетерозиготности в хромосомах 3p, 9p и 17p и мутации в кодоне 12-го гена K-ras в очагах ААГ и сопутствующего БАР [5, 8, 9, 13, 17–19].

Диффузная идиопатическая нейроэндокринноклеточная гиперплазия

Диффузная идиопатическая нейроэндокринноклеточная гиперплазия (ДИНЭКГ) — очень редкая патология, рассцениваемая как предшественник туморлет ("опухоли") и типичного и атипичного карциноида [20] (рис. 1g, 1h). Нейроэндокринноклеточная гиперплазия наиболее часто развивается как реактивная гиперплазия в местах фиброза и/или воспаления в дыхательных путях [21, 22]. 2/3 больных с периферическими карциноидными опухолями имеют нейроэндокринноклеточную гиперплазию в прилежащих участках бронхиального эпителия. У части пациентов с ДИНЭКГ обнаруживается сопутствующий облитерирующий бронхиолит с обструктивными нарушениями легочной функции. В некоторых случаях при ДИНЭКГ встречаются как обструктивная болезнь

легких, так и множественные опухоли либо карциноидные опухоли. Наличие цитокинов и факторов роста, секретируемых нейроэндокринными клетками (гастрин-релизинг пептид, факторы роста фибробластов), позволяет предположить, что эти клетки и являются причиной фиброза [21]. Многочисленные наблюдения, изучающие взаимосвязь нейроэндокринноклеточной гиперплазии и карциноидов, позволяют предположить, что нейроэндокринноклеточная гиперплазия — пренеопластическая стадия периферических карциноидных опухолей.

Аденокарцинома

Аденокарцинома — преобладающий гистологический подтип РЛ во многих странах [23, 24]. В Европе частота аденокарциномы в последние 20 лет возросла на 10 % [25]. Аденокарцинома — самая частая форма РЛ у молодых мужчин (моложе 50 лет) и женщин всех возрастов, как у бывших курильщиков, так и у никогда не куривших [26]. Особенности курения (фильтры, облегченные сигареты, глубокое затягивание табачным дымом), по-видимому, уменьшают частоту возникновения проксимальной плоскоклеточной карциномы, но способствуют развитию дистального бронхиального и альвеолярного рака [27, 28]. Трудности в классификации аденокарциномы связаны с ее гистологической гетерогенностью при минимальном количестве гистологически чистых случаев. Смешанные аденокарциномы встречаются гораздо чаще, чем опухоли с одним типом изменений (например, ацинарные, папиллярные, бронхиолоальвеолярные и солидные слизеобразующие аденокарциномы).

В классификации ВОЗ 1999 г. дается более строгое определение БАР; эта категория включает в себя только неинвазивные опухоли с распространением вдоль межалвеолярных перегородок (рис. 2a, 2b). Это принятое на сегодняшний день определение исключает случаи с прорастанием в строму, сосуды либо плевру. Опухоли с таким прорастанием классифицируются как аденокарциномы смешанного типа с преобладанием бронхиолоальвеолярного типа (рис. 2c, 2d). В эту категорию теперь попадает большинство опухолей, в прошлом описываемых как БАР. Современное определение БАР более узкое, чем предыдущие, даваемые большинством патологов. Данное определение получило большое клиническое значение после того, как было показано, что у пациентов с одиночным неинвазивным БАР размером менее 2 см можно применять резекцию легкого [11]. БАР из клеток Клара 2-го типа (неслизеобразующий) обычно представляет собой одиночные узлы и имеет весьма благоприятный прогноз, в то время как БАР слизеобразующего типа характеризуется тенденцией к распространению и образует очаги отсева опухоли либо консолидации легочной ткани и, следовательно, имеет худший прогноз. Предшественником неслизеобразующего БАР считается ААГ, а для слизеобразующего БАР преинвазивных повреждений не выявлено.

Современный анализ хирургически леченного БАР с бессимптомным течением, диагностированного по данным спиральной компьютерной томографии (КТ), показал высокую частоту сопутствующих бронхиолоальвеолярных карцином либо ААГ у 43 % больных [29]. Предполагается, что наличие множественных мелких (неинвазивных и менее 5 мм) повреждений не ухудшает прогноз [4].

В новой классификации ВОЗ/*IASLC* выделено несколько вариантов аденокарциномы, включающих в себя высокодифференцированную аденокарциному плода, коллоидную аденокарциному, слизеобразующую цистаденому, перстневидноклеточную и светлоклеточную аденокарциномы. За время существования этой классификации большую помощь в дифференциальной диагностике оказал тиреоидный фактор транскрипции (TTF-1), который экспрессировали 85 % первичных аденокарцином легких и негативных метастатических аденокарцином, хотя слизе-продуцирующая первичная аденокарцинома должна быть отрицательной по TTF-1.

Крупноклеточный рак и нейроэндокринные опухоли

Крупноклеточный рак, кроме крупноклеточной карциномы, определяемой как недифференцированная злокачественная эпителиальная опухоль, в настоящее время включает в себя еще 5 вариантов. 2 из них уже описаны в данной статье — ККНЭК и базальноклеточный рак, оба с неблагоприятным прогнозом.

К нейроэндокринным опухолям относят целый спектр новообразований от низкодифференцированного типичного карциноида до умереннодифференцированного атипичного карциноида и высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей, включающих в себя ККНЭК и мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). Вследствие различий в клинической картине, подходах к лечению и эпидемиологии в новом пересмотре классификации ВОЗ эти опухоли рассматриваются отдельно.

Типичный и атипичный карциноиды в настоящей классификации получили более четкое определение и по многим объективным критериям отличаются от других опухолей. Типичный карциноид характеризуется наличием менее 2 митотических фигур на 2 мм^2 и отсутствием некроза. Наличие некроза или митотический индекс более $2-10 \times 2 \text{ мм}^2$ отличают атипичный карциноид от типичного. Митотический индекс более $10 \times 2 \text{ мм}^2$ встречается при ККНЭК. Таким образом, используя только объективные критерии (митоз и некроз), можно добиться хорошей воспроизводимости классификации в разных исследованиях при выделении подклассов легочных нейроэндокринных опухолей; наиболее частые разногласия возникают при дифференциальной диагностике ККНЭК и МРЛ, на 2-м месте — типичный и атипичный карциноид. Показано, что выделение подклассов нейроэндокринных опухолей имеет большое значение для прогноза

выживаемости. Так, существует значительная разница в выживаемости больных с типичным и атипичным карциноидом ($p < 0,001$), атипичным карциноидом и ККНЭК ($p < 0,001$). Наоборот, больные с соответственными стадиями ККНЖК и МРЛ не имеют больших различий в выживаемости [30–31]. ККНЭК может присутствовать в чистом виде либо в виде комбинаций по меньшей мере в 10 % всех опухолей других немелкоклеточных гистологических типов. Диагноз ККНЭК основан как на выявлении нейроэндокринной морфологии (органная диагностика), так и на иммуногистохимическом определении как минимум одного нейроэндокринного маркера (рис. 2f). К специфическим нейроэндокринным маркерам относятся хромогранин, синаптофизин и нейроклеточная адгезивная молекула (NCAM).

Нейроэндокринная дифференциация обнаруживается иммуногистохимически либо ультраструктурно в 5–10 % случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), когда отсутствует другая нейроэндокринная (органная) морфология. Наличие нейроэндокринных маркеров без нейроэндокринной морфологии не позволяет точно классифицировать опухоль, и по коллективному решению такая опухоль называется "НМРЛ с нейроэндокринной дифференциацией" [32–35]. Спорным остается вопрос о влиянии этой особенности на выживаемость больных. Также не до конца понятны ее клиническое значение и подходы к лечению.

IASLC предлагал выделить вариант МРЛ, называемый смешанным мелкоклеточным-крупноклеточным раком [36], но этот вариант не был сохранен в новой редакции классификации ВОЗ. Вместо него описана единственная разновидность МРЛ — комбинированный МРЛ, когда как минимум 10 % объема опухоли представлено немелкоклеточным компонентом. МРЛ характеризуется пролиферацией мелких клеток (менее 4 лимфоцитов в диаметре) с четкими морфологическими особенностями: скудной цитоплазмой, нечетким контуром, мелкими гранулами хроматина по типу "соли и перца", отсутствующими либо плохо видимыми ядрышками, часто разрушением ядра и высоким митотическим индексом (рис. 2e). К комбинированному МРЛ относят опухоли с сочетанием мелких клеток с крупными либо другими немелкоклеточными компонентами. Для постановки клинического диагноза важно, что любые опухоли, содержащие как минимум 10 % мелких клеток, относят к смешанному МРЛ, даже если опухоль имеет гетерогенный саркоматозный компонент. Под "чистым" МРЛ подразумевают опухоли с исключительно мелкоклеточной гистологией. МРЛ на фоне ККНЭК расценивается как комбинированный МРЛ с ККНЭК.

Кроме того, ККНЭК включает в себя редкие типы опухолей, такие как лимфоэпителиомоподобный рак (пролиферация эпителия, связанная с вирусом Эпштейна–Барра) [37, 38], светлоклеточный рак [39] и крупноклеточный рак с гладкомышечным фенотипом [40]. Последний, как и бластома, десмоидные круглоклеточные опухоли, примитивные нейроэндо-

кринные опухоли и параганглиома, принадлежит к категории ненейроэндокринных опухолей, которые могут иметь нейроэндокринные маркеры.

Базальноклеточный рак

Базальноклеточный рак (БР) в настоящее время определяется как вариант крупноклеточного рака [41, 42]. БР состоит из относительно мелких клеток, формирующих очаг в пределах дольки, с высокой митотической активностью ($15-100 \times 2 \text{ мм}^{-2}$), периферическим окаймлением по типу чашеколы и некрозом (рис. 2g). Этот тип опухоли составляет 3 % всех случаев НМРЛ в Европе. БР в чистом виде необходимо дифференцировать с низкодифференцированным плоскоклеточным раком, поскольку БР уже на I–II стадиях имеет значительно худший прогноз [42]. В 30 % случаев БР имеет вид розетки, но его розетки отличаются от розеток при ККНЭК по размеру клеток, характеристикам ядра и отсутствию иммуногистохимических нейроэндокринных маркеров. Как и другие виды НМРЛ, при БР могут определяться 1 или 2 нейроэндокринных гистохимических маркера в небольшом числе опухолевых клеток (менее 10 %). Специфические цитокератины (СК 1, 5, 10 и 14, определяемые с помощью моноклональных антител 34bE12), как правило, отсутствуют в нейроэндокринных опухолях, включая ККНЭК, и, как правило, экспрессируются в клетках базальноклеточной карциномы [43]. При плоскоклеточной дифференциации БР возможна формулировка "базальноклеточный вариант плоскоклеточного рака" (табл. 1). Этот вариант и БР в чистом виде имеют одинаковый неблагоприятный прогноз со средней выживаемостью 20 мес. [41, 44]. Интересно, что в клетках БР чаще выявляются мутации гена p53 и экспрессия мутантного белка p53, инактивация p16INK4 с утратой экспрессии белка и выше соотношение Bcl2:bax, чем при плоскоклеточном раке и других видах НМРЛ [45, 46].

Карцинома с плеоморфными, саркоматоидными и саркоматозными элементами

Эти опухоли представляют собой группу низкодифференцированных немелкоклеточных злокачественных опухолей, содержащих компонент саркомы или саркоматозные элементы. Существует множество терминов, обозначающих эту группу опухолей: саркоматоидная карцинома, веретенноклеточный рак, карциносаркома, гигантоклеточный рак, бластома и др. Это редко встречающиеся опухоли, описанные всего несколькими исследователями. Веретенноклеточный и гигантоклеточный рак и карциносаркома занимают только 0,4 % и 0,1 % всех злокачественных легочных опухолей соответственно [23]. Опухоли с этими названиями в целом представляют собой продолжающуюся эпителиальную и мезенхимальную дифференцировку [47, 48]. Представляется, что такие опухоли имеют худший прогноз, чем другие

НМРЛ, но это не подтверждено в крупных серийных исследованиях.

Огромное количество карцином с компонентами веретенноклеточного и/или гигантоклеточного рака гистологически гетерогенны. Плеоморфные злокачественные опухоли содержат карциноматозный, а также веретенноклеточный и/или гигантоклеточный компонент (рис. 2h). С помощью антител к широкому спектру цитокинов почти всегда можно подтвердить эпителиальную природу веретенноклеточного либо гигантоклеточного компонента этих опухолей. Эпителиальные маркеры могут быть отрицательными в веретенноклеточном компоненте, но явный карциноматозный компонент в составе этих опухолей позволяет диагностировать плеоморфную карциному. Веретенноклеточный и гигантоклеточный рак в чистом виде выявляются крайне редко при множественной биопсии опухоли.

Карциносаркома условно определяется как бифазная опухоль с саркоматозным и саркоматоидным компонентами, причем последний имеет разнообразные элементы, такие как злокачественные клетки кости, хряща или скелетной мышцы. До сих пор неясно, существует ли карциносаркома на самом деле. Большинство работ, исследовавших кератин в хондросаркоматозных либо остеосаркоматозных элементах, связанных с эпителиальным компонентом в этих опухолях, выявляли экспрессию цитокератина, что позволило классифицировать опухоль скорее как карциному с саркоматоидным элементом, чем как карциносаркому. Молекулярные исследования также выявляли одинаковые молекулярные и генетические нарушения как в эпителиальном, так и в саркоматоидном компонентах [49–53].

Бластома легких по клиническому, патоморфологическому и молекулярному характеристикам расценивается как разновидность карцином с плеоморфным саркоматоидным или саркоматозным элементом. Это бифазная опухоль, содержащая примитивный эпителиальный компонент, сходный с высокодифференцированной аденокарциномой плода и первичной мезенхимальной стромой. Высоккодифференцированная аденокарцинома плода сейчас рассматривается как гистологический вариант аденокарциномы и не должна восприниматься как "монофазная" бластома легких, поскольку аденокарцинома имеет гораздо более благоприятный прогноз, а в бластоме не встречается мутации p53. Бластома легких развивается у взрослых, в то время как плевропульмональная бластома — это кистозная и/или солидная саркома (относящаяся по классификации к опухолям мягких тканей), возникающая у детей младше 6 лет.

Другие опухоли легких

В классификации легочных опухолей ВОЗ многие опухоли, имеющие первичную локализацию в легких, не получили детального описания, поскольку они не имеют специфических легочных проявлений.

Карциномы типа рака слюнных желез подробно описаны в Гистологической классификации ВОЗ опухолей слюнных желез [54]. Мукоэпидермоидный рак высокой степени злокачественности следует дифференцировать с аденосквамозной карциномой и мукоэпидермоидным раком низкой злокачественности, которые имеют лучший прогноз. Аденоидные кистозные опухоли преимущественно возникают в трахее и крупных бронхах. Также описаны ацинозноклеточный рак, эпителиоидный рак и злокачественные смешанные опухоли бронхиальных желез.

Определение и классификация опухолей мягких тканей приведены в Гистологической классификации ВОЗ опухолей мягких тканей [55]. О некоторых из них следует упомянуть в связи с их частым появлением в легких: локализованная фиброзная опухоль (которая раньше называлась доброкачественной фиброзной мезотелиомой), эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ранее именовавшаяся внутрисосудистыми бронхиолоальвеолярными опухолями), плевропульмональная бластома (которая появляется у детей в отличие от бластомы легких, возникающей у взрослых), хондрома (в большинстве случаев возникающая в раннем детстве), кальцифицирующаяся фиброзная псевдоопухоль висцеральной плевры, врожденные перибронхиальные миофибробластные опухоли, диффузный легочный лимфоангиомиоматоз (не следует путать с лимфоангиолейомиоматозом!) и десмопластические круглоклеточные опухоли.

Первичные лимфомы легких упоминаются в данной классификации коротко, на сегодняшний день разработана подробная классификация ВОЗ лейкозов и лимфом [56]. Плевральные мезотелиальные опухоли коротко описаны в классификации ВОЗ 1999 г., без изменений, по сравнению с предыдущей классификацией [57].

Роль иммуногистохимии и электронной микроскопии

Иммуногистохимия и электронная микроскопия действительно являются ценными методиками в диагностике и классификации легочных опухолей. Однако авторы ставили цель создать классификацию простую, удобную в практическом применении и пригодную к использованию в любом хирургическом и патологоанатомическом подразделении, где эти методы исследования недоступны.

Тем не менее иммуногистохимия и/или электронная микроскопия необходимы в диагностике ККНЭК (специфические маркеры хромогранин, синаптофизин, NCAM) и дифференциальной диагностике злокачественной мезотелиомы и метастазов в плевру при аденокарциноме (специфические маркерами являются кальретицин и цитокератины 5 и 6). Эти маркеры необходимы и при дифференциальной диагностике между злокачественной мезотелиомой и периферической мезотелиомоподобной аденокарциномой. Могут

помочь в диагностике такие четкие иммуногистохимические характеристики определенных опухолей, как НМВ-45 при светлоклеточных опухолях и лимфоангиолейомиоматозе, эпидермальный мембранный антиген и TTF-1 при склерозирующихся гемангиомах. Кроме того, показано, что TTF-1 обнаруживается с высокой специфичностью при аденокарциноме легких (85 % всех положительных случаев), в то время как легочные метастазы аденокарциномы всегда отрицательны по этому маркеру.

Молекулярные исследования

Появление молекулярной биологии углубило понимание природы многих легочных опухолей. Так, было получено молекулярное подтверждение злокачественной природы альвеолярной аденомы, хондронидной гамарты и воспалительных псевдоопухолей (воспалительных миофибробластических опухолей). Молекулярные и генетические нарушения внесли большой вклад в теорию бронхиальных и альвеолярных преинвазивных повреждений.

Заключение

Большинство легочных опухолей классифицировано на основе только данных световой микроскопии, что дает возможность повсеместного использования этой классификации. Дальнейшие исследования призваны прояснить многие проблемы в классификации легочных опухолей, особенно преинвазивных повреждений, подтипов аденокарциномы и рака с плеоморфными, саркоматоидными и саркоматозными элементами.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Histological typing of lung tumours. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1981.
2. World Health Organization. International histological classification of tumours. Histological typing of lung and pleural tumours / Travis W.D., Colby T.V., Corrin B. et al. 3rd ed. New York: Springer-Verlag; 1999.
3. Nicholson A.G., Perry L.J., Cury P.M. et al. Reproducibility of the WHO/IASLC grading system for preinvasive squamous lesions of the bronchus: a study of interobserver and intra-observer variation. *Histopathology* 2001; 38: 202–208.
4. Suzuki K., Nagai K., Yoshida J. et al. The prognosis of resected lung carcinoma associated with atypical adenomatous hyperplasia: a comparison of the prognosis of well-differentiated adenocarcinoma associated with atypical adenomatous hyperplasia and intra-pulmonary metastasis. *Cancer* 1997; 79: 1521–1526.
5. Kitamura H., Kameda Y., Nakamura N. et al. Atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar lung carcinoma. Analysis by morphometry and the expression of p53 and carcinoembryonic antigen. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20: 553–562.
6. Mori M., Tszuka F., Chiba R. et al. Atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the human lung. Their heterology in form and analogy in immuno-histochemical characteristics. *Cancer* 1996; 77: 665–674.
7. Miller R.R. Bronchioloalveolar cell adenomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 1990; 14: 904–912.
8. Kodama T., Biyajima S., Watanabe S., Shimamoto Y. Morphometric study of adenocarcinomas and hyperplastic epithelial

- lesions in the peripheral lung. *Am. J. Clin. Pathol.* 1986; 85: 146-151.
9. Kerr K.M., Carey F.A., King G., Lamb D. Atypical alveolar hyperplasia: relationship with pulmonary adenocarcinoma, p53, and c-erb-2 expression. *J. Pathol* 1994; 174: 249-256.
10. Kerr K.M. Adenomatous hyperplasia and the origin of peripheral adenocarcinoma of the lung. In: Corrin B., ed. *Pathology of lung tumours*. London: Churchill Livingstone; 1997. 119-134.
11. Noguchi M., Morikawa A., Kawasaki M. et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995; 75: 2844-2852.
12. Mori M., Chiba R., Takahashi T. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung and its differentiation from adenocarcinoma. *Cancer* 1993; 72: 2331-2340.
13. Nakayama H., Noguchi M., Tsuchiya R. et al. Clonal growth of atypical adenomatous hyperplasia of the lung: Cytofluorometric analysis of nuclear DNA content. *Mod. Pathol.* 1990; 3: 214-320.
14. Kitamura H., Kameda Y., Ito T., Hayashi H. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Implications for the pathogenesis of peripheral lung adenocarcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 1999; 111: 610-622.
15. Sterner D.J., Mori M., Roggli V.L., Fraire A.E. Prevalence of pulmonary atypical alveolar cell hyperplasia in an autopsy population: a study of 100 cases. *Mod. Pathol.* 1997; 10: 469-473.
16. Yokose T. Clinicopathological analysis of atypical adenomatous hyperplasia-bronchioloalveolar carcinoma sequence of the lung. In: *Symposium on pre-invasive and invasive cancer of the lung*. Nagoya; 2000. S731
17. Kitaguchi S., Takeshima Y., Nishisaka T., Inai K. Proliferative activity, p53 expression and loss of heterozygosity on 3p, 9p and 17p in atypical adenomatous hyperplasia of the lung. *Hiroshima J. Med. Sci.* 1998; 47: 17-25.
18. Cooper C.A., Carby F.A., Bubbs V.J. et al. The pattern of K-ras mutation in pulmonary adenocarcinoma defines a new pathway of tumour development in the human lung. *J. Pathol.* 1997; 181: 401-404.
19. Westra W.H., Baas I.O., Hruban R.H. et al. K-ras oncogene activation in atypical alveolar hyperplasia of the human lung. *Cancer Res.* 1996; 56: 2224-2228.
20. Aguayo S.M., Miller Y.E., Waldron J.A. Jr. et al. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1285-1288.
21. Aguayo S.M., King T.E.Jr., Waldron J.A.Jr. et al. Increased pulmonary neuroendocrine cells with bombesin-like immuno-reactivity in adult patients with eosinophilic granuloma. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 838-844.
22. Gosney J.R., Sissons M.C., Allibone R.O., Blakey A.F. Pulmonary endocrine cells in chronic bronchitis and emphysema. *J. Pathol.* 1989; 157: 127-133.
23. Travis W.D., Travis L.B., Devesa S.S. Lung cancer. *Cancer* 1995; 75: 191-202. (published erratum appears in *Cancer* 1995; 75: 2979.)
24. Takeshima Y., Nishisaka T., Kawano R. et al. P16/ CDKN2 gene and p53 gene alterations in Japanese non-smoking female lung adenocarcinoma. *Jpn J. Cancer Res.* 1996; 87: 134-140.
25. Schottenfeld D. Etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass H.I., Mitchell J.B., Johnson D.H. et al., eds. *Lung cancer: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. 367-388.
26. Ramalingam S., Pawlish K., Gadgil S. et al. Lung cancer in young patients: analysis of a surveillance, epidemiology, and end results database. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 651-657.
28. Charloux A., Quoix E., Wolkove N. et al. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of adenocarcinoma. *Int. J. Epidemiol* 1997; 26: 14-23.
29. Franceschi S., Bidoli E. The epidemiology of lung cancer. *Ann. Oncol.* 1999; 10 (suppl. 5): S3-S6.
30. Vasquez M., Flieder D., Yankelevitz D., Henschke C. Undetected pathologic lesions in lobectomy specimens of CT detected bronchioloalveolar carcinoma (BAG). *Mod. Pathol.* 2001; 14: 227A, abstr. 1341.
31. Travis M.D., Linnoila R.I., Tsokos M.G. et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultra-structural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991; 15: 529-553.
32. Travis W.D., Rush W., Flieder D.B. et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with classification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22: 934-944.
33. Schleusener J.T., Tazelaar F.I.D., Jung S.H. et al. Neuroendocrine differentiation is an independent prognostic factor in chemotherapy-treated non small cell lung carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1284-1291.
34. Linnoila R.I., Piantadosi S., Ruckdeschel J.C. Impact of neuroendocrine differentiation in non small cell lung cancer. The LCSG experience. *Chest* 1994; 106: 367S-371S.
35. Carles J., Rosell R., Ariza A. et al. Neuroendocrine differentiation as a prognostic factor in non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 10: 209-219.
36. Neal M.H., Kosinski R., Cohen P., Orenstein J.M. Atypical endocrine tumors of the lung: a histologic, ultrastructural, and clinical study of 19 cases. *Hum. Pathol.* 1986; 17: 1264-1277.
37. Hirsch F.R., Matthews M.J., Aisner S. et al. Histopathologic classification of small cell lung cancer. Changing concepts and terminology. *Cancer* 1988; 62: 973-977.
38. Butler A.E., Colby T.V., Weiss L., Lombard C.M. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Am. J. Surg. Pathol.* 1989; 13: 632-639.
39. Chan J.K., Hui P.K., Tsang W.Y. et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. A clinicopathologic study of 11 cases. *Cancer* 1995; 76: 413-422.
40. Katzenstein A.L., Prioleau P.G., Askin F.B. The histologic spectrum and significance of clear cell change in lung carcinoma. *Cancer* 1980; 45: 943-947.
41. Cavazza A., Colby T.V., Tsokos M. et al. Lung tumors with a rhabdoid phenotype. *Am. J. Clin. Pathol.* 1996; 105: 182-188.
42. Brambilla E., Moro D., Veale D. et al. Basal cell (basaloid) carcinoma of the lung: A new morphologic and phenotypic entity with separate prognosis significance. *Hum. Pathol.* 1992; 23: 993-1003.
43. Moro D., Brichon P.Y., Brambilla E. et al. Basaloid bronchial carcinoma. A histological group with a poor prognosis. *Cancer* 1994; 73: 2734-2739.
44. Sturm N., Lantuejoul S., Laverriere M.H. et al. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) and cytokeratin 1, 5, 10, 14 (34betaE12) expression in basaloid and large cell neuroendocrine carcinomas of the lung. *Hum. Pathol.* 2001; 32: 918-925.
45. Brambilla E. Basaloid carcinoma. In: Brambilla C., Brambilla E., eds. *Lung tumors: fund a men till biology and clinical management*. New York, Basel: M. Dekker; 1998. 13-28.
46. Brambilla E., Negoescu A., Gazzeri S. et al. Apoptosis-related factors P53, Bcl2, and Bax in neuroendocrine lung tumors. *Am. J. Pathol.* 1996; 149: 1941-1952.
47. Brambilla E., Moro D., Gazzeri S., Brambilla C. Alterations of Rb, P16INK4, cyclin D1 expressions in non small cell lung carcinoma and their clinical significance. *J. Pathol.* 1999; 188: 351-360.
48. Fishback N.F., Travis W.D., Moran C.A. et al. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer* 1994; 73: 2936-2945.
49. Nappi O., Glasner S.D., Swanson P.E., Wick M.R. Diphasic and monophasic sarcomatoid carcinomas of the lung. A reappraisal of "carcinosarcomas" and "spindle-cell carcinomas". *Am. J. Clin. Pathol.* 1994; 102: 331-340.
50. Matsui K., Kitagawa M., Miwa A. Lung carcinoma with spindle cell components: sixteen cases examined by immunohistochemistry. *Hum. Pathol.* 1992; 23: 1289-1297.
51. Addis B.J., Corrin B. Pulmonary blastoma, carcino-sarcoma, and spindle-cell carcinoma: an immuno-histochemical study of keratin intermediate filaments. *J. Pathol.* 1985; 147: 291-301.
52. Suster S., Huszar M., Herczeg E. Spindle-cell carcinoma of the lung immunocytochemical and ultra-structural study of a case. *Histopathology* 1987; 11: 871-878.

53. Wick M.R., Swanson P.E. "Carcinosarcomas" current perspectives and a histological review of nosological concepts. *Setmin. Diagn. Pathol.* 1993; 10: 118-127.
54. Thompson L., Chang B., Barsky S.H. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20: 277-287.
55. Seifert G., ed. World Health Organization. International histological classification of tumours. Histological typing of salivary gland tumours. New York: Springer-Verlag; 1991.
56. Weiss S.W., ed. World Health Organization International histological classification of tumours. Histological typing of soft tissue tumours. New York: Springer-Verlag; 1994.
57. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J. eds. WHO. Classification of tumours. (IARC Ed.). Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
58. Battifora H., Elliot McCaughey W.T. Atlas of tumor pathology: tumors of the serosal membranes. 3-rd series: fascicle 15. New York, Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1995.

Поступила 07.12.04

Оригинальные исследования

УДК 616.24-006.6-089

П.Векс, В.Хаас, Е.Утта

СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Клиника Левенштайн, Центр пневмологии, торакальной и сосудистой хирургии,
74245, Левенштайн

MODERN THORACIC SURGERY IN LUNG CARCINOMA

P.Wex, V.Haas, E.Utta

Summary

2,268 patients were operated for lung carcinoma in the period from 1990 to 2000. One hundred patients (3.5 %) were operated repeatedly. Hospital mortality was 9 %. Atypical and segment resections caused local relapses in 20 %. The intervention volume did not effect the perspective life expectancy. Longer period between primary and subsequent interventions was associated with better long-term prognosis. Patients with metachronous tumors had better prognosis when compared with patients having local relapses of a tumor. Synchronous and solitary primary tumors had poor prognosis, thus, they should be considered as early-metastasizing tumors.

Резюме

2 268 пациентов в период между 1990 и 2000 гг. были оперированы по поводу карциномы легкого. У 100 пациентов (3,5 %) были проведены повторные операции. Летальность в больничных условиях составила 9 %. В 20 % случаев атипичные и сегментные резекции легкого привели к локальным рецидивам. Размер вмешательства не влиял на продолжительность жизни в перспективе. Чем больше был интервал времени между первичным и последующими вмешательствами, тем более благоприятным был долговременный прогноз. Пациенты с метакронными опухолями имеют лучший прогноз, по сравнению с пациентами, имеющими локальный рецидив опухоли. Синхронные и солитарные первичные опухоли имеют плохой прогноз, и их следует рассматривать как опухоли, дающие ранние метастазы.

В течение 5 лет и больше после первичного хирургического вмешательства по поводу карциномы легкого живут 69 % пациентов с послеоперационной опухолевой стадией I, 45 % — со стадией II и лишь 20 % — со стадией III [1-3]. Даже на ранней опухо-

левой стадии I у 30 % пациентов возникали локально-региональный опухолевый рецидив, метакронная вторичная опухоль или метастазы [1]. Локально-региональные опухолевые рецидивы развились в течение 2 лет после операции, метакронные вторичные опу-

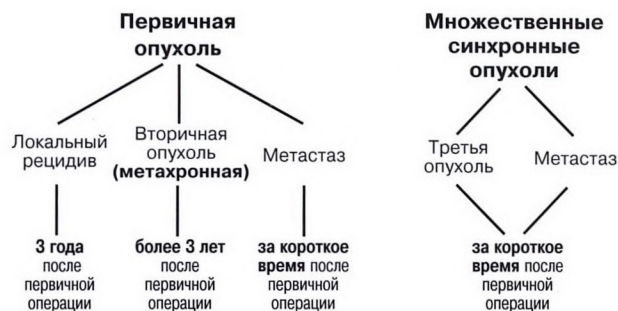


Рис. 1. Диагностические критерии

холи — на более поздних этапах течения болезни, а метастазы — в течение короткого интервала времени после первичного вмешательства. Синхронные первичные опухоли обращают на себя особое внимание, т. к. они потенциально способны возвращаться в форме метастазов или рецидивов (рис. 1).

Материалы и методы

У 9 600 пациентов в период между 1990 и 2000 гг. была диагностирована карцинома легкого, 2 868 пациентов (29,9 %) были первично прооперированы, у 100 (3,5 %) пациентов были проведены повторные операции. 24 пациента подверглись 3-й, а 2 пациента — 4-й операции. Повторные вмешательства проводились 27 раз из-за локальных опухолевых рецидивов (рис. 2) и 42 раза — из-за метахронных вторичных опухолей (рис. 3). 18 раз поводом для повторного

Стадия	TNM	Первичная опухоль	Рецидив опухоли	
			1-я	2-я
IA	T ₁ N ₀ M ₀	4	2	2
IB	T ₂ N ₀ M ₀	8	6	
IIA	T ₁ N ₁ M ₀	2		
IIB	T ₂ N ₁ M ₀	7		
	T ₃ N ₀ M ₀	2	2	
IIIA	T ₃ N ₁ M ₀	2	3	
	T ₁₋₃ N ₂ M ₀	2	5	
IIIB	T ₄ N ₀₋₂ M ₀		6	
	T ₁₋₄ N ₃ M ₀		3	1
IV	T ₁₋₄ N ₀₋₃ M ₁			1
Всего		27	27	4

Рис. 2. Рецидив опухоли (n = 27). Послеоперационная стадия

вмешательства был солитарный легочный метастаз и 13 раз — метастаз или опухолевый рецидив после первично синхронных легочных опухолей. Локально-региональные опухолевые рецидивы диагностировались в течение 3 лет после первичного вмешательства, а вторичные опухоли — в течение от 3 до 10 лет и позже. Вторичная опухоль в 25 случаях располагалась контралатерально и в 20 случаях — ипсилатерально. Метастазы и третичные опухоли после синхронных первичных опухолей проявлялись в течение 3 лет после первичного вмешательства. Метахронные опухоли имели в среднем в 3 раза больший интервал времени (протяженностью в 67,5 мес.) между первичным и последующими вмешательствами. Интервалы времени для 3 других опухолевых разновидностей составляют: 15,2 мес. — для рецидивных опухолей; 22,2 мес. — для третичных опухолей после синхронных первичных опухолей и 17,7 мес. — для метастазов или солитарных первичных опухолей.

Результаты

Были проведены анализ и сравнение оперативных вмешательств у пациентов 4 групп, разделенных в

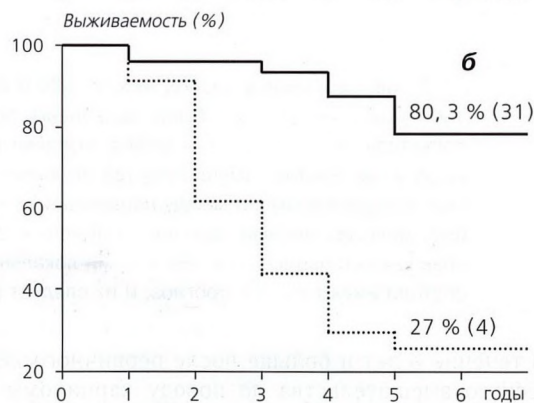
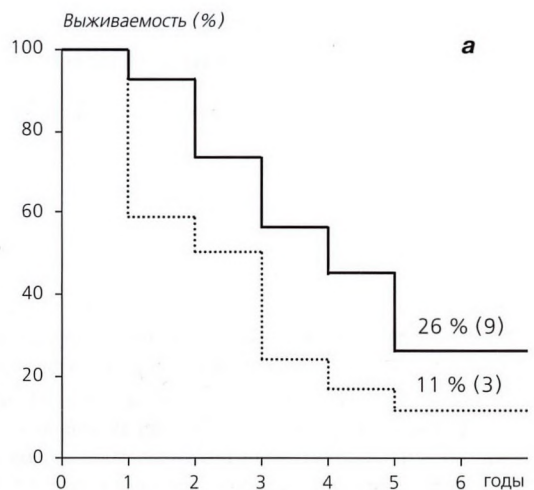


Рис. 3. а) локальный рецидив (n = 27); б) метахронная опухоль (n = 42)

послеоперационный период по стадиям заболевания, различимых по характеру патологии, течению болезни и прогнозу продолжительности жизни.

Локально-региональные опухолевые рецидивы

Если размер первичного вмешательства был меньшим, чем лобэктомия (атипичная резекция легких, сегментная эктомия), что имело место в 9 случаях (33 %), то при опухолевом рецидиве следовала, как правило, уже долевая резекция. Если же при первичном вмешательстве лобэктомия проводилась, что имело место в 15 случаях (56 %), то при вторичном вмешательстве следовала преимущественно завершающая пневмонэктомия или, реже, резекция грудной стенки. У пациентов, которым лобэктомия первично не проводилась, при повторном вмешательстве была найдена неизменной опухолевая стадия I (29,6 % случаев). Это доказывает, что первичная операция в смысле онкологии была выполнена не полностью. Если же первая операция делалась при более высокой опухолевой стадии IIА–IIIА, т. е. при распространении опухоли в лимфатические узлы, то их статус, с учетом возможности наступления локального рецидива, был важнее выбора типа операции.

Метахронные опухоли

Всего в 5 случаях (11,9 %) была выполнена операция, когда размер первичного вмешательства был меньшим, чем лобэктомия. Наиболее частой операцией являлась лобэктомия, у 37 пациентов (88 %) (рис. 4). 22 раза (52,4 %) вторичные опухоли локализовались в контрлатеральном легком. Вследствие этого при повторном вмешательстве, исходя, как правило, из функциональных возможностей, операция проводилась по методике, щадящей паренхиму. Когда же вторичная опухоль располагалась на той же стороне, что встретилось у 20 больных (47,6 %), то 15 (35,7 %) требовалась завершающая пневмонэктомия. При метакхронных опухолях стадия I была обнаружена в 71 % случаев, тогда как при локальных опухолевых рецидивах — у 44 % больных. Отсюда следует, что случаи рецидива опухоли говорят о худшем прогнозе, чем случаи с метакхронными опухолями.

Синхронные первичные опухоли с третичными опухолями и метастазами после солитарной первичной опухоли

В обеих группах и оба раза (50 % случаев) первично имела место аденокарцинома, при этом преимущественно (в 80 % случаев) производилась лобэктомия или операция по методике, щадящей паренхиму. В 12 случаях из 13 наблюдались синхронные первичные опухоли в обоих легких, причем 11 раз тип клеток был одинаковым и всего 2 раза — различным. 18 метастазных манифестаций, из них 12 ипси- и 6 контрлатеральных, имели тот же самый тип клеток, что и первичная опухоль (рис. 5). В течение 4 лет после первичного вмешательства у 12 из 18 пациентов с метастазами и у 6 из 11 пациентов с первичными син-

хронными легочными опухолями развились третичные опухоли или метастазы.

Течение болезни и вероятность выживания

Послеоперационные осложнения наблюдались у 32 пациентов. 5 раз к летальным осложнениям приводил острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), 2 раза — недостаточность культи бронха и по 1 разу — эмболия легких и повторный инсульт. Хирургическая летальность составила 9 %.

Ретроспективно можно проследить течение болезни каждого из пациентов. Сравнение вероятности продолжительности жизни по Каплану–Майеру, включая 9 летальных случаев во время операций, дает следующую картину: пациенты с локально-региональным опухолевым рецидивом живут меньше, чем пациенты с метакхронными опухолями, та же закономерность наблюдается и после повторного вмешательства. Общий показатель продолжительности жизни был тем больше, чем длиннее был интервал времени между первичным и последующими вмешательствами.

Пациенты с синхронными первичными опухолями выигрывают от повторного вмешательства лишь субъективно.

В сравнении с этим фактом, пациенты с метакхронными опухолями имеют заметное преимущество. По общему показателю продолжительности жизни синхронные первичные опухоли с новой опухолевой манифестацией и первичные опухоли с легочными ме-

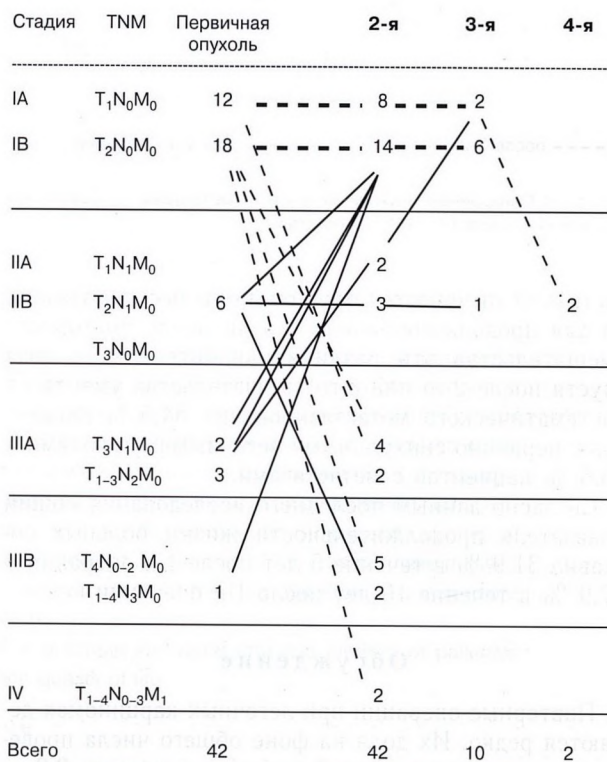


Рис. 4. Метахронная опухоль (n = 42). Послеоперационная стадия

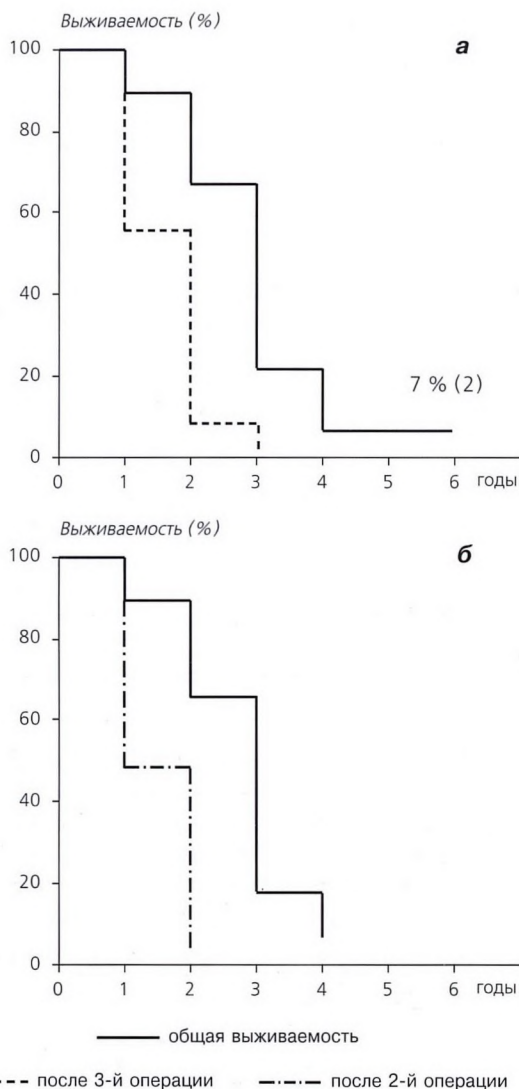


Рис. 5. а) Синхронные опухоли ($n = 13$) — метастазы; б) Одиночная первичная опухоль ($n = 18$) — метастазы

тастазами отличаются друг от друга несущественно, но для продолжительности жизни после повторного вмешательства эти различия значительны. 3 года спустя после 2-го или 3-го вмешательства умерли от систематического метастазирования 54,5 % пациентов с первично синхронными легочными опухолями и 66,6 % пациентов с метастазами.

Согласно данным последнего исследования общий показатель продолжительности жизни больных составил 31,9 % в течение 5 лет после 1-й операции и 17,9 % в течение 10 лет после 1-й операции.

Обсуждение

Повторные операции при легочных карциномах делаются редко. Их доля на фоне общего числа проведенных легочных резекций составляет всего от 0,2 до 4 % [4, 5]. При первичных опухолях атипичные ре-

зекции и сегмент эктомии, т. е. операции с меньшим объемом, чем лобэктомия, должны проводиться лишь в исключительных случаях. Их отягощает высокий показатель локальных рецидивов на уровне от 20 до 30 % [1, 5, 6], так что польза от них сомнительна. Как правило, требуется дополнительное систематическое удаление лимфатических узлов, которое на сегодняшний день все еще остается самым верным мероприятием разделения болезни на отдельные стадии [1]. Хирургическая летальность у представленного здесь числа пациентов составляет 9 % и, таким образом, укладывается в диапазон летальности от 2,3 до 13 %, о котором сообщается в литературе [1, 5–8]. Если, как это делалось в ряде работ, за исходную величину для подсчета показателя хирургической летальности принять завершающую пневмонэктомию, то тогда он составляет от 3,6 до 15,2 % [9, 10]. Для поздних форм повторного вмешательства показатель продолжительности жизни в течение 5 лет составляет от 15,5 до 59 % [1, 5–8]. Сообщаемый Martini [1] 59%-ный показатель продолжительности жизни в течение 5 лет выделяется на общем фоне потому, что автор исследовал только раннюю опухолевую стадию I. Приводимый в литературе показатель продолжительности жизни в течение 5 лет после завершающей пневмонэктомии лежит между 18,3 и 35 % [9, 10]. Из сравнительно сходных данных по операционной летальности и по показателю продолжительности жизни в течение 5 лет следует, что размер вмешательства не приводит к повышенной хирургической летальности и не оказывает существенного влияния на продолжительность жизни в перспективе.

Ограничиваясь отдельными видами опухолей, Deschamps [11] и Antakli [12] установили для метакронных легочных опухолей вдвое больший показатель продолжительности жизни в течение 5 лет, чем для первично синхронных легочных опухолей, тогда как Okada [13], напротив, пишет об одинаково хороших временных показателях для этих опухолей. Согласно нашему клиническому материалу по показателю продолжительности жизни в течение 5 лет, метакронные опухоли имеют заметное преимущество по сравнению с синхронными первичными опухолями. Преимущество по показателю продолжительности жизни в течение 5 лет может быть доказано также для метакронных опухолей, по сравнению с локально-региональными опухолевыми рецидивами, что не отклоняется от результатов исследований, приводимых другими авторами [1, 7, 8]. Продолжительность интервала времени между первичным и последующими вмешательствами является важным фактором для прогнозирования, т. е. чем более длинным был интервал, тем лучше долговременный прогноз. Пациенты с повторными синхронными опухолями легкого, как и пациенты с первичными опухолями, осложненными метастазами, имеют одинаково плохой прогноз. В связи с этим мы рассматриваем синхронные первичные опухоли легкого одинаковой гистологии не как независимые мультифокальные опухолевые манифестации, а скорее

как ранние метастазирующие первичные опухоли, при которых повторная операция имеет всего лишь паллиативный характер. Поэтому для таких ситуаций само оперативное вмешательство не представляется целесообразным. В этих случаях нужно искать новые подходы к решению данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Martini N., Bains M.L., Burt M.E. et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1995; 109: 120.
2. Mountain C.F. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997; 111: 1710.
3. Naruke T., Tomoyuki G., Tsuchiya R., Suemasu K. Prognosis and survival resected lung carcinoma based on the new international staging system. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1988; 96: 440.
4. Schulte H.D., Irlich G., Wassner U.J. Reinterventionen beim Bronchialcarcinom. Langenbecks Arch. Chir. 1976; 342: 219.
5. Jensek R.J., Penfield Faber L., Kittle C.F., Meng R.L. Survival following resection for second primary bronchogenic carcinoma. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1981; 82: 658.
6. Wex P., Ebner H., Dragojevic D. Ergebnisse der Reintervention beim Bronchialcarcinom. Prax. Klin. Pneumol. 1987; 41: 778.
7. Voltolini L., Paladini P., Luzzi L. et al. Iterative surgical resections for local recurrent and second primary bronchogenic carcinoma. Eur. J. Cardio-thorac. Surg. 2000; 18: 529.
8. Doddoli C., Thomas P. et al. Surgical management of metachronous bronchial carcinoma. Eur. J. Cardio-thorac. Surg. 2001; 19: 899.
9. Verhagen A.F., van de Wai H.J., Cox A.L., Laquet L.K. Surgical treatment of multiple primary lung cancer. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989; 37: 107.
10. Regnard J.F., Icard D., Magdeleinat P. et al. Completion pneumonectomy: experience in eighty patients. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1999; 117: 109.
11. Deschamps C., Pairolero P.C., Trastek V.F., Payne W.S. Multiple primary lung cancers: results of surgical treatment. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1990; 99: 769.
12. Antakli T., Schaefer R.F., Rutherford J.E., Read R.L. Second primary lung cancer. Ann. Thorac. Surg. 1995; 59: 863.
13. Okada M., Tsubota N., Yoshimura M., Miyamoto Y. Operative approach for multiple primary lung carcinomas. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1998; 115: 836.

Поступила 25.11.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.25-003.217-089

А.Л.Акопов¹, В.В.Варламов¹, В.И.Егоров¹, В.Б.Кондратьев², З.И.Пухова³

ВИДЕОТОРАСКОПИЧЕСКИЙ КОЛЛАГЕНОВЫЙ ПЛЕВРОДЕЗ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ ПЛЕВРАЛЬНОМ ВЫПОТЕ

¹ НИИ пульмонологии СПГМУ им. акад. И.П.Павлова;

² Медицинская академия последипломного образования;

³ Университет технологии и дизайна, Санкт-Петербург

VIDEOTHORACOSCOPIC COLLAGEN PLEURODESIS IN MALIGNANT PLEURISY

A.L.Akopov, V.V.Varlamov, V.I.Egorov, V.B.Kondratiev, Z.I.Pukhova

Summary

The study was aimed to develop a method of videothoracoscopic collagen pleurodesis in malignant pleurisy and to evaluate its efficacy.

The article presents results of treatment of 24 patients with recurrent malignant pleurisy underwent videothoracoscopic collagen pleurodesis. Twenty patients were diagnosed non-small cell lung carcinoma and 4 ones were with breast cancer. The operative intervention included videothoracoscopic revision of the pleural cavity under the endotracheal anesthesia, pleura biopsy, evacuation of fluid, pulverization of powdered collagen (1 g), and drainage of the pleural cavity. Videothoracoscopy allowed macroscopic detection of pleural carcinomatosis in 100 % of the patients. Target histological examination of the biopsy samples determined a histological type of tumor in all the patients. All the cases showed a positive therapeutic clinical and radiological effect which was complete solution of the pleural effusion. Eighteen of 24 patients (75 %) did not have delayed relapses of the pleural effusion, need of thoracocentesis and evacuation of the fluid. We evaluated immediate and delayed results, survival and quality of life of the patients.

Conclusion. Videothoracoscopic collagen pleurodesis is a simple and quite effective method of palliative treatment of patients with malignant pleurisy improving their quality of life.

Резюме

Цель исследования — разработка методики и оценка эффективности видеоторакокопического коллагенового плевродеза при злокачественных плевральных выпотах.

В работе представлен анализ результатов лечения 24 больных рецидивирующим злокачественным плевральным выпотом, которым выполнен видеоторакоскопический коллагеновый плевродез. У 20 больных диагностирован немелкоклеточный рак легкого, у 4 — рак молочной железы. Методика операции включала в себя видеоторакоскопическую ревизию плевральной полости, выполняемую под эндотрахеальным наркозом, биопсию плевры, эвакуацию жидкости, распыление порошкообразного коллагена (1 г) и дренирование плевральной полости.

Видеоторакоскопия позволила макроскопически диагностировать карциноматоз плевры у 100 % больных. Плановое патоморфологическое исследование биоптатов у всех 24 больных установило гистологический тип опухоли. Во всех наблюдениях имел место положительный клинко-рентгенологический эффект с полным исчезновением плеврального выпота. У 18 из 24 пациентов (75 %) рецидивов накопления выпота, необходимости в пункциях плевральной полости и эвакуации жидкости в отдаленные сроки после операции не было. Оценены непосредственные и отдаленные результаты, выживаемость и качество жизни больных.

Заключение: использование видеоторакоскопического коллагенового плевродеза является простым и достаточно эффективным методом паллиативного лечения, позволяющим добиться улучшения качества жизни больных со злокачественным плевральным выпотом.

Как известно, значительная экссудация в плевральную полость при карциноматозе плевры обуславливает сдавление легочной ткани, уменьшение жизненной емкости легких, смещение органов средостения, что значительно ухудшает качество жизни пациентов [1]. В этих условиях актуальными являются меры, направленные на купирование тягостных симптомов: периодические плевральные пункции, дренирование плевральной полости и т. д. Однако постоянная элиминация из организма вместе с плевральным экссудатом большого количества белка и электролитов приводит к прогрессирующему истощению больных [2].

По этим причинам все большее распространение находит так называемая склерозирующая терапия путем введения в плевральную полость различных химических агентов (тальк, тетрациклин, блеомицин и др.) с целью облитерации плевральной полости и прекращения экссудации. Эти методы относительно просты и характеризуются достаточно высоким паллиативным эффектом [3–6].

Клиника НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова располагает большим опытом применения биологического склерозанта — порошкообразного коллагена — для достижения плевродеза у пациентов с рецидивирующим спонтанным пневмотораксом [7]. Коллаген является природным биополимером, выполняющим функцию временно направляющего каркаса для регенерации, постепенно замещающегося собственными тканями организма [8]. В качестве обоснования возможности коллагенового плевродеза была проведена экспериментальная работа на беспородных собаках. Во всех наблюдениях [7] была достигнута полная и равномерная облитерация плевральной полости. Результаты гистологического исследования показали, что коллаген, распыленный в плевральной полости, вызывает острый фибринозный плеврит без стимулирования экссудации. Плевральная реакция на введение коллагена была кратковременной, к концу 1-й нед. воспалительные явления стихали, через 2 нед. сращения были представлены зрелой соединительной тканью.

Для лечения карциноматозных плевральных выпотов коллаген ранее не использовался. Основанием для разработки методики коллагенового плевродеза при злокачественном плевральном выпоте были, во-первых, недостатки плевродеза классическими склерозантами, и, во-вторых, отсутствие в практической медицине биологических средств для плевродеза.

Материалы и методы

Видеоторакоскопический коллагеновый плевродез был применен в лечении 24 больных с карциноматозным плевральным выпотом, среди которых были 14 мужчин и 10 женщин. Средний возраст больных составил 62,5 года. Немелкоклеточный рак легкого диагностирован у 20 пациентов (83 %), рак молочной железы — у 4 (17 %). 10 больным из 24 (42 %) ранее проводились курсы системной противоопухолевой терапии, но в отношении выпота значимого клинического эффекта не наблюдалось — жидкость вновь накапливалась. Пункции плевральной полости с эвакуацией экссудата имели место у всех 24 больных. В среднем было выполнено 1,8 пункций у каждого больного (от 1 до 4).

Основными жалобами на момент госпитализации были тахикардия (19 больных), боли в грудной клетке (16 больных). Дыхательная недостаточность имела место у всех пациентов: I степени — у 2 больных, II степени — у 7 больных, III степени — у 15 больных. Индекс Карновского [9], отражающий качество жизни, на момент операции был не ниже 60 %.

Показаниями к плевродезу были рецидивирующее накопление плеврального выпота и безуспешность консервативной терапии. Кроме того, у 18 больных раком легкого имела место необходимость уточнения характера выпота (метастатический или параканкрозный) и гистологической структуры опухоли.

Видеоторакоскопия осуществлялась по стандартной методике с использованием видеоаппаратуры фирмы "Eticon". Все операции проводились под общим эндотрахеальным наркозом через двухпро-

светную трубку и однократной вентиляцией контрлатерального легкого. После ревизии плевральной полости выполнялась биопсия плевры. Методика коллагенового плевродеза включала в себя эвакуацию экссудата, распыление 1 г стерильного модифицированного порошкообразного коллагена с диаметром частиц не более 0,2 мм струей воздуха путем вдвигания его в плевральную полость шприцом. Операция завершалась установлением 2 внутривидеоплевральных дренажей, которые удалялись после полного расправления легкого и количества оттекающего по дренажам экссудата не более 100 мл в сутки.

Результаты лечения оценивались клинически и рентгенологически. Пациенты осматривались амбулаторно раз в 3 мес. с оценкой общего статуса по шкале Карновского.

Ремиссии накопления плевральной жидкости классифицировались следующим образом:

- полная ремиссия при отсутствии клинических и рентгенологических признаков выпота;
- частичная ремиссия при отсутствии клинических, но наличии рентгенологических признаков накопления жидкости;
- рецидив выпота при необходимости пункции плевральной полости и эвакуации жидкости.

Результаты

Видеоторакоскопическая ревизия плевральной полости позволила макроскопически диагностировать карциноматоз плевры у всех 24 больных. Выявлялись бугорковые высыпания по париетальной и висцеральной плевре, инфильтрация плевры (лимфангит). В 3 наблюдениях произведено срочное гистологическое исследование биоптатов, подтвердившее метастатическое поражение плевры. Плановое патоморфологическое исследование биоптатов плевры у всех больных позволило установить гистологический тип опухоли. Точность видеоторакоскопической диагностики карциноматоза плевры составила 100 % при отсутствии ложноотрицательных результатов.

Во всех наблюдениях интраоперационно выявлен ателектаз легочной ткани, у 18 больных — нижней доли, у 2 больных — верхней доли, у 4 больных — средней и нижней доли правого легкого. У 2 больных центральным раком легкого ателектаз носил обтурационный характер, а у остальных — компрессионный в связи с наличием в плевральной полости большого количества жидкости. Объем экссудата во всех наблюдениях был значительный, от 1 500 мл до 3 200 мл, в среднем — 2 700 мл.

Ранний послеоперационный период протекал без серьезных осложнений. Летальных исходов не было. У 3 из 24 пациентов (13 %) имело место повышение температуры до фебрильных цифр в течение первых 3 сут. после вмешательства. Болевой синдром после операции ни в одном наблюдении не был выраженным. Токсических эффектов, связанных с распылением коллагена, не отмечалось.

Во всех случаях легкое расправлялось полностью в течение 1–3 сут., максимальная длительность дренирования плевральной полости в послеоперационный период составила 5 сут. Средняя продолжительность дренирования составила 3 сут., а продолжительность госпитализации в послеоперационный период — 9 сут.

Во всех 24 наблюдениях был достигнут выраженный положительный клинико-рентгенологический эффект с полным исчезновением плеврального выпота. 3 мес. после операции прожили 18 пациентов (75 %), 6 мес. — 11 пациентов (46 %) и 12 мес. — 5 пациентов (21 %). Характер и длительность ремиссий плеврального выпота представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, у 23 больных (96 %) продолжительность ремиссии была больше месяца. Рецидив в эти сроки диагностирован только у 1 больного (4 %). Пункции плевральной полости с целью эвакуации экссудата производились в течение 3 мес. после операции 3 больным из 18 выживших к этому сроку (17 %), в течение 6 мес. — 3 больным из 11 выживших (27 %). Через год после плевродеза из 5 оставшихся в живых пациентов у 4 (80 %) имела место полная, а у 1 (20 %) — частичная ремиссия плеврального выпота.

Средняя продолжительность жизни пациентов раком легкого после плевродеза составила 7 мес., медиана выживаемости — 5,5 мес. У больных раком молочной железы эти показатели составили 9 и 7 мес. соответственно.

У всех больных произведено определение рН плеврального экссудата (табл. 2).

Пациенты с рН плевральной жидкости менее 7,3 характеризовались худшим прогнозом в отношении выживаемости, чем больные с уровнем рН более 7,3.

Таблица 1
Характер ремиссий плеврального выпота после видеоторакоскопического коллагенового плевродеза

Срок наблюдения	Ремиссия	Число больных (отношение к выжившим)
1 мес.	ПР	21 из 24 (0,88)
	ЧР	2 из 24 (0,08)
	Рецидив	1 из 24 (0,04)
3 мес.	ПР	12 из 18 (0,67)
	ЧР	3 из 18 (0,17)
	Рецидив	3 из 18 (0,17)
6 мес.	ПР	7 из 11 (0,63)
	ЧР	1 из 11 (0,09)
	Рецидив	3 из 11 (0,27)
12 мес.	ПР	4 из 5 (0,80)
	ЧР	1 из 5 (0,20)
	Рецидив	—

Примечание: ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия; рецидив — необходимость разгрузочной пункции.

Уровень pH плевральной жидкости больных, которым выполнен видеоторакоскопический коллагеновый плевродез

Уровень pH	Число больных	Выживаемость			Рецидив выпота		
		3 мес.	6 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
7,1–7,3	14 (100 %)	10 (71 %)	4 (29 %)	1 (7 %)	2 (14 %)	2 (14 %)	–
7,3–7,5	10 (100 %)	8 (80 %)	7 (70 %)	4 (40 %)	1 (10 %)	1 (10 %)	–
Всего больных	24 (100 %)	18 (75 %)	11 (46 %)	5 (21 %)	3 (15 %)	3 (15 %)	–

Через 6 мес. после плевродеза из 14 пациентов с pH менее 7,3 в живых остались только 4 (29 %), в то время как из 10 с pH более 7,3 — 7 больных (70 %) ($p < 0,05$). Частота рецидивов также была выше в группе больных с pH менее 7,3, хотя эта разница не была достоверной ($p > 0,05$). Из 5 больных, проживших более 12 мес. после плевродеза, у 1 уровень pH плевральной жидкости был менее 7,3 (20 %), а у 4 — более 7,3 (80 %).

Таким образом, результатом применения видеоторакоскопического коллагенового плевродеза явилось купирование симптомов плеврального выпота у всех 24 больных, перенесших данную операцию. Минимальная длительность лечебного эффекта составила 1 мес. (1 пациент, 4 %). У 18 из 24 больных (75 %), перенесших распыление коллагена в плевральной полости под контролем видеоторакоскопии, рецидивов накопления выпота, необходимости в пункциях плевральной полости и эвакуации жидкости не было.

В табл. 3 представлена динамика индекса Карновского в отдаленные сроки после плевродеза.

Как следует из табл. 3, если перед госпитализацией среднее значение индекса Карновского составляло $67,5 \pm 2,6$ %, то через 3 мес. (у выживших больных) — $74,5 \pm 3,8$ %, через 6 мес. — $67,5 \pm 4,3$ %, через 12 мес. — $66,7 \pm 6,3$ %.

Обсуждение

Лекарственный плевродез, по данным литературы, является эффективным методом паллиативного лечения злокачественного плеврального выпота. Используемые с этой целью порошкообразный тетрациклин (доксциклин, миноциклин) и тальк обладают примерно одинаковым склерозирующим эффектом, достигающим, по некоторым данным, 80–90 % [1, 4]. Эти препараты могут быть распылены в плевральной полости при торакоскопии, производимой под местной анестезией или под наркозом. Вместе с тем при применении талька описаны осложнения в виде острой дыхательной недостаточности, аритмии, гипотензии, острого респираторного дистресс-синдрома, инфаркта миокарда, в т. ч. приводящие к смерти [5, 10]. Среди других побочных эффектов применения ука-

занных препаратов отмечаются значительные температурные реакции, выраженный болевой синдром, при котором необходимо неоднократное введение наркотических анальгетиков [6]. Иногда после применения упомянутых препаратов возникают разграничения в плевральной полости, что затрудняет эвакуацию жидкости путем пункции.

Экспериментальным исследованием и многолетним опытом применения порошкообразного коллагена с целью создания плевродеза у больных рецидивирующим спонтанным пневмотораксом доказаны эффективность и безопасность данного метода [7]. Однако, если при пневмотораксе сама плевро в большинстве случаев патологически не изменена, то при карциноматозных выпотах имеют место лимфангиит, отечность плевральных листков, множественные метастатические высыпания на них. В этих условиях эффективность применения коллагена не изучалась.

В настоящем исследовании показана достаточно высокая эффективность видеоторакоскопического коллагенового плевродеза при карциноматозе плевры. Представляется целесообразным совмещение во времени диагностической видеоторакоскопии, характеризующейся, по представленным данным, 100%-ной точностью, с лечебным распылением коллагена. Клинико-рентгенологическая ремиссия плеврального выпота достигнута у всех больных. Рецидив выпота в течение 1-го мес. после операции отмечен лишь в 1 наблюдении из 24 (4 %). Серьезных осложнений в послеопе-

Таблица 3

Динамика индекса Карновского после коллагенового плевродеза

Срок	Число выживших больных	Индекс Карновского ($M \pm m$)
До плевродеза	24	$67,5 \pm 2,6$
Через 3 мес.	18	$74,5 \pm 3,8$
Через 6 мес.	11	$67,5 \pm 4,3$
Через 12 мес.	5	$66,7 \pm 6,3$

рационный период не наблюдалось. Качество жизни больных в первые месяцы после проведения склерозирующей терапии улучшалось, что расширяло возможности проведения системной химиотерапии.

По мнению многих исследователей, противопоказанием к склерозирующей терапии является ателектаз легочной ткани [1, 11]. В нашей серии больных с карциноматозом плевры не отмечено осложнений, связанных с невозможностью расправления легочной ткани после интраплеврального введения коллагена, хотя частичный ателектаз легкого имел место у всех пациентов. В то же время при длительном течении карциноматозного выпота возможно формирование ригидного легкого, развитие после интраплеврального введения склерозантов эмпиемы с последующей ее хронизацией [3]. Именно ригидное легкое и неспособность легкого к заполнению всей плевральной полости, а не ателектаз легочной ткани может считать-ся противопоказанием к склерозирующей терапии.

По представленным данным, эффект плевродеза можно предвидеть путем анализа уровня pH экссудата. Если значение его выше 7,3, пациент является хорошим кандидатом для плевродеза. При этом предполагаемая продолжительность жизни больше, чем у больных с уровнем pH < 7,3. Кислая среда экссудата свидетельствует об агрессивности злокачественного процесса и о короткой продолжительности жизни больных [12]. Подавляющее большинство больных с pH менее 7,3 погибли в течение ближайших месяцев после коллагенового плевродеза.

В заключение можно отметить, что использование видеоторакоскопического коллагенового плевродеза при опухолевом плевральном выпоте является простым, безопасным и достаточно эффективным мето-

дом паллиативного лечения, позволяющим добиться купирования симптомов выпота и, в большинстве наблюдений, предупредить рецидивы накопления жидкости в плевральной полости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sahn S.A. Malignancy metastatic to the pleura. Clin. Chest Med. 1998; 19: 351-361.
2. Чучалин А.Г. Плевра: патофизиологические и клинические аспекты. Пульмонология 1999; 1: 6-10.
3. Акопов А.Л., Кондратьев В.Б. Лечение метастатических опухолевых экссудативных плевритов внутриполостным введением блеомицина. Вopr. онкол. 1999; 4: 411-415.
4. Aelony Y., King R., Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage for chronic recurrent pleural effusion. Ann. Intern. Med. 1991; 115: 778-782.
5. Danby C.A., Adebajo S.A., Moritz D.M. Video-assisted talc pleurodesis for malignant pleural effusions utilizing local anesthesia and I.V. sedation. Chest 1998; 113: 739-742.
6. Vargas F.S., Teixeira L.R. Pleural malignancies. Curr. Opin. Pulm. Med. 1996; 2: 335-340.
7. Варламов В.В. Эмфизема легких (патогенез, диагностика и хирургическое лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л.; 1991. 32.
8. Хилькин А.М., Шехтер А.Б., Истратов Л.П., Лемнев В.Л. Коллаген и его применение в медицине. М.: Медицина; 1976.
9. Karnofsky D.A., Burchenal V.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod C.M., eds. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press; 1949. 191-205.
10. Webb W.R., Ozmen V., Moulder P.V. et al. Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1992; 103: 881-886.
11. Jancovici R., Lang-Lazdunski L., Pons F., Cadot L. Complications of video-assisted thoracic surgery: a five-year experience. Ann. Thorac. Surg. 1996; 61: 533-537.
12. Sahn S.A., Good T. Pleural fluid pH in malignant effusions: Diagnostic, prognostic and therapeutic implications. Ann. Intern. Med. 1988; 108: 345-350.

Поступила 27.02.01

М.В.Самсонова¹, Г.Сагиндикова², А.Л.Черняев¹, Е.А.Коган²

**РАК ЛЕГКОГО, РАЗВИВШИЙСЯ У ЛИЦ, РАБОТАВШИХ
НА РАДИАЦИОННЫХ ПРОИЗВОДСТВАХ И ПРОЖИВАВШИХ
НА ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ РОССИИ: ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ
И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

¹ НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ, Москва;

² ММА им. И.М.Сеченова, Москва

LUNG CANCER IN RADIATION INDUSTRY WORKERS AND RESIDENTS
OF RADIONUCLIDE-POLLUTED TERRITORIES OF RUSSIA: HISTOLOGICAL
AND MOLECULAR GENETIC FEATURES

M.V.Samsonova, G.Sagindikova, A.L.Chernyaev, E.A.Kogan

Summary

The aim of the study was to examine morphologic and molecular genetic features of lung cancer in patients engaged in radiation industry or living at radionuclide-polluted territories of Russia.

We performed morphologic and immunohistochemical investigations of lung cancer samples from patients engaged in radiation industry (16 cases) and patients living in radionuclide-polluted areas of Tula (8 cases) and Semipalatinsk (17 cases) regions. The immunohistochemical analysis of lung cancer biomolecular markers (p53, bcl-2, c-myc, and ki67) and the transmission electronic microscopy with energy-dispersed analysis of dust chemical elements were performed.

We showed that lung cancer in patients exposed to low-dose radiation has some peculiarities. Fibrosis was a frequent background for peripheral lung cancer occurrence. Perivascular or peribronchial fibrosis with dust deposition was usual in these cases. Cesium presented in the dust deposits in patients from Tula region. Increased small cell lung cancer rate with low proliferative activity was typical in patients worked at the radiation industry.

Резюме

Цель исследования состояла в изучении морфологических и молекулярно-генетических особенностей опухолевых клеток рака легкого (РЛ) у лиц, работавших на радиационных производствах и проживавших на радиационно-загрязненных территориях России.

Было проведено комплексное морфологическое и иммуногистохимическое изучение РЛ, развившегося у работников заводов по производству радиоактивного топлива (г. Железнодорожный — 8 наблюдений, г. Екатеринбург — 8), а также у лиц, проживавших на загрязненных территориях Тульской (8 наблюдений) и Семипалатинской (17 наблюдений) областей. Иммуногистохимически выявляли биомолекулярные маркеры РЛ — p53, c-myc, bcl-2, Ki67, проводили электронно-микроскопическое исследование ткани опухоли с помощью трансмиссионного электронного микроскопа JEM-100CX с энерго-дисперсионной приставкой для определения микроанализа состава химических элементов.

В исследовании было показано, что рак, развившийся у лиц, подвергшихся воздействию малых доз радиации, обладает некоторыми особенностями. У этих лиц рак чаще всего развивался на фоне периваскулярного и перибронхиального фиброза с отложением многокомпонентной пыли, периферическая аденокарцинома чаще развивается на фоне рубцовых изменений. У жителей Тульской обл., загрязненной после аварии на Чернобыльской АЭС, зарегистрировано наличие в пыли Cs. Выявлено повышение частоты встречаемости мелкоклеточного РЛ у работников горно-химических производств и у жителей загрязненных территорий. Выявлены молекулярно-генетические особенности рака, в частности низкая пролиферативная активность мелкоклеточного рака в группе работников вредного производства.

Рак легкого (РЛ) занимает 1-е место в структуре злокачественных новообразований. Многочисленные исследования показали, что в развитии РЛ большую роль играют различные профессиональные факторы,

уровень загрязненности внешней среды, а также курение. Исследованию ионизирующей радиации как фактора канцерогенеза посвящено значительное число работ, описывающих в основном РЛ, развивший-

ся у работников урановых рудников, а также у жителей Хиросимы и Нагасаки [1–4]. В отечественной литературе рассматриваются также особенности РЛ у работников атомной промышленности, связанных с воздействием производственного урана и плутония. В то же время, в литературе имеются лишь единичные работы, посвященные сравнительному исследованию особенностей РЛ, развившегося у работников радиационных производств и жителей территорий, загрязненных в результате техногенных выбросов радиации [5, 6].

Цель исследования состояла в изучении морфологических и молекулярно-генетических особенностей опухолевых клеток РЛ у лиц, работавших на радиационных производствах и проживавших на радиационно-загрязненных территориях России.

Материалы и методы

Было проведено комплексное морфологическое и иммуногистохимическое изучение операционного и аутопсийного материала РЛ, развившегося у работников заводов по производству радиоактивного топлива (г. Железнодорожск — 8 наблюдений, г. Екатеринбург — 8) — 1-я группа, а также у лиц, проживавших на загрязненных территориях Тульской (8 наблюдений) и Семипалатинской (17 наблюдений) областей — 2-я группа. Длительность контакта с радиоактивными продуктами рабочих плутониевого производства превышала 15 лет, а жителей загрязненных территорий — более 10 лет. Возраст больных колебался от 34 до 70 лет и составил в среднем: в 1-й группе — $59,4 \pm 7,9$, во 2-й — $57,9 \pm 9,8$ лет. Преобладали мужчины (38 наблюдений) над женщинами (3). Из 41 пациента 5 были некурящими, среди остальных индекс курения составил в среднем $18,5 \pm 4,6$ пачко-лет. Использовали операционный (8 наблюдений) и аутопсийный (33 наблюдения) материал.

Проводили морфологическое исследование парафиновых срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, альциановым синим и с помощью ШИК-реакции. На парафиновых срезах иммуногистохимическим методом с использованием микроволновой печи [7] выявляли биомолекулярные маркеры РЛ — продукт экспрессии мутантного гена p53, c-myc, bcl-2 ("DAKO", Denmark), а также хромогранин ("Dianova", Germany). Проллиферативную активность опухолевых клеток выявляли по маркеру Ki67 ("DAKO", Denmark). Проводили иммуногистохимическое окрашивание на хромогранин, синаптофизин ("DAKO", Denmark), цитокератины (CytokeratinCoctail, "Skytec", USA). Результаты реакций оценивали полуколичественно в баллах по общепринятой методике с учетом количества окрашенных клеток (n): $n < 20\%$ — 1–2 балла, $20\% < n < 50\%$ — 3–4 балла, $n > 50\%$ — 5–6 баллов [6]. При определении Ki67 и p53 подсчитывали долю клеток с положительной реакцией в ядрах на 300 опухолевых клеток. Проводили электронно-микроскопическое исследование

ткани опухоли с помощью трансмиссионного электронного микроскопа JEM-100CX с энерго-дисперсионной приставкой для определения микроанализа состава химических элементов. Статистический анализ осуществляли с помощью стандартного пакета программ Statgraphics.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании больных РЛ было выявлено, что чаще встречался центральный рак — в 1-й группе — в 62,5 % наблюдений, во 2-й — в 52,4 %. Микроскопически были обнаружены 3 основные гистогенетические типа рака — с нейроэндокринной дифференцировкой, подтвержденной при окраске на хромогранин и в 2 опухолях — на синаптофизин, опухоли с железистой дифференцировкой, в которых при окраске альциановым синим доказано наличие секрета в цитоплазме опухолевых клеток и плоскоклеточного рака. Во всех наблюдениях опухолевые клетки имели положительно окрашивание цитокератином.

Среди рака центральной локализации преобладал мелкоклеточный рак, составивший 43,7 % и 57,7 % в 1-й и 2-й группах соответственно. Плоскоклеточный РЛ был выявлен гистологически в 18,8 % и 15,4 %, причем в более чем половине наблюдений в обеих группах он имел комбинированное строение с наличием нейроэндокринных клеток, что подтверждалось положительной окраской опухоли на хромогранин. Аденокарцинома встречалась значительно реже и имела преимущественно периферическую локализацию, частота этой опухоли составила 31,2 % в 1-й группе и 15,4 % во 2-й. Периферическая аденокарцинома часто развивалась на фоне рубцовых изменений в легких (рис. 1). В 1-й группе было также зарегистрировано 1 наблюдение аденосквамозного, а во 2-й — 1 наблюдение гигантоклеточного рака. Таким образом, наиболее часто в 2 исследуемых группах встречался рак с нейроэндокринной дифференциров-

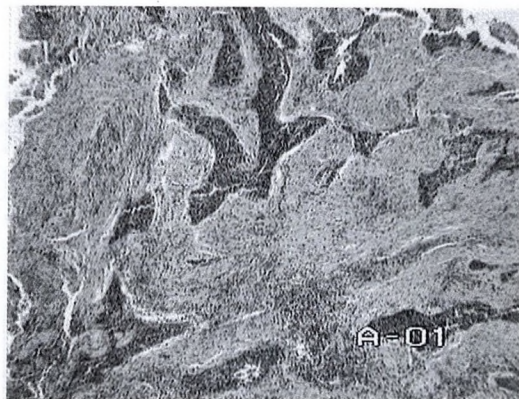


Рис. 1. Периферическая аденокарцинома легких на фоне рубцовых изменений

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$.

кой. Это согласуется с опубликованными ранее данными, свидетельствующими о том, что при действии малых доз радиации повышается частота развития нейроэндокринных опухолей [8].

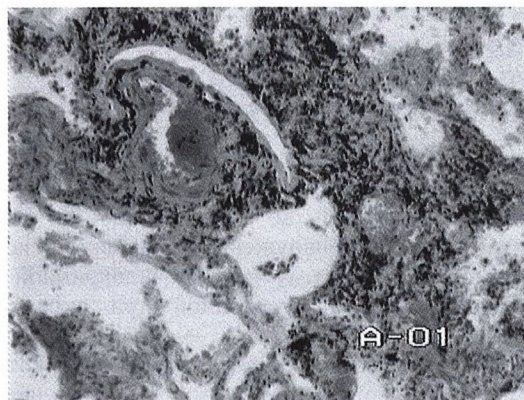


Рис. 2. Легочная ткань по периферии опухоли. Массивные периваскулярные пылевые отложения

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

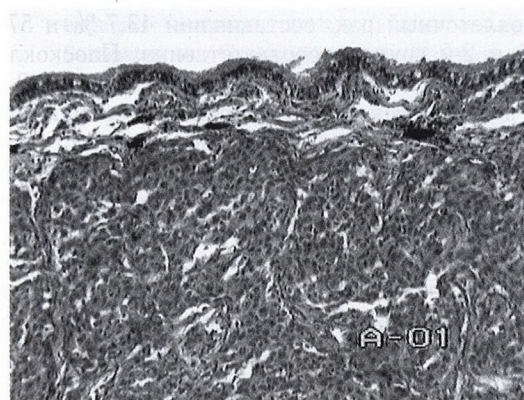


Рис. 3. Аденокарцинома: разрастания опухолевой ткани в стенке бронха. Отложение пыли непосредственно под базальной мембраной

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

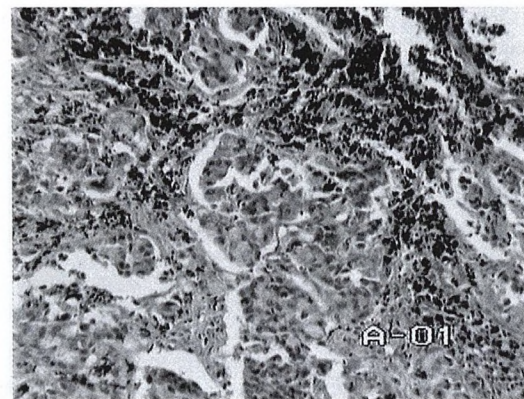


Рис. 4. Аденокарцинома легких. Отложение пылевых частиц в строме опухолевой ткани

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

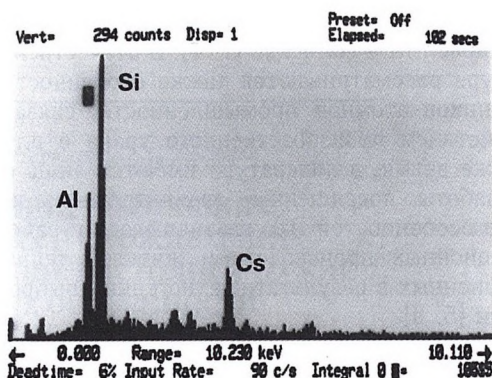


Рис. 5. Элементный состав пылевых периваскулярных отложений по периферии опухоли. Хорошо видны пики алюминия, кремния и цезия.

Трансмиссионная электронная микроскопия с энерго-дисперсным микроанализом.

В большинстве опухолей 1-й и 2-й групп РЛ развился на фоне выраженного периваскулярного и перибронхиального фиброза. В этих зонах фиброза обнаружено отложение темного пигмента — пылевых частиц. Иногда массивные пылевые отложения обнаруживали и среди опухолевой ткани (рис. 2–4). При проведении электронно-микроскопического исследования описанных зон в участках отложения пыли во всех наблюдениях были обнаружены Al и Si. Используемый метод позволяет определять химические элементы, молекулярный вес которых выше, чем вес углерода. Описанные пылевые частицы, по-видимому, содержат также и углерод. Таким образом, пылевые отложения представляют собой многокомпонентную пыль, содержащую алюмосиликаты. В 7 из 8 исследуемых опухолей, развившихся у жителей Тульской обл., в пылевых отложениях был, кроме того, зарегистрирован пик Cs (рис. 5). Известно, что на территории Тульской обл. загрязнение почв Cs в некоторых районах превышает 15мКю. Исследуемые нами опухоли развились у лиц, проживающих в этих районах. Таким образом, обнаружение цезия в пылевых отложениях в ткани легких подтверждает факт ингаляционного поражения и является маркером загрязнения, связанного с Чернобыльской катастрофой.

Иммуногистохимические исследования молекулярно-генетического профиля опухолей легкого выявили следующие особенности. В опухолях обеих групп определялась высокая экспрессия c-myc, отсутствие или низкая экспрессия bcl-2, достаточно высокая экспрессия мутантного p53 (табл. 1). Пролиферативная активность рака в целом была ниже в 1-й группе.

При исследовании молекулярно-генетических маркеров опухолей различных гистологических типов было обнаружено, что наиболее низкая пролиферативная активность, а также экспрессия мутантного белка p53 отличала аденокарциномы в обеих группах (табл. 2).

Интересным оказался тот факт, что в 1-й группе мелкоклеточный рак обладал низкой пролиферативной активностью, однако высоким уровнем экспрессии p53 (табл. 2). Последнее соответствует данным

Таблица 1

Экспрессия молекулярно-генетических маркеров в ткани опухоли

Показатель	1-я группа	2-я группа
ki67	18,33 ± 18,95	30,73 ± 27,76
c-мус	5,33 ± 0,98	5,04 ± 1,18
p53	32,39 ± 26,04	33,54 ± 24,94
bcl-2	2,76 ± 2,09	3,0 ± 1,93

V.N.Nguyen et al. [9], согласно которым более частая экспрессия p53 обнаруживается в мелкоклеточном раке. Известно, что уровень пролиферативной активности является одним из важных прогностических факторов течения опухолевого процесса. *I.N.Soomro* [10] полагает, что уровень ki67 как показатель пролиферативной активности рака является более значимым показателем прогноза, чем гистологический тип опухоли, и может служить одним из маркеров для определения злокачественности опухоли. Высокий уровень экспрессии p53 в мелкоклеточном раке согласуется с опубликованными ранее исследованиями, [9, 11], в которых более частая экспрессия p53 была выявлена в мелкоклеточном раке. Появление мутации p53 в РЛ, по данным ряда авторов, коррелирует с прогнозом низкой выживаемости больных [12–14]. Однако данные систематического обзора, проведенного по результатам мета-анализа 79 независимых исследований [11], свидетельствуют о том, что такая корреляция доказана лишь для плоскоклеточного рака и аденокарциномы, т. е. для немелкоклеточного рака. Данные о мелкоклеточном раке противоречивы, в отдельных исследованиях обнаружены подобные зависимости, однако в этих работах проанализировано небольшое число наблюдений. С другой стороны, в работе *N.Rodriguez-Salas et al.* [15] было показано, что высокая экспрессия p53 в мелкоклеточном раке коррелирует с хорошим прогнозом химиотерапии.

Низкая экспрессия bcl-2 может свидетельствовать о более низкой выживаемости больных как мелкоклеточным, так и немелкоклеточным РЛ [16, 17].

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что рак, развившийся у лиц, подвергшихся воздействию малых доз радиации, обладает некоторыми особенностями. У этих лиц рак чаще всего развивался на фоне периваскулярного и перибронхиального фиброза с отложением многокомпонентной пыли, периферические аденокарциномы чаще развиваются на фоне рубцовых изменений также с наличием пылевых частиц в участках фиброза. У жителей Тульской обл., загрязненной после аварии на Чернобыльской АЭС, зарегистрировано наличие в пыли Cs. Выявлено повышение частоты встречаемости мелкоклеточного РЛ у работников горно-химических производств и у жителей загрязненных территорий. Выявленные молекулярно-генетические особенности рака, в частности низкая пролиферативная активность мелкоклеточного рака в группе работников вредного производства, могут свидетельствовать о более благоприятном прогнозе данных опухолей, как в плане их злокачественности, так и с точки зрения прогноза химиотерапии. Однако эти данные нуждаются в дальнейшем подтверждении, поскольку описанные опухоли, развившиеся в условиях длительного воздействия малых доз радиации, могут обладать другим потенциалом злокачественности. Для подтверждения полученных тенденций необходимо проведение расширенных исследований, вероятно, мультицентровых, с возможностью использования статистических методов мета-анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов А.Е., Куришкова Н.Н., Соловьев А.И. Радиационный рак легкого. М.: Медицина; 1990.
2. Little M.P. Comparisons of lung tumor mortality risk in Japanese A-bomb survivors and in the Colorado Plateau uranium miners: support for the ICRP lung model. *Int. J. Radiat. Biol.* 2002; 78 (3): 145-163.
3. Mulloy K.B., Jimes D.S., Mobs K., Kornfeld M. Lung cancer in a nonsmoking underground uranium miner. *Environ. Hlth Perspect.* 2001; 109 (3): 305-309.

Таблица 2

Экспрессия молекулярно-генетических маркеров в ткани опухоли в зависимости от гистологического типа

Показатель	Гистотип					
	1-я группа			2-я группа		
	МР	ПР	АК	МР	ПР	АК
ki67 (%)	5,82	27,5	12,1	36,3	37,67	5,15
c-мус (баллы)	4,5	4,8	3,9	4,0	5,0	5,4
p53 (%)	68,9	23,0	23,70	33,3	39,9	11,2
bcl-2 (баллы)	2,3	3,5	2,5	4,2	1,77	2,7

4. Rogel A., Lanner D., Tirmarche M., Quesne B. Lung cancer risk in the French cohort of uranium miners. *J. Radiol. Prot.* 2002; 22 (3A): A101-A106.
5. Коган Е.А., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. и др. Морфологические и молекулярно-генетические особенности рака легкого, развившегося у лиц, работавших на радиационных производствах и проживавших на загрязненных после аварии на Чернобыльской АЭС территориях России. *Арх. пат.* 1999; 1: 22-26.
6. Коган Е.А., Сагиндикова Г.С., Секамова С.М. и др. Рак легкого, развившийся у лиц, длительное время проживавших на радиоактивно-загрязненных территориях Семипалатинской области Казахстана. *Пульмонология* 2001; 4: 23-28.
7. Boon M.E., Kok L.P. Microwave cookbook of pathology. The art of microscopic visualization. Leiden; 1987.
8. Kreuzer M., Muller K.M., Brachner A. et al. Histopathologic findings of lung carcinoma in German uranium miners. *Cancer* 2000; 89 (12): 2613-2681.
9. Nguyen V., Mirejovsky P., Mirejovsky T. et al. Expression of cycling D1, Ki-67 and PCNA in non-small cell lung cancer: prognostic significance and comparison with p53 and bcl-2. *Acta Histochem.* 2000; 102 (3): 323-328.
10. Soomro I.N., Holmes J., Whimster W.F. Predicting prognosis in lung cancer: use of ploitation marker, Ki67 monoclonal antibody. *J. Pak. Med. Assoc.* 1998; 48 (3): 66-69.
11. Steels E., Paesmans M., Berghmans T. et al. Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 705-719.
12. Hayakawa K., Mitsuhashi N., Hasegawa M. et al. The prognostic significance of immunohistochemically detected p53 protein expression in non-small cell lung cancer treated with radiation therapy. *Anticancer Res.* 1998; 18: 3685-3688.
13. Lohmann D., Putz B., Reich U. et al. Mutation spectrum of the p53 gene in human small-cell lung cancer and relationship to clinicopathological data. *Am. J. Pathol.* 1993; 142: 907-915.
14. Vega F.J., Iniesta P., Caldes T. et al. P53 exon 5 mutations as a prognostic indicator of shortened survival in non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 1997; 76: 44-51.
15. Rodriguez-Salas N., Palacios J., Moreno G. et al. Correlation of p53 oncoprotein expression with chemotherapy response in small cell lung carcinomas. *Lung Cancer* 2001; 34: 67-74.
16. Kaizer U., Schilli M., Haag U. et al. Expression of bcl-2-protein in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1996; 15: 31-40.
17. Pezzella F., Turley H., Kuzu I. et al. bcl-2 protein in non-small-cell lung carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 690-694.

Поступила 18.03.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.155.392.2-036.12-06+616.24-073.75

Ю.С.Ландышев, А.В.Леншин, В.В.Войцеховский

РЕНТГЕНОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск

RADIOLOGICAL AND FUNCTIONAL DIAGNOSIS OF PULMONARY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Yu. S. Landyshev, A. V. Lenshin, V. V. Voitsekhovskiy

Summary

Results of complex radiological examination of 102 patients with chronic lymphocytic leukemia are presented. Traditional (X-ray examination, electrorentgenotomography, computed tomography) and original (zone roentgenodensitometry using computed densitometer "Densigraph-2" of own construction, zone inspiratory and expiratory CT densitometry and planimetry, quantitative evaluation of emphysematous lung tissue using CT) methods were applied in all the patients. Results of radiological and functional evaluation of regional lung ventilation in the patients are analyzed. Diagnostic algorithms are shown allowing not only effective detection the thoracic complications in chronic lymphocytic leukemia patients but also determination their risk factors.

Резюме

В работе представлены результаты комплексного лучевого обследования 102 больных хроническим лимфолейкозом (ХЛ). Всем больным были выполнены как традиционные методы лучевой диагностики (рентгенография, электрорентгенотомография, компьютерная томография), так и оригинальные (зональная рентгеноденситометрия с помощью компьютеризированного денситометра "Денсиграф-2", собственной конструкции; зональная инспираторно-экспираторная КТ-денситометрия и планиметрия; количественное определение эмфизематозно трансформированной легочной ткани при компьютерной томографии). Проанализированы результаты рентгенофункционального исследования регионарной вентиляции легких у больных ХЛ. Представлены диагностические алгоритмы, позволяющие не только эффективно диагностировать торакальные осложнения у больных лимфолейкозом, но и определять факторы риска развития этих осложнений.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является одной из самых распространенных форм гемобластозов. По мнению ряда специалистов [1–3], доля ХЛЛ в общей структуре этой патологии составляет 30–40 %.

В настоящее время современная цитостатическая терапия позволяет в значительной степени контролировать опухолевый рост при ХЛЛ. В то же время успех в лечении больных этим заболеванием часто определяется эффективностью профилактики инфекционных осложнений, адекватностью и своевременностью терапии. Инфекционные осложнения встречаются на протяжении болезни у 75–80 % больных хроническим лимфолейкозом, в 70–75 % случаев они являются непосредственной причиной смерти [2–5].

Наиболее часто возникают воспалительные неспецифические легочно-плевральные заболевания (от 50 до 80 % всех инфекционных осложнений ХЛЛ): пневмонии, трахеиты, бронхиолиты, бронхиты, плевриты [4–6]. Пневмонии при хроническом лимфолейкозе заслуживают особого внимания, т. к. они являются доминирующим осложнением (до 75 %), играющим основную роль в исходах заболевания [4].

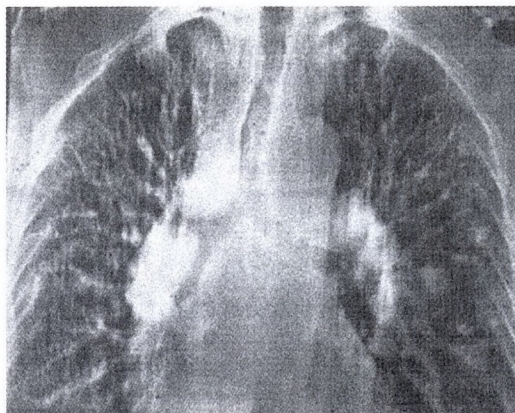
Частоте возникновения и затяжному течению инфекционных заболеваний дыхательных путей способствует имеющееся у большинства больных увеличение паратрахеальных и бронхопульмональных лимфатических узлов, ухудшающих дренажную функцию бронхов, процессы вентиляции и кровообращения в легких. Быстрый рост лимфоузлов и приобретение ими каменистой плотности, сдавление и инфильтрация соседних органов и тканей с отеком и болевым синдромом характерны для злокачественной "саркомной" трансформации ХЛЛ — т. н. синдром Рихтера [5, 7]. На этой стадии заболевания наиболее вероятно компрессия увеличенными лимфоузлами бронхов и легочной ткани, сопровождающаяся нарушением вентиляции легких и дренажной функции бронхов (рис. 1).

Бронхолегочные осложнения при ХЛЛ возникают также вследствие специфической лимфоидной инфильтрации легочной ткани, септальных перегородок и клетчатки средостения.

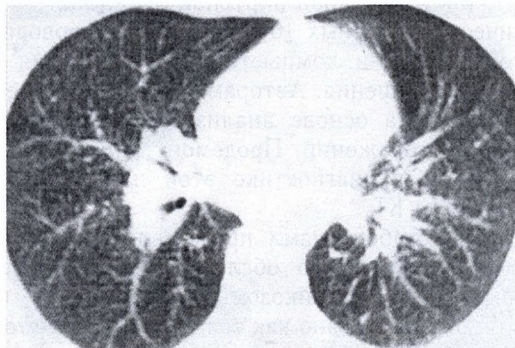
На фоне выраженного иммунодефицита у больных ХЛЛ, особенно под воздействием активной цитостатической и гормональной терапии, нередко развивается туберкулез легких. В последнее десятилетие появились публикации о повреждающем действии на легочную ткань цитостатических препаратов, в т. ч. и циклофосамида (циклофосфана) и лучевой терапии, с развитием лекарственного или лучевого пневмонита. Частота лучевого пневмонита при облучении грудной клетки составляет 5–15 % [8].

У больных гемобластомами возникают порой непреодолимые трудности в дифференциальной диагностике неспецифических пневмоний и лимфоидных инфильтративных изменений в легочной ткани [9]. Следует учитывать, что при ХЛЛ, в связи с недостатком гранулоцитов в тканях, пневмония не всегда формирует плотный воспалительный фокус, дающий четкую физикальную и рентгенологическую картину

А



Б



В

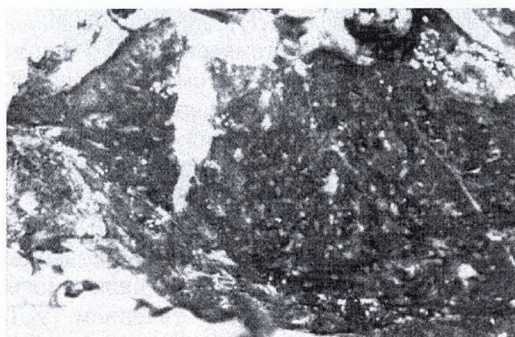


Рис. 1. Синдром Рихтера

А — электрорентгенограмма органов грудной клетки (срединный срез); Б — КТ-сканирование нижних зон легких; В — аутопсийный макропрепарат правого легкого.

Увеличенные, каменистой плотности, бронхопульмональные лимфоузлы. Циркулярное сужение промежуточного бронха справа. Веерный (от корня) тип лейкоэмического лимфангоита. Мелкоочаговая и фокусная диссеминация за счет актинозно-дольковой лейкоэмической и бактериальной пневмонической инфильтрации. Данные аутопсии (на макропрепарате видны линейные и очаговые структуры) полностью совпадают с результатами ЭРГ и КТ.

даже на 2–4-й дни после начала пневмонии [4, 6]. По данным М.А.Волковой (1979), только у 6 % больных с осложненным, особенно в начальный период, течением ХЛЛ, на рентгенограммах легких обнаруживаются воспалительные очаги. Точной диагностике способствует томографическое исследование.

Вполне очевидно, что при ХЛЛ, как ни при одном из гемобластозов, актуальна проблема разработки и совершенствования методов ранней диагностики воспалительных и лейкоэмических поражений бронхоле-

точной системы, способствующей максимально эффективной терапии возникших осложнений.

Группой исследователей под руководством *S. Ahmed*, на основе ретроспективного математического анализа легочных осложнений у 110 больных ХЛЛ были разработаны прогностические тесты, используя которые можно предсказывать вероятность развития этих осложнений [1]. Высокая степень риска была признана у 68 % пациентов. Наибольший риск (75 %) был по развитию пневмонии, риск развития легочного лейкостаза — у 9 %, злокачественного плеврального выпота — у 7 %, синдрома Рихтера — у 4 %, стеноза верхних дыхательных путей — у 2 %.

Oikonomou et al. изучили рентгенологические проявления гриппозной вирусной пневмонии у гематологических больных [6]. Пациентам проводились рентгенограммы и компьютерная томография (КТ) высокого разрешения. Авторами разработана рентгеноносемиотика на основе анализа рентгенографических и КТ-изображений. Продемонстрированы новые возможности в диагностике этой патологии с использованием КТ.

В данной работе нами представлены результаты комплексного лучевого обследования 102 больных хроническим лимфолейкозом. Состояние всех пациентов было исследовано как традиционными методами лучевой диагностики (рентгенография, электрорентгеномография (ЭРТГ, КТ), так и оригинальными (зональная рентгеноденситометрия (РДМ) с помощью компьютеризированного денситометра "Денсиграф-2" собственной конструкции; зональная инспираторно-экспираторная КТ-денситометрия и планиметрия; количественное определение эмфизематозно трансформированной легочной ткани при КТ).

Были выделены 3 группы больных ХЛЛ. 1-я группа (20 человек) — больные с доброкачественным вариантом ХЛЛ. Во 2-ю группу были включены 52 пациента с прогрессирующим течением ХЛЛ и эффективным курсовым лечением одним цитостатическим препаратом (хлорбутином или циклофосфаном). 3-я группа состояла из 30 человек с быстро прогрессирующим течением ХЛЛ и резистентностью к цитостатическим препаратам. Контрольную группу составили 32 пациента.

Вполне очевидно, что традиционные методы так называемой морфологической рентгенологии легких не могут в полной мере удовлетворять современную клинику. Многие патологические процессы не находят какого-либо существенного, а тем более патогномоничного отражения на рентгенограммах, т. к. имеют преимущественно функциональный, а не структурный характер патологических проявлений. Классические методы исследования ВФЛ (спирография и др.) далеко не всегда регистрируют все нюансы функциональных, особенно селективных, изменений, вследствие интегральной оценки показателей параметров дыхания. Мы считаем целесообразным связывать в единый диагностический комплекс рентгеноморфологические и рентгенофункциональные ме-

тодики для диагностики бронхолегочных заболеваний. Почему предлагаются именно рентгенофункциональные методы, а, скажем, не спирография, одним из достоинств которой является лучевая безопасность? Во-первых, интегрируются профессионально родственные методы и, следовательно, создаются условия для взаимосвязанной (одним специалистом) интерпретации как структурных, так и функциональных проявлений заболевания. Во-вторых, достоинством функциональной рентгенологии является возможность селективной, "прицельной" оценки наступивших функциональных сдвигов, что, несомненно, создает предпосылки для более точной и ранней диагностики, т. к. спирография не улавливает многих локальных дисфункций, которые эффективно перекрываются нормально функционирующими участками легких, обладающими хорошими компенсаторными возможностями.

Разработкой, усовершенствованием и внедрением в клиническую практику методов рентгенофункционального исследования легких мы занимаемся более 15 лет. За этот период удалось сконструировать несколько поколений приборов для позиционной и зональной рентгеноденситометрии, внедрить в практику достаточно большое число методов денситометрии [10, 11].

В Амурской государственной медицинской академии, в диагностическом центре областной клинической больницы, совместно с инженерным товариществом "Элин" (г. Владивосток) разработан и апробирован компьютеризированный 6-канальный рентгеноденситометр "Денсиграф-2" (патент на изобретение № 2068233 от 27.10.96). Прибор, благодаря удобству эксплуатации, скорости получения информации и низкой дозе облучения, может быть эффективно использован для анализа регионарного вентиляционного статуса.

В состав рентгеноденситометра "Денсиграф-2" входят аппаратные и программные средства. Аппаратные средства включают в себя управляющую персональную ЭВМ, плату контроллера интерфейса, 6-канальный высокочувствительный статидатчик (ионизационная камера) собственной разработки. Достоинством последнего является возможность аналоговых измерений ВФЛ, высокая чувствительность, "прозрачность" для рентгеновского излучения (на рентгенограммах нет отображения деталей статидатчика), простота системы закрепления, что создает возможность работы в составе любого рентгеновского или флюорографического аппарата, не оказывая при этом мешающего влияния на их основные функции.

В программные средства входят средства калибровки аппаратуры; средства заполнения карт обследования, их хранения и поиска в базе данных; средства управления работой оператора при обследовании пациентов и регистрации результатов обследования; средства обработки результатов обследования, их хранения, поиска и сортировки в базе данных; средства настройки системы на программируемые параметры; средства статистической обработки данных.

Исследование проводится за 1 дыхательный цикл и завершается распечаткой протокола, в котором отражены цифровые результаты автоматических расчетов по 34 РДМ-параметрам, графики, характеризующие отдельную суммарную ВФ правого и левого легких, зональную отдельную ВФ, а также круговая диаграмма, с секторальными показателями удельных распределений вентиляции и степени нарушения ВФ каждой зоны (рис. 2, 3).

Эффективная экспозиционная доза (ЭЭД) при выполнении одномоментного 6-зонального исследования составляет 0,079 мЗв. Для сравнения ЭЭД при выполнении альтернативного рентгенопневмополиграфического рентгенофункционального исследования — 1,6 мЗв (меньше чем в 40 раз). Чувствительность метода — 91,06 %, специфичность — 84,48 %, точность — 97,59 %, позитивный предположительный индекс — 97,33 %, негативный предположительный индекс — 58,97 %.

С целью идентификации РДМ-параметров для диагностики функционального дыхательного статуса проведен на значительном собственном разнообразном клиническом материале ($n = 340$) регрессивный

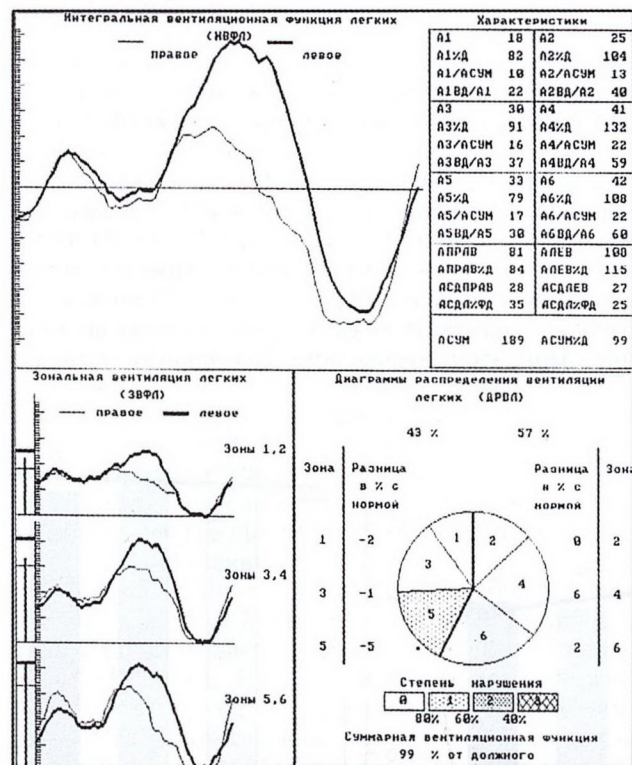


Рис. 2. Протокол РДМ-обследования больного А. 57 лет с синдромом Рихтера

Регистрируются локальные нарушения ВФ в правом легком (преимущественно в средней и нижней зонах). Суммарная ВФ обоих легких (Асум) составляет 99 % Д; правого легкого — 84 % Д; левого — 115 % Д. Удельный объем вентиляции правого легкого — 43 %, левого — 57 %. Наиболее выраженные изменения в нижней зоне правого легкого. При спирографии изменения вентиляционной функции легких не зарегистрированы. На рентгенограммах инфильтративные изменения в легочной ткани не выявлены.

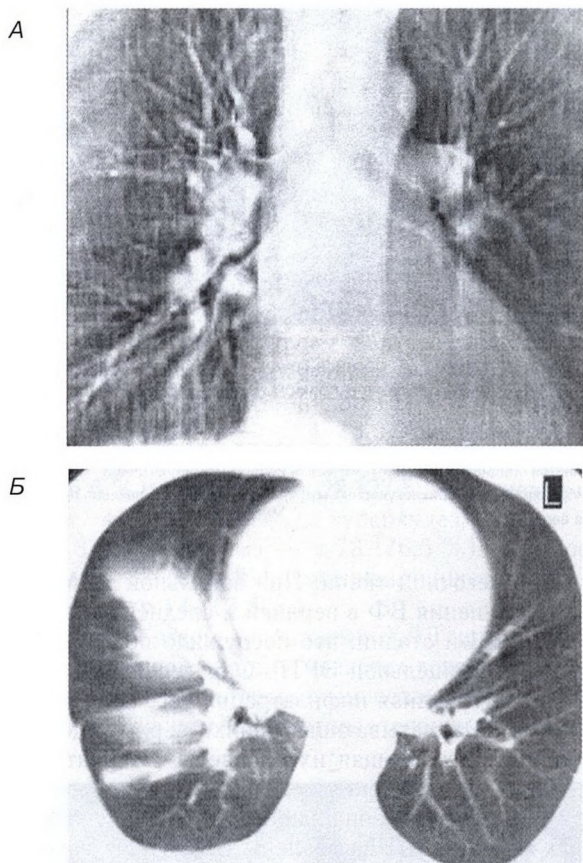


Рис. 3. Тот же больной А. 57 лет с синдромом Рихтера:

А — ЭРТГ органов грудной полости (трахеальный срез). Определяется прорастание увеличенных, плотной консистенции лимфоузлов в просвет промежуточного бронха справа; Б — компьютерная томография (аксиальный срез базальных отделов легких). Также определяется сливная многофокусная инфильтрация наддиафрагмальной области правого легкого

анализ (пошаговая регрессия) показателей рентгеноденситометрии и спирографии. Выявлены тесная положительная корреляция между ними ($R = 0,82$) и высокая (99,97 %) значимость регрессии (критерий Фишера значимости регрессии = 24,81).

Для объективизации выбора наиболее чувствительных диагностических методов, разграничивавших 2 выборки (здоровые и больные) по совокупности параметров (суммарная РДМ-амплитуда, ЖЕЛ, ОФВ₁, МОС_{75, 50, 25}), применен пошаговый дискриминантный анализ, с помощью которого определен приоритет рентгеноденситометрии с вероятностью ошибочной классификации 11,873 %. Следует отметить, что диагностическая значимость рентгеноденситометрии еще более возрастает с учетом многозональных (селективных) измерений.

В качестве примера приводим одно из наблюдений (рис. 4). Больной В., 52 лет. На рентгенограмме органов грудной полости в прямой проекции (рис. 4А) определяется двухсторонняя, умеренно выраженная корневая лимфоаденопатия без инфильтративных из-

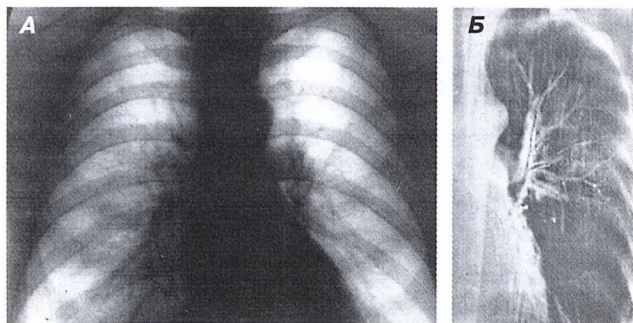


Рис. 4. Рентгенограмма (А) органов грудной полости в прямой проекции и ЭРТГ (Б) левого легкого в прямой проекции больного В. 52 лет с ХЛЛ

На рентгенограмме видна двусторонняя корневая лимфоаденопатия. На ЭРТГ определяется специфическая лейкемическая инфильтрация легочной ткани (в виде перибронхиальных периваскулярных муфт), циркулярно суживающая просветы бронхов верхних долей.

менений в легочной ткани. При зональной РДМ выявлены нарушения ВФ в верхней и средней зонах левого легкого 1-й стадии, что послужило поводом для выполнения прицельной ЭРТГ. Определяется специфическая лимфоидная инфильтрация легочной ткани, муфтообразно охватывающая бронхи верхней доли и циркулярно суживающая их просветы. На рентгенограмме данные изменения не дифференцируются.

При проведении зональной РДМ в изучаемых группах больных ХЛЛ выявлены следующие закономерности. У пациентов с доброкачественным течением заболевания (1-я группа, $n = 20$) интегральный РДМ-показатель (Асум % Д) был $97,67 \pm 4,9$ % Д и достоверно не отличался от аналогичного показателя в контрольной группе — $104,38 \pm 2,14$ % Д ($P > 0,05$). Зарегистрированы достоверные, по сравнению с контрольной группой, различия лишь по отдельным зонам легких у 11 пациентов.

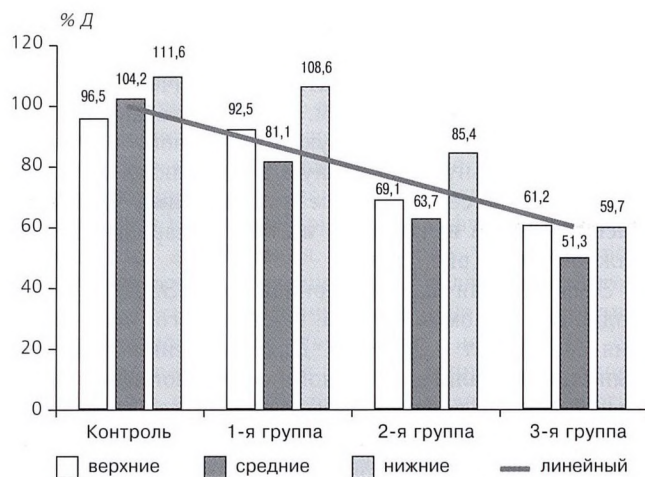


Рис. 5. Зональная рентгеноденситометрия различных групп больных ХЛЛ

Линейная линия тренда показывает динамику снижения ВФЛ в зависимости от тяжести течения заболевания. Явно просматривается тенденция нивелировки апикально-базального градиента, особенно выраженного в 3-й группе, что свидетельствует, с одной стороны, о компенсации утраченных функций верхними зонами, а с другой — о компрессионной (лимфоузлами) гиповентиляции средних и нижних зон.

У больных 2-й группы ($n = 52$) интегральный РДМ-показатель равен $72,54 \pm 5,08$ % Д (достоверные изменения по сравнению с контрольной группой $P < 0,001$). Интегральные изменения выявлены у 34 (65 %) больных, регионарные — у 50 (97 %).

Наибольшие изменения зональной вентиляции определены у больных с быстро прогрессирующим течением ХЛЛ (3-я группа, $n = 30$). Показатель Асум % Д равен $57,8 \pm 5,2$ % Д ($P < 0,001$). Отмечено значительное неравномерное снижение вентиляции по всем зонам обоих легких у 29 больных. У одного — зарегистрирована парадоксальная вентиляция. При этом необходимо подчеркнуть, что для

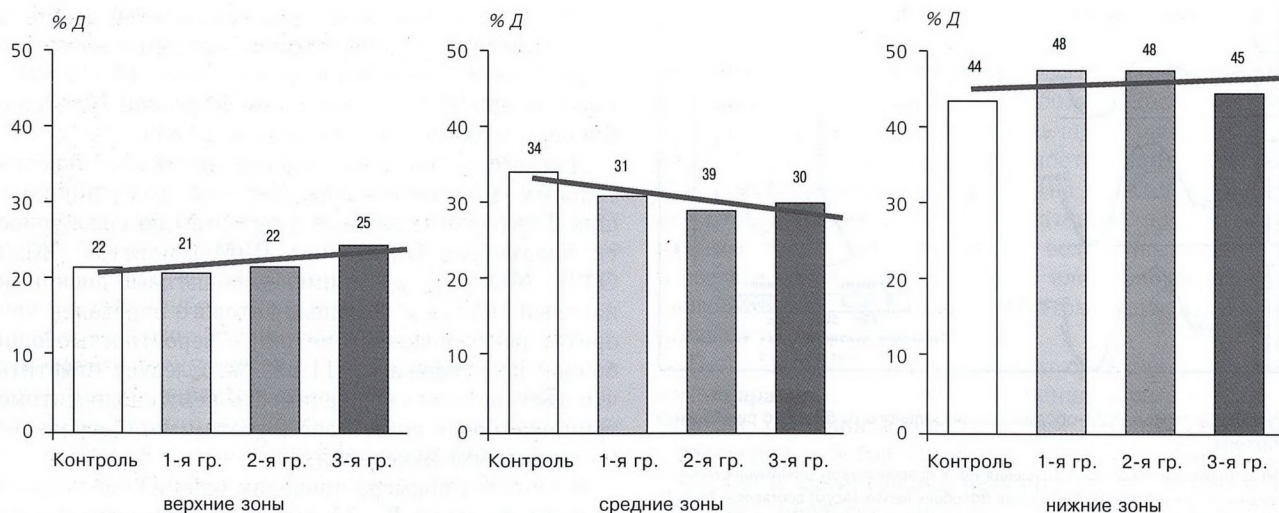


Рис. 6. Зональная РДМ — удельная вентиляция

Тенденция апикально-базального градиента (компенсаторного перераспределения вентиляции) в зависимости от тяжести течения ХЛЛ. Удельное снижение вентиляции в средних зонах, по всей видимости, за счет компрессионной гиповентиляции и легочных осложнений. Компенсаторное перераспределение вентиляции в верхние зоны.

больных ХЛЛ 1-й и 2-й групп характерно сохранение вертикального градиента вентиляции (увеличение распределения вентиляции в апикально-базальном направлении). У больных 3-й группы имеет место компенсаторное перераспределение вентиляции в верхние зоны (рис. 5, 6).

Таким образом, при зональной рентгеноденситометрии регионарные нарушения вентиляции (Асум % Д) выявлены у 63 (61,8 %) больных ХЛЛ, зональные — у 90 (88 %).

Нарушение регионарной вентиляции легких и вертикального градиента вентиляции по мере прогрессирования ХЛЛ мы связываем не только с учащением бронхолегочных, обструктивных осложнений заболевания по мере его развития, но и с синдромом опухолевой прогрессии.

Для сравнения, при проведении спирографических исследований в изучаемых группах больных ХЛЛ нарушения вентиляционной функции легких по обструктивному, рестриктивному и смешанному типам были выявлены только у 30 пациентов. Это были в основном курильщики с длительным стажем, которым был выставлен диагноз хронический обструктивный бронхит (ХОБ) раньше, чем появились первые симптомы ХЛЛ.

Большие перспективы для объективизации рентгеновских изображений и параметров, характеризующих селективный статус ВФЛ, заложены в использовании компьютерной томографии органов грудной полости.

Как известно, рентгенологические заключения о состоянии легочного рисунка и эмфиземы весьма субъективны [12–14]. Нами разработана методика количественной оценки рентгенологических данных при компьютерной томографии легких с использованием программы *Level Detect* компьютерного томографа "Hitachi" W-800, которая предусматривает выделение заданных КТ-плотностей в зоне интереса и анализ фиксированных диапазонов плотностей в процентах на единицу площади аксиального томографического среза. Наиболее оптимальными, на наш взгляд, являются срезы на уровне бифуркации трахеи, выполненные при глубоком вдохе (уровень ствола легочной артерии).

Опытным путем при обследовании 100 здоровых пациентов, 57 — с ХОБ и 54 — с бронхиальной астмой было установлено, что в диапазоне плотностей $-950 \dots -1\,000$ ед. НУ выделяется ("контрастируется") эмфизематозно трансформированная легочная ткань. Подсчет выделенных пикселей в фиксированных (доминантных) областях того или иного аксиального томографического среза позволяет получать количественные (в % на ед. площади) диагностические тесты эмфиземы легких (рис. 7). Приведенные данные в немногочисленных публикациях [12, 13], посвященных разработке методов количественного определения эмфиземы при компьютерной томографии легких, полностью согласуются с результатами наших исследований.

В изучаемых группах больных ХЛЛ получены следующие результаты количественного определения эмфиземы легких: в 1-й группе процент эмфизематозной ткани на ед. площади в среднем составил $27,24 \pm 0,24$; во 2-й группе — $34,27 \pm 0,31$ %; в 3-й группе — $42,29 \pm 0,21$ %.

При комплексном рентгено-томографическом исследовании 102 больных ХЛЛ выявлены следующие легочно-плевральные и медиастинальные изменения: корневая и медиастинальная лимфаденопатия — у 68 (66,7 %); сдавление бронхов и легочной ткани лимфоузлами при синдроме Рихтера — у 15 (14,7 %); пневмония — у 45 (44,1 %); обструктивный бронхит — у 30 (29,4 %); обструктивный бронхиолит — у 4 (3,9 %); специфическая лейкоцитарная инфильтрация легких и плевры — у 17 (16,6 %); плеврит — у 28 (27,5 %); лучевой пневмонит — у 3 (2,9 %); туберкулез легких — у 10 (9,8 %); эмфизема — у 78 (76,5 %); пневмосклероз — у 37 (36,3 %); постпневмонический пневмофиброз — у 14 (13,7 %).

Таким образом, у больных ХЛЛ инфицирование бронхолегочной системы является довольно распространенным и очень серьезным осложнением, существенно влияющим на прогноз течения заболевания.

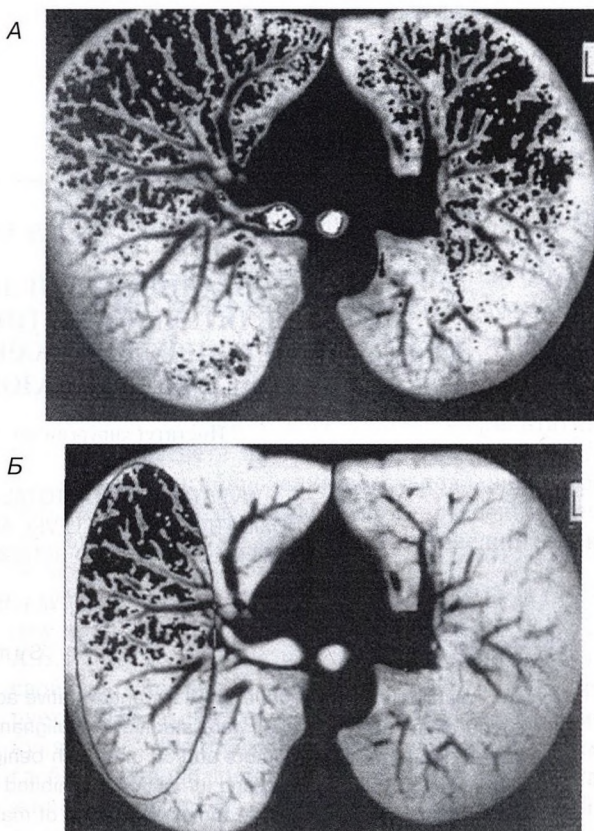


Рис. 7. Компьютерная томография, бифуркационный срез

А — определение эмфизематозно трансформированной легочной ткани по программе *Level Detect*; Б — количественное определение эмфиземы на ед. площади легочной ткани — 43 %

Типичны медиастинальная лимфоаденопатия, лимфоцитарная инфильтрация легких, бронхов и плевры. С развитием опухолевого процесса специфические лейкоэмические поражения прогрессируют, вызывая нарушения вентиляционной функции легких и дренажной функции бронхов. Применение рентгенофункциональных методов исследования позволяет существенно расширить диапазон диагностических тестов для регистрации регионарных (локальных) вентиляционных нарушений, являющихся факторами риска развития пневмоний, осложняющих течение основного заболевания. Это, в свою очередь, дает возможность более оперативно и целенаправленно проводить лечебные и реабилитационные мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bloomfield C.D., Foon K.A., Lemine E.G. Basic principles and clinical management of cancer. New York 1993. 459–468.
2. Montserrat E. Chronic lymphoproliferative disorders. Curr. Opin. Oncol. 1997; 1: 34–41.
3. Vaiman E., Odeh M., Attias D. et al. T-cell chronic lymphocytic leukaemia with pulmonary involvement and relapsing BOOP. Eur. Respir. J. 1999; 14 (2): 471–475.
4. Волкова М.А. Амбулаторное лечение и диспансеризация больных хроническими лейкозами. М: Медицина; 1979.
5. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д., Кременецкая А.М. и др. Лимфопролиферативные заболевания. В кн.: Воробьев А.И.

- (ред.). Руководство по гематологии. 3-е изд. М.: Ньюдиамед; 2003; т. 2: 40–96.
6. Oikonomou A., Muller N.L., Nantel S. Radiographic and high-resolution CT findings of influenza virus pneumonia in patients with hematologic malignancies. Am. J. Roentgenol. 2003; 181 (2): 507–518.
 7. Milkowski D.A., Worley B.D., Morris M.J. Richter's transformation presenting as an obstructing endobronchial lesion. Chest 1999; 116 (3): 832–837.
 8. Городецкий В.М. Осложнения противоопухолевой терапии. Гематол. и трансфузиол. 1998; 1: 11–15.
 9. Горелов В.Г., Городецкий В.М., Мирзоян Э.Э. и др. Острая дыхательная недостаточность при гемобластозах: типы диффузных поражений легких. Тер. арх. 1995; 7: 52–56.
 10. Ландышев Ю.С., Ленишин А.В. Руководство по пульмонологии. Благовещенск: ООО Издат. компания "РИО"; 2003.
 11. Ленишин А.В., Вознесенский С.С. Опыт использования зонального рентгеноденситометра "Денсиграф-2" для оценки регионарной вентиляции легких. В кн.: Материалы Дальневосточной науч.-практ. конф., посвящ. столетию открытия рентгеновских лучей. Владивосток; 1995. 87–90.
 12. Coxson H.O., Rogers R.M., Whittall K.P. et al. A quantification of lung surface area in emphysema using computed tomography. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 851–857.
 13. Gevenois P.A., Yernault J.C. Can computed tomography quantify pulmonary emphysema? Eur. Respir. J. 1995; 8: 843–851.
 14. Kauczor H.U., Heussel C.P., Fischer B. et al. Assessment of lung volumes using helical CT at inspiration and expiration: comparison with pulmonary function tests. Am. J. Roentgenol. 1998; 171: 1091–1096.

Поступила 13.01.04

© МАЦКЕВИЧ Г.Н., 2004

УДК 616.24-006-07:616-008.939.15-074

Г.Н.Мацкевич

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕЙ ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ, АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ В ТКАНЯХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ

Институт хирургии им. А.В.Вишневского, Москва

INVESTIGATION OF TOTAL LIPID PEROXIDATION LEVEL, ANTIOXIDATIVE ACTIVITY LEVEL AND ANTIOXIDANT ENZYME ACTIVITY IN MALIGNANT AND BENIGN LUNG NEOPLASM SAMPLES

G.N.Matskevich

Summary

Total lipid peroxidation level (TLP), antioxidative activity level (AOA) and antioxidant enzyme activity (superoxide dismutase, catalase) were studied in malignant and benign lung neoplasm samples. We examined 65 patients with malignant tumors and 30 ones with benign tumors. The antioxidant enzyme activity was reduced, the TLP level was increased and the AOA was inhibited in malignant tumors. Intensity of these disorders depended on histological type of the tumor and grade of malignancy: they were most severe in adenocarcinoma and mildest in bronchioloalveolar carcinoma.

Резюме

Исследовали общее перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиокислительную активность (АОА) и активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза) в тканях злокачественных и

доброкачественных новообразований легких. Всего были обследованы 65 больных со злокачественными новообразованиями и 30 — с доброкачественными. Обнаружили снижение активности антиоксидантных ферментов, повышение ПОЛ и подавление АОА в злокачественных опухолях, выраженность которых зависела от гистологической характеристики и малигнантиности опухоли: наибольшие изменения обнаружены в ткани аденокарциномы, а наименьшие — в ткани бронхиолоальвеолярного рака.

В развитии канцерогенеза решающую роль играет повреждение ДНК, поэтому вполне допустимо, что любой агент, способный вступать в реакцию с ДНК и химически модифицировать ее, может быть канцерогеном. Повреждение ДНК, наблюдаемое при радиационном и химическом канцерогенезе, сопровождается образованием высокореактивных форм кислорода, которые стимулируют инициацию и промотирование опухолевого процесса [1, 2].

Свободные радикалы инициируют перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран, которое приводит к их повреждению [3, 4].

В раковых клетках имеет место снижение активности антиоксидантных ферментов, которое приводит к накоплению свободных радикалов и возрастанию их деструктивного действия [4, 5]. Необходимо отметить, что многие антираковые препараты обладают антиоксидантными свойствами, а антиканцерогенный эффект антиоксидантов, в свою очередь, был многократно продемонстрирован на разных моделях химического канцерогенеза [6, 7].

В работах, посвященных изучению антиоксидантных ферментов и липидной перекисидации в опухолях легких, проводится их сравнительное исследование в тканях злокачественных новообразований и здорового легкого, но не выявлены их особенности в зависимости от гистологической характеристики и степени малигнантиности опухоли. Задачей настоящей работы и явилось изучение антиоксидантной активности, липидной перекисидации и антиоксидантных ферментов в ткани злокачественных новообразований легких, различных по своей малигнантиности. В литературе мы не обнаружили исследований, проведенных в этом аспекте.

Материал и методы

Объектом исследований служил операционный материал — ткань злокачественных и доброкачественных новообразований легких, удаленных в процессе оперативного вмешательства.

В серии исследований активности антиоксидантных ферментов были обследованы 72 пациента, подвергшихся оперативным вмешательствам, из них 52 пациента со злокачественными новообразованиями (плоскоклеточный рак — 32, аденокарцинома — 12, бронхоальвеолярный рак (БАР) — 8), 47 мужчин и 5 женщин в возрасте 42–78 лет. Были также обследованы 20 больных с доброкачественными новообразованиями (туберкулома — 10, гамартома — 10), 12 мужчин и 8 женщин в возрасте 34–59 лет. В качестве контроля был использован патологоанатомический материал от здоровых лиц, погибших в ре-

зультате несчастных случаев, полученный из морга Института скорой помощи им. Н.В.Склифосовского через 12–24 ч после смерти.

В серии исследований ПОЛ и АОА были обследованы 23 пациента со злокачественными и доброкачественными новообразованиями. Всего были исследованы 13 образцов злокачественных новообразований легких (3 образца БАР, 3 — аденокарциномы и 7 — плоскоклеточного рака) и 10 образцов доброкачественных новообразований (гамартома — 3, туберкулома — 2, хондрома — 3, невринома и загридинный зоб — по 1 образцу). По возрасту и полу больные распределялись следующим образом: со злокачественными новообразованиями — 10 мужчин и 3 женщины в возрасте 50–70 лет, с доброкачественными новообразованиями — 5 мужчин и 5 женщин в возрасте 47–72 лет.

Сразу после забора образцы ткани замораживали и хранили при -20°C . Перед исследованием готовили 10%-ный гомогенат: ткани измельчали и гомогенизировали в физиологическом растворе на холоде в гомогенизаторе Поттера–Эвельема, после чего пробы центрифугировали 15 мин при 1 500 об./мин.

В супернатанте определяли активность антиоксидантных ферментов Cu, Zn — супероксиддисмутазы (СОД, КФ 1.15.1.1) и каталазы (КАТ, КФ 1, 11.1.6), а также ПОЛ и АОА.

Активность СОД, дисмутирующей супероксиданионрадикал с образованием перекиси водорода, определяли по методу, описанному *Y. Sun et al.* [8], активность КАТ, разрушающей пероксид водорода, — *Королюк М.А. и соавт.* [9]. Активность ферментов выражали в условных единицах (СОД) и микроединицах (КАТ), пропорциональных степени снижения оптической плотности в результате ферментативной реакции в расчете на 1 мг белка. В случае СОД — это степень ингибирования восстановления нитросинего тетразолия, в случае КАТ — степень разрушения окрашенных комплексных соединений перекиси водорода с молибденом.

Общую липидную перекисидацию определяли в тканях по модифицированной нами методике *L.C. Trost, K.B. Wallace*, которые использовали прооксидантные свойства миоглобина [10]. Миоглобин Fe^{2+} стимулирует ПОЛ за счет способности связываться с молекулярным кислородом с образованием 6-оксимиоглобина, супероксидных и гидроксильных радикалов жирных кислот. В свою очередь, супероксидный радикал разрывает двойные связи полиненасыщенных жирных кислот с образованием соединений, дающих окраску с тиобарбитуровой кислотой (ТБК). В качестве мишени действия супероксида (O_2) и других радикалов использовали арахидоновую кислоту, содер-

жащую 4 двойные связи. Кроме того, окисленный гемоглобин образует связанный с гемом белок (аддукт Мв-Н), который способен катализировать оксидазные реакции даже в присутствии таких восстановителей как O_2 [11]. Дополнительное преимущество данного метода состоит в том, что на миоглобин-стимулируемое ПОЛ не оказывают влияние СОД, КАТ и другие антиоксиданты. В качестве индикатора ПОЛ мы использовали ТБК-тест и регистрировали ПОЛ по измерению содержания ТБК-позитивных веществ при длине волны 532 нм в присутствии бутилированного гидрокситолуола, который повышает чувствительность и интенсивность цветообразования гидроперекисей согласно *M.Borhan et al.* [12].

Расчет полученных данных проводили с помощью формулы, предложенной в работе *И.А.Волчегорского и соавт.* [13]. АОА определяли по методу, описанному *Г.И.Клебановым и соавт.* [14] и *R.Ramakrishna, S.Mahadevan* [15]. Оба показателя выражали в процентах.

Все проведенные исследования были продублированы и статистически обработаны по Стьюденту.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены данные по исследованию активности антиоксидантных ферментов в злокачественных и доброкачественных новообразованиях легких. Из этих данных следует, что в ткани аденокарциномы и плоскоклеточного рака, по сравнению с контролем, имеет место статистически достоверное снижение активности антиоксидантных ферментов: СОД — на 40,2 % и 41,2 %, а КАТ — на 60,6 % и 35,4 % соответственно. При этом в ткани БАР прослеживается определенная тенденция к снижению, по сравнению с контролем, активности обоих исследованных ферментов. В то же время, в доброкачественных новообразованиях наблюдается четкая тенденция к возрастанию активности КАТ (особенно в ткани гемартромы имеет место незначительное снижение активности СОД, в то время как в ткани гемартромы активность СОД практически не изменена).

Таблица 1

Активность супероксиддисмутазы и каталазы в опухолях легких ($M \pm m$)

Объект исследования	СОД ед / мг	Каталаза мкед / мг
Контроль	86,887 $\pm$ 3,372	3,673 $\pm$ 0,322
Плоскоклеточный рак	51,116 $\pm$ 3,708*	2,373 $\pm$ 0,448*
Аденокарцинома	51,989 $\pm$ 4,350*	1,449 $\pm$ 0,320*
Бронхоальвеолярный рак	74,084 $\pm$ 5,418	2,408 $\pm$ 0,602
Туберкулома	89,447 $\pm$ 11,589	5,149 $\pm$ 1,575
Гемартрома	71,613 $\pm$ 7,386	4,141 $\pm$ 1,907

Примечание: * — данные статистически достоверны, по отношению к соответствующим показателям в контроле.

Таблица 2

ПОЛ и общая АОА в ткани злокачественных и доброкачественных новообразований легких ($M \pm m$, %)

Ткань	ПОЛ	АОА
Злокачественные новообразования		
Плоскоклеточный рак	169,98 $\pm$ 38,80	-33,86 $\pm$ 19,74
Аденокарцинома	166,67 $\pm$ 22,11	-69,66 $\pm$ 20,28
БАР	18,93 $\pm$ 2,44	13,54 $\pm$ 6,86
Доброкачественные новообразования		
	29,82 $\pm$ 8,46	35,23 $\pm$ 10,00

в доброкачественных новообразованиях наблюдается четкая тенденция к возрастанию активности КАТ (особенно в ткани гемартромы имеет место незначительное снижение активности СОД, в то время как в ткани гемартромы активность СОД практически не изменена).

Результаты определения ПОЛ и АОА в ткани злокачественных и доброкачественных новообразований представлены в табл. 2.

Показано, что в большей части злокачественных новообразований уровень ПОЛ был выше, чем в доброкачественных. При этом наблюдалась зависимость ПОЛ от гистологической характеристики и степени злокачественности опухоли.

Достаточно высокий уровень ПОЛ (более чем в 5,5 раз выше, по сравнению с доброкачественными новообразованиями) был обнаружен в тканях аденокарциномы и плоскоклеточного рака, в ткани БАР он был даже ниже, чем в тканях доброкачественных новообразований.

В отдельной серии экспериментов исследовали показатели ПОЛ в ткани плоскоклеточного рака из участков паренхимы легкого, находившихся на расстоянии 3–4 см от опухоли (пограничная ткань). Обнаружено, что в ткани паренхимы легкого, пограничной с опухолью, но не содержащей атипичных клеток, уровень ПОЛ (52,10 $\pm$ 13,64 %) был существенно ниже (более чем на 70 %), чем в ткани самой опухоли (196,64 $\pm$ 35,75 %), но значительно выше (на 74,7 %), чем в тканях доброкачественных новообразований.

При исследовании АОА (см. табл. 2) было обнаружено, что в большей части злокачественных новообразований значение АОА представлено отрицательными величинами. Это обусловлено преобладанием в раковой опухоли ПОЛ, которое полностью подавляет АОА. При этом, как и в случае с определением ПОЛ, наблюдается отчетливая зависимость величины исследуемых показателей от гистологической характеристики и степени малигнантиности опухоли: в ткани аденокарциномы, склонной к метастазированию и ус-

тойчивой к химиотерапии, уровень ПОЛ перекрывает АОО в наибольшей степени, в то время как в ткани плоскоклеточного рака ПОЛ перекрывает АОО в меньшей степени. Ткань БАР обладает АОО (АОО представлена положительными величинами), хотя и невысокой (на 61,6 % меньше, чем в ткани доброкачественных новообразований). Следует отметить большой разброс данных по АОО в ткани БАР, однако в каждом случае показатели были представлены положительными величинами, которые были ниже, чем при доброкачественных новообразованиях.

Таким образом, обнаружена зависимость уровня ОЛП и АОО от гистологических особенностей и степени злокачественности опухолей легких.

Аденокарцинома обладает высокой степенью малигнантиности [16], она способна к активному метастазированию и достаточно устойчива к химиотерапии: при исследовании была обнаружена наибольшая степень подавления АОО в клетках этого вида опухоли.

БАР в процессе роста не разрушает тканей легких, а только сдавливает их; кроме того, он чувствителен к химиотерапии и имеет невысокий уровень ПОЛ (даже ниже, чем в доброкачественных новообразованиях), при этом обладает АОО, которая, тем не менее, в 2,6 раза ниже, чем в доброкачественных образованиях.

Следует обратить внимание на сходство в направленности изменений ПОЛ и АОО в зависимости от вида злокачественной опухоли и интенсивности изменений активности антиоксидантных ферментов в тканях раковых опухолей: выявлено наибольшее снижение активности КАТ в ткани аденокарциномы и незначительное снижение активности антиоксидантных ферментов в ткани БАР.

Наконец, вызывает большой интерес тот факт, что участки тканей легкого, находящиеся на расстоянии 3–4 см от злокачественного новообразования, но не содержащие атипичных клеток, обладают уровнем ПОЛ, хотя и более низким, чем в самой опухоли, но на 74 % превышающим соответствующий показатель в тканях доброкачественных новообразований. Это согласуется с полученными нами ранее данными [17] о наличии в таких тканях изменения активности ряда ферментов обмена глутатиона (правда, выраженной в несколько меньшей степени, чем в ткани самой злокачественной опухоли), аналогично тому, что имело место в раковых клетках. Таким образом, под-

тверждается, что пограничные с опухолью ткани еще до появления в них морфологических изменений уже предрасположены к развитию опухолевого процесса, и это необходимо учитывать при решении вопроса об объеме оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kensler T.W., Egner P.A., Taffe B.G., Trush M.A. Role of free radicals in tumor promotion and progression. *Progr. Clin. Biol. Res.* 1989; 298: 233–248.
2. Marnett L.J. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000; 21 (3): 361–370.
3. Терехина Н.А., Петрович Ю.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита. Пермь; 1992.
4. Halliwell B., Gutteridge J.H. Free radicals in biology and medicine. Oxford; 1989. 58–188; 366–394.
5. Guner G., Islekel H., Oto O. et al. Evaluation of some antioxidant enzymes in lung carcinoma tissue. *Cancer Lett.* 1996; 103 (2): 233–239.
6. Oberley L.W., Oberley T.D. Role of antioxidant enzymes in the cancer phenotype. In: Clerch L.B., Massaro D.J., eds. Oxygen, gene expression, and cellular function. New York: Dekker; 1997. 279–307.
7. Werts E.D., Gould M.N. Relationships between cellular superoxide dismutase and susceptibility to chemically induced cancer in the rat mammary gland. *Carcinogenesis* 1986; 7 (7): 1197–1201.
8. Sun Y., Oberley L.W., Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin. Chem.* 1988; 34 (3): 497–500.
9. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988; 1: 16–18.
10. Trost L.C., Wallace K.B. Stimulation of myoglobin-dependent lipid peroxidation by adriamycin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 204 (1): 23–29.
11. Vuletic J.L., Osawa Y., Aviram M. Enhanced lipid oxidation by oxidatively modified myoglobin: role of protein-bound heme. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 269 (3): 647–651.
12. Borhan M., Shewfelt R.L., Hultin H.O. Sarcoplasmic reticulum from flounder muscle having improved lipid peroxidative activity. *Analyt. Biochem.* 1984; 137 (1): 58–65.
13. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Челябинск; 2000. 60–61.
14. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов. Лаб. дело 1988; 5: 59–62.
15. Ramakrishna R., Mahadevan S. Comparison of the protein components of hen's egg. Yolk low density fraction of granules (LDGF) and low density fraction (LDF). *Curr. Sci.* 1977; 46 (17): 604–607.
16. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: ГЭОТАР Медицина; 2000.
17. Короткина Р.Н., Мацкевич Г.Н., Панова Н.В. и др. Исследование ферментов обмена глутатиона в злокачественных новообразованиях легких и средостения. *Рос. онкол. журн.* 1999; 2: 21–24.

Поступила 09.01.04

Н.Е.Чернеховская, Г.Г.Федченко, В.Г.Андреев, В.О.Иванова

РЕНТГЕНО-ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПОЛОСТНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

RADIOLOGICAL AND ENDOSCOPIC EXAMINATION IN DIAGNOSIS
AND TREATMENT OF PATIENTS WITH LUNG CAVITIES

N.E.Chernekhovskaya, G.G.Fedchenko, V.G.Andreev, V.O.Ivanova

Summary

We observed 155 patients aged 18 to 70 had been admitted to a hospital for lung cavities. Complex radiological and endoscopic examination revealed peripheral lung carcinomas with cavitation in 25 patients, lung abscess in 105, lung tuberculosis in 13, lung aspergillosis in 4, echinococcus in 2, lung cysts in 3, and emphysematous bullae in 3 patients. So, lung cavities detected during radiological examination require bronchoscopy with various kinds of biopsy to verify a diagnosis. This increases the diagnosis accuracy from 45.9 to 78.8 %. Combination of radiological methods with bronchoscopy and thoracoscopic biopsy helps to reach the diagnosis in 97.6 %. Therapeutic bronchoscopy with intrabronchial lymphotropic antimicrobial and immune therapy and laser irradiation is effective in 96.2 % of patients with lung abscess.

Резюме

Мы наблюдали 155 больных в возрасте от 18 до 70 лет, поступивших в клинику с диагнозом полость в легком. На основании проведенного комплексного рентгено-эндоскопического обследования периферический рак легкого с распадом диагностирован у 25 больных, абсцесс легкого — у 105, туберкулез — у 13, аспергиллез — у 4, эхинококкоз — у 2, истинные кисты легких — у 3, эмфизематозные кисты — у 3 пациентов. Таким образом, при обнаружении во время лучевого исследования полости в легком для верификации диагноза необходимо выполнять бронхоскопию с различными способами биопсий, применение которых повышает точность диагностики с 45,9 до 78,8 %. При сочетанном использовании лучевых методов, бронхоскопии с различными видами биопсий и трансторакальной аспирационной биопсии удается верифицировать диагноз в 97,6 %. Лечебные бронхоскопии при абсцессах легких с применением интрабронхиальной лимфотропной антибиотико- и иммунотерапии и лазерного облучения эффективны у 96,2 % больных.

Полость в легком — это образование, возникшее вследствие разрушения легочной ткани при различных патологических процессах. Наиболее частые заболевания, протекающие с образованием полостей в легких, — это неспецифические воспалительные процессы (абсцедирующая пневмония, острый и хронический абсцесс), специфические процессы (туберкулез), распадающийся периферический рак, одиночные паразитарные и непаразитарные кисты легких и др. [1, 2].

Полости часто имеют содержимое в виде горизонтальных уровней жидкости; секвестры, состоящие из гноя, казеозных масс, элементов распавшейся опухоли, клубка мицелий [3, 4].

Выяснение природы полостных образований в легком остается одной из трудноразрешимых проблем, актуальность которой связана с различным подходом к лечению этих заболеваний [5, 6]. Постановка диагноза не может базироваться на каком-то одном способе диагностики. Обследование больных должно

быть комплексным с использованием всех современных диагностических средств и своевременным для того, чтобы как можно раньше начать лечение [7–9].

Под нашим наблюдением находились 155 больных в возрасте от 18 до 70 лет, поступившие в клинику с диагнозом полость в легком. При поступлении пациенты предъявляли жалобы: на кашель сухой или с мокротой — 131 (84,5 %); на кровохарканье — 31 (18,2 %), на субфебрильную температуру — 131 (77 %), на слабость — 144 (84,7 %). Не предъявляли жалоб 24 пациента (14,1 %), у которых полостные образования в легких выявлены при проверочной флюорографии.

В диагностике полостного образования легкого ведущая роль принадлежит лучевому исследованию, которое включает в себя рентгенографию, рентгеноскопию, различные виды томографии, в т. ч. и компьютерную, бронхографию и контрастирование полости.

На основании проведенного комплексного рентгено-эндоскопического обследования периферический

рак легкого с распадом диагностирован у 25 больных, абсцесс легкого — у 105, туберкулез — у 13, аспергиллез — у 4, эхинококкоз — у 2, истинные кисты легких — у 3, эмфизематозные кисты — у 3 пациентов.

Рентгенологическая картина периферического рака легкого в зависимости от его размеров была различной. Малый периферический рак размером до 2 см в диаметре (3 больных) имел картину полигональной тени. Просветление в центре обусловлено либо легочной паренхимой, либо полостью распада в опухолевом узле. Наружные контуры полости нечеткие с лучистостью по периферии и тяжами, уходящими в окружающую легочную ткань. Внутренние контуры неровные и нечеткие. При локализации опухоли вблизи плевры (у 2 пациентов) выявляется симптом ее втягивания на уровне опухоли (рис. 1). Во время бронхоскопии патологии не выявлено. Диагноз верифицирован у 2 больных при трансторакальной пункционной биопсии, у 1 пациента — во время торакотомии.

Распадающийся периферический рак размером более 2 см в диаметре имел другую рентгенологическую картину (рис. 2). Форма его неправильно шаровидная с четким бугристым наружным контуром, иногда местами лучистого характера за счет распространения опухоли в прилежащие отделы легочной ткани. Внутренний контур весьма разнообразный: от серповидного просветления до неровного, "ланктообразного". Толщина стенок полости различная на разных участках, в зависимости от отделившегося опухолевого секвестра. Стенки могут быть толстые. При полном отторжении ракового секвестра рентгенологически выявляется кольцевидная тень с тонкими стенками. Наружный контур всегда волнистый, внутренний — четкий. В окружности полости легочная ткань не изменена.

Во время бронхоскопии обнаружены косвенные признаки подрастающего периферического рака легкого у 13 больных. Опухоль распространялась пери-

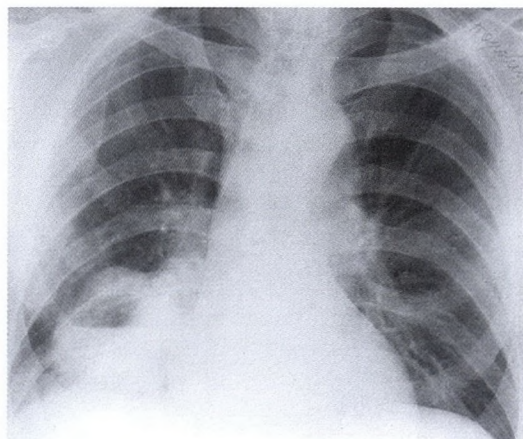


Рис. 2. Распадающийся периферический рак правого легкого

Форма опухоли неправильно шаровидная с четким бугристым наружным контуром, легочная ткань вокруг не изменена.

бронхиально, сужая устье сегментарного бронха, секрет в устье бронха был неподвижен (т. н. симптом "мертвого устья"). У 3 пациентов имели место сужение и деформация нескольких сегментарных бронхов верхней доли справа. У 2 больных обнаружена смешанная форма роста рака. У 4 пациентов эндоскопические изменения отсутствовали. У них удалось верифицировать диагноз с помощью катетер-биопсии.

На основании комплексного обследования абсцесс легкого диагностирован у 105 больных. Только у 26 пациентов (22,2 %) при проверочной флюорографии до поступления в больницу был заподозрен абсцесс легкого. 32 больных направлены в клинику с подозрением на рак легкого, 23 — с подозрением на туберкулез, у 24 пациентов было диагностировано шаровидное образование легкого.

Абсцесс может локализоваться в любом отделе легкого, но чаще поражались задние отделы (S_2 и S_6) — 84 (80,8 %) больных. Размеры абсцессов — от 3 до 12 см в диаметре.

При рентгенологическом исследовании острый абсцесс имел правильную шаровидную форму. В первые дни после прорыва гнойника в бронх форма полости обычно была неправильная, с нечеткими контурами за счет инфильтрации, стенки ее неравномерны по толщине с бухтообразными внутренними очертаниями. По мере отторжения некротических масс и формирования капсулы полость абсцесса приобретала более или менее правильную форму с равномерными по толщине стенками и ровным внутренним контуром.

Хронический абсцесс имел неправильно округлую форму за счет рубцевания ткани, окружающей абсцесс, и рубцевания пиогенной оболочки. В окружности полости при остром и хроническом абсцессе выявлялся пневмосклероз (рис. 3).

Структура тени при абсцессе зависела главным образом от наличия содержимого внутри полости. Секвестры наблюдались как при остром, так и при хроническом абсцессе. Они были одиночными и мно-



Рис. 1. Малый периферический рак верхней доли правого легкого. Томограмма

Видна полигональная тень с просветлением в центре, обусловленным полостью распада в опухолевом узле. Наружные контуры полости нечеткие с лучистостью по периферии и тяжами, уходящими в окружающую легочную ткань. Внутренние контуры неровные и нечеткие.

Опухоль локализуется вблизи плевры (выявляется симптом втягивания плевры на уровне опухоли).

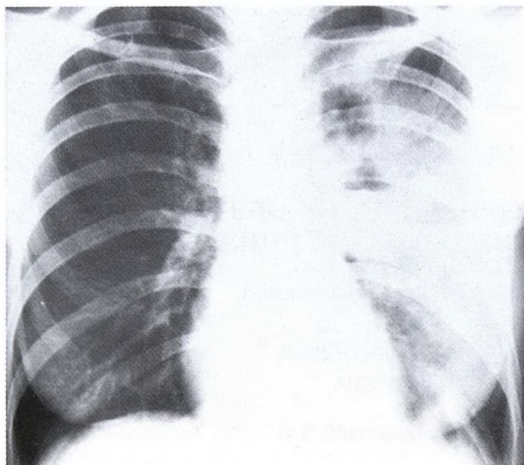


Рис. 3. Хронический абсцесс левого легкого

жественными. Размеры их весьма вариабельны. Большие одиночные секвестры, заполняя в той или иной степени полость абсцесса, придавали ему характерный вид: на фоне округлого затемнения у одного из полюсов или на отдельных участках определялись просветления в виде полумесяца, серпа или прерывистого щелевидного сферического ободка.

При бронхоскопическом исследовании установлено, что у 77 больных (73,2 %) абсцесс дренировался в бронхиальное дерево. При этом слизистая оболочка дренирующего бронха была ярко гиперемирована, отечна, из устья дренирующего бронха в большом количестве поступал густой или жидкий гнойный секрет. На слизистой оболочке дренирующего бронха у 8 больных были видны грануляции серовато-розового цвета. Таким образом, эндоскопическая картина соответствовала бронхиту III степени интенсивности воспаления. У остальных больных с недренирующимся абсцессом эндоскопические изменения в бронхах отсутствовали.

Туберкулез легких имел место у 13 больных, но этот диагноз при поступлении фигурировал только у 4 из них, хотя 12 пациентов были направлены из противотуберкулезных учреждений.

Любая форма туберкулеза может перейти в деструктивную с формированием полости от малых (до 2 см в диаметре) до гигантских (свыше 6 см в диаметре) размеров. Рентгенологическая картина сформированной каверны зависит от исходной формы туберкулеза.

При инфильтративной форме (3 больных) каверна имела неправильно округлую форму. Внутренний контур полости четкий, наружные очертания нечеткие за счет инфильтративных изменений. Фиброзные изменения в стенках полости и в окружающей легочной ткани отсутствовали, но определялись специфические очаговые тени вокруг полости.

При кавернозной форме туберкулеза (3 пациента) полость локализовалась субплеврально. Она имела округлую форму и ровные по толщине стенки. Наружные очертания соответствовали внутренним, с очаговыми тенями в окружности и "дорожкой" к корню легкого.

При фиброзно-кавернозном туберкулезе (2 больных) каверна имела различную форму, с неровными контурами, вокруг в легочной ткани видны фиброзные и очаговые изменения. Внутренний контур полости неровный, ланктообразный за счет казеозных масс. Имело место перифокальное воспаление с очагами в окружности (рис. 4).

Туберкулема с распадом и локализацией в верхних отделах легких имела место у 5 пациентов. Образования имели неправильно округлую форму (от 2 до 4 см в диаметре) и толстые стенки. Наиболее частый вариант распадающейся туберкулемы — это эксцентричный распад вблизи дренирующего бронха (3 больных). Стенки полости толстые, наружный контур волнистый и нечеткий, а внутренний — неровный. В окружности видны очаговые тени и "дорожка" к корню легкого в виде парных полосок, что является отражением воспаления бронха (рис. 5).

Рентгенологическая картина полости со свободно лежащим внутри секвестром вызывает ассоциации с абсцессом легкого или аспергиллемой и требует морфологической верификации, что имело место у 2 больных.

Проведение бронхоскопии с диагностической целью показано всем больным с подозрением на туберкулез для верификации диагноза. Во время эндоскопического исследования специфические изменения слизистой оболочки бронхов обнаружены у 2 больных с туберкулемой и у 5 — с туберкулезом. Слизистая оболочка бронхов была гиперемированная, тусклая, с мелкими туберкулезными бугорками. Во время бронхоскопии произведена катетер-биопсия, с помощью которой диагноз туберкулез подтвержден у 10 больных. У 3 пациентов бронхи, сообщающиеся с полостью, были облитерированы. Произведена трансторакальная пункционная биопсия, в материале которой — казеозный детрит и сплошь микобактерии туберкулеза.

Аспергиллез легких в последние годы встречается все чаще и чаще. Различают первичный и вторичный аспергиллез легких. В 1-м случае речь идет о грибковом процессе, возникающем на фоне ранее неизмененного легкого (аспергиллезная пневмония), во 2-м — о присоединении аспергиллеза к ранее существовавшим изменениям, обычно полостным, вызывая тем самым определенные трудности в постановке диагноза. В клинике вторичный аспергиллез принято называть аспергиллемой [4].

Были обследованы 4 больных с аспергиллемами легких. 2 пациента поступили с подозрением на пе-

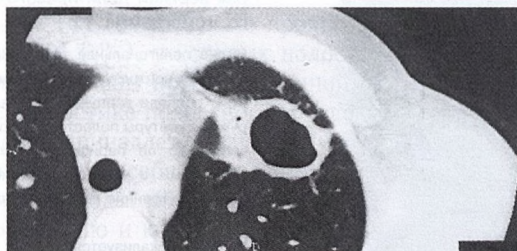


Рис. 4. Кавернозный туберкулез. КТ

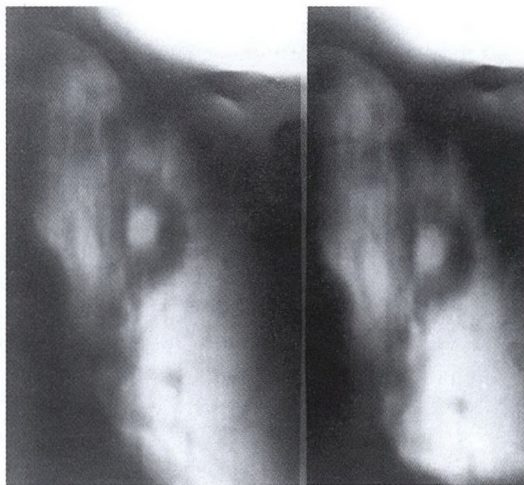


Рис. 5. Туберкулема S₁ с распадом в центре и многочисленными крупными полиморфными очагами в пределах верхней доли

риферический рак легкого с распадом, 2 — с диагнозом полостное образование легкого неясного генеза. При рентгенографии и томографии у 3 больных выявлены тонкостенные полости в верхних долях легких, у 1 пациента — в нижней доле. Размеры полостей были от 2 до 4 см в диаметре. Они имели округлую форму с четкими контурами и затемнением в центре (рис. 6). Инфильтративные изменения в окружающей легочной ткани имели место у 3 больных.

Во время бронхоскопии у 2 больных отмечена деформация устьев верхнедолевых бронхов, однако сегментарные бронхи свободны, несколько сужены за счет отека слизистой. Секрет слизистый, очень вязкий, с запахом, заполняет устья сегментарных бронхов. Произведена катетер-биопсия. В полученном материале у обоих пациентов — сплошь аспергиллы и микобактерии туберкулеза. У 2 пациентов во время бронхоскопии патологии не выявлено. Им произведена трансторакальная аспирационная биопсия. В полученном материале — клеточный детрит и сплошь аспергиллы.

Эхинококкоз является широко распространенным заболеванием во всем мире, в т. ч. в России и Центральной Азии, где высокая частота эхинококкоза у де-

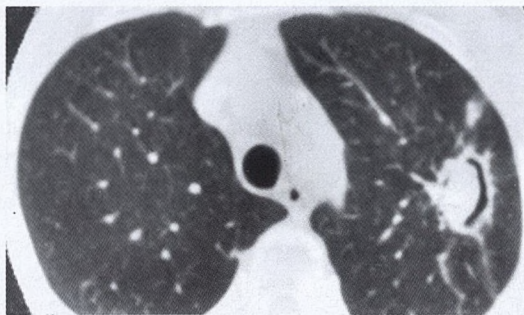


Рис. 6. Аспергиллема

На КТ видна тонкостенная полость округлой формы с четкими контурами и затемнением в центре.

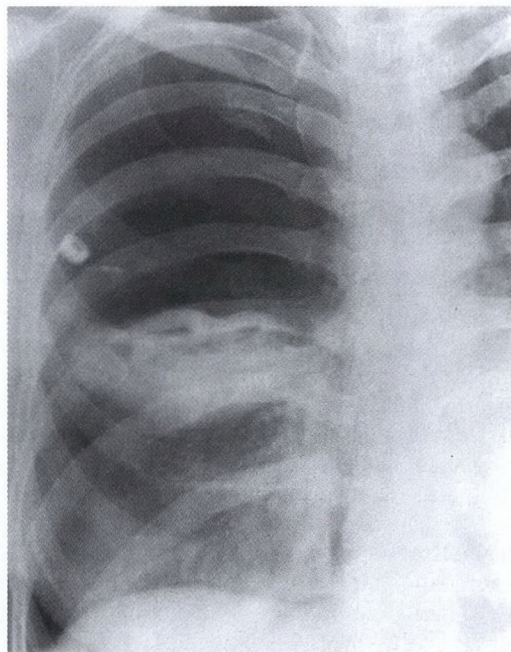


Рис. 7. Эхинококкоз

Одиноклая тонкостенная полость неправильно округлой формы, с четкими волнистыми контурами. Изменения вокруг полости в легочной ткани отсутствовали.

тей позволяет считать его краевой патологией [10, 11]. В процессе обследования больных диагноз эхинококкоз был поставлен 2 больным, которые поступили в клинику с диагнозом полостное образование легкого. При лучевом исследовании (рис. 7) у обоих пациентов выявлены одиночные тонкостенные полости неправильно округлой формы, с четкими волнистыми контурами, размером 6 и 15 см в диаметре. Изменения вокруг полостей в легочной ткани отсутствовали. Пациентам выполнена бронхоскопия, при которой изменений в бронхиальном дереве не выявлено. Произведена катетер-биопсия, которая в обоих случаях позволила поставить диагноз эхинококкоз.



Рис. 8. Истинная киста левого легкого

Изменений в легочной ткани в окружности кисты нет.

Истинные бронхиальные кисты диагностированы у 3 пациентов. При лучевом исследовании в клинике у всех больных обнаружены тонкостенные кольцевидные тени. Изменений в легочной ткани в окружности кист не было (рис. 8). Истинная киста легкого заподозрена только у 1 пациента. Всем больным выполнена бронхоскопия, во время которой обнаружена умеренная гиперемия слизистой оболочки в области устья бронха, сообщающегося с кистой, и деформация бронха. Выполнена катетер-биопсия через сегментарный бронх, при которой у всех пациентов получен желеобразный, бесструктурный материал.

Лечебные бронхоскопии проведены 105 больным с абсцессами легких. Характер лечебных бронхоскопий зависел от размеров абсцесса, сообщения его с бронхиальным деревом и эндоскопической картины. У 77 больных абсцесс опорожнялся в бронхиальное дерево, у 28 больных полость абсцесса не опорожнялась в бронхиальное дерево, и проходимость бронха была восстановлена механическим путем (биопсийными щипцами) во время 1-й лечебной бронхоскопии под рентгенологическим контролем.

Местное лечение через бронхоскоп начато в связи с безуспешностью проводимого противовоспалительного лечения. Лечебные бронхоскопии выполняли через день, всего 7–10 санаций на курс лечения. Для санации в качестве антисептика использовали 0,1%-ный раствор фурагина калиевой соли на изотоническом растворе натрия хлорида (60–100 мл) или 0,1–0,2%-ный раствор диоксида на 2%-ном растворе натрия гидрокарбоната с добавлением в санирующую смесь 50 мг гидрокортизона ацетата для снятия отека слизистой оболочки дренирующего бронха. В качестве антибактериального препарата использовали флуимуцил антибиотик ИТ ("Замбон", Италия), который сочетает в себе антибиотик тиамфеникол и N-ацетилцистеин, действующий как на грамотрицательную, так и на грамположительную флору. Его вводили лимфотропно в конце санации в количестве 500 мг по разработанной нами методике [12].

Для уменьшения отека слизистой оболочки дренирующего бронха, улучшения микроциркуляции и ускорения очищения полости абсцесса после окончания санации проводили лечение лазерным облучением в течение 300 с. В качестве источника излучения использовали гелий-неоновый лазер типа АФЛ-1, дающий излучение с длиной волны 633 нм и мощность на выходе 18–20 мВт.

30 больным с очень большими абсцессами в полость вводили только 20 мл подогретого 4%-ного раствора глицерина, который обладает антибактериальными свойствами, восстанавливает микроциркуляцию в тканях, окружающих полость, активизирует лизосомальные ферменты, растворяет фибрин, ускоряет переход воспалительного процесса в продуктив-

ную фазу и способствует быстрейшему развитию грануляционной ткани, не оказывая повреждающего действия на слизистую оболочку бронхиального дерева. Подобное лечение проводили в тех случаях, когда обычные санационные бронхоскопии оказывались малоэффективными и их количество превышало 12–15 на курс лечения. Полость очистилась после 3–4 инстилляций глицерина.

Очищение полости абсцесса наступило у 101 пациента (96,2 %). 1 пациент умер от легочного кровотечения. 3 больных с гангренозными абсцессами были оперированы, 2 из них умерли в ближайшие 3 суток после операции от интоксикации.

Выводы

При обнаружении во время лучевого исследования полости в легком для верификации диагноза необходимо выполнять бронхоскопию с различными способами биопсий, применение которых повышает точность диагностики с 45,9 до 78,8 %.

При сочетанном использовании лучевых методов, бронхоскопии с различными видами биопсий и трансторакальной аспирационной биопсии удается верифицировать диагноз в 97,6 %.

Лечебные бронхоскопии при абсцессах легких с применением интрабронхиальной лимфотропной антибиотико- и иммунотерапии и лазерного облучения эффективны у 96,2 % больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рябков А.А., Былина В.И., Ленишин П.А. Рентгенологическая морфофункциональная диагностика полостных образований в легких. Вестн. рентгенол. 1992; 1: 16–17.
2. Imani F., Ajana F., Dafiri P. Hydatidose pulmonaire. Apport de la TDM. J. Radiol. 1988; 69 (8–9): 489–494.
3. Лукомский Г.И., Шулюто М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопневмонология. М.: Медицина; 1982.
4. Стрелетова Т.Н., Соловьева Т.Н. Бронхолегочный аспергиллез. Вестн. рентгенол. 1993; 3: 23–27.
5. Тюрин Е.И., Малков Ю.В., Варламов Ц.В. Лучевая диагностика дистрофических заболеваний легких. Вестн. рентгенол. 1990; 5–6: 47–51.
6. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1994.
7. Розенштраух Л.С., Рыбакова Н.И., Виннер М.Г. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания. М.: Медицина; 1989.
8. Савченко Б.К. Компьютерная томография в диагностике острых гнойно-деструктивных заболеваний легких. Вестн. рентгенол. 1990; 5–6: 51–55.
9. Bisenkov L.N. Long-term transbronchial catheterization of the destructive cavities in the treatment of acute lung abscesses with disordered bronchial patency. Vestn. Khir. 1998; 157 (5): 112–118.
10. Петровский Б.В., Милонов О.Б., Дееничин Г.Л. Хирургия эхинококкоза. М.: Медицина; 1985.
11. Подопригора Г.И., Старкова Т.В. Эхинококкозы. Методы исследований, лечения, профилактики. М.; 1997.
12. Чернеховская Н.Е., Ярема И.В. Хронические обструктивные заболевания легких. М.: Петит; 1998.

Поступила 06.04.04

*Г.Г.Федченко, Н.Е.Чернеховская, О.Р.Салпагарова, В.Г.Андреев***ЛУЧЕВАЯ И ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ СЕМИОТИКА РАКА ЛЕГКОГО**

Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

RADIOLOGICAL AND ENDOSCOPIC FEATURES OF LUNG CANCER

G.G.Fedchenko, N.E.Chernekhovskaya, O.R.Salpagarova, V.G.Andreev

Summary

We examined 82 lung cancer patients admitted to the S.P.Botkin hospital for pneumonia. As a result of complex examination including radiological methods, bronchoscopy and biopsy central lung cancer was diagnosed in 68 patients, bronchioloalveolar carcinomas were revealed in 8 ones, and peripheral carcinomas with the lung tissue destruction were found in 6 patients. Principal radiological signs of the central lung carcinoma were a tumour in the lung root and ventilation disorders of a lung part. Main endoscopic features of the central lung carcinoma were tumour impression, invasion, or peribronchial growth. Bronchioloalveolar carcinomas were characterized radiologically with infiltrates and endoscopically with great volume of liquid foamy secretion. The radiological features of peripheral carcinomas with the lung tissue destruction were nodular outline of a tumour, sometimes with spiculations, and irregular inner interface.

Резюме

Были обследованы 82 больных раком легкого (РЛ), поступивших в больницу им. С.П.Боткина с диагнозом пневмония. После проведения комплексного обследования, включающего в себя методы лучевой диагностики и бронхоскопию с биопсией, центральный РЛ диагностирован у 68 больных, бронхиоло-альвеолярный рак — у 8, распадающийся периферический РЛ — у 6 пациентов. Основными рентгенологическими признаками центрального РЛ являлось наличие опухоли в корне легкого и нарушение вентиляции участка легкого. Основным эндоскопическим признаком центрального РЛ была экзофитная, эндофитная или перибронхально растущая опухоль. Бронхиоло-альвеолярный рак рентгенологически характеризовался инфильтратами, а во время бронхоскопии определялось очень большое количество жидкого пенистого секрета. Отличительными особенностями рентгенологической картины распадающегося периферического РЛ были бугристость наружных контуров образования, местами лучистого характера, и неровность внутреннего контура полости.

В последние годы рак легкого (РЛ) стал одной из самых распространенных форм злокачественных опухолей. Неуклонный рост заболеваемости и увеличение смертности от рака этой локализации характерны для всех экономически развитых стран [1]. В России РЛ занимает 1-е место как в общей структуре онкологической заболеваемости, так и среди злокачественных опухолей у мужчин [2].

Согласно современным представлениям, прогресс в противоопухолевой борьбе в значительной степени зависит от совершенствования своевременного распознавания и адекватного лечения больных злокачественными новообразованиями [3, 4], а также от профилактики заболевания, важнейшую роль в которой играет борьба с курением [5]. 5-летняя выживаемость больных после радикального лечения в стадии $T_1N_0M_0$ достигает 70–85 %, а при III стадии заболевания — только 15–20 % [6, 7]. Однако больные поступают в клинику преимущественно с III–IV стадиями РЛ, поэтому радикальное лечение возможно лишь у 20 % пациентов [8].

В настоящее время следует различать следующие формы РЛ [9, 10]: центральный, периферический и бронхиоло-альвеолярный. По характеру роста центральный рак делится на эндобронхиальный и перибронхиальный, в свою очередь, эндобронхиальный делится на экзофитный (узловая форма) и эндофитный (плоские инфильтраты и язвы) [11].

В основу работы положены результаты рентгено-эндоскопического исследования 82 больных РЛ, поступивших в больницу им. С.П.Боткина за период с января 2000 г. по декабрь 2002 г. с диагнозом пневмония. Из 82 человек центральный РЛ был выявлен у 68 больных, бронхиоло-альвеолярный рак — у 8, распадающийся периферический РЛ — у 6. Среди пациентов преобладали лица в возрасте от 51 до 60 лет — 57 человек (69,5 %). До 50 лет — 4 больных (4,9 %), старше 60 лет — 21 (25,6 %).

Трудности диагностики РЛ связаны с тем, что его клинические признаки непатогномоничны и могут наблюдаться при любом воспалительном процессе в

легких. Клиническая картина центрального РЛ в большинстве случаев однотипна. По данным большинства авторов [12], кашель является наиболее частым симптомом РЛ, а кровохарканье — ранним клиническим проявлением заболевания.

Так, из 82 больных РЛ кашель имел место у 67 пациентов (85,4 %), кровохарканье — у 35 (42,7 %). Общую слабость отмечали 45 больных (54,9 %), боли в грудной клетке — 32 (39 %), субфебрильную температуру — 71 пациент (86,6 %). У всех больных пришлось проводить дифференциальный диагноз между истинной пневмонией и РЛ, т. к. у этих пациентов рак сопровождался клиническими признаками вторичной пневмонии.

Всем больным выполняли стандартное рентгенологическое исследование, включающее в себя обзорную рентгенографию и линейную томографию (ЛТГ). Для установления распространенности злокачественного процесса 18 пациентам дополнительно проводили компьютерную томографию (КТ). Для уточнения характера, локализации и распространенности процесса, а также для определения морфологической структуры опухоли выполняли бронхоскопию видеобронхоскопом фирмы "Фуджинон" в специальном бронхоскопическом кабинете под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина с предварительным введением подкожно 1 мл 0,1%-ного раствора атропина сульфата. Во время бронхоскопии осуществляли забор материала для последующих цитологического и гистологического исследований. Осложнений не было.

Центральный РЛ чаще возникает в устьях сегментарных бронхов, и только по мере прогрессирования заболевания в процесс вовлекаются зональные, промежуточные и главные бронхи. Это приводит к нарушению вентиляции того участка легкого, бронх которого поражен опухолью, что создает условия для развития вторичного воспаления.

Рак локализовался в долевого бронхе у 15 больных и имел следующие рентгенологические признаки. Справа рак выявлен у 60 % пациентов, слева — у 40 %. На обзорных рентгенограммах в 2 проекциях прямой признак РЛ (узел опухоли в корне) определялся у 4 человек (26,7 %), косвенный признак (нарушение вентиляции доли) — у всех 15 больных. У 10 пациентов доля была уменьшена в размерах, интенсивно и гомогенно затемнена, что свидетельствовало об ее ателектазе: у 1 больного был ателектаз верхней доли правого легкого, у 6 — средней доли, у 1 — языковой зоны и у 2 пациентов — ателектаз нижней доли левого легкого. У 5 пациентов доля была уменьшена в объеме, определялся симптом "сближения сосудов", который характерен для гиповентиляции доли.

На линейных томограммах получены данные о состоянии бронха и бронхопульмональных лимфатических узлов: коническая культя имела место у 7 больных, ампутация бронха — у 3, сужение просвета бронха — у 5. Во всех наблюдениях выявлены увеличенные бронхопульмональные лимфатические узлы (рис. 1).

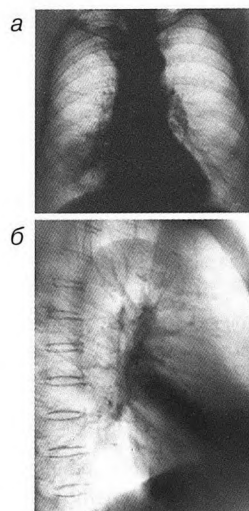


Рис. 1. Центральный рак средней доли легкого

а) прямая рентгенограмма; б) правая боковая рентгенограмма; в) задне-косая томограмма правого легкого больного С. 52 лет

а, б) средняя доля уменьшена в объеме, интенсивно и гомогенно затемнена; в) коническая культя среднедолевого бронха и увеличенные бронхопульмональные лимфатические узлы.

КТ, проведенная 4 пациентам, по информативности в установлении опухолевого поражения бронхов была идентична данным, полученным при линейной томографии. Однако она позволила выявить увеличенные лимфатические узлы средостения.

Во время бронхоскопии у 5 больных диагностирована инфильтрация слизистой оболочки долевого бронха, при этом она была мелкозернистая, сероватого цвета, бронхиальные кольца не контурировались. У 3 пациентов инфильтрация распространялась на главные бронхи, у 1 — на промежуточный бронх. При инструментальной пальпации слизистая плотная, при взятии биопсии — выраженная контактная кровоточивость. При экзофитной форме роста опухоли (6 человек) устье среднедолевого бронха было полностью обтурировано бугристой опухолью серовато-розового цвета, плотной при инструментальной пальпации и активно кровоточащей в процессе взятия биопсии. У 4 больных имела место смешанная форма роста: на протяжении бронха были видны множественные плоские инфильтраты неправильной формы и различных размеров, с шероховатой поверхностью, серого цвета, сочетающиеся с бугристой опухолью серовато-красного цвета, расположенной дистальнее инфильтратов в нижнедолевого бронхе слева (у 3) и справа (у 1). Отмечалось изменение сосудистого рисунка — бессосудистые участки чередовались с участками, сосуды которых были резко расширены и деформированы.

При сегментарной локализации рака (53 пациента) наиболее часто опухоль располагалась в сегментах верхних долей легких (у 30 — 56,6 %), реже — в S_6 (у 13 — 24,5 %) и в базальных сегментах (у 10 — 18,9 %). Можно отметить некоторое своеобразие вовлечения в опухолевый процесс отдельных сегментарных ветвей. Так, в верхней доле слева преобладало поражение 2 сегментов — S_{1+2} . Такая же закономерность выявлялась при раке базальных бронхов с локализацией в S_9 и S_{10} . Это объясняется анатомо-топографическими особенностями бронхиального дерева.

При рентгенологическом исследовании на обзорных рентгенограммах рак сегментарных бронхов имел свои отличительные черты.

Особенностью центрального рака с локализацией в S_{1+2} (18 пациентов) явилось преимущественно перибронхиальное и периваскулярное распространение опухоли с малой выраженностью нарушений бронхиальной проходимости. Рентгенологически это характеризовалось наличием грубых тяжей, веерообразно расходящихся от головки корня легкого кверху и кнаружи (у 9 больных — слева и у 2 — справа). Ателектаз имел место у 2 пациентов, гиповентиляция — у 4. У 1 пациента признаков нарушения вентиляции не выявлено. У 4 больных на обзорных рентгенограммах определялся узел опухоли в корне. На томограммах обнаружена тень опухолевого узла размером от 1 до 2,5 см в диаметре в области развилки сегментарных бронхов — у 5 пациентов, в устье бронха — у 2.

У 9 больных выявлено утолщение стенок сегментарных и субсегментарных бронхов и неравномерное сужение их просвета. У 3 пациентов просвет сегментарного бронха B_1 прослеживался на большем протяжении, чем обычно (2–3 см вместо 0,5–1 см) — симптом удлиннения бронха, вызванный значительным опухолевым уплотнением перибронхиальной ткани (рис. 2). На томограммах сужение бронха справа обнаружено у 4 больных, культя — у 2 и ампутация — у 3. У 2 пациентов на КТ было выявлено утолщение стенки верхнедолевого бронха слева и увеличение лимфатических узлов средостения.

При центральном раке с локализацией в S_3 (12 больных) на обзорных рентгенограммах у 11 человек в корне был виден узел опухоли с неровными контурами. Ателектаз сегмента в виде лентовидной тени обнаружен у 8 пациентов, гиповентиляция в виде сгущения сосудистого рисунка — у 4. У 7 больных справа отмечено смещение малой междолевой плевры кверху. На линейных томограммах выявлено поражение бронха и увеличение бронхопульмональных лимфатических узлов. Ампутация пораженного брон-

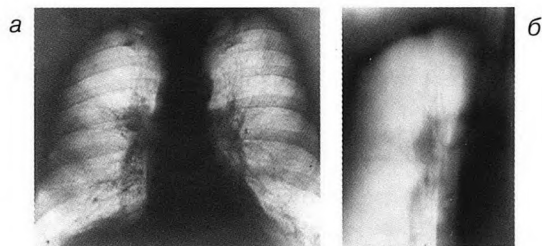


Рис. 3. Центральный рак верхней доли правого легкого

а) рентгенограмма органов грудной клетки; б) прямая томограмма правого легкого больного М. 51 года

а) в корне правого легкого виден опухолевый узел до 3 см в диаметре, сближение сосудов, гиповентиляция переднего сегмента верхней доли; б) узел опухоли в корне с волнистыми контурами, ампутация B_3 , сужение B_1 , утолщение стенок верхнедолевого бронха.

ха определялась у 5 пациентов, культя — у 4, сужение просвета бронха — у 3. Увеличение бронхопульмональных лимфатических узлов было обнаружено у всех больных (рис. 3). На КТ у 3 человек выявлен переход опухоли на верхнедолевой бронх в виде утолщения его стенки по заднему контуру.

Во время бронхоскопии у 9 пациентов обнаружена бугристая опухоль в устье B_3 , полностью обтурирующая просвет бронха. У 3 больных экзофитная опухоль полностью закрывала устье верхнедолевого бронха.

Патологические процессы в вершине нижней доли издавна привлекают внимание исследователей. На особенности топографии задней зоны и на частое изолированное поражение ее при абсцессе легкого обратил внимание еще Нельсон в 1934 г. Он детально изучил взаимоотношение бронхов, сосудов и лимфатических узлов S_6 .

По частоте поражения рак задней зоны легкого стоит на 2-м месте после поражения сегментарных бронхов верхней доли. Центральный рак с локализацией в S_6 выявлен у 13 больных, при этом примерно одинаково часто как справа, так и слева. Характерной формой роста опухоли была эндобронхиальная экзофитная форма. На обзорных рентгенограммах узел опухоли в корне размером от 1,5 до 3 см в диаметре определялся у 7 пациентов, нарушения вентиляции сегмента в виде ателектаза были диагностированы у 8, гиповентиляция сегмента — у 3. У 2 больных изменения в легочной паренхиме не определялись, у 1 из них единственным признаком было обнаружение опухоли в корне легкого. На томограммах видны либо ампутация либо культя сегментарного бронха — у 8 пациентов, сужение просвета — у 4. У 6 больных отмечались признаки перехода процесса на нижнедолевой или промежуточный бронх в виде симптома изгиба бронхиального тракта у основания B_6 при переходе промежуточного бронха в нижнедолевой. У 1 больного только на КТ (выполненной после бронхоскопии) обнаружено изменение B_6 справа в виде утолщения его стенки, инфильтрированной опухолью. Таким образом, в рентгенологической картине центрального рака задней зоны легкого преобла-



Рис. 2. Центральный рак S_{1+2} левого легкого

а) прямая рентгенограмма органов грудной клетки; б) прямая томограмма левого легкого больного Б. 61 года

а) грубые тяжи веерообразно расходятся от головки корня легкого кверху и кнаружи; б) опухоль у развилки сегментарных бронхов: сужение просвета бронха и симптом удлиннения бронха. Увеличены бронхопульмональные лимфатические узлы.

дало нарушение вентиляции сегмента (84,6 %), которое сочеталось с тенью узла опухоли в корне легкого — у 53,8 % пациентов. При этой локализации центрального рака решающее значение в диагностике имеет послойное исследование в связи с тем, что изменения на обзорных рентгенограммах накладываются на корень легкого в прямой проекции или на тень позвоночника — в боковой (рис. 4).

Во время бронхоскопии рак с локализацией в устье B_6 у 8 больных представлял собой экзофитную опухоль, полностью обтурирующую просвет бронха. У 1 пациента с рентгенонегативной картиной на обзорных рентгенограммах и линейной томограмме слизистая оболочка бронха была инфильтрирована, серого цвета, просвет бронха не изменен, однако инфильтрация распространялась на промежуточный бронх. У 4 пациентов просвет бронха был циркулярно сужен, неподвижен, но слизистая его не изменена, т. е. имел место перибронхиальный рост опухоли.

Рак базальных сегментов диагностирован у 10 человек, причем одновременно поражались S_7 и S_8 у 2 пациентов, S_9 и S_{10} — у 4 больных слева и у 3 справа. Лишь у 1 пациента был поражен только S_8 .

При рентгенологическом исследовании узел в корне легкого в сочетании с нарушением вентиляции был выявлен у 3 больных, ателектаз или гиповентиляция сегмента без узла опухоли — у 5. У 4 пациентов на рентгенограммах в прямой проекции признаки нарушения вентиляции отсутствовали, однако в боковой проекции определялось затемнение лентовидной формы как отображение ателектаза одного из сегментов (рис. 5). На линейных томограммах культи бронха выявлена у 5 больных, сужение бронха — у 3. Из 2 пациентов, у которых на обзорных рентгенограммах признаков рака не было выявлено, у 1 только на КТ определялось утолщение стенки сегментарного бронха. У 2 больных на КТ выявлен переход опухолевого процесса с сегментарного бронха на нижнедолевой. Увеличение бронхопульмональных и бифуркационных лимфатических узлов обнаружено у 8 пациентов (у 6 — на линейных томограммах и у 2 — на КТ). У 1 больного при лучевом исследовании с использованием всех методик признаков рака

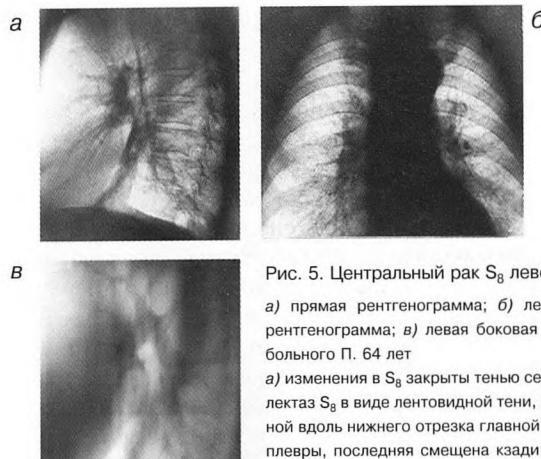


Рис. 5. Центральный рак S_8 левого легкого
а) прямая рентгенограмма; б) левая боковая рентгенограмма; в) левая боковая томограмма больного П. 64 лет
а) изменения в S_8 закрыты тенью сердца; б) ателектаз S_8 в виде лентовидной тени, расположенной вдоль нижнего отрезка главной междолевой плевры, последняя смещена кзади; в) коническая культь B_8 .

не выявлено. Этому пациенту диагноз был поставлен только во время бронхоскопии.

При бронхоскопии у 7 пациентов имела место экзофитная опухоль, у 1 — перибронхиально растущая опухоль. У 2 больных с рентгенонегативным раком диагностирована инфильтративно растущая опухоль без нарушения бронхиальной проходимости.

Таким образом, к основным рентгенологическим признакам центрального рака легкого относятся наличие узла опухоли в корне легкого и/или нарушение вентиляции участка легкого либо в виде ателектаза, либо гиповентиляции в результате нарушения бронхиальной проходимости из-за обтурации бронха опухолью. Эти симптомы на обзорных рентгенограммах имели место у 64 больных (94,1 %). Опухолевый узел в корне легкого диагностирован у 32 пациентов, нарушение вентиляции — у 62, сочетание обоих признаков — у 30. Лишь у 2 человек опухолевый узел в корне не сопровождался нарушением вентиляции легкого. В 2 наблюдениях признаки рака выявлены только при послойном исследовании на ЛТГ и КТ, а у 1 больного рак диагностирован лишь во время бронхоскопии.

Бронхиоло-альвеолярный рак (инфильтративная форма) имел место у 8 больных. На обзорных рентгенограммах у всех пациентов определялись инфильтраты: у 5 — в одном легком, у 3 — в обоих легких, при этом все доли поражались одинаково часто. Инфильтраты размером от 3 до 8 см в диаметре, часто неомогенного характера, состояли из очагово-подобных теней на фоне значительного усиления легочного рисунка и имели нечеткие контуры. Выпот в плевральных полостях в количестве 450 мл и 800 мл выявлен у 2 пациентов.

На томограммах (линейных — у 8 человек и КТ — у 1) на фоне инфильтрата определялись неизменные просветы крупных бронхов (рис. 6). На КТ у 1 пациента с поражением обоих легких выявлено увеличение лимфатических узлов корней легких и средостения.

При бронхоскопическом исследовании у всех больных слизистая оболочка бронхов не была изменена,

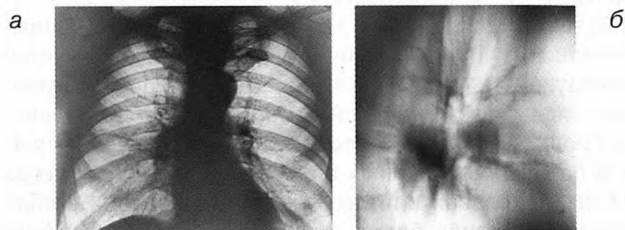


Рис. 4. Центральный рак нижней доли правого легкого

а) обзорная рентгенограмма органов грудной клетки; б) боковая томограмма правого легкого больного И. 55 лет

а) узел опухоли в корне правого легкого, наслаивающийся на тень легочной артерии; б) узел опухоли в корне S_6 с лучистостью по периферии. Бронх B_6 ампутирован, опухоль распространяется на нижнезональный и промежуточный бронхи.

не было деформации бронхов, а просвет их был заполнен слизистым пеннистым секретом, который был взят для цитологического исследования.

Распадающийся периферический рак легкого диагностирован у 6 больных, которые были направлены в клинику с диагнозом метапневмонический абсцесс. На обзорных рентгенограммах определялись полости распада размером от 3 до 7 см в диаметре в S_2 справа — у 1 больного, в S_{1+2} слева — у 2, в S_6 слева — у 1, в нижней зоне справа — у 2 пациентов.

На томограммах у 4 больных выявлена бугристость наружного контура образования с четкими контурами. У 2 пациентов имела место "лучистость" по периферии и "подрытость" внутреннего контура полости распада. Толщина стенок полости колебалась от 0,5 до 2,5 см. У 2 больных обнаружено утолщение пристеночной плевры на уровне образования. Увеличенные бронхопульмональные лимфатические узлы выявлены у 2 пациентов на линейных томограммах, у 2 — на КТ.

Бронхоскопию выполняли в рентгеновском кабинете с выводом изображения на экран с целью получения материала для цитологического и гистологического исследований. Диагноз был верифицирован у 4 пациентов, а 2 больным выполняли трансторакальную пункционную биопсию, с помощью которой удалось подтвердить диагноз РЛ.

Таким образом, при периферическом распадом РЛ отличительными особенностями рентгенологической картины являются бугристость наружных контуров образования, местами лучистого характера, и неровность внутреннего контура полости, а также различная толщина стенки полости по протяженности. В окружности опухолевого образования легочная ткань не изменена (рис. 7).

Диагноз РЛ у всех больных верифицирован при цитологическом и гистологическом исследовании биопсийного материала, полученного во время бронхоскопии и трансторакальной пункционной биопсии. Преобладающей гистологической формой центрального РЛ был плоскоклеточный рак — у 50 больных (60,9 %). Мелкоклеточный рак имел место у 16 пациентов (19,5 %), аденокарцинома — у 8 (9,8 %) пациентов с бронхиоло-альвеолярным раком и аденокистозный рак — у 8 (9,8 %).

В результате комплексного клинико-рентгенологического и эндоскопического исследований РЛ I ста-

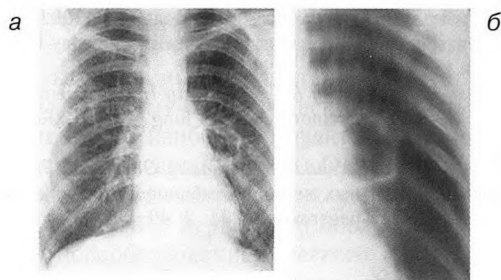


Рис. 7. Распадающийся периферический рак S_6 левого легкого

а) прямая рентгенограмма (фрагмент) левого легкого; б) прямая томограмма больного Г. 59 лет

а) в S_6 видна кольцевидная тень 6 см в диаметре на фоне пневмосклероза язычковой зоны; б) стенка полости различной толщины, наружный контур ее волнистый, внутренний — неровный. В окружности легочная ткань не изменена.

дии выявлен у 4 больных (4,9 %), II стадии — у 19 (23,2 %), III стадии — у 33 (40,2 %), IV стадии — у 26 (31,7 %).

Из 82 пациентов оперированы 48, из них у 46 человек выполнены различные по объему резекции легкого, а у 2 — эксплоративная торакотомия. Лучевая и химиотерапия проведена 32 больным. 2 пациентам с РЛ, осложнившимся кровотечением, назначено симптоматическое лечение.

Выводы

1. При центральном РЛ рентгенография органов грудной полости дает возможность выявить опухолевый узел в корне легкого у 47,5 % пациентов, а признаки нарушения вентиляции участка легкого — у 91,1 %.
2. Линейная томография дает информацию об опухолевом поражении бронха, уровне и степени его сужения у 94,1 % больных.
3. Данные, полученные при КТ, в большинстве случаев идентичны данным, полученным при линейной томографии, но КТ позволяет дополнительно выявить поражение задних стенок главных и верхнедолевых бронхов и увеличение лимфатических узлов средостения.
4. Сочетание обзорной рентгенографии, линейной томографии и КТ позволяет установить диагноз РЛ у 96,4 % пациентов.
5. Включение бронхоскопии с различными видами биопсий в диагностический алгоритм позволяет повысить точность диагностики РЛ до 98,7 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goodman G.E. Lung cancer: Prevention of lung cancer. Thorax 2002; 57: 994–999.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 1999 году. М., 2000.
3. Бахлаев И.Е., Олейник Е.К., Агеев А.И. и др. Комплексная диагностика первичного рака легкого с использованием иммунологических исследований. Клини. мед. 1997; 8: 45–48.
4. Mulshine J.L., Smith R.A. Lung cancer: screening and early diagnosis of lung cancer. Thorax 2002; 57: 1071–1078.

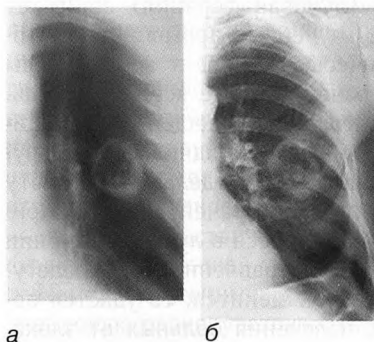


Рис. 6. Бронхиоло-альвеолярный рак

а) прямая рентгенограмма; б) прямая томограмма органов грудной клетки больного Ш. 55 лет

а) в средних и нижних отделах обоих легких видны участки затенений без четких контуров; б) на фоне затенений просветы бронхов не изменены.

5. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. М.: Медицина; 1992.
6. Злокачественные образования в России в 1998 году (заболеваемость и смертность). М.: 1999.
7. Machoney M.C., Shipley R.T., Corcoran H.L. CT demonstration of calcification of carcinoma of the lung. Am. J. Roentgenol. 1990; 154: 255–258.
8. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Галил-Оглы Г.А. Результаты применения различных методов комбинированного лечения рака легкого. Вестн. рентгенол. 1994; 2: 49–52.
9. Розенитраух Л.С., Рыбакова Н.И., Виннер М.Г. Рентгенодиагностика заболеваний органов грудной клетки. М.: Медицина; 1987.
10. Fountain S.W. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001; 56: 89–108.
11. Лукомский Г.И., Шулуто М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопульмонология. М.: Медицина; 1982.
12. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1994.

Поступила 06.04.04

© СТОЛБОВОЙ А.В., 2004

УДК 616.24-006.6-085.849.1

А.В.Столбовой

ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЛЕГКОГО

Кафедра клинической радиологии Российской медицинской академии
последипломного образования, Москва

RADIOTHERAPY OF LUNG CANCER

A.V.Stolbovoy

Summary

The article discusses various aspects of radiotherapy of lung cancer depending on location and size of the primary tumour, its histological type, metastases into regional lymph nodes and other organs, and clinical features in a patient. The radiotherapy of lung cancer have developed to a certain degree and is effective in most patients. Doctors and health care workers should consider that not enough compliance with a radiologist can diminish the effect of the therapy.

Резюме

В статье рассматриваются различные аспекты лучевой терапии рака легкого (РЛ) в зависимости от локализации и размеров первичной опухоли, от ее гистологической характеристики, метастазирования в регионарные лимфатические узлы и отдаленные органы, от проявлений болезни у конкретного пациента. Лучевое лечение РЛ достигло определенной степени совершенства и дает реальный лечебный эффект у большого числа больных. Отдельным врачам и здравоохранению в целом необходимо иметь в виду, что отсутствие контакта с радиологом ведет к неэффективности лечения.

Лучевое лечение рака легкого (РЛ) имеет 2 принципиальных аспекта. 1-й охватывает методику и технику лечения этого злокачественного заболевания с использованием ионизирующего излучения и рассматривается, как правило, в среде лучевых терапевтов (радиологов). Здесь многие положения считаются достаточно разработанными и с известным успехом применяются для лечения больных. 2-й аспект рассматривает место лучевого лечения во всем комплексе противораковых мер, применяемых в борьбе за излечение больного. Здесь получены конкретные результаты, позволяющие радиологам занять равноправное положение с хирургами, химиотерапевтами и представителями других онкологических специальностей. В специализированных онкологических учреждениях этот факт не требует комментариев, однако до сих пор в системе здравоохранения в целом

приходится наблюдать, как радиологический арсенал обходят стороной представители больниц общего профиля, занимающиеся лечением злокачественных заболеваний.

К сожалению, в медицине так сложилось, что клиническая радиология (лучевая терапия) занимает ничтожно малое место в учебных программах подготовки врачей и практически не входит в программы усовершенствования врачей, прежде всего хирургов. Необходимость дорогостоящего оснащения и специфика его применения обособили радиологов от других медицинских специалистов и сделали их работу известной только узкому кругу врачей. Поэтому приходится видеть, что нуждающиеся в лучевом лечении люди не могут получить направление к радиологу. Если подобное положение изменится, то удастся повысить эффективность излечения больных от злока-

чественных опухолей не только легких. Поэтому данная статья будет посвящена в основном 2-му аспекту вопроса о лучевом лечении РЛ — месту лучевой терапии в лечении больных РЛ.

При РЛ лучевой терапевт может излечить некоторых больных и облегчить состояние многих. Пока нет единого эффективного метода лечения РЛ, т. к. необходимо тесное сотрудничество между хирургами, химиотерапевтами и радиологами [1].

Лучевое лечение злокачественного заболевания зависит от локализации и размеров первичной опухоли, ее гистологической характеристики, от метастазирования в регионарные лимфатические узлы и отдаленные органы, от проявлений болезни у конкретного больного. Для лечения злокачественных новообразований легких при помощи ионизирующего излучения существуют радикальная, паллиативная и симптоматическая программы. Радикальная программа предусматривает достижение полной резорбции опухоли с метастазами и излечения больного. Паллиативная программа проводится для подавления наиболее активной части опухолевых клеток или метастазов, получения частичной резорбции опухоли, стабилизации локорегионального роста и улучшения качества и продолжительности жизни. Обычно она проводится у больных, не подлежащих хирургическому лечению, но иногда может открыть дорогу хирургическому вмешательству. Симптоматическая программа лучевого лечения устраняет тяжелые проявления болезни, в первую очередь боль и синдром сдавления [2]. Лучевое лечение при РЛ может иметь самостоятельное значение, а может быть частью комбинированного лечения, то есть сочетаться с хирургическим пособием.

Имеются 4 главных морфологических типа злокачественных новообразований легкого: дифференцированный плоскоклеточный рак, дифференцированная аденокарцинома, недифференцированный мелкоклеточный рак и недифференцированный крупноклеточный рак. Однако в онкологии практически приходится делить опухоли на мелкоклеточный и немелкоклеточный рак и с этих позиций подходить к выбору тактики лечения.

Мелкоклеточный рак вместе с входящим в него овсяноклеточным раком составляют около 20 % всех РЛ [3]. Плоскоклеточный рак и аденокарцинома, по сравнению с мелкоклеточным раком, характеризуются более медленным течением, метастазированием преимущественно по лимфатическим путям, а в ранних стадиях — последовательностью поражения регионарных лимфатических узлов. Они обладают невысокой радиочувствительностью. Мелкоклеточный рак характеризуется своеобразием гистологической структуры, высокой биологической активностью, быстрым метастазированием и в большинстве случаев — высокой чувствительностью к лучевому и лекарственному лечению.

Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) имеет невысокую радиочувствительность, особенно на позд-

них стадиях, тем не менее с помощью лучевой терапии удается вылечить 7–12 % больных [4]. Чувствительность его к многокомпонентной терапии также невысока, поэтому хирургический метод общепризнанно является наиболее эффективным для лечения этой гистологической формы. Однако метастатическое поражение лимфатических узлов и отдаленных органов к моменту первичного обращения больного к врачу с новообразованием легкого обнаруживают в 50–80 % случаев [5]. 75 % больных, поступающих по поводу РЛ в хирургические клиники, имеют III стадию заболевания [6]. Радикальная операция оказывается возможной только у 9–20 %, максимум — у 30 % больных. В результате хирургического лечения 5-летняя выживаемость составляет в среднем 25–30 % [7, 8]. Только в I–II стадиях при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах хирургическое лечение обеспечивает 5-летнее выживание 40–65 % больных с НМКРЛ. При III стадии 5 лет переживают около 19 % оперированных пациентов [9, 10].

Анализ таких результатов хирургического лечения аденокарцином и плоскоклеточного РЛ показывает, что примерно у 50 % оперированных больных возникает рецидив опухолевого роста в средостении [11]. Это объясняется наличием неудаляемых зон субклинического распространения опухоли в бронхах, лимфатических узлах и клетчатке в силу технических и анатомических ограничений. Уничтожение при помощи лучевой терапии оставшихся неудаляемыми опухолевых клеток должно быть эффективным дополнением к хирургическому лечению. Важно также знать, что в некоторых случаях лучевое лечение может эффективно заменить хирургическую операцию.

Из вышеизложенного ясно, что при НМКРЛ I–II стадий предпочтение надо было бы отдавать хирургическому лечению, а при операбельной III стадии — комбинированному (хирургическому + лучевому) лечению. Учитывая же вышеназванные ограничения хирургического метода и дооперационной диагностики, следует отметить, что лучевая терапия на практике получается показанной большинству больных с НМКРЛ. Она может быть использована как компонент комбинированного лечения (в сочетании с операцией), в качестве самостоятельного лечебного воздействия, в комплексе с химиотерапией и как паллиативное средство для устранения тяжелых проявлений болезни. Причем в последнем случае облучение нередко бывает единственным действенным способом помочь больному. Лучевую терапию как элемент комбинированного лечения можно применять перед операцией и/или после нее [12].

Лучевая терапия по радикальной программе как вариант самостоятельного лечения немелкоклеточного РЛ показана больным с морфологически подтвержденным диагнозом, у которых невозможно выполнить радикальную операцию из-за распространенности процесса либо по функциональным показателям, а также операбельным больным, отказавшимся от хи-

рургического лечения. Радикальная программа выполняется (показана) при удовлетворительном общем состоянии больного при I–II стадиях процесса [11].

Практическая эффективность химиотерапии аденокарцином и плоскоклеточных раков (НМКРЛ) стала проявляться только в последние годы в связи с появлением препаратов платины [13, 14]. До этого эффект противоопухолевых химиопрепаратов был таков, что для лечения немелкоклеточных форм РЛ примерно у 80 % впервые заболевших больных надежды на продление жизни давала только лучевая терапия. Радикальная лучевая программа противопоставлена при наличии отдаленных метастазов, распаде опухоли (но не при полостной форме РЛ), при легочном кровотечении, при сопутствующем туберкулезе легких, при выраженных нарушениях функции дыхания и кровообращения. При отсутствии эффекта от радикальной схемы облучения производится переход на паллиативную.

Эффект от лучевого лечения обусловлен поглощением облучаемым объемом тканей энергии ионизирующего излучения. Эта энергия, получаемая за весь курс лечения, называется суммарной очаговой дозой (СОД) и измеряется в греях. Один грей является физической величиной, характеризующей дозу поглощенного ионизирующего излучения, когда 1 кг вещества получает 1 джоуль энергии.

У больных РЛ с опухолью, соответствующей T_1 по системе ТКМ, получивших дозу излучения 65 грей и более, в 90 % достигается 3-летняя ремиссия. Состояние больных в группе $T_{1-2} N_0$, лечившихся только с использованием лучевой терапии, редко ухудшается из-за прогрессирования регионарных метастазов. Обычно рецидивы связаны у них с первичным очагом или они умирают от интеркуррентных заболеваний [15]. Еще в 1987 г. E.Holmes показал, что основную проблему в лечении плоскоклеточного РЛ в стадиях $T_{1-2} N_1$ представляет борьба с местными рецидивами и что лучевое лечение может предотвратить их развитие.

Лучевая терапия НМКРЛ в качестве самостоятельного метода особенно показана неоперабельным больным с небольшой локализованной опухолью (I и II стадии НМКРЛ или $T_{1-2} N_{0-1} M_0$). Считалось, что у операбельных больных облучение не может конкурировать с хирургическим или комбинированным лечением. Однако рабочая группа ВОЗ по лучевой терапии рака рекомендует применять радикальную лучевую терапию как самостоятельный вариант лечения при стадиях T_1 – T_2 при немелкоклеточной опухоли без поражения лимфатических узлов.

Объем облучения при радикальной программе, то есть область лечебного воздействия ионизирующим излучением, охватывает первичную опухоль, регионарные лимфатические узлы I–III этапов (бронхопульмональные узлы, лимфатические узлы корня легкого на стороне поражения, верхние и нижние трахеобронхиальные и паратрахеальные лимфоузлы с обеих сторон, независимо от наличия или отсутствия

клинически определяемых метастазов). Важно отметить, что хирургическое удаление злокачественных клеток в указанном объеме обычно невозможно, следовательно, такое лечение в чистом виде *a priori* обречено на неудачу.

Паллиативная программа в радиотерапии показана при опухоли легкого с метастазами во все группы лимфатических узлов средостения, значительном распространении опухоли на грудную стенку, сдавлении магистральных сосудов средостения, прорастании в перикард и диафрагму, метастазах в надключичные лимфатические узлы, рецидиве или солитарных метастазах в легком, кровохарканье, после пробной торакотомии.

Симптоматическое лучевое лечение применяется при наличии большой опухоли и обширных метастазах для облегчения таких симптомов, как кровохарканье, боль, интоксикация при ателектазе, синдром сдавления верхней полой вены.

Мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ) отличается по клинике и лечению от других форм РЛ. Исключительно злокачественное его течение изначально определило отношение к МКРЛ как к первично генерализованному опухолевому процессу. Следствием этого явился отказ от использования у данной категории больных локальных (хирургическая операция) и локо-регионарных (лучевая терапия) методов лечения.

МКРЛ был признан так называемым терапевтическим раком, и в течение многих лет внимание исследователей было сосредоточено в основном на совершенствовании его лекарственного лечения. Однако углубленный анализ особенностей течения болезни и морфологической структуры опухоли и изучение отдаленных результатов различных вариантов лечения МКРЛ показали, что в части случаев он может иметь локорегионарную стадию развития [16, 17], следовательно, при соответствующем уровне диагностики в этой части лучевое лечение возможно.

Больные с МКРЛ, начиная со II стадии, а с НМКРЛ — с IIIб стадии часто определяются как хирургически нерезектабельные. Из вышеизложенного вытекает, что недопустимо выписывать их из хирургических отделений под наблюдение онколога. После консультаций с радиологами и химиотерапевтами пациенты должны целенаправленно переводиться для продолжения лечения — лучевого или химиолучевого — в соответствующие специализированные отделения, тем более что радиологические отделения нередко обеспечивают и химиотерапевтический компонент.

Известно, что чем больше масса опухоли, тем менее эффективно действие на нее химиотерапевтических средств и излучения. И наоборот — они наиболее эффективны в отношении микрометастазов. Действенность ионизирующей радиации меньше зависит от массы опухолевого узла. Таким образом, полагается, что при МКРЛ, как и при других недифференцированных раках (овсяноклеточном, крупноклеточном), основной метод лечения химиолучевой,

но без отказа от операции в I стадии. Зоной противоопухолевого воздействия лучевой терапии при этом будут первичная опухоль + корень больного легкого + лимфоузлы средостения с обеих сторон, а начиная со II стадии + корень легкого с противоположной стороны. Одновременно проводится профилактическое облучение шейно-надключичных лимфатических узлов с обеих сторон. Здесь опять уместно заметить, что зона лучевого, тем более химиолучевого, противоопухолевого действия значительно шире возможностей хирургической операции.

Принято выделять среди злокачественных опухолей легкого особую форму — рак Пэнкоста. В основном это обусловлено невозможностью его хирургического лечения, а учитывая исторический период его описания — бывшей инкурабельностью. Гистологически же он представляет собой обычный периферический РЛ без каких-либо существенных клеточных особенностей. Случаи его мелкоклеточного строения сомнительны. Анатомическая особенность — прорастание в грудную стенку в куполе плевры — следствие локальной облитерации плевральной полости при верхушечном субплевральном расположении первичного очага. Такое типично, например, после туберкулеза легких. Учитывая анатомические критерии, по которым рак Пэнкоста выделен в собственную клиническую форму, опухоль, как правило, будет классифицирована по системе TNM как $T_{3-4} N_{0-2} M_0$. При ней проводится лучевое лечение на основе общих принципов, разработанных для РЛ. Даже при $T_3 N_3 M_{0-1}$ проводится лучевая терапия по паллиативной программе, а при хорошем состоянии больных и выраженном регрессе опухоли возможен переход на радикальную программу облучения. В части случаев облучение может подготовить больного к оперативному лечению за счет частичной резорбции опухоли.

Синдром сдавления верхней полой вены (ССВВП) при РЛ может быть обусловлен опухолью мелкоклеточного или немелкоклеточного гистологического строения. При МКРЛ, сопровождающемся ССВВП, лечение заключается в совместном проведении лучевой и лекарственной терапии. При этом сначала проводится неотложная лучевая терапия, выражающаяся в срочном облучении средостения: дается по 3,5–4 грей ежедневно в течение 3–4 дней. Далее, после улучшения состояния больного, переходят на обычные разовые очаговые дозы и доводят курс лучевого лечения до обычных суммарных очаговых доз. Во время проведения неотложного курса укрупненными фракциями больной должен получать дегидратационную, десенсибилизирующую, кардиотропную терапию, кислород, постельный режим. При НМКРЛ с синдромом сдавления ВПВ, когда о выраженном радикальном эффекте от лучевого лечения говорить не приходится, вышеописанный неотложный начальный курс облучения также может облегчить состояние больного, улучшить качество его жизни и открыть дорогу другим лечебным мерам.

Мы разобрали вопросы применения ионизирующего излучения как самостоятельного метода лечения злокачественных опухолей или в сочетании его с хирургической операцией и химиотерапией. Метод лечения опухолей совместным применением хирургических операций и облучения называется комбинированным. Лучевая терапия как элемент комбинированного лечения может проводиться до и после операции.

Послеоперационное облучение — наиболее частый вариант применения ионизирующего облучения в легочной онкологии. Цель послеоперационной лучевой терапии — уничтожение опухолевых клеток, оставшихся после операции в легком и средостении. Количество этих клеток может быть весьма различно — от оставшихся неудаленными субклинических метастазов (микрометастазов) вплоть до целиком нерезектабельной опухоли. В последнем случае лучевая терапия может стать самостоятельным видом лечения.

Послеоперационное облучение показано послеоперационным больным со злокачественными клетками по краю резекции в препарате (критерий R_1 диагноза по международной системе ТММ), при II–IIIa стадиях — больным, которым не проводилось предоперационное облучение, а также при I стадии низкодифференцированного рака. Другими словами, послеоперационная лучевая терапия показана больным с нерадикальной резекцией, с многоуровневым поражением лимфатических узлов, с экстракапсулярной инвазией метастазов в них, то есть больным с высокой степенью риска рецидива опухоли.

Послеоперационная лучевая терапия может проводиться вместе с химиотерапией или без нее. Начало облучения возможно через 2–3 нед. после операции, но это самый ранний срок, приемлемый при отсутствии каких-либо осложнений. Лучше дать травмированным тканям время для восстановления и провести облучение через 4–5 нед. Лучевая терапия не проводится позже 1–2 мес. после операции, если нет местных рецидивов опухолевого роста.

Послеоперационная лучевая терапия проводится при стабильном общем состоянии больных. Принципиально зона облучения включает в себя культю бронха с захватом 2 см прилегающих здоровых тканей, корень легкого со стороны поражения и лимфатические узлы средостения до 5 см ниже карины.

Гистологическое изучение препарата после операции имеет в радиологии большое значение. Тактика лучевого терапевта, принимающего на лечение больного после операции, может быть различной и зависит от послеоперационного онкологического статуса, который с прогностической точки зрения на сегодня оказывается тройким. Первое — когда опухолевые клетки находят по краю удаленного препарата (*positive surgical margins*), второе — когда по краю препарата есть менее 0,5 см нормальных тканей (*close surgical margins*), и третье — *clear surgical margins* — когда по краю опухоли есть более 1 см нормальных тканей. Если злокачественных клеток по

краю резекции в препарате нет (R_0) — ложе опухоли не облучают. При радикальном удалении опухоли (R_1 , R_2) проводится дополнительное локальное (бустерное) облучение.

Статус "*close + positive margins*" требует при послеоперационном облучении дозы 60–66 Г. При этом, если во время операции лимфаденэктомия была полной и совершенной, а в удаленных лимфоузлах гистологически метастазов нет, то облучается только малый объем — ткани, ограничивающие место залегания удаленной опухоли. Как поступать при чистых краях после резекции, но при наличии метастазов в лимфоузлах — вопрос на сегодня нерешенный, но все-таки рекомендуется послеоперационное облучение для тех больных, у которых болезнь занимает один гемиторакс. Это позволяет лучше бороться с местными рецидивами, хотя убедительно выживаемости не улучшает [5].

Предоперационное облучение при злокачественных новообразованиях легких применяется не часто. Это связано с тем, что применение ионизирующего излучения для воздействия на опухоль приводит к реакции и в нормальных неизбежно подвергшихся облучению тканях, что будет влиять на их заживление после операции. Особенно важно это влияние на заживление культи бронха. Поэтому применение канцерцидных (высоких) доз при предоперационном облучении невозможно, и эффективность его оказывается сниженной. Отсюда сдержанное отношение к предоперационному облучению легкого. Тем не менее применение лучевой терапии перед операцией при РЛ возможно, если точно определены ее цели. Таковыми могут быть, во-первых, уменьшение возможности интраоперационной диссеминации раковых клеток из первичного очага, то есть профилактика отдаленных метастазов и интраоперационного обсеменения плевры. Во-вторых, в некоторых случаях предоперационным облучением можно подготовить больных с обширным ателектазом к операции, улучшив их состояние за счет ликвидации обтурации бронхов и после этого воспаления в ателектазированной легочной ткани и, следовательно, уменьшения общей интоксикации. Если планируется лобэктомия, то предоперационное облучение лучше не делать, выгоднее планировать послеоперационное облучение средостения.

Предоперационная лучевая терапия при РЛ применяется для облучения центральных опухолей. Она показана больным с II ($T_{1-2} N_1 M_0$) и IIIa ($T_{1-2} N_2 M_0$, $T_3 N_{0-2} M_0$) стадиями заболевания. При I стадии она возможна, но эффект не выражен, за исключением недифференцированного или малодифференцированного рака [18]. При I и II стадиях без сопутствующих заболеваний предоперационно применяются ускоренные методы облучения.

Используется режим среднего фракционирования до суммарной очаговой дозы (СОД) 30–35 Грей.

При III стадии РЛ только хирургическое лечение дает 3-летнюю выживаемость 28,1 %, 5-летнюю — 15,8 %. При лечении с предоперационным облучени-

ем 3-летняя выживаемость увеличивается до 49,9 %, а 5-летняя — до 29,2 % [19].

Противопоказания к лучевой терапии РЛ можно разделить на связанные с распространенностью опухолевого процесса и связанные с сопутствующими заболеваниями [20]. С распространенностью опухолевого процесса связаны тяжелое общее состояние больного с выраженными явлениями интоксикации, распад в первичной опухоли с обильным кровохарканьем или кровотечением, карциноматоз плевры, множественные отдаленные метастазы, обширное прорастание первичной опухоли или метастазов в магистральные сосуды средостения, пищевод, трахею, доказанные с помощью ангиопневмографии или во время торакотомии, деструкция в первичной опухоли или ателектаз с образованием одной или нескольких полостей распада, клинические проявления острого пневмонита (повышение температуры тела и т. д.), множественные метастазы в легкие, раковый лимфангит, выраженная интоксикация (лейкопения менее 3×10^9 /л, тромбоцитопения менее 10×10^9 /л, анемия). Противопоказания, связанные с сопутствующими заболеваниями: острый период (до 6 мес.) перенесенного инфаркта миокарда, активная форма туберкулеза, декомпенсированные формы сахарного диабета, выраженные сердечно-сосудистая, печеночная и почечная недостаточность, послеоперационные осложнения, психические расстройства. Перечисленные выше противопоказания не являются абсолютными. Большинство противопоказаний можно расценить как относительные. Их следует учитывать индивидуально, поскольку нередко удается провести паллиативную лучевую терапию, во время которой многие симптомы заболевания ослабевают или исчезают полностью, а, например, для проведения симптоматической обезболивающей γ -терапии отдаленных метастазов в кости противопоказаний практически не существует. То же относится и к единичным метастазам в головной мозг, особенно если учесть, что из-за гематоэнцефалического барьера они недоступны для химиопрепаратов.

С использованием возможностей лучевой терапии ряду больных с осложненными формами НМКРЛ может быть оказана эффективная лечебная помощь в амбулаторных условиях. При этом 1-, 2- и 3-летняя выживаемость, рассчитанная по таблицам дожития, по данным Б.М.Алиева и соавт. (2004), составляет 70,85, 22,2 и 12,8 % соответственно [21].

Отказ от лучевого воздействия в случае отсутствия альтернативных вариантов лечения означает быстрое наступление смерти больного, как правило, в условиях плохого качества жизни. Из вышесказанного видно, что лучевое лечение РЛ достигло определенной степени совершенства и реально дает лечебный эффект у большого числа больных. Отдельным врачам и здравоохранению в целом необходимо иметь в виду, что отсутствие контакта с радиологом ведет к неэффективности лечения и требует действенного учета в его организации. То же относится и к преподаванию радиологии в системах до- и последипломного лечеб-

ного образования. Здесь дидактически важно подчеркнуть, что лечение ионизирующим излучением хоть и называется лучевой терапией, но по своему эффекту сродни хирургическому вмешательству. Оно не стоит в одном ряду, как пишут в некоторых монографиях, с лазеротерапией и магнитным полем, и не случайно кафедры радиологии принадлежат в вузах хирургическим факультетам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лучевая терапия в лечении рака: Практическое руководство. М.: Медицина; 2000. 104–105.
2. Кишковский А.Н., Асатурян М.А. Лучевая терапия. В кн.: Бисенков Л.Н., Гришаков С.В., Шалаев С.А. Хирургия рака легкого в далеко зашедших стадиях заболевания. СПб.: Гиппократ; 1998. 320–326.
3. Moores D.V.O., Miller S.J., McKneally M.F. Lung cancer: a surgeons approach. Curr. Probl. Surg. 1987; 24 (11): 681–738.
4. Бойко А.В., Черниченко А.В. Рак легкого. В кн.: Киселева Е.С. (ред.) Лучевая терапия злокачественных опухолей: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1996. 165–192.
5. Emami B., Graham M.V. Lung. In: Perez C.A., Brady L.W. Principles and practice of radiation oncology. 3-rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. 1181–1214.
6. Бисенков Л.Н., Гришаков С.В., Шалаев С.А. Хирургия рака легкого в далеко зашедших стадиях заболевания. СПб.: Гиппократ; 1998.
7. Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д. Хирургическое лечение рака легкого. В кн.: Тюляндин С.А., Моисеенко В.М. (ред.). Практическая онкология. СПб.: Центр ТОММ; 2004. 278–282.
8. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. М.: Медицина; 1987.
9. Орлов С.В. Симптоматика, диагностика и стадирование немелкоклеточного рака легкого. В кн.: Практическая онкология. СПб.: Центр ТОММ; 2004. 263–277.
10. Beattie E., Raskin N. Progress in lung cancer: Non-oat cell (non-small cell lung cancer). Ann. Surg. 1987; 17: 313–322.
11. Бойко А.В., Черниченко А.В., Мецержакова И.А., Соколов Д.В. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого. В кн.: Тюляндин С.А., Моисеенко В.М. (ред.) Практическая онкология. СПб.: Центр ТОММ; 2004. 283–290.
12. Киселева Е.С., Трахтенберг А.Х. Лучевое лечение. В кн.: Трахтенберг А.Х. Рак легкого. М.: Медицина; 1987. 192–208.
13. Ackerly W., Choy H. Concurrent paclitaxel and thoracic radiation for advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1995; 12 (suppl.): 5107–5115.
14. Antonia S., Wagner H., Williams C. et al. Concurrent paclitaxel-cisplatin with thoracic radiation in patients with stage IIIA and IIIB non-small cell carcinoma of the lung. Semin. Oncol. 1995; 22: 34–37.
15. Nesbitt J.C., Lee J.S., Komaki R., Roth J.A. Cancer of the lung. In: Holland J.F. et al. Cancer medicine. 4-th ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1997. 2: 1723–1799.
16. Iglehart J.D., Wolfe W.G., Vernon W.B. et al. Electron microscopy in selection of patients with small cell carcinoma of the lung for medical versus surgical therapy. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1985; 90 (3): 351–360.
17. Meyer J.A. Indications for surgical treatment in small cell carcinoma of the lung. Surg. Clin. N. Am. 1987; 67 (5): 1103–1115.
18. Holmes E.C. Treatment of stage II lung cancer (T1N1 and T2N1). Surg. Clin. N. Am. 1987; 67 (5): 945.
19. Trakhtenberg A., Kiseleva E., Pitskhelauri V. Postoperative radiotherapy in combined treatment of lung cancer patients. Neoplasma 1988; 35: 459–465.
20. Харченко В.П., Кузьмин И.В., Ильин В.И. и др. Лучевая терапия. В кн.: Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого. М.: Медицина; 1994. 303–366.
21. Алиев Б.М., Голдобенко Г.В., Брюзгин В.В. и др. Амбулаторная лучевая терапия осложненных форм немелкоклеточного рака легкого. М.; 2004.

Поступила 21.06.04

*Т.А.Федорова, Н.В.Эккерт, Н.Е.Чернеховская, А.П.Ройтман,
О.В.Макарова, Н.В.Жидкова*

ВЛИЯНИЕ ЭРЕСПАЛА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

EFFECTS OF EURESPAL ON CLINICAL COURSE AND INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

T.A.Fedorova, N.V.Ekkert, N.E.Chernekhovskaya, A.P.Roitman, O.V.Makarova, N.V.Zhidkova

Summary

We studied effects of Eurespal (fenspirid) on clinical course and inflammation in COPD patients. The trial included 2 stages: 3-week therapy of exacerbation and 3-month outpatient treatment in stable condition. The drug was given twice a day, 160 mg daily. We assessed scoring of main clinical signs, lung function parameters, bronchoscopic findings, laboratory markers of inflammation, antioxidant status, and quality of life, performed cytological and cytochemical investigation of induced sputum (IS). During the exacerbation Eurespal had early and distinct cough-inhibiting and mucolytic effects, reduced bronchial obstruction, bronchial inflammation severity, decreased C-reactive protein level, IS cytolysis, and neutrophil percentage ($p < 0.01$), increased IS concentration of lysosomal and cationic proteins ($p < 0.01$) and serum level of total antioxidants (in 46.2 % of the patients compared with 26.3 % under the typical therapy). Three-month treatment with Eurespal in COPD patients resulted in further positive shifts in clinical and laboratory inflammation markers, IS cytological and cytochemical parameters. The results show Eurespal to increase the efficiency of the COPD treatment and could be included in the complex therapy of COPD. It has high antiinflammatory activity, inhibits bronchial obstruction progressing and improves quality of life of COPD patients.

Резюме

Изучали влияние Эреспала (фенспирид) на клиническое течение и показатели воспаления у больных ХОБЛ. Исследование проводили в 2 этапа: в течение 3 нед. терапии при обострении заболевания и на протяжении 3 мес. амбулаторного лечения в период клинической ремиссии. Эреспал назначали в дозе 160 мг в сутки при 2-кратном приеме. Оценивали основные клинические симптомы в баллах, ФВД, данные бронхоскопии, лабораторные показатели воспаления, антиоксидантного статуса, качество жизни (КЖ). Проводили цитологическое и цитохимическое исследование индуцированной мокроты (ИМ). При обострении ХОБЛ терапия Эреспалом оказывала ранний и отчетливый противокашлевый, муколитический эффекты, сопровождалась уменьшением обструкции, интенсивности воспаления в бронхах, достоверным уменьшением С-реактивного белка, снижением цитоза в ИМ, процентного содержания нейтрофилов ($p < 0,01$) и повышением в них лизосомально-катионных белков ($p < 0,01$), увеличением общих антиоксидантов в сыворотке крови (у 46,2 % больных, по сравнению 26,3 % в группе традиционной терапии). Длительное (в течение 3 мес.) лечение Эреспалом больных ХОБЛ обеспечивало дальнейшую положительную динамику клинико-лабораторных показателей воспаления, данных цитологического и цитохимического исследования ИМ. Результаты исследования позволяют считать, что включение Эреспала в комплексную терапию ХОБЛ повышает эффективность лечения как при обострении, так и в стадии относительной ремиссии заболевания, оказывая выраженное противовоспалительное действие; предупреждает нарастание обструкции, улучшает КЖ больных.

Хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [1–3]. Эпидемические данные многих стран мира демонстрируют неуклонный рост заболеваемости и смертности от ХОБЛ, подтверждающий связь развития ХОБЛ с курением, неблагоприят-

ной экологической обстановкой, социально-экономическим статусом и другими факторами [4–6]. Несмотря на применяемые многочисленные медикаментозные средства и методы лечения больных ХОБЛ, наблюдается дальнейшее увеличение заболеваемости, снижение качества жизни этих больных, все

более ранняя инвалидизация, приносящие большой экономический ущерб обществу [1, 7]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2000 г. в мире от ХОБЛ умерли 2,74 млн человек [4, 7]. В России ХОБЛ занимают одно из лидирующих мест по числу дней нетрудоспособности и 4–5-е место среди причин смертности [1, 3, 7].

Установлено, что в основе развития и прогрессирования ХОБЛ лежит хронический воспалительный процесс с преимущественным поражением дистального отдела дыхательных путей, ведущий к нарастающему нарушению вентиляции по обструктивному типу с частично обратимой бронхиальной обструкцией, к увеличению дыхательной недостаточности [3, 5, 8]. Воспалительные реакции, развивающиеся в ответ на повреждающие факторы внешней среды, сохраняются не только в фазе обострения ХОБЛ, но и в фазе относительной ремиссии заболевания [3, 6, 9]. Необходимо отметить, что существующие на сегодняшний день традиционные схемы терапии оказываются недостаточно эффективными для достижения стойкой ремиссии. Наиболее широко применяемые бронходилататоры не оказывают прямого противовоспалительного действия. Глюкокортикоиды, действительно активные в отношении воспаления, по данным многоцентровых рандомизированных исследований, не способны приостановить нарастание обструкции и прогрессирование ХОБЛ (*ISOLDE, EUROSCOP*). Кроме того, длительный прием глюкокортикоидов может сопровождаться развитием осложнений.

В связи с этим необходим дальнейший поиск новых схем терапии, эффективно воздействующих на различные звенья воспалительного процесса в бронхиальном дереве, предупреждающих развитие рецидивов ХОБЛ, нарастание обструкции и способствующих повышению качества жизни больных. Согласно программе *GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2000)*, одним из важнейших направлений исследований по проблеме ХОБЛ является исследование клеточных и молекулярных механизмов воспаления для поиска лекарственных средств, способных тормозить воспаление, лежащее в основе ХОБЛ.

Определенные перспективы в лечении ХОБЛ связаны с применением препарата фенспирид (Эреспал, "Servier"), обладающего, согласно результатам многочисленных экспериментальных исследований, многофакторным воздействием на различные звенья воспаления в дыхательных путях. Фенспирид является активным антагонистом H_1 -гистаминовых рецепторов и β_1 -адренорецепторов, оказывая спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру бронхов и уменьшая секрецию вязкой слизи [10, 11]. Он вмешивается в метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшая активность фосфолипазы A_2 и тормозя образование лейкотриенов и простагландинов, обладающих бронхообструктивным и провоспалительным эффектами [11–13]. Фенспирид уменьшает миграцию клеток воспаления в очаг, являясь ингибитором одного

из важнейших провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли- α (TNF- α) [14]. Работы, посвященные клиническому применению фенспирида у больных ХОБЛ, немногочисленны [15–20]. По-прежнему представляет интерес оценка эффективности препарата в различные стадии течения заболевания.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния Эреспала (Эр) на клиническое течение и показатели воспалительного процесса у больных ХОБЛ.

Обследованы 75 больных ХОБЛ, поступивших в пульмонологическое отделение ГКБ им. С.П.Боткина в период с 2000 по 2003 гг. с обострением заболевания. У всех обследованных был диагностирован хронический обструктивный бронхит (ХОБ). Согласно Федеральной программе (1999), у 6 пациентов (8 %) диагностирована легкая степень течения ХОБЛ (1-я стадия), у 50 (66,66 %) — средняя степень тяжести (2-я стадия), у 19 (25,33 %) — тяжелое течение заболевания (3-я стадия). У 29 больных (38,66 %) ХОБ сочетался с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой (БА) легкого и среднетяжелого течения. Среди обследованных было 69 мужчин и 6 женщин в возрасте от 40 до 79 лет (средний возраст — $63,49 \pm 1,55$ года). Длительность основного заболевания колебалась от 5 до 40 лет. У подавляющего большинства больных (53,33 %) длительность ХОБ превышала 10-летний срок (средняя длительность заболевания — $17,0 \pm 51,6$ лет). Из числа обследованных 65 человек (86,66 %) имели в анамнезе длительный стаж курения (в среднем — $38,51 \pm 3,74$ лет). Наличие факторов профессиональной вредности (запыленность, перепады температуры, испарения химических веществ и др.) в анамнезе отмечали 53 человека (70,66 %), из них 10 (13,33 %) — не курили.

Исследование проводилось в 2 этапа: а) на 1-м этапе больные наблюдались в стационаре на протяжении 3 нед. терапии в период обострения ХОБЛ; б) на 2-м этапе пациенты наблюдались и лечились в амбулаторных условиях (в течение 3 мес.) в период клинической ремиссии заболевания.

В зависимости от схемы проводимой терапии все больные ХОБЛ были разделены на 2 группы, рандомизированные по полу, возрасту, длительности основного заболевания, частоте и выраженности основных клинических проявлений болезни (характер и количество мокроты, кашель, одышка, количество сухих хрипов). В 1-ю группу вошли 32 пациента с ХОБЛ, которые получали традиционную базисную терапию (ТТ) бронхолитиками, мукорегуляторами, теофиллиновыми препаратами. В период обострения 30 больным назначали антибактериальные препараты, 27 человек по показаниям получали ингаляционные глюкокортикостероиды в течение 10 дней. 2-ю группу составили 43 пациента с ХОБЛ, получавшие дополнительно к традиционной терапии Эреспал (ТТ + Эр) в дозе 160 мг в сутки при 2-кратном приеме. 23 больным этой группы в период обострения в течение 5–9 дней по показаниям назначали ингаляционные глюкокортикоиды.

Всем больным ХОБЛ при поступлении в стационар и в динамике проводилось тщательное общеклиническое обследование. Специальная программа исследования включала в себя оценку 6 клинических симптомов в баллах (модифицированный вариант оценочной шкалы Волковой Л.И., Букреевой Е.Б. и др. (2000 г.), исследование показателей функции внешнего дыхания (ФВД), определение общих антиоксидантов (ОАО) сыворотки крови и содержания малонового диальдегида (МДА), изучение количества С — реактивного белка (СРБ), определение 3 лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ), проведение бронхоскопии с оценкой интенсивности воспаления слизистой оболочки бронхов; лабораторное, цитологическое и цитохимическое исследование индуцированной мокроты (ИМ) с определением содержания лизосомально-катионных белков и уровня средних молекул, а также исследование качества жизни (КЖ) пациентов с использованием специальной анкеты. Все исследования проводились в динамике: при поступлении больных в стационар (в период обострения), через 3 нед. после проведения одной из схем комплексной терапии (перед выпиской) и спустя 3 мес. наблюдения и лечения в амбулаторных условиях (в период клинической ремиссии заболевания).

Исследование ФВД проводили с использованием спирометра *Flowscreen* фирмы "Erich Jaeger" (Италия). Определялись объемные и скоростные показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ₁), индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ). Данные показатели оценивались в процентном отношении от должных величин.

Бронхоскопию выполняли фибробронхоскопом типа BF-30 фирмы "Olympus" и видеобронхоскопом фирмы "Fujinon" (Япония). Степень интенсивности

воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева оценивали согласно классификации, предложенной Lemoine (1965).

Исследовали количество СРБ методом латекс-агглютинации с применением карт-слайдов для тестирования образцов и набором реактивов фирмы "DAS" — *SpectroMed S.R.L.* Определение ОАО проводили спектрофотометрическим методом с использованием реактивов набора фирмы "Randox" (Англия).

Исследование ИМ включало в себя дифференцированный подсчет клеточного состава, определение уровня средних молекул по способу А.В.Шумского (1998) и содержания лизосомально-катионных белков в нейтрофилах с использованием лизосомально-катионного теста по В.Е.Пигаревскому и Ю.А.Мазингу (1981). Оценка КЖ больных ХОБЛ проводилась с помощью анкеты "Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями легких", разработанной Т.И.Инсарской (1999).

Для статистической обработки результатов применялась программа *Statistica v. 5* в среде *Windows 98* и использовались рекомендации для медико-биологических исследований (Стентон Глацц, 1999).

Результаты исследования

1-й этап: обострение ХОБЛ

У пациентов 1-й группы с обострением ХОБЛ на фоне проводимой традиционной терапии выявлена тенденция к снижению показателя, характеризующего интенсивность кашля, как на 7-е, так и на 21-е сутки лечения, однако достоверных различий установлено не было. Через 7 дней терапии уменьшение кашля отмечалось у 23,17 % больных данной группы. Во 2-й группе на фоне комплексной терапии, включаю-

Таблица 1

Динамика клинико-лабораторных показателей и данных ФВД при обострении ХОБЛ на фоне различных схем терапии ($M \pm m$)

Показатели	Группы наблюдения			
	1-я группа (ТТ) (n = 32)		2-я группа (ТТ + Эр) (n = 43)	
	до лечения	21-е сутки	До лечения	21-е сутки
Кашель	2,76 ± 0,62	1,89 ± 0,31	2,83 ± 0,67	1,34 ± 0,22*
Количество выделяемой мокроты	2,38 ± 0,66	1,25 ± 0,26	2,41 ± 0,56	0,71 ± 0,23**
Одышка	2,44 ± 0,29	1,98 ± 0,23	2,39 ± 0,17	1,65 ± 0,38
Сухие хрипы	2,52 ± 0,38	1,98 ± 0,61	2,63 ± 0,44	0,87 ± 0,23**
ОФВ ₁ (% от должн.)	49,85 ± 4,69	53,08 ± 4,16	50,16 ± 4,19	57,66 ± 3,81
СРБ (мкг / мл)	13,38 ± 3,75	16,28 ± 4,09	16,84 ± 2,95	8,01 ± 0,79**
ЛИИ №1	0,131 ± 0,019	0,143 ± 0,016	0,142 ± 0,014	0,127 ± 0,010

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$, по сравнению с исходными данными.

шей в себя Эр, уже на 3-и сутки лечения у 11,62 % пациентов определялся выраженный противокашлевой эффект, к 7-м суткам снижение интенсивности кашля наблюдалось у 44,62 % больных, а на 21-е сутки этот показатель достоверно отличался от исходных данных (табл. 1). Следует отметить, что пациенты 2-й группы отмечали отчетливый противокашлевый эффект, а также значительное облегчение при откашливании и сами проявляли заинтересованность в продолжении лечения Эр.

При изучении характера отделения мокроты у больных с обострением ХОБЛ 1-й группы была выявлена тенденция к облегчению отхождения мокроты на 7-е (у 19,61 % больных) и 21-е сутки лечения, однако различия были недостоверны. У пациентов 2-й группы как на 7-е, так и на 21-е сутки терапии выявлено достоверное снижение показателя, характеризующего отделение мокроты. У 33,86 % больных, получавших Эр, отмечалось значительное облегчение отделения мокроты уже к 3–4-м суткам терапии (табл. 1).

Изучение динамики выраженности симптомов одышки и количества сухих хрипов над легкими в обеих группах выявило тенденцию к снижению данных показателей, более выраженную у пациентов 2-й группы. У больных, получавших Эр, отмечалось снижение количества сухих хрипов над легкими к 7-м суткам терапии в 1,51 раза, на 21-е сутки — в 3,02 раза ($p < 0,01$). Таким образом, результаты исследования выявляют при обострении ХОБЛ преимущества схемы терапии, включающей в себя Эр. Необходимо отметить отчетливый противокашлевый эффект и муколитическое действие данного препарата.

Результаты исследования ФВД в период обострения заболевания показали, что у больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп через 3 нед. проводимой терапии отмечались некоторое повышение показателей ОФВ₁ (в 1,06 раза и в 1,15 раза соответственно) и тенденция к увеличению индекса Тиффно, однако разница не достигала степени статистической значимости (табл. 1).

При исследовании значений лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ) на фоне лечения была отмечена более выраженная положительная динамика

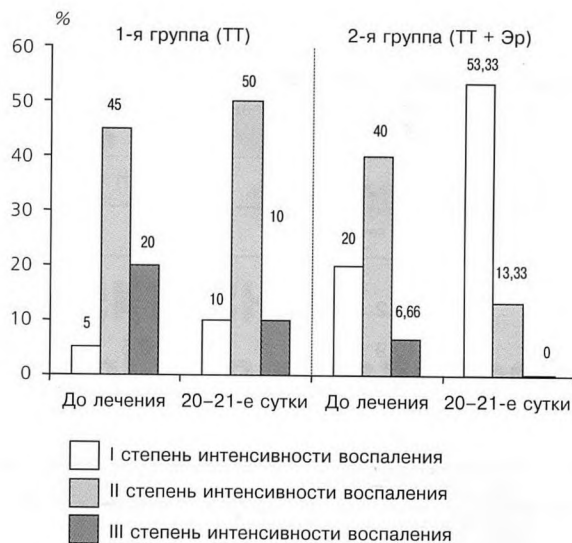


Рис. 2. Динамика эндоскопических признаков воспаления у больных ХОБЛ

у больных 2-й группы (ТТ + Эр), особенно по показателям ЛИИ № 1 и ЛИИ № 3 (табл. 1).

Динамика концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови у больных ХОБЛ 1-й группы имела разнонаправленный характер и через 3 нед. терапии в целом по группе даже повысилась в 1,21 раза. У пациентов 2-й группы, получавших Эр, через 3 нед. терапии отмечалось достоверное ($p < 0,01$) снижение данного показателя (рис. 1). На 21-е сутки выявлялось снижение количества СРБ у 21,42 % больных ХОБЛ 1-й группы и у 51,85 % — 2-й группы. По нашим данным, количественное определение СРБ оказалось наиболее информативным показателем, отражающим активность воспаления у больных ХОБЛ, совпадающим с клиническим улучшением и претерпевающим динамику в тех наблюдениях, где другие лабораторные данные не менялись.

Учитывая большую роль изменений процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарушений в системе антиоксидантной защиты (АОЗ) в формировании и поддержании воспаления у пациентов с ХОБЛ представлялось важным оценить влияние различных схем терапии на динамику этих показателей. При изучении содержания ОАО у больных ХОБЛ 2-й группы (ТТ + Эр) отмечалась тенденция к увеличению общего антиоксидантного статуса к концу госпитального периода. Положительная динамика с увеличением значений ОАО была выявлена у 46,42 % больных, получавших Эр, по сравнению с 26,31 % — в 1-й группе. Изучение содержания малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ в период обострения также свидетельствовало о более выраженной положительной динамике у больных ХОБЛ 2-й группы. Установленные изменения в системе ПОЛ–АОЗ также свидетельствуют о более значимом уменьшении воспалительных изменений на фоне комплексной терапии, включающей в себя Эр.

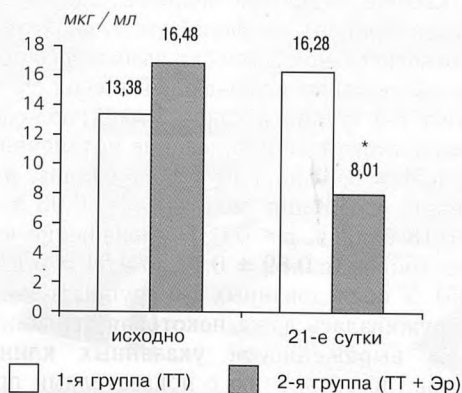


Рис. 1. Динамика показателей С-реактивного белка у больных ХОБЛ в период обострения

* — $p < 0,01$, по сравнению с исходными данными.

Динамика цитологических показателей индуцированной мокроты (в %) больных ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатель	Группы наблюдения					
	1-я группа (ТТ)			2-я группа (ТТ + Эр)		
	до лечения	через 3 нед.	через 12 нед.	до лечения	через 3 нед.	через 12 нед.
Нф	79,2 ± 5,3	78,8 ± 1,0	73,52 ± 7,42	78,7 ± 2,2	67,9 ± 3,2**	62,94 ± 6,8
Мф	10,9 ± 3,8	6,3 ± 0,5	9,12 ± 2,74	6,5 ± 1,6	8,7 ± 2,2	9,8 ± 3,66
Лф	1,7 ± 0,4	0,9 ± 0,4	1,43 ± 0,36	1,2 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,8 ± 0,41
Эп	8,1 ± 1,7	15,1 ± 1,4	23,62 ± 4,27	14,0 ± 1,3	15,5 ± 1,6	21,75 ± 3,8

Примечание: ** — $p < 0,01$, по сравнению с исходными данными; Нф — нейтрофилы, Мф — макрофаги, Лф — лимфоциты, Эп — эпителий.

По результатам бронхоскопии, у больных ХОБЛ 2-й группы к концу периода госпитализации отмечалась более выраженная тенденция к уменьшению интенсивности воспаления слизистой бронхов (рис. 2).

Для объективизации динамики воспалительных изменений в бронхиальном дереве мы провели лабораторное, цитологическое и цитохимическое исследования индуцированной мокроты (ИМ). В 1-й группе к концу 3-й нед. терапии показатель цитоза в ИМ снизился в 1,7 раза (с $5,68 \pm 0,84$ до $3,37 \pm 0,63$ — в $1 \text{ мл} \times 10^6$), а относительное содержание нейтрофилов в мокроте достоверно не изменилось (табл. 2). У пациентов с ХОБЛ 2-й группы, получавших Эр, на 20–21-е сутки лечения показатель цитоза в ИМ снизился в 3,4 раза (с $7,49 \pm 2,05$ до $2,21 \pm 0,43$ — в $1 \text{ мл} \times 10^6$). Процентное содержание нейтрофилов достоверно уменьшилось ($p < 0,01$). Несмотря на установленную положительную динамику при исследовании ИМ, данные цитологического исследования свидетельствовали о сохраняющихся воспалительных изменениях в бронхах. Отмечено, что клиническое улучшение в обеих группах больных ХОБЛ опережало достижение выраженного снижения воспаления в слизистой оболочке бронхиального дерева.

Содержание лизосомально-катионных белков в нейтрофилах больных 1-й группы на фоне лечения не изменялось. У обследованных пациентов 2-й группы, получавших Эр, через 3 нед. выявлялось достоверное повышение содержания лизосомально-катионных белков в ИМ (с $0,43 \pm 0,05$ до $0,65 \pm 0,03$) ($p < 0,01$), что свидетельствовало о нормализации кислороднезависимой активности нейтрофилов, активации местной неспецифической защиты, отражало выраженность адаптационных процессов и коррелировало со степенью уменьшения активности воспаления.

При изучении уровня средних молекул в ИМ, являющихся неспецифическими маркерами эндогенной интоксикации, у больных 2-й группы отмечалось достоверное снижение данного показателя (с $0,055 \pm 0,011$ до $0,025 \pm 0,005$ у. е., $p < 0,05$). У па-

циентов 1-й группы, получавших традиционное лечение, достоверных изменений показателя уровня средних молекул в ИМ отмечено не было.

Анализ результатов исследования КЖ показал, что у больных ХОБЛ, принимавших Эр, к концу госпитального периода отмечалась более выраженная тенденция к улучшению данного показателя (по общей сумме баллов — с $29,51 \pm 3,01$ до $23,97 \pm 2,71$ баллов) по сравнению с пациентами 1-й группы (с $31,14 \pm 4,72$ до $28,62 \pm 3,58$ баллов), однако разница была статистически недостоверной.

Несмотря на достижение клинической ремиссии через 3 нед. терапии в обеих группах больных, по данным лабораторных исследований, бронхоскопии, изучения цитологического состава индуцированной мокроты, сохранялись воспалительные изменения в бронхах. При этом во 2-й группе данные изменения, несомненно, были менее выражены. Это послужило основанием для проведения длительной терапии Эр у больных ХОБЛ в амбулаторных условиях.

2-й этап: ремиссия ХОБЛ

При изучении динамики клинических симптомов ХОБЛ (кашель, отделение мокроты, одышка, количество сухих хрипов) на фоне длительной терапии в стадии относительной ремиссии выявлялось преимущество схемы терапии, включающей в себя Эр (рис. 3). У больных 2-й группы к концу 3 мес. наблюдения отмечалось достоверное уменьшение интенсивности кашля (с $1,51 \pm 0,14$ до $1,12 \pm 0,11$ баллов, $p < 0,05$), облегчение отделения мокроты (с $0,98 \pm 0,12$ до $0,51 \pm 0,18$ баллов, $p < 0,05$), уменьшение количества сухих хрипов (с $0,89 \pm 0,11$ до $0,54 \pm 0,12$ баллов, $p < 0,05$). У обследованных 1-й группы в эти же сроки обнаруживалась даже некоторая тенденция к нарастанию выраженности указанных клинических симптомов, по сравнению с показателями при выписке из стационара.

Анализ показателей ФВД в 1-й группе при проведении длительной терапии продемонстрировал неко-

эреспал®

фенспирид

**Новое эффективное
противовоспалительное средство**

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

- ✓ Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии
- ✓ Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты
- ✓ Противодействие бронхоконстрикции
- ✓ Улучшение отхождения мокроты
- ✓ Воздействие на кашель
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса



Регистрационное удостоверение П-8-242 № 005548

Адрес: Москва 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (095) 937-07-00. Факс: (095) 937-07-01



торую отрицательную динамику (в виде снижения показателя $ОФВ_1$ к концу периода наблюдения). У пациентов 2-й группы, получавших Эр, данный показатель практически не изменился, составляя в целом по группе $57,34 \pm 5,16 \%$, по сравнению с $56,87 \pm 4,23 \%$ — при выписке (рис. 3). Следует отметить, что у 6 больных к концу 3 мес. наблюдения $ОФВ_1$ увеличился на 2,1–5,5 %.

Анализ результатов лабораторного исследования продемонстрировал, что в 1-й группе через 12 нед. наблюдения у 52,94 % больных не отмечалось изменения концентрации СРБ, у 11,76 % — данный показатель был снижен, а у 35,29 % — выявлялось повышение концентрации С-реактивного белка. Во 2-й группе при проведении длительной терапии у 80 % больных показатель СРБ практически не изменился, у 20 % выявлено дальнейшее снижение ранее увеличенного показателя. Увеличения значений СРБ через 3 мес. терапии не отмечалось ни в одном наблюдении.

Через 12 нед. лечения у больных ХОБЛ в группе Эр были установлены дальнейшая положительная динамика показателей МДА и нарастание concentra-

ции ОАО в сыворотке крови (с $1,39 \pm 0,03$ до $1,42 \pm 0,04$ ммоль/л). Полученные данные позволяют говорить о положительном влиянии Эр на показатели системы ПОЛ–АОЗ, что имеет немаловажное значение в уменьшении воспалительных реакций в бронхиальном дереве.

По данным цитологического исследования ИМ, у больных ХОБЛ 2-й группы к концу периода наблюдения отмечалось повышение показателя абсолютного содержания клеточных элементов в 2,3 раза (при увеличении в 1,1 раза — в 1-й группе), по сравнению с аналогичным показателем при выписке. Увеличение показателя цитоза происходило за счет клеток бронхиального эпителия, что отражало процесс десквамации эпителия слизистой оболочки бронхов при уменьшении воспаления. При дифференцированном подсчете клеточных элементов в ИМ во 2-й группе пациентов, обследованных через 12 нед. терапии Эр, отмечалось снижение относительного содержания нейтрофилов (с $67,9 \pm 3,2$ до $62,94 \pm 6,82 \%$) и повышение процентного содержания лимфоцитов (табл. 2). В ИМ больных 1-й группы процентное содержание нейтрофилов, альвеолярных макрофагов и клеток бронхиального эпителия практически не изменялось. При цитохимическом исследовании индуцированной мокроты у больных ХОБЛ 2-й группы через 3 мес. лечения было установлено достоверное повышение содержания лизосомально-катионных белков в нейтрофилах ИМ (с $0,53 \pm 0,03$ до $0,61 \pm 0,02$, $p < 0,05$). В 1-й группе к концу этого периода значимой динамики данного показателя не определялось.

Анализ результатов изучения качества жизни больных ХОБЛ при проведении длительной терапии выявил четкую разницу итоговой оценки в обследуемых группах больных. В 1-й группе через 12 нед. наблюдения была отмечена лишь тенденция к улучшению КЖ. Во 2-й группе больных, длительно получавших Эр, у 66,66 % больных отмечалось уменьшение тревоги за свое здоровье (при 52,94 % — в 1-й группе), у 53,33 % пациентов — повышение настроения и уменьшение чувства подавленности (при 35,29 % — в 1-й группе), и у 46,66 % — уменьшение быстрой утомляемости (29,41 % — в 1-й группе). Следует отметить, что у 6 больных 1-й группы отмечалась симптоматика, свидетельствующая об обострении заболевания, потребовавшая присоединения ингаляционных глюкокортикоидов в течение 4–6 дней, у 2 больных при нарастании обструкции присоединяли пролонгированные теофиллины, еще у 3 пациентов в связи с подъемом температуры и изменением характера мокроты были проведены курсы терапии антибиотиками (амоксиклав в течение 7 дней). Во 2-й группе увеличения бронхолитической терапии не потребовалось, за период наблюдения обострения ХОБЛ не отмечалось. У 3 больных, ранее систематически пользовавшихся муколитическими препаратами, отпала необходимость их приема. Мы имели возможность наблюдать 8 человек из обследованных больных, продолжающих терапию Эр в течение

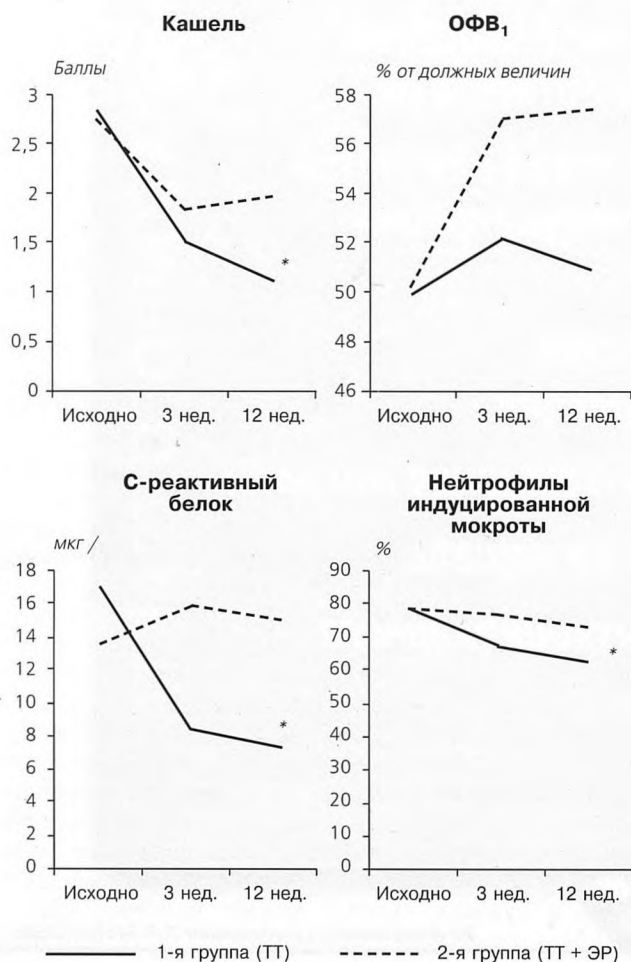


Рис. 3. Динамика клиничко-лабораторных, функциональных и цитологических показателей у больных ХОБЛ на фоне терапии (* — $p < 0,05$)

5–6 мес. Во всех случаях определялась дальнейшая положительная динамика клинических и лабораторных показателей, отсутствовало нарастание бронхиальной обструкции, что обосновывает целесообразность проведения более длительной терапии Эр у больных ХОБЛ.

Эр хорошо переносился больными. Пациенты полностью соблюдали режим приема препарата. У 4 больных в 1-е дни назначения Эр наблюдалась умеренная тахикардия, которая уменьшилась после назначения препарата после еды. 3 пациента отмечали незначительное головокружение, 1 больной — сухость во рту, ни в 1 из указанных наблюдений не потребовалось отмены Эр или проведения корректирующей терапии.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о преимуществах комплексной терапии, включающей в себя Эр, как в стадии обострения, так и в период относительной ремиссии у больных ХОБЛ. Противовоспалительный эффект препарата подтвержден динамикой клинических и лабораторных показателей, изменениями эндоскопической картины, данными цитологического и цитохимического исследований ИМ. Установлены выраженный противокашлевой эффект, способность предупредить нарастание бронхиальной обструкции, уменьшить проявления интоксикации, увеличить антиоксидантную защиту. Данные эффекты в сочетании со снижением общей медикаментозной нагрузки приводят к улучшению КЖ больных ХОБЛ. Полученные результаты позволяют рекомендовать Эр в качестве базисного препарата для длительной противовоспалительной терапии ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инсарская Т.И. Медико-социальная характеристика больных хроническими обструктивными болезнями легких и система мониторинга управляемых факторов риска: Дис. ... канд. мед. наук. Челябинск; 1999.
2. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: аналитический очерк. Тер. арх. 2000; 3: 75–77.
3. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бино; 1999: 11–25.

4. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9–32.
5. Чучалин А.Г. Болезни легких курящего человека. Тер. арх. 1998; 3: 5–13.
6. Шмелев Е.И. Хронический обструктивный бронхит. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бино; 1999: 39–56.
7. Замятина О.В. Социально-гигиеническая характеристика заболеваемости и инвалидности, принципы медико-социальной экспертизы и реабилитации при хронических неспецифических заболеваниях легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
8. Федосеев Г.Б. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб.; 1998.
9. Шмелев Е.И. Патогенез воспаления при хронических обструктивных болезнях легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бино; 1999: 82–91.
10. Pinelli E., Frisach M. F., Crambes O., Pipy B. Fenspiride inhibits the production of eicosanoids after stimulation of airways epithelial cells by histamine. Eur. Respir. J. 1994; 7 (suppl. 18): 186S.
11. Quartulli F., Pinelli E. et al. Fenspiride inhibits histamine-induced responses in a lung epithelial cell-line. Eur. J. Pharmacol. 1998; 348: 297–304.
12. Carre Ph., Pinelli E., Forgue M.F. et al. In vitro effects of fenspiride on the production of free oxygen radicals, prostaglandins and leucotrienes by guinea-pig alveolar macrophages. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (2): 79–85.
13. Pipy B., Pinelli E., Forgue M.F. et al. Fenspiride inhibits arachidonic acid metabolite production and cytosolic Ca²⁺ increases by inflammatory macrophages. Eur. Respir. J. 1992; 5: 237.
14. Mannel D.N., Echtenacher B. TNF in the inflammatory response. Chem. Immunol. 2000; 74: 141–161.
15. Безленко А.В. Опыт длительного применения Эреспала при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. Пульмонология 2001; 2: 80–84.
16. Жданов В.Ф. О противовоспалительном лечении хронических бронхитов. Пульмонология 2002; 5: 102–107.
17. Коровина Н.А., Овсянникова Е.М., Данилова И.Е. Комплексная терапия обструктивного бронхита с применением фенспирида (Эреспала) у детей раннего возраста. Клин. фармакол. и тер. 2001; 5: 28–31.
18. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Effects du fenspiride (Pneumorel 80) sur la fonction respiratoire et la gazometrie de patients presentant une bronchopathie chronique obstructive stable. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (suppl. 2): 51–65.
19. Plusa T., Nawacka D. Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections. Pol. Merkuriusz Lek. 1998; 30: 368–371.
20. Tardif C., Ozenne G., Patron P. et al. Effect of fenspiride on exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur. Respir. J. 1993; 6 (suppl. 17): 426S.

Поступила 02.11.04

*А.Г.Чучалин¹, Л.М.Огородова², Ф.И.Петровский², А.В.Жестков³,
М.М.Илькович⁴, Т.И.Мартынченко⁵, А.П.Ребров⁶, Л.Ю.Реутова²,
Ю.А.Терещенко⁷, Р.С.Фассахов⁸, Б.А.Черняк⁹, Е.С.Куликов²*

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ВЗРОСЛЫХ.

Данные национального исследования НАБАТ

¹ НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ;

² Сибирский государственный медицинский университет;

³ Самарский государственный медицинский университет;

⁴ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет;

⁵ Алтайский государственный медицинский университет;

⁶ Саратовский государственный медицинский университет;

⁷ Красноярская государственная медицинская академия;

⁸ Казанский НИИ иммунологии и микробиологии;

⁹ Иркутский государственный институт усовершенствования врачей

BASIC THERAPY OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN ADULTS. FINDINGS OF THE NABAT NATIONAL STUDY

*A.G.Chuchalin, L.M.Ogorodova, F.I.Petrovsky, A.V.Zhestkov, M.M.Ilkovich, T.I.Martynenko,
A.P.Rebrov, L.Yu.Reutova, Yu.A.Tereshchenko, R.S.Fassakhov, B.A.Chernyak, E.S.Kulikov*

Summary

The study was aimed to investigate severe asthma therapy in Russia. It involved 515 patients from 7 Russian cities according to the criteria of severe asthma. Individual registration cards were filled in considering demographic data, principal clinical features, drug therapy. It has been found that both inpatient and outpatient therapy of severe asthma in Russia does not correspond to the standards recommended. The results confirmed high efficiency of inhaled corticosteroids when combined with long-acting β_2 -agonists. This therapy was found to be more effective then other regarding to symptoms, lung function parameters, rate of admission to a hospital and duration of hospital staying. Patients treated with this drug combination were satisfied by the treatment more often.

Резюме

Исследование проведено с целью изучения особенностей терапии тяжелой бронхиальной астмы (БА) в России. В соответствии с использовавшимися критериями тяжелой БА в исследование были включены 515 больных в 7 городах России. В каждом центре заполнялись индивидуальные регистрационные карты, при этом учитывались демографические характеристики пациента, основные аспекты клинического течения заболевания, мониторингирования, фармакотерапии. Было обнаружено, что терапия тяжелой астмы в России, как на стационарном, так и на амбулаторном этапах, не соответствует рекомендованным стандартам. Результаты исследования еще раз подтверждают высокую эффективность применения комбинации ингаляционных кортикостероидов и длительнодействующих β_2 -агонистов. Данный вид терапии оказался эффективнее других вариантов в отношении симптомов, функции легких, частоты госпитализаций и их длительности, а пациенты, совместно получавшие ингаляционные кортикостероиды и длительнодействующие β_2 -агонисты, были в гораздо большем количестве случаев удовлетворены лечением.

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний и характеризуется значительным социальным ущербом [1, 2]. Согласно рекомендациям *GINA*, целью лечения астмы является достижение контроля над болезнью [3]. Несмотря на значительные успехи фармакологии в течение последних нескольких десятков лет, создание препаратов для комбинированной терапии астмы и

декларированную цель лечения, даже в благополучных и развитых странах астма контролируется не более чем у 5 % пациентов [4]. Недостаточный контроль заболевания приводит к снижению качества жизни, госпитализациям и обращениям за неотложной помощью [5]. Очевидно, что чем тяжелее течение астмы, тем сложнее достичь над ней контроля и, при прочих равных условиях, больше ее бремя.

Тяжелая бронхиальная астма представляет собой средоточие всех негативных проявлений и последствий заболевания, и это не только наибольшее количество симптомов/госпитализаций/обращений за неотложной помощью/дорогостоящим медикаментозным лечением, но также высокий риск смерти и снижение производительности труда. Экономический ущерб в мире от астмы выше, чем от ВИЧ и туберкулеза вместе взятых, при этом самая значительная часть расходов связана с тяжестью течения заболевания [1, 2].

Руководство по диагностике и лечению астмы GINA рекомендует подход к ведению заболевания, основанный на 6 взаимосвязанных частях, включающий в себя обучение пациента, регулярный мониторинг, контроль триггеров и т. д. [3]. Однако наиболее важной составляющей успешного лечения, несомненно, является фармакотерапия.

Цель исследования НАБАТ — изучить качество мониторингирования, особенности течения и терапии тяжелой БА в России (в этой статье приводятся данные, имеющие отношение к базисной терапии).

Материалы и методы исследования

Исследование НАБАТ (НАциональное эпидемиологическое исследование Бронхиальной Астмы Тяжелого течения) проведено в 8 городах России: в Барнауле, Иркутске, Казани, Красноярске, Самаре, Санкт-Петербурге, Саратове, Томске. Отбор участников исследования проводился согласно следующим параметрам:

1. Соответствие критериям тяжелой БА:
 - а) $ОФВ_1 \leq 60\%$ от должной величины;
 - б) объем терапии более 1 000 мкг/сут. (по беклометазону дипропионату), или при сохраняющихся симптомах на фоне проводимой терапии;
 - в) необходимость постоянного (в течение не менее 6 мес. до проведения исследования) применения системных кортикостероидов (СКС) в любой дозе (с или без ингаляционных кортикостероидов (ИКС)).

Для диагностики тяжелой БА было достаточно наличия одного из перечисленных признаков (а, б, в) в течение 4 нед. (для признаков а, б) перед заполнением карты (при этом использовались только те данные, которые уже имелись в медицинской документации или были получены во время проведения спирометрии в рамках данного исследования).

2. Доказанная обратимость бронхиальной обструкции: повышение $ОФВ_1$ более чем на 200 мл и на 12 % относительно показателя до применения бронходилататора, одновременное сочетание изменения $ОФВ_1$ на 200 мл и 12 % обязательно, а также отсутствие сочетания $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ и $ОФВ_1 < 80\%$ от должного показателя после ингаляции 400 мкг салбутамола при помощи спейсера (данные должны быть получены при проведении исследования функции внешнего дыхания в рам-

ках данного исследования или документально подтверждены соответствующим тестом, выполненным в течение предшествующих 12 мес.).

3. Возраст — старше 18 и младше 60 лет.
4. Отсутствие тяжелых сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации.

В соответствии с критериями отбора в исследование были включены 575 больных с установленным диагнозом тяжелая БА; 60 карт были исключены из анализа в связи с ошибками или низким качеством заполнения. Таким образом, были обработаны индивидуальные регистрационные карты 515 пациентов, средний возраст которых составил $45,8 \pm 0,5$ года.

В каждом центре заполнялись индивидуальные регистрационные карты (ИРК), состоящие из 2 разделов. Раздел 1 заполнялся врачом, все вносимые данные должны были документально подтверждаться или быть полученны самим исследователем. Раздел 2 заполнялся пациентом в отсутствие врача. При заполнении ИРК учитывались демографические характеристики пациента, основные аспекты диагностики, клинического течения заболевания, мониторингирования, фармакотерапии. Основными полученными показателями были следующие: возраст; продолжительность заболевания; $ОФВ_1$ (% от должного); $ФЖЕЛ$ (% от должного); изменения $ОФВ_1$ (% в тесте с бронхолитиком); индекс Тиффно; уровень сывороточного IgE (Ме/мл); количество документированных госпитализаций за последние 12 мес.; продолжительность документированных госпитализаций за последние 12 мес.; количество документированных курсов приема СКС за последние 12 мес.; продолжительность документированных курсов приема СКС за последние 12 мес.; количество дневных симптомов за последнюю нед.; количество ночных симптомов за последнюю нед.; количество вызовов скорой помощи за последние 12 мес.; количество совершенных запланированных визитов за последние 12 мес.; количество совершенных визитов из-за ухудшения течения астмы за последние 12 мес.; количество совершенных визитов из-за побочных эффектов антиастматической терапии за последние 12 мес.; доза ИКС на момент включения в исследование, мкг/сут.; доза ИКС при последней госпитализации, мкг/сут.; доза ИКС, применявшаяся регулярно на протяжении года, мкг/сут.; количество случаев использования средства скорой помощи за последнюю нед.

Также указывался фенотип клинического течения тяжелой БА, в случае соответствия пациента следующим критериям [6]:

1. Терапевтически-резистентная астма без определенного фенотипа: симптомы сохраняются, несмотря на применение высоких доз ИКС длительное время (беклометазона дипропионат более 2 000 мкг/сут. или любой другой ИКС в эквивалентной дозе не менее 5 мес.).
2. Фатальная и близкая к фатальной астма: близкие к фатальным эпизоды астмы, сопровождающиеся

гиперкапнией или требующие ИВЛ. Повторные жизнеугрожающие приступы, несмотря на адекватную терапию ИКС или повторные курсы системных кортикостероидов.

3. Нестабильная (*brittle*) астма: внезапные острые приступы, развивающиеся в течение минут/часов без объективной причины и на фоне практически нормальной функции бронхов или хорошо контролируемой астмы (хорошего самочувствия), или широко варьирующаяся бронхиальная обструкция со значительными колебаниями ПСВ ($> 40\%$ в течение дня на протяжении не менее 50% времени за период в 150 дней), несмотря на применение высоких доз ИКС (1 500 мкг и более беклометазона дипропионата или эквивалент в сутки).
4. Хроническая тяжелая астма с постоянной бронхиальной обструкцией: постоянная бронхиальная обструкция с эпизодами внезапного ухудшения или без них, заболевание требует системной терапии КС, которая, тем не менее, приводит к неполному ответу в течение последних 12 мес.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ *Statistica for Windows 6.0*. Для сравнения частот качественных признаков (в таблицах сопряженности 2×2) использовался критерий χ^2 или 2-сторонний точный критерий Фишера, для сравнения количественных и полуколичественных признаков — U критерий Манна-Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные в виде $X \pm x$, где X — среднее арифметическое, x — ошибка среднего. Также определялось отношение шансов (*OR*). Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Базисная терапия на стационарном и амбулаторном этапах

В ходе исследования были получены данные о фармакотерапии при последней госпитализации (табл. 1), на момент включения в исследование (табл. 2, 3), а также о регулярном лечении на протяжении последнего года (табл. 4–6).

Наиболее часто в качестве препаратов базисной терапии в стационарных условиях используются недорогие генерики беклометазона и будесонида (данные не приведены). В большинстве случаев применяется монотерапия ИКС, и, значительно реже, комбинация ИКС + длительно действующий β_2 -агонист (ДДБА) или теofilлин медленного высвобождения (ТЕО). По всей вероятности, это связано с недостаточным финансированием, которое не позволяет лечебным учреждениям приобретать дорогостоящие оригинальные препараты и ДДБА. Низкая частота использования ТЕО, вероятно, обусловлена боязнью побочных эффектов и невозможностью в большинстве стационаров мониторировать уровень ТЕО крови и, как следствие, правильно подобрать дозу. В сравнении со стационарной терапией, в выборе вариантов базисного лечения на момент включения в исследование, а также на протяжении последнего года значимых различий обнаружено не было: около 30% пациентов получали комбинацию ИКС + ДДБА и порядка 45% и 25% — монотерапию или сочетание ИКС + ТЕО соответственно.

Некоторым оправданием низкой частоты использования комбинированной терапии на стационарном

Таблица 1

Дозы использовавшихся ИКС при последней госпитализации в зависимости от сопутствующей комбинации (в регистрационных картах раздел был заполнен у 221 пациента)

Препарат, кол-во пациентов его использовавших (%)*	Вид комбинации**	Кол-во наблюдений	Средняя доза, мкг / сут.
БДП***, 67 (30,3)	Монотерапия	51	1 013 $\pm$ 75
	ДДБА	6	1 100 $\pm$ 224
	ТЕО	10	680 $\pm$ 158
БУД, 94 (42,5)	Монотерапия	61	1 279 $\pm$ 49
	ДДБА	17	1 287 $\pm$ 87
	ТЕО	16	1 469 $\pm$ 101
ФП, 55 (24,9)	Монотерапия	14	964 $\pm$ 98
	ДДБА	37	808 $\pm$ 51
	ТЕО	3	750 $\pm$ 144
Вне зависимости от типа ИКС	Монотерапия	129	1 143 $\pm$ 41
	ДДБА	60	973 $\pm$ 53
	ТЕО	30	1 135 $\pm$ 103

Примечание: * — флутизолид (отдельно не указан) был назначен 5 пациентам; **–*** — здесь и далее в табл. используются следующие сокращения: ДДБА — длительнодействующие β_2 -агонисты; ТЕО — теofilлины медленного высвобождения; БДП — беклометазона дипропионат; БУД — будесонид; ФП — флутиказона пропионат.

Дозы использовавшихся ИКС, по данным на момент включения, в исследование в зависимости от сопутствующей комбинации (в регистрационных картах раздел был заполнен у 473 пациентов)

Препарат, кол-во пациентов, его использовавших (%)*	Вид комбинации	Кол-во наблюдений	Средняя доза, мкг / сут.
БДП, 143 (30,2)	Монотерапия	70	1 085 ± 59
	ДДБА	27	1 213 ± 61
	ТЕО	45	1 058 ± 72
БУД, 164 (34,7)	Монотерапия	90	1 218 ± 40
	ДДБА	28	1 134 ± 61
	ТЕО	45	1 187 ± 49
ФП, 147 (31,1)	Монотерапия	48	886 ± 39
	ДДБА	91	805 ± 31
	ТЕО	8	719 ± 88
Вне зависимости от типа ИКС	Монотерапия	220	1 110 ± 29
	ДДБА	148	948 ± 29
	ТЕО	103	1 124 ± 43

Примечание: * — флунизолид (отдельно не указан) использовали 19 пациентов.

этапе может быть то, что основной целью госпитализации чаще всего является купирование обострений (при последней госпитализации 309 пациентов (60 %) получали СКС) или прохождение обследования (например, для продления инвалидности), поэтому врачи могли не уделять большого внимания назначению адекватной тяжести течения терапии.

Пациенты, получавшие комбинацию ИКС + ДДБА на момент включения в исследование, имели меньшее количество дневных и ночных симптомов, а также случаев применения средств скорой помощи, при этом используя меньшую дозу ИКС. При регулярной терапии сочетанием ИКС + ДДБА на протяжении последнего года пациенты имели меньшее количество госпитализаций и их продолжительность (в сравнении с монотерапией ИКС), меньшую частоту визитов из-за ухудшения течения астмы и большее количество запланированных визитов при меньшей использовавшейся дозе ИКС. Полученные данные позволяют говорить о преимуществе комбинированной терапии ИКС + ДДБА перед другими видами базисного лечения (в рамках приведенного сравнения) в отношении как клинического течения заболевания, так и использования ресурсов здравоохранения. Значительным преимуществом сочетанного применения ИКС + ДДБА может быть и снижение риска развития побочных эффектов от терапии кортикостероидами. И хотя различия в дозах ИКС при разных подходах невелики (не более 200 мкг/сут.), они могут быть клинически значимыми, особенно при частых повторных курсах СКС.

Обращают на себя внимание наихудшие показатели функции легких (ОФВ₁) в группе пациентов, получавших ИКС + ТЕО на момент исследования и регулярно на протяжении последнего года. Не вполне

объяснима большая частота назначения комбинации ИКС + ТЕО на амбулаторном этапе. Сложность фармакокинетики, узкий терапевтический диапазон, непредсказуемость побочных эффектов и отсутствие в рутинной практике мониторингования сыровоточной концентрации делают этот класс препаратов не самым идеальным вариантом терапии. Скорее всего, выбор комбинации средств в пользу ИКС + ТЕО основан на желании врачей усилить монотерапию ИКС у тех пациентов, которые не могут себе позволить приобретение дорогостоящих ДДБА или комбинированных препаратов, таких как Серетид или Симби-корт.

Из 515 включенных в исследование пациентов на момент заполнения карт 197 (38,3 %) постоянно получали терапию СКС. Достоверных различий в преобладании мужского или женского пола среди получающих/не получающих СКС выявлено не было (среди мужчин 31,4 % регулярно принимали СКС, среди женщин — 40,7 %, для мужчин, в сравнении с женщинами, $OR = 0,67$; $p = 0,054$). Результаты, полученные при сравнении клинической характеристики пациентов, получавших и не получавших СКС регулярно, вполне ожидаемы и непротиворечивы. Отдельно необходимо отметить в 2 раза большую частоту регулярного применения СКС у пациентов, получавших ИКС + ТЕО, в сравнении с применявшими ИКС + ДДБА ($OR = 2,11$; $p = 0,006$).

Фенотипы терапевтически-резистентной астмы и базисная терапия

Пациенты с терапевтически-резистентной астмой без определенного фенотипа и нестабильной астмой применяли комбинацию ИКС + ДДБА на протяжении последнего года в большем количестве случаев,



СЕРЕВЕНТ™

- Надежный контроль над симптомами бронхиальной астмы в течение 12 часов
- Высокая селективность, гарантирующая безопасность
- Возможность снижения дозы ингаляционных кортикостероидов при совместном применении
- Единственный бронходилататор, улучшающий качество сна у больных с бронхиальной астмой
- Удобство для пациента: одно - или двукратное применение в сутки
- Повышение качества жизни

Надежный эффект
в течение
12 часов



СЕРЕВЕНТ™ (сальметерола ксинафат)

Дозированный аэрозоль для ингаляций, 25 мкг сальметерола в одной дозе. В ингаляторе содержится 60 или 120 доз. **Регистрационный номер:** П № 012553/01-2000 от 28.12.2000.

Фармакологические свойства. Сальметерол является селективным агонистом β_2 -адренорецепторов продолжительного действия (12 ч). **Показания к применению препарата. Взрослые:** Серевент показан: - для регулярного длительного лечения пациентов при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); - для предупреждения симптомов в ночное и/или дневное время, вызванных обратимой обструкцией дыхательных путей. **Дети в возрасте 4 лет и старше:** для регулярного лечения пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей при бронхиальной астме, включая профилактику бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. **Способ применения и рекомендуемые дозы. Взрослые:** Лечение бронхиальной астмы и ХОБЛ. По две ингаляции (2 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки. Максимальная доза: по четыре ингаляции (4 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки. **Дети в возрасте 4 лет и старше:** По две ингаляции (2 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки.

Дополнительную информацию вы можете получить из листка-вкладыша к препарату или обратиться в представительство компании Глаксо Смит Кляйн.

Дозированный ингалятор, 25 мкг сальметерола в одной ингаляционной дозе, 60 доз в одном ингаляторе.



GlaxoSmithKline

ГлаксоСмитКляйн
Фармасьютикалз
Представительство в России:
Россия, 117418 Москва,
Новочеремушкинская ул., 61
Тел.: +7 (095) 777-8900

чем монотерапию ИКС, в сравнении с пациентами, не имевшими терапевтически-резистентного заболевания (при терапевтически-резистентной астме без определенного фенотипа $OR = 5,19$, $p = 0,0001$; при нестабильной астме $OR = 4,23$, $p = 0,0001$). Эта же

группа пациентов получала ИКС совместно с ДДБА в несколько раз чаще (от 3 до 7 раз, данные не приводятся), чем ИКС, по сравнению с "обычными" больными при последней госпитализации и на момент включения в исследование.

Таблица 3

Характеристика течения БА в зависимости от варианта терапии, использовавшегося на момент включения в исследование (указаны только показатели, имеющие достоверные отличия между группами)*

Показатель	Монотерапия ИКС	ИКС + ДДБА	ИКС + ТЕО	P		
				Монотерапия ИКС vs. ИКС + ДДБА	Монотерапия ИКС vs. ИКС + ТЕО	ИКС + ТЕО vs. ИКС + ДДБА
Возраст (лет)	46,1 ± 0,8	43,5 ± 1,0	48,5 ± 0,9	0,089	0,059	0,002
Продолжительность заболевания (лет)	13,5 ± 0,6	12,5 ± 0,7	14,5 ± 0,8	0,303	0,202	0,023
ОФВ ₁ (% от должного)	68,7 ± 1,2	70,46 ± 1,4	64,2 ± 1,7	0,336	0,017	0,002
ФЖЕЛ (% от должного)	77,1 ± 1,4	77,3 ± 1,5	73,9 ± 1,8	0,766	0,095	0,038
ΔОФВ ₁ (% в тесте с бронхолитиком)	28,4 ± 1,1	23,2 ± 1,1	24,5 ± 1,2	< 0,0005	0,094	0,086
Индекс Тиффно	73,8 ± 0,9	76,4 ± 1,2	70,0 ± 1,3	0,051	0,065	0,001
Уровень сывороточного IgE (Ме / мл)	230,9 ± 35,3	296,0 ± 42,9	229,4 ± 33,6	0,039	0,415	0,384
Кол-во документированных госпитализаций за последние 12 мес.	1,13 ± 0,08	0,82 ± 0,09	1,12 ± 0,13	0,002	0,524	0,053
Продолжительность документированных госпитализаций за последние 12 мес.	19,1 ± 1,3	14,4 ± 1,7	19,3 ± 2,2	0,004	0,626	0,056
Продолжительность документированных курсов приема СКЗ за последние 12 мес.	27,8 ± 3,6	30,8 ± 5,1	15,4 ± 3,3	0,505	0,017	0,122
Кол-во дневных симптомов за последнюю неделю	18,2 ± 1,1	11,9 ± 1,0	14,7 ± 1,1	< 0,0001	0,205	0,004
Кол-во ночных симптомов за последнюю неделю	7,26 ± 0,59	4,55 ± 0,51	6,71 ± 0,65	< 0,0001	0,537	< 0,0001
Кол-во совершенных запланированных визитов за последние 12 мес.	5,26 ± 0,39	6,48 ± 0,39	4,83 ± 0,45	< 0,0005	0,926	0,002
Кол-во совершенных визитов из-за ухудшения течения астмы за последние 12 мес.	4,44 ± 0,38	3,12 ± 0,35	4,14 ± 0,43	0,004	0,915	0,010
Доза ИКС на момент включения в исследование (мкг / сут.)	1 110 ± 29	948 ± 29	1124 ± 43	0,0007	0,554	0,0009
Доза ИКС, применявшаяся регулярно на протяжении года (мкг / сут.)	1 089 ± 29	923 ± 28	1100 ± 43	0,0005	0,733	0,002
Кол-во случаев использования средств скорой помощи за последнюю неделю	39,8 ± 1,8	25,9 ± 2,2	33,4 ± 2,7	< 0,0001	0,021	0,001

Примечание: * — 2 пациента использовали комбинацию ИКС + ДДБА + ТЕО.

Таблица 4

Дозы использовавшихся ИКС регулярно на протяжении последнего года в зависимости от сопутствующей комбинации (в регистрационных картах раздел был заполнен у 474 пациентов)

Препарат, кол-во пациентов, его использовавших (%) [*]	Вид комбинации	Кол-во наблюдений	Средняя доза, мкг / сут.
БДП, 136 (28,7)	Монотерапия	64	1 122 ± 64
	ДДБА	24	1 085 ± 64
	ТЕО	46	1 007 ± 69
БУД, 159 (33,5)	Монотерапия	82	1 180 ± 39
	ДДБА	25	1 207 ± 59
	ТЕО	48	1 202 ± 51
ФП, 162 (34,2)	Монотерапия	37	838 ± 51
	ДДБА	99	798 ± 29
	ТЕО	14	768 ± 61
Вне зависимости от типа ИКС	Монотерапия	194	1 099 ± 31
	ДДБА	148	914 ± 28
	ТЕО	114	1 090 ± 41

Примечание: * — флунизолид (отдельно не указан) использовали 17 пациентов.

Врачи также отдавали предпочтение комбинации ИКС + ТЕО перед монотерапией ИКС в случае терапевтически-резистентной астмы без определенного фенотипа ($OR = 3,33$, $p = 0,0003$). При нестабильной астме комбинация ИКС + ДДБА использовалась в 4 раза чаще по сравнению с применением ИКС и ТЕО ($OR = 4,17$, $p = 0,0006$).

Было обнаружено, что практически все пациенты (117 из 119) с фенотипом хронической тяжелой астмы с постоянной обструкцией регулярно получали СКС (для пациентов с этим фенотипом, по сравнению с пациентами, не имевшими терапевтически-резистентной астмы, $OR = 260,7$; $p < 0,0001$).

Таким образом, врачи продолжают назначать рекомендованный GINA вариант терапии (ИКС + ДДБА) только "самым тяжелым и самым проблемным" пациентам. При этом пациенты, получающие ИКС + ДДБА и с большей вероятностью являющиеся "терапевтически-резистентными", имеют существенно лучшие показатели течения заболевания, по сравнению больными, использующими монотерапию ИКС. Исходя из этого, было бы логично предположить, что более широкое применение ИКС + ДДБА среди "обычных" пациентов может привести к значительному улучшению контроля заболевания, вплоть до таких высоких показателей, которыми являются полный и хороший контроль. Существуют свидетельства успешного использования комбинированной терапии при нестабильном варианте тяжелой астмы и доказательства того, что совместное применение ИКС + ДДБА может привести к достижению очень высокого уровня контроля у большинства пациентов, по сравнению с монотерапией ИКС или комбинацией ИКС + ТЕО [7].

Удовлетворенность лечением и варианты базисной терапии

При заполнении раздела 2 регистрационной карты пациенты оценивали свою удовлетворенность получаемым лечением по 3-балльной шкале: удовлетворен; затрудняюсь ответить; не удовлетворен. Для обработки полученных результатов и проведения сравнений варианты ответов "не удовлетворен" и "затрудняюсь ответить" были объединены в одну группу — "не удовлетворен".

Пациенты, получавшие комбинацию ИКС + ДДБА на протяжении последнего года, а также во время исследования, были в гораздо большем количестве случаев (более чем в 2 раза) удовлетворены лечением (на момент заполнения регистрационной карты), чем больные, использовавшие иные варианты терапии (табл. 7). Вероятнее всего, это связано с более высокой клинической эффективностью данной комбинации и более пристальным вниманием со стороны врачей, косвенным признаком которого может быть количество совершенных запланированных визитов (табл. 3, 5).

Необходимо отметить, что пациенты, удовлетворенные лечением, получали меньшие дозы ИКС на момент включения в исследование и регулярно на протяжении последнего года, по сравнению с пациентами, неудовлетворенными получаемой терапией (на момент включения в исследование — 1015 ± 23 vs. 1127 ± 32 мкг/сут., $p = 0,008$; регулярно на протяжении года — 991 ± 22 vs. 1095 ± 32 мкг/сут., $p = 0,019$), что также может быть следствием более частого использования ИКС + ДДБА среди "удовлетворенных" пациентов, а этот вариант терапии отличался несколькими меньшими средними дозами ИКС (табл. 3, 5).

Невысокая частота использования комбинации ИКС + ДДБА может быть следствием низких ожиданий врачей и пациентов от терапии тяжелой астмы. И врачи, и пациенты могут расценивать изменения течения заболевания на фоне монотерапии ИКС как значительные и достаточные и не стремиться к улучшению контроля и выбору более адекватной терапии. Из 515 включенных в исследование пациентов ни у одного не было хорошо контролируемой астмы, средняя частота использования средств скорой помощи составила 5 раз в сутки при почти ежедневных ноч-

ных пробуждениях из-за болезни, при этом большинство пациентов (287) указали, что удовлетворены получаемой терапией. Хотя в настоящее время неизвестно, может ли при тяжелой астме быть достигнут полный или хороший контроль, такое большое количество симптомов не должно представляться удовлетворительным. Необходимо стремиться к наилучшим из возможных результатов, используя при этом максимально эффективные подходы.

Наименее привлекательным с точки зрения удовлетворенности получаемым лечением выглядит сов-

Таблица 5

Характеристика течения БА в зависимости от варианта терапии, использовавшегося регулярно на протяжении года (указаны только показатели, имеющие достоверные отличия между группами)*

Показатель	Монотерапия ИКС	ИКС + ДДБА	ИКС + ТЕО	P		
				Монотерапия ИКС vs. ИКС + ДДБА	Монотерапия ИКС vs. ИКС + ТЕО	ИКС + ТЕО vs. ИКС + ДДБА
Возраст (лет)	45,6 ± 0,9	43,9 ± 1,0	48,4 ± 0,9	0,282	0,027	0,003
ОФВ ₁ (% от должного)	68,6 ± 1,3	70,3 ± 1,5	64,8 ± 1,7	0,416	0,037	0,006
ФЖЕЛ (% от должного)	75,6 ± 1,5	77,9 ± 1,5	74,8 ± 1,8	0,164	0,516	0,039
Индекс Тиффно	75,5 ± 1,1	74,5 ± 1,1	70,8 ± 1,2	0,865	0,043	0,029
Кол-во документированных госпитализаций за последние 12 мес.	1,16 ± 0,08	0,83 ± 0,09	1,08 ± 0,12	0,002	0,255	0,089
Продолжительность документированных госпитализаций за последние 12 мес.	20,2 ± 1,5	13,9 ± 1,6	18,5 ± 2,1	0,001	0,238	0,074
Продолжительность документированных курсов приема СКС за последние 12 мес.	29,0 ± 4,1	32,3 ± 5,1	14,6 ± 2,8	0,748	0,014	0,051
Кол-во дневных симптомов за последнюю неделю	16,8 ± 1,1	12,6 ± 1,1	15,7 ± 1,1	0,002	0,787	0,002
Кол-во ночных симптомов за последнюю неделю	6,82 ± 0,64	4,72 ± 0,49	7,15 ± 0,66	0,005	0,047	< 0,0001
Кол-во совершенных запланированных визитов за последние 12 мес.	4,69 ± 0,39	6,99 ± 0,40	4,93 ± 0,45	< 0,0001	0,480	0,0001
Кол-во совершенных визитов из-за ухудшения течения астмы за последние 12 мес.	4,27 ± 0,39	3,10 ± 0,35	4,26 ± 0,45	0,010	0,698	0,006
Доза ИКС на момент включения в исследование (мкг / сут.)	1128 ± 31	939 ± 29	1114 ± 41	< 0,0001	0,919	0,001
Доза ИКС, применявшаяся регулярно на протяжении года (мкг / сут.)	1099 ± 31	914 ± 28	1090 ± 41	0,0001	0,901	0,001
Кол-во случаев использования средств скорой помощи за последнюю неделю	36,9 ± 1,9	27,6 ± 2,0	35,9 ± 2,7	0,0003	0,590	0,005

Примечание: * — 18 пациентов использовали комбинацию ИКС + ДДБА + ТЕО.

местное применение ИКС + ТЕО: примерно в 2 раза меньше пациентов были удовлетворены этим вариантом терапии, по сравнению с монотерапией ИКС, и более чем в 4 раза меньше — по сравнению с комбинацией ИКС + ДДБА.

Пациенты, регулярно получавшие СКС, гораздо реже были удовлетворены лечением, чем пациенты, использовавшие СКС эпизодически или не использовавшие их вовсе ($OR = 0,38$; $p = 0,0001$).

Заключение

В качестве терапии 1-го ряда при тяжелой персистирующей астме руководство GINA рекомендует комбинацию ИКС и ДДБА, а при необходимости — и другие препараты [3]. Как показало данное исследование, терапия тяжелой астмы в России, как на стационарном, так и на амбулаторном этапах, не соответствует рекомендованным стандартам. Несмотря на убедительные и многочисленные доказательства преимущества совместного применения ИКС и

ДДБА, большинство пациентов используют монотерапию ИКС [8, 9].

Вопреки тому, что согласно ряду исследований комбинация ИКС + ТЕО отличается несколько большей эффективностью, по сравнению с монотерапией ИКС, в данной работе установлено, что дополнительное применение ТЕО на момент исследования и регулярно на протяжении последнего года ассоциировано с худшими показателями ОФВ₁, а также значительно меньшим количеством пациентов, удовлетворенных терапией, по сравнению с монотерапией ИКС или их комбинацией с ДДБА [10]. Полученные данные нельзя объяснить только тем, что такие пациенты чаще имеют терапевтически-резистентную астму (по сравнению с теми, кто получал монотерапию ИКС) или чаще получают СКС на регулярной основе (по сравнению с теми, кто получал ИКС + ДДБА). При терапевтически-резистентной астме со сходной частотой назначалась комбинация ИКС + ДДБА, а пациенты, использовавшие монотерапию ИКС, также часто получали СКС регулярно. Единственным, и

Таблица 6

Характеристика течения БА в зависимости от регулярности применения СКС на протяжении года (приведены только показатели, имеющие достоверные различия между группами)

Показатель	Постоянный прием СКС		Нет постоянного приема СКС		Уровень p
	Кол-во наблюдений	Значение ($X \pm x$)	Кол-во наблюдений	Значение ($X \pm x$)	
Продолжительность заболевания, лет	197	$15,2 \pm 0,7$	318	$12,7 \pm 0,5$	0,004
ОФВ ₁ (% от должного)	197	$61,9 \pm 1,2$	318	$71,2 \pm 1,0$	< 0,0001
ФЖЕЛ (% от должного)	197	$69,6 \pm 1,3$	318	$79,9 \pm 1,1$	< 0,0001
Кол-во документированных госпитализаций за последние 12 мес.	197	$1,51 \pm 0,09$	318	$0,79 \pm 0,06$	< 0,0001
Продолжительность документированных госпитализаций за последние 12 мес.	197	$26,0 \pm 1,7$	318	$13,3 \pm 0,9$	< 0,0001
Кол-во дневных симптомов за последнюю неделю	197	$17,9 \pm 1,1$	317	$14,6 \pm 0,8$	0,003
Кол-во ночных симптомов за последнюю неделю	197	$8,11 \pm 0,63$	318	$5,41 \pm 0,37$	< 0,0001
Кол-во вызовов скорой помощи за последние 12 мес.	197	$5,55 \pm 0,61$	317	$2,53 \pm 0,39$	< 0,0001
Кол-во совершенных визитов из-за ухудшения течения астмы за последние 12 мес.	197	$5,06 \pm 0,36$	317	$3,24 \pm 0,27$	< 0,0001
Кол-во совершенных визитов из-за побочных эффектов антиастматической терапии за последние 12 мес.	197	$0,49 \pm 0,13$	318	$0,17 \pm 0,04$	0,005
Доза ИКС при последней госпитализации (мкг / сут.)	93	1007 ± 53	127	1158 ± 38	0,014
Кол-во случаев использования средств скорой помощи за последнюю неделю	196	$43,1 \pm 2,1$	317	$30,3 \pm 1,4$	< 0,0001

Частота использования различных типов базисной терапии в зависимости от удовлетворенности получаемым лечением (указаны только достоверные показатели отношения шансов)

Варианты терапии, использовавшиеся на момент включения в исследование	Удовлетворенность получаемым лечением		Отношение шансов	p
	Удовлетворены	Не удовлетворены		
ИКС + ДДБА	111 (75,0)	37 (25)	2,45	0,0001
Монотерапия ИКС	121 (55,0)	99 (45,0)		
ИКС + ТЕО	43 (41,8)	60 (58,2)	0,59	0,032
Монотерапия ИКС	121 (55,0)	99 (45,0)		
ИКС + ТЕО	43 (41,8)	60 (58,2)	0,24	0,0001
ИКС + ДДБА	111 (75,0)	37 (25)		
Варианты терапии, использовавшиеся регулярно на протяжении года				
ИКС + ДДБА	111 (75,0)	37 (25)	2,11	0,002
Монотерапия ИКС	114 (58,8)	80 (41,2)		
ИКС + ТЕО	46 (40,4)	68 (59,6)	0,47	0,002
Монотерапия ИКС	114 (58,8)	80 (41,2)		
ИКС + ТЕО	46 (40,4)	68 (59,6)	0,23	0,0001
ИКС + ДДБА	111 (75,0)	37 (25)		

весьма условным, предположением может быть то, что пациенты, получающие ИКС + ТЕО, имеют более низкий социальный статус или наблюдаются у менее квалифицированных специалистов, возможно, не выполняющих все рекомендованные компоненты терапии заболевания (в ходе исследования НАБАТ не собирались данные о социальном статусе, доходах пациентов, а также о специалистах, назначивших терапию). Возможно также, что комбинация ИКС + ТЕО в силу каких-либо причин просто неприемлема при тяжелой астме.

Данные исследования НАБАТ еще раз подтверждают высокую эффективность применения комбинации ИКС + ДДБА. Этот вид терапии оказался эффективнее других вариантов в отношении симптомов, функции легких, частоты госпитализаций и их длительности, а пациенты, совместно получавшие ИКС и ДДБА, были в гораздо большем количестве случаев удовлетворены лечением. Результаты исследования GOAL показывают, что дополнительное применение ДДБА позволяет достичь хорошо контролируемой астмы у подавляющего большинства пациентов, и, хотя они и не могут быть напрямую экстраполированы на тяжелое течение заболевания, принимая во внимание данные исследования НАБАТ, можно предположить, что более широкое использование комбинированной терапии ИКС и ДДБА может существенно улучшить уровень контроля наиболее беспокоящей, терапевтически проблемной и затратной формы астмы [11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma, 2003. The global burden of asthma: A summary. [Электронный ресурс]. 2003. Доступ: http://207.159.65.33/wadsetup/materials_03/sum.doc
2. World Health Organization. WHO fact sheet no 206: Bronchial asthma. WHO. [Электронный ресурс]. 2000. Доступ: <http://www.who.int/inf-is/en/fact206.html>
3. Global Initiative for Asthma. Workshop Report [Электронный ресурс]. 2002. Доступ: <http://www.ginasthma.com/workshop.pdf>
4. AIRE, 1999. Asthma insights and reality in Europe: Executive summary. [Электронный ресурс]. 1999. Доступ: http://www.asthma.ac.psiweb.com/executive/mn_exec_summary_index.html
5. Asthma in America, 1998. Asthma in America survey: Executive summary. [Электронный ресурс]. 1998. Доступ: http://www.asthmainamerica.com/execsum_over.htm
6. Difficult/therapy-resistant asthma. ERS Task Force on Difficult/therapy-resistant asthma. Eur. Respir. J. 1999; 13: 1198–1208.
7. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. и др. Новые подходы к ведению пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой (результаты открытого многоцентрового рандомизированного исследования "BRILLIANT" — часть I). Аллергология 2002; 1: 3–11.
8. Чукалин А.Г., Черняк Б.А., Медникова О.Б. Эффективность сочетанного применения флутиказона пропионата и сальметерола при 18-месячной терапии стероидзависимой бронхиальной астмы. Пульмонология 1998; 3: 64–70.
9. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). Br. Med. J. 2000; 320: 1368–1373.
10. Lim S., Jatakanon A., Gordon D. et al. Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice. Thorax 2000; 55: 837–841.
11. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 836–844.

Поступила 17.01.05

Н.А.Геппе, Н.Г.Колосова, М.Н.Снегоцкая

**ОПЫТ КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
БЕСФРЕОНОВОГО УЛЬТРАМЕЛКОДИСПЕРСНОГО ПРЕПАРАТА
БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА И ФОРМОТЕРОЛА В ТЕРАПИИ
СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

EXPERIENCE OF COMBINED USE OF NON-FREON ULTRA-FINE DISPERSED INHALER
BECLOMETHASONE AND FORMOTEROL IN MODERATE BRONCHIAL ASTHMA CHILDREN

N.A.Geppe, N.G.Kolosova, M.N.Snegotskaya

Summary

Open non-comparative 3-month study of efficacy of combined therapy with beclomethasone (Beclason ECO Easy Breathe) and formoterol (Foradil) was performed in children 6 to 11 years old with moderate bronchial asthma. The study involved 35 patients (the average age was 8.64 ± 0.65 yrs), 69 % were boys. The length of the disease was 2 to 10 yrs (6.01 ± 0.83 yrs). All the patients were given Beclason ECO Easy Breathe 200 mcg and Foradil 9 mcg twice a day. We evaluated inhalation technique, clinical and functional dynamics, possibilities of achieving the full asthma control, need in short-acting β_1 -agonists, tolerability and safety of the therapy. No one patient experienced technique problems when using Beclason ECO Easy Breathe. By the 8-th week of the treatment asthma symptoms disappeared in all the patients, breathing rate and lung auscultation became normal. Significant improvement in lung function was noted by the 12-th week of the therapy. The FEV_1 growth under the bronchodilating test diminished indicating more bronchial stability. Peak expiratory flow rate increased even in children with initial normal parameters. The need in short-acting β_2 -agonists reduced from 1.9 ± 0.4 to 0.6 ± 0.2 doses daily. The treatment was well tolerated.

Thus, the combination of Beclason ECO Easy Breathe and Foradil in moderate asthma children results in achieving the full asthma control, clinical stability, elimination of the asthma signs, improvement in lung function.

Резюме

Нами проведено открытое несравнительное исследование эффективности комбинированной терапии беклометазоном (Беклазон ЭКО "Легкое дыхание") и формотеролом (Форадил) у детей 6–11 лет с бронхиальной астмой (БА) средней тяжести в течение 3 мес. В исследование были включены 35 пациентов (средний возраст $8,64 \pm 0,65$ лет), 69 % составили мальчики. Длительность заболевания варьировалась от 2 до 10 лет (в среднем — $6,01 \pm 0,83$ года). Всем пациентам был назначен Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" 200 мкг дважды в день в комбинации с Форадилем 9 мкг дважды в день. На фоне этой терапии каждые 3 мес. мы оценивали технику использования ингалятора "Легкое дыхание" и Аэролайзера; динамику клинического и функционального статуса, возможности достижения полного контроля; потребность в β_2 -агонистах короткого действия, переносимость и безопасность терапии. Ни у кого из пациентов не возникло трудностей в использовании Беклазона ЭКО "Легкое дыхание" и Аэролайзера. К 8-й нед. терапии у всех детей исчезли клинические проявления БА, нормализовалась ЧД, отсутствовали физикальные изменения в легких. Достоверное улучшение показателей функции внешнего дыхания, по сравнению с исходными, отмечалось через 12 нед. терапии. В пробе с бронхолитиком достоверно уменьшился прирост FEV_1 , что свидетельствует о нормализации бронхиальной проходимости и снижении бронхолабильности. Пиковая скорость выдоха в динамике увеличивалась даже у детей, исходно имевших нормальные показатели. Потребность в короткодействующих β_2 -агонистах в ходе исследования снизилась с $1,9 \pm 0,4$ до $0,6 \pm 0,2$ инг./сут. Отмечена хорошая переносимость терапии.

Проведенное исследование показало, что комбинация Беклазона ЭКО "Легкое дыхание" и Форадилы у детей со среднетяжелой БА приводит к достижению контроля заболевания, стабилизации состояния, исчезновению симптомов БА, улучшению функции внешнего дыхания.

В любом возрасте, даже в раннем детстве, бронхиальная астма (БА) является заболеванием, при кото-

ром в основе рецидивов симптомов лежит хронический воспалительный процесс в дыхательных путях.

Это определяет серьезное отношение к терапии заболевания у детей. Как отмечено в международном руководстве по БА (*Global Initiative for Asthma*, 2003), у детей никогда нельзя игнорировать БА в надежде, что ребенок ее просто перерастет. Опыт показывает: корректное ведение больного чаще всего позволяет эффективно контролировать заболевание. Основными целями терапии БА являются достижение и поддержание как можно более полного контроля над симптомами заболевания, предотвращение обострений, нормализация показателей функции внешнего дыхания, поддержание нормальной активности, в т. ч. и физической, исключение побочных эффектов проводимой терапии, предотвращение развития необратимой обструкции бронхов [1].

Подходы к терапии осуществляются исходя из тяжести течения БА у пациента. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) являются эффективными противовоспалительными препаратами, которые позволяют контролировать среднетяжелое и тяжелое течение БА. К широко используемым иГКС относятся препараты на основе беклометазона пропионата, в частности Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" 100 и 250 мкг/доза. Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" относится к ингаляторам, активируемым вдохом. Ультрамелкодисперсная структура образующегося аэрозоля также отличает его от ранее используемых фреонсодержащих препаратов.

Нами проведено открытое несравнительное исследование эффективности комбинированной терапии беклометазоном (Беклазон ЭКО "Легкое дыхание") и формотеролом (Форадил) у детей 6–11 лет с БА средней тяжести в течение 3 мес. В исследование включались пациенты, наблюдающиеся в клинике детских болезней ММА им. И.М. Сеченова, с установленным диагнозом БА среднетяжелого течения и длительностью заболевания не менее 2 лет. Критериями включения также являлись неэффективность проводимой базисной терапии иГКС (в дозах, эквивалентных ≤ 400 мкг по беклометазону) в виде сохраняющихся клинических проявлений бронхообструкции; показатели функции внешнего дыхания ($FEV_1 \geq 70\%$ от должного) и прирост FEV_1 более 12 % в пробе с бронхолитиком. Для купирования симптомов астмы по необходимости разрешалось использовать вентолин, но не более 4 раз в сутки.

Задачами исследования было оценить технику ингаляции при использовании ингалятора "Легкое дыхание" и Аэролайзера; динамику симптомов на терапии Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" в комбинации с Форадилом и возможности достижения полного контроля; частоту использования β_2 -агонистов короткого действия по необходимости; переносимость и безопасность терапии.

В исследование не включали детей, использовавших иГКС совместно с β_2 -агонистами длительного действия (ДД) в течение 1 мес. до включения в исследование; перенесших ОРВИ в течение 1 мес. до исследования; имеющих сопутствующие хронические

декомпенсированные заболевания. В течение исследования исключалось использование антилейкотриеновых, антигистаминных и других бронхолитических препаратов.

Контроль эффективности терапии проводился врачом ежемесячно в течение 3 мес. При каждом посещении проводилось физикальное обследование больного, определение функции внешнего дыхания (ФВД), ЭКГ. В течение наблюдения все пациенты регулярно проводили пикфлоуметрию и регистрировали в дневниках наблюдения частоту использования β_2 -агонистов короткого действия.

Полученные результаты были обработаны методом медицинской статистики для малой выборки с определением стандартной ошибки и доверительных интервалов.

В исследование были включены 35 пациентов (средний возраст $8,64 \pm 0,65$ лет), большинство составили мальчики (69 %). Длительность заболевания варьировалась от 2 до 10 лет (в среднем $6,01 \pm 0,83$ лет). Практически все пациенты при осмотре имели клинические проявления бронхообструкции в виде кашля, одышки или затруднения дыхания как в дневные, так и в ночные часы (28), у части пациентов (20) выявлялись учащение частоты дыхания ($23 \pm 0,91$) и аускультативные изменения в легких в виде сухих хрипов (33). Большинство детей (31) до начала наблюдения получали различные иГКС от 200 до 400 мкг по беклометазону, остальные терапии не получали. Частота использования β_2 -агонистов короткого действия составила $1,9 \pm 0,4$ инг./сут. 3–4 раза в нед. Провоцирующими симптомами БА факторами были физическая нагрузка, эмоциональное напряжение, резкие запахи, нередко без видимой причины.

Функция внешнего дыхания исследовалась на аппарате "Shiller SP-1" с оценкой показателей FVC, FEV_1 , $FEF_{50\%}$, а также показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ) методом пикфлоуметрии. К началу исследования большинство пациентов имели показатели ФВД ниже 80 % от нормы. Также оценивался прирост FEV_1 в пробе с бронхолитиком (сальбутамол 200 мкг). У всех пациентов прирост составил более 12 % (табл. 1).

Таблица 1
Показатели ФВД до начала терапии у пациентов с БА и через 1 мес. терапии

Число пациентов	35 детей	Через 1 мес. (n = 35)
FVC, л	$2,19 \pm 0,34$	$2,34 \pm 0,38$
FEV_1 , л	$2,22 \pm 0,20$	$2,19 \pm 0,32$
ПСВ, л / мин	$282,92 \pm 19,36$	$297,36 \pm 21,23$
$FEF_{50\%}$, л	$1,74 \pm 0,32$	$1,96 \pm 0,26$
Прирост FEV_1 , %	$16,33 \pm 1,84$	

Динамика показателей ФВД в ходе терапии БА

Месяц лечения	Исходно	4 нед.	8 нед.	12 нед.
FVC, л	2,19 ± 0,34	2,34 ± 0,38	2,45 ± 0,3	2,73 ± 0,36
FEV ₁ , л	2,22 ± 0,20	2,19 ± 0,32	2,38 ± 0,24	2,60 ± 0,27
FEF _{50%} , л	1,74 ± 0,32	1,96 ± 0,26	2,24 ± 0,22	2,54 ± 0,31**
Прирост FEV ₁ , %	16,33 ± 1,84			8,07 ± 0,73*

Примечание: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$.

После проведенного обследования всем пациентам была назначена терапия Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" 200 мкг дважды в день в комбинации с Форадилем 9 мкг дважды в день.

При использовании как Беклазона ЭКО "Легкое дыхание", так и Аэролайзера ни у кого из пациентов не возникло трудностей в применении ингаляторов.

В соответствии с современными представлениями, понимание полного контроля включает в себя достижение всех целей терапии на протяжении не менее 7–8 нед. (GOAL, 2003) [2]. Через 1 мес. терапии отмечена положительная динамика состояния у всех пациентов, включенных в исследование. У 94 % детей симптомы полностью исчезли и сохранялись лишь у 6 % обследованных. У этих же детей выслушивались сухие хрипы в легких. Нормализовалась частота дыхания ($17,74 \pm 0,63$). Исследование ФВД в динамике показало улучшение всех показателей у 86 % пациентов. У 14 % пациентов показатели ФВД существенно не изменились (табл. 1).

Оценка эффективности терапии в течение 3 мес. показала, что у всех детей к 8 нед. терапии отсутствовали клинические проявления БА, нормализовалась ЧД, отсутствовали физикальные изменения в легких. Достоверное улучшение показателей ФВД, по сравнению с исходными, отмечалось через 12 нед. терапии. Наряду с этим исследование FEV₁ в пробе с бронхолитиком показало достоверное снижение прироста FEV₁, что свидетельствует о нормализации бронхиальной проходимости и снижении бронхолабильности (табл. 2).

Дневники пикфлоуметрии отражали рост ПСВ в динамике. Причем у части детей ($n = 15$), имевших исходно почти нормальные показатели в процентах от должного, отмечен существенный рост на фоне терапии, что свидетельствовало о достижении лучших индивидуальных показателей ПСВ (рисунок).

Дополнительное использование короткодействующих β_2 -агонистов по потребности отмечено у 24 % пациентов в 1-й мес. терапии (1–2 раза в сут.) и снизилось в ходе исследования до $0,6 \pm 0,2$ инг./сут., по сравнению с исходными $1,9 \pm 0,4$ инг./сут. 3–4 раза в нед.).

Отмечена хорошая переносимость терапии как больными, так и родителями, и врачами. У 2 пациентов отмечено покашливание после ингаляции, не потребовавшее отмены. За 3 мес. лечения 3 детей перенесли ОРВИ, без изменений в объеме проводимой противоастматической терапии. Не выявлено отклонений на ЭКГ через 3 мес. терапии.

Проведенное исследование показало, что назначение комбинации Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" и Форадиле детям со среднетяжелой БА позволяет достигнуть целей лечения БА, приводит к достижению контроля заболевания, стабилизации состояния, исчезновению симптомов БА, улучшению функции внешнего дыхания.

Полученный в результате высокотехнологичного производства препарат позволяет существенно увеличивать депозицию беклометазона в легкие и уменьшать орофарингеальную депозицию [3]. Это дает возможность снизить общую суточную дозу ГКС в 1,5–2 раза, по сравнению с фреоновыми или другими бесфреоновыми, но немелкодисперсными препаратами беклометазона [4] (табл. 3).

В настоящее время приоритет в терапии ГКС у детей отдается низким и средним дозам. Однако не всегда данная тактика позволяет полностью контролировать симптомы БА. В этом случае рекомендуется применение ГКС в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия (β_2 -ДД). Исследования показали, что включение ингаляционного β_2 -ДД в схему лечения больных, у которых не удается контролировать БА низкими или средними дозами иГКС, позволяет

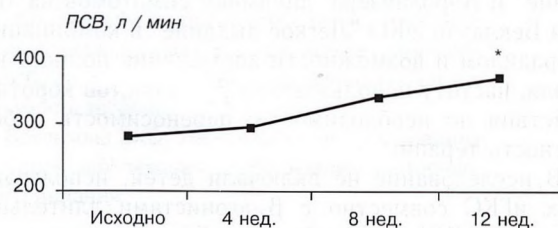


Рис. Динамика показателей ПСВ на фоне проводимой терапии

* — $p \leq 0,05$



БЕКЛАЗОН ЭКО

ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ

БЕКЛАЗОН ЭКО 100 и 250 мкг/1 доза
Беклометазона дипропионат в бесфреоновом аэрозольном ингаляторе (200 доз)
Рег. № П.Н. 01.3291.01-2001

БЕКЛАЗОН ЭКО ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ 100 и 250 мкг/1 доза
Беклометазона дипропионат в бесфреоновом аэрозольном ингаляторе, активируемом вдохом (200 доз)
Рег. № П.Н. 01.4096.01-2002

- Беклометазона дипропионат - «золотой» стандарт лечения бронхиальной астмы
- Бесфреоновый аэрозольный ингалятор, активируемый вдохом
- Не требует синхронизации вдоха и нажатия на баллон
- Техника ингаляции очень проста и выполнима всеми пациентами: открыть крышку ингалятора - сделать вдох - закрыть крышку ингалятора
- Активация ингалятора происходит даже при низких показателях скорости вдоха (от 10 л/мин)
- Ингалятор оптимален для всех категорий пациентов, включая детей и пожилых
- Имеет доступную стоимость лечения

Лёгкое дыхание будущего...

Состав и форма выпуска: дозированный аэрозольный ингалятор, активируемый вдохом, содержащий 100 или 250 мкг беклометазона дипропионата в одной дозе. Каждый ингалятор содержит 200 доз препарата. **Фармакологические свойства:** ингаляционный глюкокортикостероид для базисной терапии бронхиальной астмы. Оказывает антиаллергическое, противовоспалительное и антиэкссудативное действие. Терапевтический эффект развивается постепенно, обычно через 5-7 дней применения. **Показания к применению:** базисная терапия бронхиальной астмы. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата, Туберкулез, 1 триместр беременности, возраст до 4 лет. **Способ применения и дозы:** начальную дозу беклометазона дипропионата подбирают с учетом степени тяжести заболевания. Затем, в зависимости от индивидуального ответа пациента, начальную дозу препарата можно увеличить до появления клинического эффекта или снизить до минимальной эффективной дозы. **Побочное действие:** Беклазон ЭКО Легкое Дыхание в рекомендуемых дозах не вызывает побочных эффектов, характерных для системных глюкокортикостероидов. При применении в виде ингаляций в некоторых случаях возможны охриплость голоса, ощущение раздражения или першения в горле, кандидоз полости рта и верхних дыхательных путей. Полоскание рта помогает избежать этих явления. Крайне редко развивается парадоксальный бронхоспазм. При длительном применении беклометазона дипропионата в дозах более 1500 мкг в сутки возможно развитие скрытой надпочечниковой недостаточности.

Адрес московского представительства компании «Айвэкс Фармасьютикалс с.р.о.», Чехия
входит в состав IVAX Corporation (США)
103031, г. Москва, Дмитровский пер., д. 9.
Бизнес-Центр «Столешники», 5-й этаж
Телефон (095) 234-9713, факс (095) 234-9711

IVAX

Ориентировочные сравнительные суточные дозы (мкг) ингаляционных кортикостероидов

Препарат	Низкие дозы		Средние дозы		Высокие дозы	
	взрослые	дети	взрослые	дети	взрослые	дети
Бекламетазон-ХФУ 42 или 84 мкг в 1 дозе	200–500	100–250	500–1 000	250–500	> 1 000	> 500
Бекламетазон-ГФА 40 или 80 мкг в 1 дозе	100–250	50–200	250–500	200–400	> 500	> 400
Будесонид-ДПИ 200 мкг в 1 дозе	200–600	100–200	600–1 000	200–600	> 1 000	> 600
Будесонид-неб. Суспензия для ингаляции	200–500	100–250	250–500	250–500		> 1 000
Флунизолид 250 мкг в 1 дозе	500–1 000	500–750	1 000–2 000	1 000–1 250	> 2 000	> 1 250
Флутиказон ДАИ: 44, 110 или 200 мкг в 1 дозе ДПИ: 50, 100 или 250 мкг в 1 дозе	100–250	100–200	250–500	200–400	> 500	> 400
Мометазона фуроат	200–400		400–800		> 800	
Триамцинолона ацетонид 100 мкг в 1 дозе	400–1 000	400–800	1 000–2 000	800–1 200	> 2 000	> 1 200

Примечания: ХФУ — аэрозоль, содержащий фреон (хлорфторуглерод); ГФА — аэрозоль на основе гидрофлюороалкана, не содержащий фреон; ДПИ — дозирующий порошковый ингалятор; неб. — небулы; ДАИ — дозирующий аэрозольный ингалятор [1].

достичь лучших эффектов, чем просто увеличение дозы иГКС в 2 и более раз [5, 6].

Эффективность терапии заболевания у детей также зависит от средства доставки ингаляционных препаратов. Для снижения риска побочных эффектов иГКС требуется тщательный подбор устройства, которое обеспечивает оптимальный терапевтический эффект при минимальных побочных реакциях. Неправильно выполненная ингаляция с некоординированным вдохом ведет к неправильному распределению лекарственного вещества в дыхательных путях, необоснованному увеличению объема лечения, росту числа побочных эффектов и общей стоимости терапии. При длительной терапии дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом наряду с дозированными порошковыми ингаляторами и дозированными аэрозольными ингаляторами со спейсером, рекомендуются в последней версии GINA 2003 в качестве предпочтительных устройств у детей старше 6 лет. Использование ингалятора Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" с активируемым вдохом механизмом позволяет решить проблему техники ингаляции у детей. В качестве средства доставки препарата Форадил используется Аэролайзер, относящийся к дозированным порошковым ингаляторам, который также активируется дыханием, имеет низкое сопротивление

воздушному потоку и позволяет пациенту полностью контролировать ингаляцию [7, 8].

Уменьшение клинических проявлений БА отмечается уже к 1-му мес. терапии, тогда как достоверное улучшение ФВД наблюдается несколько позже — ко 2-му мес. терапии. Использование активируемого вдохом ингалятора Беклазон ЭКО "Легкое дыхание" и Форадил Аэролайзер не вызывает трудностей у детей с 6–7 лет.

Во время приема препаратов серьезных нежелательных явлений не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2003. NIH publication № 02-3659. web: www.ginasthma.com
2. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; published ahead of print on July 15, 2004 as doi: 10.1164/rccm.200401-0330C
3. Leach C.I. Respir. Med. 1998; 92 (suppl A): 3–8.
4. Juniper E.F. et al. Chest 2002; 121: 1824–1832.
5. Clark A.R., Hollingworth A.M. J. Aerosol Med. 1993;
6. Chan H.K., Chew N.Y.K. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000.
7. Mitchell C. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: A197.
8. Pauwels R.A. et al. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 1405–1411.

Поступила 25.11.04

В.В.Соколов

ЭНДОБРОНХИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАННЕГО ЦЕНТРАЛЬНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена,
Отделение эндоскопических и физических методов диагностики и лечения опухолей

По данным мировой статистики, заболеваемость и смертность от рака легкого (РЛ) за последнее столетие многократно возросла. В США в год выявляется 70 000 больных РЛ, и лишь в 10–15 % случаев болезнь диагностируется на ранней стадии. В России РЛ занимает 1-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и ежегодно диагностируется более чем у 66 000 пациентов [1].

Несмотря на совершенствование методов лечения, на протяжении нескольких 10-летий в мире сохраняется неутешительный прогноз для лиц, заболевших РЛ: менее 15 % больных живут 5 и более лет после установления диагноза. По-прежнему отдаленные результаты при использовании различных методов лечения РЛ в значительной мере сохраняют зависимость от стадии опухолевого процесса на момент выявления заболевания. Наиболее благоприятными для излечения являются самые начальные стадии развития центрального рака легкого (ЦРЛ), когда еще нет метастазирования или его вероятность не высокая. Повышение качества ранней диагностики ЦРЛ связано с широкомасштабным использованием программ скрининга, новыми молекулярными, генетическими биомаркерами и высокоинформативными методами уточняющей диагностики: цитологическим исследованием мокроты с использованием цитометрии и иммуноцитохимического анализа, низкодозной спиральной и позитрон-эмиссионной томографией легких, а также флуоресцентной бронхофиброскопией, возможности которой в выявлении скрытых форм предрака и раннего рака слизистой оболочки бронхов крайне высоки и, по данным большинства ученых, существенно превышают возможности других методов [2].

Таким образом, новые технологии, техническое развитие и совершенствование указанных диагностических методов направлено, в первую очередь, на повышение их разрешающих возможностей для выявления бессимптомных, скрытых форм раннего рака легкого, вплоть до интраэпитеальных микроочагов [3].

Для этой категории пациентов разрабатываются новые методы органосохраняющего, функционально-щадящего лечения. К ним относятся различные варианты эндобронхиальной хирургии и терапии, включающие в себя электрокоагуляцию, криодеструкцию, Nd:YAG-лазерную хирургию, брахитерапию и фотодинамическую терапию (ФДТ).

Эндобронхиальные методы лечения больных ранним рентгенонегативным центральной раком легкого

Несмотря на возрастающее количество исследований, посвященных раннему центральному раку легкого (РЦРЛ), преинвазивные формы рака бронхов и точность их диагностики недостаточно изучены. В связи с этим тактика лечения РЦРЛ остается открытым вопросом. Для курабельной категории пациентов методом выбора при раннем инвазивном бронхогенном раке остается хирургическая операция. Стандартом является лобэктомия, реже — билобэктомия и даже пневмонэктомия. В случаях ограничения функциональных резервов легких используются сублобарная резекция легкого, бронхопластические операции, изучаются возможности видеоассистированной сегментэктомии.

При ЦРЛ стадии $T_1N_0M_0$ стандартное хирургическое лечение дает шанс на излечение 70 % пациентов, а 5-летняя выживаемость составляет 80 %. При *c-r in situ* 5-летняя выживаемость увеличивается до 90 %. При использовании же ограниченной резекций легкого, по данным J.Olak, A.Ng [4], частота местных рецидивов увеличивается (по сравнению с лобэктомией) на 70 %, а смертность возрастает на 30 %. По данным Y.Saito et al. (2001), при стандартном хирургическом лечении рентгенонегативного ЦРЛ, специфическая для рака 5-летняя выживаемость составила 93,5 % [5].

Далеко не всем пациентам с РЦРЛ можно выполнить хирургическое лечение. По данным C.Ronald et al. (2002), около 20–50 % пациентов с РЦРЛ явля-

ются соматически неоперабельными и подвергаются ЛТ или не лечатся вообще [6]. *A.R.Jazieh et al.* (2002) указывают, что из 551 больного РЦРЛ в возрасте более 65 лет 17,4 % признаны инкурабельными и им проводилась ЛТ или ХТ. При этом медиана выживаемости в хирургической группе составила 45,5 мес., а в нехирургической группе — 12 мес. [7]. Скрининговые программы, охватывающие лиц пожилого возраста, могут повышать процент инкурабельных пациентов с РЦРЛ.

Так, из 27 больных в возрасте 80 лет и старше РЦРЛ был курабельным только у 6 %. Остальные пациенты нуждались в щадящих методах лечения, которые не отягощали бы общего состояния пациентов и не приводили к декомпенсации сопутствующей полиорганной недостаточности [8]. По данным *Э.Н.Айтакова*, среди больных РЛ в возрасте 60–69 лет операбельными являются 13–14 %, а в возрасте 70 лет и старше — лишь 0,4–2,0 %.

Для лечения РЦРЛ у "инкурабельных" больных разработан ряд методик дистанционной лучевой терапии (ДЛТ): высокодозная, с гиперфракционированием, с облучением и без облучения зон регионарного метастазирования. Медиана выживаемости колеблется от 23 до 30 мес., а 5-летняя выживаемость составляет 30–42 % [9, 10].

К наиболее щадящим и перспективным методам лечения больных РЦРЛ относятся различные варианты эндобронхиальной хирургии и терапии. Эти методы не предусматривают противоопухолевого воздействия на зону регионарного метастазирования. Это, а также отсутствие точных данных о характере и глубине инвазии первичной опухоли, по мнению ряда клиницистов-онкологов, ставит под сомнение радикальность данного вида лечения.

Однако накапливаемый клинический опыт во многих странах мира, совершенствование методов диагностики и эндоскопического лечения указывают на то, что этот вид функционально-щадящего и органосохраняющего лечения все шире начинает использоваться в клинике и становится для пациентов с риском хирургического лечения методом выбора.

Для эндобронхиального лечения РЦРЛ основным является знание реальных размеров первичной опухоли, глубины инвазии и степени вероятности скрытого метастазирования. По мнению большинства исследователей, даже для очень опытного врача-бронхолога остается затруднительным установление границ преинвазивного и раннего инвазивного рака бронха. Бронхоскопически правильный диагноз преинвазивного и раннего инвазивного ЦРЛ удается установить в 74 % случаев. При отборе больных для эндобронхиального лечения в настоящее время обязательным является эндоскопическое исследование бронхов. Так, по данным *У.Мiyaza et al.*, из 18 больных РЦРЛ, отобранных для ФДТ по данным бронхоскопии и спиральной КТ, лишь у 9 (50 %) опухоль была (по данным эндосонографии) в пределах слизистой оболочки бронха. Однако гистологи-

ческое подтверждение инвазии фиброзно-хрящевого слоя (установленного по эндосонографии) было получено лишь у 6 из 9 пациентов, что составило 67 % [11].

Наиболее важным фактором, определяющим эффект эндобронхиального лечения и прогноз для жизни больного, является наличие и отсутствие явных или скрытых метастазов в лимфатических узлах локально-регионарной зоны. Многочисленные морфологические исследования операционных препаратов выявили выраженную зависимость частоты метастазирования от размера и формы роста первичного немелкоклеточного РЦРЛ. По данным *N.Nagamoto et al.*, при *c-r in situ* слизистой оболочки бронха ни в одном случае не было выявлено метастазов в удаленных лимфатических узлах. Не выявлено метастазов и при поверхностно микроинвазивном раке диаметром до 2 см. Но при опухолях более 2 см метастазы обнаружены в 24 % случаев [12]. За период с 1982 по 1991 г. прооперированы 19 больных с *c-r in situ* бронхов, размер опухоли колебался от 4 до 12 мм. Ни в одном случае метастазы в лимфатических узлах обнаружены не были [13]. По данным *S.Fujimure et al.*, при морфологическом исследовании операционных препаратов 38 больных с поверхностным РЦРЛ ни в одном случае метастазов в удаленных лимфатических узлах не выявлено [14]. *Н.Nakamura et al.* считает, что при размере первичной опухоли до 8 мм метастазов нет, и можно рекомендовать эндобронхиальный вариант лечения [15]. На зависимость глубины опухолевой инвазии от формы роста и размера раннего рака бронха указывают *N.Praveen et al.* Так, при размере поверхностной формы РЦРЛ до 1 см вероятность инвазии фиброзно-хрящевого слоя не превышает 5 %, а при узелковом и полиповидном типе опухоли достигает 18 % и 27 % [16].

К настоящему времени достаточно детально разработаны критерии отбора больных РЦРЛ для того или иного вида эндобронхиального лечения. К общим показаниям относятся:

- 1) плоскоклеточный тип рака;
- 2) рентгеногегативная опухоль бронха, по данным рентгенотомографии и КТ, или с небольшим эндобронхиальным компонентом;
- 3) отсутствие признаков опухолевой инвазии фиброзно-хрящевого слоя стенки бронха, по данным эндосонографии;
- 4) локализация опухоли в пределах от трахеи до субсегментарных бронхов;
- 5) доступность опухоли бронха для осмотра и выполнения лечебных манипуляций с помощью бронхофиброскопа;
- 6) поверхностный тип роста опухоли, имеющей размер до 1 см;
- 7) узелковый и полиповидный тип роста и размер опухоли до 0,5 см;
- 8) отсутствие признаков увеличения лимфатических узлов в зоне регионарного метастазирования до 1 см и более;

9) невозможность проведения хирургического лечения из-за функциональных, соматических и возрастных ограничений;

10) метастатический 2-й (или 3-й) РЦРЛ в единственном (после пневмонэктомии) легком.

Как альтернатива хирургической операции эндобронхиальное лечение может рассматриваться при подтвержденном преинвазивном и микроинвазивном плоскоклеточном раке бронха с поверхностным типом роста и размером до 8 мм. При указанных условиях и наличии признаков первично множественного РЛ эндобронхиальное лечение является методом выбора.

В настоящее время на вооружении онкопульмонологов имеются следующие варианты эндобронхиального лечения больных РЦРЛ:

- 1) электро- и аргонплазменная коагуляция;
- 2) *Nd:YAG*-лазерная деструкция;
- 3) криодеструкция;
- 4) брахитерапия;
- 5) фотодинамическая терапия.

Для каждого из указанных методов эндобронхиального лечения есть свои группы пациентов и варианты показаний, при которых можно прогнозировать наилучшие результаты. В литературе практически отсутствуют сравнительные данные об эффективности разных методов эндобронхиального лечения при РЦРЛ. Это можно объяснить тем обстоятельством, что в различных странах мира, включая и Россию, очень мало медицинских центров, где в совершенстве владеют всеми методами эндобронхиального лечения рака бронхов и ограничены в выборе наиболее рациональных схем лечения с учетом индивидуальных особенностей. Чаще торакальные и эндоскопические хирурги применяют одни методы, пульмонологи — другие, отоларингологи — третьи, а онкологи — четвертые.

Причиной, затрудняющей объективную оценку того или иного метода эндоскопического лечения РЦРЛ, является тот факт, что каждый из методов на этапе внедрения сопровождается чрезмерным энтузиазмом исследователей и субъективизмом в оценке их возможностей [17].

Эндобронхиальная криотерапия РЦРЛ и других опухолей трахеи и бронхов

Первые публикации об использовании эндоскопической криодеструкции опухолей бронхов относятся к периоду с 1975 по 1987 г. [18–20]. Основываясь на первом клиническом опыте и в связи с несовершенством техники, большинство исследователей пришли к выводу, что метод не может быть применен в экстренных случаях при стенозирующих опухолях трахеи, а также для лечения начальных форм рака бронхов. Основными показаниями для эндобронхиальной криодеструкции были: стенозирующий рак крупных бронхов; кровотечение из опухоли; разрастания грануляционной ткани; папилломы трахеи и бронхов и другие доброкачественные опухоли (исключая липому). Криодеструкция оказалась эффективной для

предупреждения кровотечения после биопсии карциноидной опухоли.

В 1990-е гг. эндоскопическую криодеструкцию потеснила *Nd:YAG*-лазерная хирургия, и лишь в последние годы в связи с созданием гибких кризондов метод вновь стал широко использоваться при эндобронхиальной патологии и, в частности, при раннем раке бронхов. Наиболее детально материал по эндобронхиальной криодеструкции РЦРЛ представлен в работе *N.Deygas et al.*, основанной на 12-летнем клиническом опыте 10 медицинских центров Франции [21]. Криодеструкция была применена у 35 больных РЦРЛ (41 опухоль). Глубина некроза в среднем составляла 3 мм, чего было достаточно для удаления раннего рака бронхов. Полная регрессия опухоли достигнута в 91 % наблюдений, рецидив в течение до 4 лет выявлен в 28 %. У 23 % больных в сроки наблюдения от 5 до 46 мес. после криодеструкции при бронхоскопии выявлены новые метастатические очаги плоскоклеточного рака бронхов. Умерли 13 из 35 больных: 6 больных от рецидива РЦРЛ и 7 — от 2-го первично множественного метастатического РЛ. Опираясь на представленный клинический опыт, можно рекомендовать метод эндобронхиальной криодеструкции для лечения инкурабельных больных при поверхностном плоскоклеточном РЦРЛ как альтернативу фотодинамической терапии [21].

К преимуществам метода криодеструкции РЦРЛ относятся высокая безопасность, отсутствие угрозы перфорации бронха, электротравмы и возгорания. Для выполнения эндобронхиальной криодеструкции не требуется специального разрешения, необходимого при использовании *Nd:YAG*-лазера.

К недостаткам следует отнести отсроченность терапевтического результата и необходимость в повторных санационных бронхоскопиях в первые дни после лечения для устранения обтурации бронхов фибрином и некротическими тканями.

Эндобронхиальная Nd:YAG-лазерная хирургия в онкологии

Nd:YAG-лазерная эндобронхиальная хирургия наиболее широко применяется при эндотрахеальных и эндобронхиальных стенозирующих доброкачественных и злокачественных опухолях. Данный метод дает быстрый непосредственный лечебный эффект (реканализация дыхательных путей, устранение острой дыхательной недостаточности, ателектаза легкого, кровотечение из опухоли). Эндоскопические лазерные операции, в силу современных технических возможностей, без ограничений могут применяться при опухолевой патологии в трахее и главных бронхах, имеют относительные показания при опухолях долевых бронхов и крайне редко могут быть использованы при опухолях сегментарных и субсегментарных бронхов.

Эндобронхиальная лазерная хирургия связана с риском перфорации бронха и повреждения бронхиальных артерий, возгорания дыхательной газовой смеси и токсическим воздействием "лазерного дыма"

с развитием острой бронхиальной обструкции и пневмонита. Для лазерной хирургии требуется дорогостоящая аппаратура, специальная подготовка врача и наличие соответствующего удостоверения.

Мало изучена эффективность *Nd:YAG*-лазерной хирургии при РЦРЛ. По данным *Cavaliere et al.*, при лечении 2 пациентов полная регрессия РЦРЛ получена в 100 % случаев. Сроки наблюдения не представлены [22].

МНИОИ им. П.А.Герцена располагает опытом *Nd:YAG*-лазерной деструкции РЦРЛ у 8 пациентов. Во всех наблюдениях получена полная регрессия опухоли со сроком наблюдения до 6 лет. Следует отметить, что *Nd:YAG*-лазер был использован для удаления опухолей имеющих размер 5–8 мм, локализующихся в слизистой оболочке главного (3), долевого (3) и сегментарных (2) бронхов нижних долей, т. е. в зонах легко, доступных для воздействия лазерным излучением через канал фибробронхоскопа [23].

Большинство же онкологов считает, что *Nd:YAG*-лазер не показан для лечения больных РЦРЛ, т. к. связан с высоким риском перфорации бронха и не может быть применен, если небольшая опухоль с поверхностной формой роста находится на стенке сегментарного или субсегментарного бронха параллельно оси введенного бронхофиброскопа.

Электро- и аргонплазменная коагуляция при РЦРЛ

Эндобронхиальная высокочастотная электрохирургия опухолей является сравнительно простым и недорогим методом. При использовании монополярных и биполярных электродов метод имеет некоторые ограничения при удалении плоских, поверхностных опухолей бронхов. Чем больше размер опухоли, тем хуже результат электрокоагуляции. Предпочтение электрохирургии отдается при выполнении этапов деструкции и электрорезекции опухолей трахеи и бронхов с экзофитной формой роста.

О применении эндобронхиальной электрохирургии при РЦРЛ имеются единичные публикации. По данным *T. Van Boxem et al.*, при использовании электрокоагуляции РЦРЛ (15 опухолей) у 13 больных полная регрессия получена в 80 % наблюдений. Рецидива опухоли не было в течение 22 мес. наблюдения. У 2 больных после лечения развился выраженный рубцовый стеноз бронха [24].

В МНИОИ им. П.А.Герцена за период с 1984 по 1992 г. электрокоагуляция как самостоятельный метод или в сочетании с *Nd:YAG*-лазерной деструкцией применена для удаления РЦРЛ у 126 больных. Полная регрессия опухоли достигнута в 75,7 % случаев. Сроки наблюдения до 8 лет. В первые 3 года наблюдения рецидив рака бронха диагностирован у 10,8 %, а у 20,7 % выявлен 2, 3 или 4-й метастазный рак другой доли или другого легкого [25].

Метод аргонплазменной коагуляции (АПК) сравнительно недавно начал использоваться для лечения больных РЦРЛ.

Аргонплазменный аппарата APC 300 ("ERBE", Германия) включает источники газа — аргона и электрического тока высокой частоты (ВЧ). Для доставки ВЧ-напряжения к опухоли бронха используются гибкие APC-зонды диаметром до 2 мм с электродом в канале подачи аргона. При оптимальном уровне ВЧ-напряжения и небольшом расстоянии от ткани в потоке аргона образуется электропроводящая плазма. При этом между аппликатором и тканью опухоли начинает протекать ВЧ-ток. Достижимая при этом плотность ВЧ-тока обеспечивает при попадании плазмы на поверхность ткани желаемую коагуляцию. Лечение выполняется бесконтактным способом, при этом струя аргонной плазмы может действовать не только в прямолинейном (осевом) направлении, но и в боковых направлениях и с поворотом "за угол" (рис. 1). В процессе лечения струя плазмы автоматически направляется от коагулированных (высокоомных) участков к недостаточно коагулированным (низкоомным) тканевым зонам в пределах диапазона аппликации. Благодаря такому принципу работы достигается равномерная, автоматически ограничиваемая коагуляция по плоскости. Глубина некроза при APC не превышает 3 мм.

Таким образом, метод APC имеет ряд преимуществ:

- бесконтактная коагуляция;
- эффективная и равномерная коагуляция при плоских опухолевых поражениях;
- непрерывность процесса коагуляции;
- ограниченная глубина проникновения в ткань до 3 мм, что снижает риск перфорации бронха;
- отсутствие карбонизации ткани и более быстрое заживление;
- отсутствие дымообразования;
- возможность выполнять коагуляцию в осевом, поперечном и радиальном направлениях.

В МНИОИ им. П.А.Герцена в 1999–2001 гг. у 3 больных для удаления микроинвазивного плоскоклеточного рака сегментарного бронха нами с успехом была применена аргонплазменная коагуляция

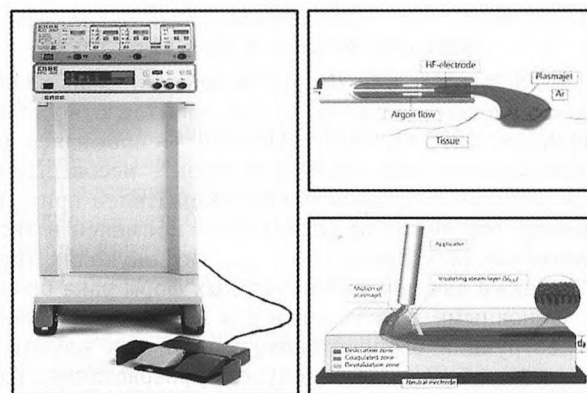


Рис. 1. Аппарат для аргонплазменной коагуляции

Применен для эндобронхиального лечения раннего центрального рака легкого

APC-300 ("ERBE", Германия). Во всех случаях достигнута полная регрессия опухоли со сроком наблюдения до 1,5 лет. Первый опыт указывает, что данный метод дает, как и *Nd:YAG*-лазер, быстрый непосредственный эффект, но значительно дешевле.

По сравнению с обычной высокочастотной электрокоагуляцией, метод APC более удобен, безопасен, не приводит к перфорации бронха и открывает возможности для удаления опухолей, локализующихся в труднодоступных участках бронхиального дерева (сегментарные и субсегментарные бронхи верхних долей обоих легких). На наш взгляд, перспективы для более широкого применения APC в онкологии связаны с детальным экспериментально-клиническим изучением его воздействия на рост и метастазирование злокачественных опухолей.

По мнению большинства специалистов, эндобронхиальная высокочастотная электрокоагуляция показана для лечения пациентов с поверхностным плоскоклеточным ЦРЛ и является альтернативой методу ФДТ.

Эндобронхиальная брахитерапия при РЦРЛ

Эндобронхиальная внутрисполостная лучевая терапия базируется на применении современной радиотерапевтической аппаратуры с использованием радиоактивных источников (иридий-192), подводимых к опухоли методом автоматизированного *afterloading* с помощью полиуретанового катетера, введенного в просвет пораженного бронха через рабочий канал брoфобронхоскопа.

Эндобронхиальная брахитерапия в течение последних 10 лет начинает активно применяться для лечения инкурабельных больных с РЦРЛ. Так, по данным *M.Perol et al.*, *H.Marsiglio et al.*, при лечении 87 больных РЦРЛ полная регрессия получена в 83–85 % случаев [26–27]. Медиана выживаемости составила 28 мес., а 2-годовалую выживаемость имели 59 % больных. Рецидив опухоли (*F.Lorchel et al.*) развился у 45,5 % больных в течение 9 мес. [28]. Наиболее характерными осложнениями были кровотечение, некроз стенки бронха и рубцовый стеноз в зоне брахитерапии [26–28].

Эндобронхиальная брахитерапия наиболее показана при подслизистом росте и признаках интрамуральной и перибронхиальной опухолевой инфильтрации. Терапевтический эффект брахитерапии отсрочен, имеется ограничение биологической переносимости дозы ионизирующего излучения. Возможны осложнения в виде стенозов, бронхиальных свищей и арозивных кровотечений.

Фотодинамическая терапия РЦРЛ

В последние годы в медицинских публикациях и различных средствах массовой информации метод фотодинамической терапии злокачественных опухолей представляется как совершенно новое направление в онкологии, основанное на применении современных

высоких технологий. Безусловно, научно-технический прогресс последних лет стимулировал развитие этого метода лечения, вывел его на новый, более качественный уровень, позволил глубже понять суть фотобиологических процессов, лежащих в основе фотодинамического воздействия на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях. Но чтобы понять основы данного метода лечения опухолей, необходимо знание его связи с более старыми и широко распространенными методами: гелио-, фото-, лазеротерапии и фотохимиотерапии, применяемых для лечения самых различных патологических процессов.

Метод ФДТ основан на свойстве опухолетропных фотосенсибилизаторов и лазерного излучения в присутствии кислорода вызывать селективное разрушение опухоли с минимальным повреждением окружающей нормальной ткани. Открытие и научное обоснование этого эффекта берет свое начало с работ *O.Raab*, *Herman von Tappeiner*, *A.Policard* [29–31]. 1-й фотосенсибилизатор для ФДТ злокачественных клеток был открыт в 1960 г. (*R.L.Lipson*), и с этого года были начаты клинические испытания этого метода в онкологии [32]. В 1976–78 гг. группой *T.J.Dougherty* впервые были опубликованы сводные данные клинических испытаний метода ФДТ опухолей с производным гематопорфирина [33].

Механизмы ФДТ злокачественных опухолей

Исследования фотодинамического эффекта показали, что молекулы порфиринов при поглощении света способны индуцировать фотохимические реакции 2 типов. Фотоокисление 1-го типа включает прямую реакцию возбужденного сенсибилизатора с субстратом, что приводит к образованию переходных радикалов, которые далее вступают в реакцию с кислородом. При поглощении кванта света молекула фотосенсибилизатора переходит из основного состояния в возбужденное (синглетное). Затем происходит либо обратный переход в основное состояние, сопровождающееся излучением кванта света — флюоресценцией, либо синглетная форма переходит в триплетную. Триплетная форма фотосенсибилизатора взаимодействует непосредственно с молекулами субстрата, отрывая у них электроны или атомы водорода, в результате чего образуются свободные радикалы, которые затем могут вступать во взаимодействие либо с другими субстратами, вызывая их окисление, либо с молекулярным кислородом, образуя перекисные радикалы.

В реакции 2-го типа энергоперенос происходит из возбужденного триплетного состояния сенсибилизатора на молекулы кислорода с образованием синглетного кислорода. Взаимодействуя с органическими субстратами, $1O_2$ образует нестабильные циклические перекиси, которые затем распадаются в термических или ферментативных процессах. При этом образуются продукты деструкции и свободные радикалы. Не исключена возможность, что в некоторых случаях $1O_2$ отрывает электрон от окисляемых субстратов. В этом случае возникает супероксидные радикалы.

Таким образом, основное различие между фотохимическими реакциями 1-го и 2-го типов состоит в разном вкладе синглетного кислорода в эти фотопроцессы. В фотореакциях 1-го типа синглетный кислород возникает во вторичных процессах, и эффективность его невелика. Реакции 2-го типа, наоборот, определяются преимущественно активностью синглетного кислорода (1O_2). В конечном этапе оба типа фотохимических реакций приводят к деструктивным эффектам, которые заключаются в разрушении жизненно важных структур опухолевых клеток и их гибели.

Кроме прямого фототоксического, повреждающего воздействия на опухолевые клетки при ФДТ важную роль в механизме деструкции играют следующие процессы:

- стимуляция апоптоза опухолевых клеток;
- нарушение кровоснабжения опухолевой ткани за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов с развитием ишемического некроза;
- гипертермический эффект, связанный с активным поглощением света опухолевыми клетками;
- цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции фактора некроза опухоли, активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов.

Таким образом, в основе повреждающего механизма фотодинамического воздействия лежит образование свободных радикалов и синглетного кислорода, а эффективность фотодинамического повреждения сенсibilизированной клетки определяется, главным образом, средней внутриклеточной концентрацией сенсibilизатора, его локализацией в клетке и фотохимической активностью: квантовым выходом генерации синглетного кислорода или свободных радикалов.

ФДТ раннего и местно распространенного центрального рака легкого была впервые применена в США и Японии в 1978–1990 гг. [34–37].

L.I. Grossweiner в своей обзорной статье приводит данные о том, что с 1985 по 1990 гг. 260 пациентов с ЦРЛ прошли лечение методом ФДТ с НРД и Фотофрином II. По сводным данным, полная и частичная регрессия РЦРЛ колебалась в пределах 70–100 % [38].

В настоящее время в мире накоплен опыт лечения около 1 000 больных РЦРЛ методом ФДТ. Наибольшим клиническим опытом располагают клиницисты в Японии, США, Англии, Швейцарии, Италии и России (МНИОИ им. П.А.Герцена).

Большинство клинических наблюдений по ФДТ РЦРЛ в мировой литературе представлено для групп пациентов, которым по ряду причин было отказано в хирургическом лечении. С 1995 г. метод ФДТ при ЦРЛ официально разрешен для широкого клинического применения в США (решение FDA и Национального ракового института США), Японии и в ряде европейских стран. По решению министерства здравоохранения Японии, ФДТ РЦРЛ проводятся в 5 национальных медицинских центрах, в США — в различных клиниках 12 штатов. Установлены основные показания для ФДТ при ЦРЛ:

- ЦРЛ в стадии 0 (Tis) как альтернатива хирургическому лечению;
- ЦРЛ в стадии T₁N₀M₀ у инкурабельных больных;
- стенозирующий рак главных и долевых бронхов (паллиативное лечение или подготовительный этап перед хирургической операцией или лучевой терапией);
- предоперационная ФДТ при опухоли T₃ с мультицентричным поражением слизистой оболочки бронхов;
- первично множественный рак легких и других органов (при ЦРЛ в стадии Tis и T₁) [39].

По данным *Y. Hayata, H. Kato et al.*, эффективность ФДТ РЦРЛ имеет прямую зависимость от формы роста и размера первичного рака бронха. Так, при поверхностном типе роста и размере опухоли до 5 мм полная регрессия (ПР) при ФДТ достигается в 91 %, при размере опухоли от 5 до 10 мм — в 89,4 %. При узловом и полиповидном типе и размере до 5 мм ПР составила 93,7 %, при размере от 5 до 10 мм — 62,0 % [36]. В работе *N. Praveen et al.* после ФДТ 99 больных с РЦРЛ в стадии IA полная регрессия опухоли размером до 1 см получена у 95 %, при опухоли 2 см и больше — у 46 % больных. Наилучший результат ФДТ отмечен при размере опухоли до 1 см, когда при эндоскопии была четко видна дистальная граница опухоли. В этом случае ПР была достигнута в 98 % случаев. Рецидив опухоли диагностирован у 13 (13 %) из 99 больных [16]. По сводным данным о ФДТ 517 больных, представленным клиницистами Великобритании указывается, что 5-летняя выживаемость при полной регрессии опухоли составила 70 % [40].

При ФДТ 23 опухолей РЦРЛ у 21 больного ПР опухолей была в 69,5 % случаях, а развитие 2-го метастатического рака легкого констатировано у 24 % больных [41].

В России, несмотря на многолетние активные экспериментальные исследования, которые проводились с начала 1980-х гг., развитие ФДТ в онкологии длительное время сдерживалось в связи с отсутствием разрешенных для клинического применения фотосенсибилизаторов и специальной терапевтической лазерной аппаратуры. Лишь в 1992 г. в МНИОИ им. П.А.Герцена и ГНЦ лазерной медицины были начаты клинические испытания 1-го российского фотосенсибилизатора Фотогем, разработанного в Московском институте тонкой химической технологии (МИТХТ) им. М.В.Ломоносова (*проф. А.Ф.Мионов*). В 1994 г. в клиниках Москвы и других городов России начато клиническое применение фотосенсибилизатора 2-го поколения Фотосенса (670 нм), разработанного в ФГУП "ГНЦ "НИОПИК" (член-корр. РАН *проф. Г.Н.Ворожцов*). К настоящему времени завершены 1-я и 2-я фазы клинических испытаний Фотогема и Фотосенса, препараты разрешены для широкого клинического применения [42]. Одновременно в рамках 3-й фазы испытаний продолжают разработку и клиническая апробация комбинированного применения ФДТ с другими методами лечения

(хирургией, лучевой терапией, химиотерапией, гипертермией и др.) злокачественных опухолей. С 1999 г. проводятся клинические испытания препарата Аласенс (635 нм), разработанного в ФГУП "ГНЦ "НИОПИК" на основе 5-аминолевулиновой кислоты. По результатам первых лет клинических испытаний установлено, что Аласенс высокоэффективен для флуоресцентной диагностики и ФДТ предрака, ранних и поверхностных инвазивных форм злокачественных опухолей кожи и слизистых оболочек полых органов [43, 44]. В процессе испытания выявлены дополнительные иммуномодулирующие свойства Аласенса [45].

С 2002 г. МНИОИ им. П.А.Герцена принимает участие в клинических испытаниях нового российского фотосенсибилизатора из группы хлоринов — Радахлорина (ООО "РАДА-ФАРМА"). Предварительный анализ проведенных исследований указывает на хорошую переносимость препарата Радахлорин, выраженные флуоресцентно-диагностические свойства и хороший терапевтический эффект ФДТ. Явными преимуществами данного фотосенсибилизатора являются быстрое селективное накопление в опухоли (3–4 ч) и быстрое (в течение 2–3 сут.) выведение из организма пациента при отсутствии пролонгированной кожной фототоксичности [46].

За период с 1992 по 2003 г. в МНИОИ им. П.А.Герцена накоплен самый большой в России клинический опыт по ФДТ РЦРЛ [47–53]. Лечение проведено 34 больным (48 опухолей). В 100 % случаев диагностирован плоскоклеточный рак. По данным стандартного рентгенологического исследования, все опухоли были рентгенонегативными и выявлены только во время бронхофиброскопии. В процессе уточнения распространенности опухолевого процесса при прицельной компьютерной томографии (КТ) и спиральной КТ легких утолщение стенки пораженного опухолью бронха определено у 2 из 48 больных, что составило 4,1 %. По данным КТ и УЗИ, в группе, отобранной для ФДТ, ни в одном случае не отмечено увеличения лимфатических узлов локально-регионарной зоны или признаков отдаленного метастазирования. В главном бронхе опухоль локализовалась в 3 наблюдениях, в доле — в 5, в сегментарном — в 38, в субсегментарном — в 2 случаях. Ранний рак бронха был единственной опухолью у 12, 2-й или 3-й синхронной или метасинхронной опухолью — у 22 больных (36 опухолей). В 40 наблюдениях опухоль имела поверхностный, в 6 — узелковый, в 2 — полиповидный тип роста. В 81 % случаев РЦРЛ локализовался в области межбронхиальной шпоры. Размер опухоли слизистой оболочки бронха (по плоскости) колебался от 0,5 до 2,5 см и в среднем составил 0,9 см.

ФДТ РЦРЛ у 31 из 34 больных (91 %) была выполнена в связи с отказом в хирургическом лечении из-за функциональной нерезектабельности, тяжелой сопутствующей патологии или преклонного возраста, в 1 случае — как предоперационный этап лечения и у 2 больных (*c-r in situ*) метод ФДТ применен как альтернатива хирургическому лечению.

Фотосенсибилизаторы, аппаратура и методики ФДТ РЦРЛ

В качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ РЦРЛ нами были использованы 3 отечественных фотосенсибилизатора: Фотогем, Фотосенс и Радахлорин, а так же препарат Аласенс, являющийся индуктором эндогенного фотосенсибилизатора — протопорфирина IX.

Фотогем (АО "Фотогем") — 1-я в России лекарственная форма отечественного фотосенсибилизатора порфиринового ряда органического происхождения (близкий аналог Фотоприна II). Препарат представляет собой натриевую соль производного гематопорфирина и выпускается в виде лиофилизированного порошка с содержанием мономеров и олигомеров в соотношении 20 % и 80 %. Спектр поглощения Фотогема имеет максимум в полосе Соре (400 нм), однако для ФДТ применяется излучение видимого диапазона (630 нм). Торговая форма Фотогема представляет собой порошок темно-бурого цвета массой навески 260 мг (200 мг активного вещества) в стерильной упаковке. Препарат хранится в защищенном от света месте при температуре не выше 5 °С.

При ФДТ РЦРЛ внутривенное введение Фотогема осуществляется за 48–72 ч до сеанса лечения. Непосредственно перед использованием содержимое флакона с препаратом Фотогем разводится в 40 мл стерильного физиологического раствора и затем вводится в/в капельно или медленно струйно в условиях полутемного помещения. Доза препарата может колебаться от 1,5 до 3,0 мг/кг в. т. Продолжительность кожной фототоксичности составляет 3–4 нед.

Фотосенс (ФГУП "ГНЦ "НИОПИК") — синтетический фотосенсибилизатор 2-го поколения, является смесью натриевых солей ди- (9,0 %), три- (51,6 %) и тетра- (39,4 %) сульфоталлоцианина алюминия. Спектр поглощения Фотосенса имеет максимум поглощения на длине волны 675 нм. При ФДТ РЦРЛ внутривенное введение Фотосенса выполняется за 24 ч до сеанса лечения. Содержимое флакона с Фотосенсом разводится в 100 мл стерильного физиологического раствора и затем вводится в/в капельно в условиях полутемного помещения. Доза препарата колеблется от 0,5 до 0,8 мг/кг в. т. Продолжительность кожной фототоксичности 4–6 нед.

Радахлорин (ООО "РАДА-ФАРМА") — фотосенсибилизатор растительного происхождения содержит композицию из 3 циклических тетрапирролов хлоридной природы, основной из которых (80–90 %) — хлорин еб. Препарат изготавливается в виде 0,35%-ного раствора. Спектр поглощения Радахлорина с максимумом на длине волны 662 нм. Дозы для внутривенного введения препарата, установленные для 1-й фазы клинических испытаний, колеблются от 0,6 до 1,2 мг/кг в. т. Радахлорин вводится за 3–5 ч до сеанса лечения. Кожная фототоксичность возможна в первые 3 сут. и имеет низкую интенсивность.

Аласенс (ФГУП "ГНЦ "НИОПИК") — лекарственный препарат, разработан на основе синтезированной

по оригинальной технологии субстанции 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). 5-АЛК, являясь промежуточным продуктом синтеза гемма, который осуществляется в митохондриях клеток, при избыточном введении в организм человека вызывает повышенное, селективное накопление в опухолевых клетках протопорфирина IX (ППХ), являющегося активным эндогенным фотосенсибилизатором. Спектр поглощения ППХ совпадает со спектром Фотогема и имеет максимум в полосе Соре (400 нм). Однако для ФДТ опухолей с Аласенсом применяется излучение видимого диапазона (635 нм). Для ФДТ очагов дисплазии III степени и преинвазивного ЦРЛ Аласенс вводится в дыхательные пути в виде 10%-ного раствора с помощью ингаляции или принимается *per os* в дозе 30–50 мг/кг в. т. за 1–4 ч до сеанса лечения. При ингаляционном введении Аласенса кожная фототоксичность практически отсутствует, при *per os* приеме составляет 24–48 ч.

Процедура эндоскопического лечебного сеанса у больных с РЦРЛ при использовании любого из перечисленных фотосенсибилизаторов начинается с флюоресцентной бронхоскопии и/или спектрофотометрии. Целью исследования является определение:

- интенсивности флюоресценции опухоли (концентрация препарата);
- флюоресцентной контрастности — опухоль/норма (селективность накопления препарата в опухоли);
- границ опухоли (совпадение границ опухоли в белом и синем свете флюоресценции);
- скрытых очагов синхронного рака бронхов другой доли или другого легкого.

Для флюоресцентной бронхоскопии используются эндоскопическая система *D-Light / AF System* ("Karl Storz GmbH", Германия) и спектрально-флюоресцентная диагностическая установка "Спектр-Кластер" (ООО "Кластер", ИОФ РАН, Москва).

Сеанс ФДТ при РЦРЛ осуществляется с помощью лазерного излучения, имеющего длину волны соответственно спектру поглощения того или иного фотосенсибилизатора.

Для ФДТ с препаратом Фотогем используются модификации лазерной медицинской системы "МЕТАЛАЗ-М" (НПО "МЕХАТРОН ЛТ", Россия): AVL-1,5М (лазер на парах золота, длина волны — 627,8 нм) и CVL-100 (лазер на красителях с накачкой лазером на парах меди, длина волны — 630–670 нм). В настоящее время ряд фирм начали выпуск диодных лазеров для ФДТ на длине волны 630–635 нм. Максимальная мощность излучения перечисленных медицинских лазерных установок составляет 1,5–2,0 Вт.

Для ФДТ с Фотосенсом применяется твердотельный лазер на алюминате иттрия с неодимом (2-я гармоника) "Альфа-Фотосенс" или диодные лазеры "Кристалл-660" (ООО "Полироник", Россия, длина волны излучения — 660–670 нм, мощность излучения — до 2 Вт) и ЛД 680–2000 (ООО "Биоспек", Москва, длина волны — 675–680 нм, мощность излучения — до 2 Вт).

Для ФДТ с Радахлорином применяется диодный лазер "Милон-662-СП" (ООО "РАДА-ФАРМА", Россия) с длиной волны 662 нм и мощностью до 2,5 Вт.

Для ФДТ с Аласенсом применяется диодный лазер "Кристалл-63500" ("Полироник", Россия) с длиной волны 635 нм и мощностью до 2 Вт.

Для доставки лазерного излучения к опухоли бронха при ФДТ РЦРЛ используется несколько типов гибких волоконно-оптических кварцевых световодов ("PDT System", США; "MedLight", Швейцария; ООО "Полироник", Россия) диаметром 400 мкм с 3 типами конструкции дистального конца световода: микролинза, сферический диффузор, цилиндрический диффузор длиной 0,5 см и 1,0 см. Подсоединение световода к лазерной установке осуществляется с помощью транспортного кабеля длиной 3–5 м с потерей света не более 20 %.

Общие принципы расчета световой дозы при ФДТ РЦРЛ

Расчет дозы лазерного излучения при ФДТ осуществляется по стандартным формулам с учетом размера и локализации опухоли, расстояния между световодом и поверхностью ткани. Основными параметрами, отражающими дозу лазерного излучения, необходимую для разрушения раковой опухоли бронха при ФДТ являются следующие:

- мощность излучения на выходе световода (мВт);
- расстояние от световода до опухоли и диаметр светового пятна (см);
- плотность мощности излучения (мВт/см²);
- плотность энергии (Дж/см²);
- суммарная энергия за сеанс лечения (Дж);
- время облучения (мин).

Продолжительность лазерного облучения определяется по формуле M.W.Berns [54]:

$$T = 13,09 D^2 E / P,$$

где T — время облучения (мин), D — диаметр опухоли (см), E — плотность энергии (Дж/см), P — мощность излучения света (мВт).

При наличии у пациента нескольких синхронных опухолей или при выполнении нескольких сеансов лазерного облучения подсчитывается суммарная энергия (Дж), полученная за полный курс лечения. Для оптимизации процесса подсчета параметров облучения можно использовать специальные таблицы (разработанные в МНИОИ им. П.А.Герцена) расчета световых доз для микролинзы, сферического и цилиндрического диффузоров.

На основании 10-летнего клинического опыта мы установили оптимальные световые дозы для ФДТ РЦРЛ:

1. Фотогем E: 80–200 Дж/см².
2. Фотосенс E: 80–100 Дж/см².
3. Радахлорин E: 100–250 Дж/см².
4. Аласенс E: 100–150 Дж/см².

При подготовке больных к эндобронхиальной ФДТ проводится стандартное клиническое и лабораторное

обследование с обязательным исследованием коагулограммы, биохимического состава крови, ФВД и ЭКГ. Пациента информируем об этапах лечения и о необходимости соблюдения светового режима в течение от 3 дней до 4 нед. после в/в введения того или иного фотосенсибилизатора. Сеанс ФДТ выполняется после премедикации (атропин, реланиум) под местной анестезией (Лидокаин 5 %, 10 мл) с использованием стандартных или лечебных бронхофиброскопов (BF-1T20, "Olympus" и др.) и видеобронхоскопов (EVIS-160, "Olympus" и др.). В процессе ФДТ РЦРЛ осуществляется кардиомониторинг и пульсоксиметрия. При необходимости осуществляется трансназальная диффузная оксигенация.

Из особенностей подготовки к ФДТ РЦРЛ следует отметить необходимость полного подавления кашлевого рефлекса во время лечебного сеанса. Для этого проводится более тщательная местная анестезия слизистой оболочки и санация трахео-бронхиального дерева, по возможности с полным удалением бронхиального секрета. Дистальный конец эндоскопа устанавливается в зоне опухоли соответствующего бронха, с последующим выведением рабочего окончания диффузора через рабочий канал бронхофиброскопа. Расстояние от диффузора до опухоли может колебаться от 0,2 до 0,6 см в зависимости от модели диффузора, калибра бронха и размера опухоли.

При лечении опухолей главных и долевых бронхов используются цилиндрические диффузоры длиной 0,5 см и 1,0 см. При стелющейся форме опухолевого поражения диаметром более 1–1,5 см используется несколько позиций световода. Продолжительность сеанса лазерного воздействия на опухоль при ФДТ РЦРЛ колеблется в пределах 10–30 мин.

При локализации опухоли в зоне бифуркации бронхов в зависимости от площади опухолевого поражения применяются следующие методики облучения:

- при небольшой опухоли на гребне межбронхиальной шпоры (размерами до 0,5 см) облучение проводится с использованием микролинзы, которая устанавливается с таким расчетом, чтобы световое пятно полностью захватывало опухоль и окружающую слизистую оболочку;
- при распространении опухоли на скаты шпоры бронха или на его боковые стенки наряду с микролинзой используются цилиндрические диффузоры

длиной 0,5 см или 1,0 см, которые устанавливают поочередно в 2 бронха в зоне их бифуркации;

- при локализации опухоли в области трифуркации сегментарных бронхов верхних долей легких предпочтение отдается сферическому и цилиндрическому диффузорам.

После ФДТ в течение 1-х суток развивается геморрагический некроз опухоли, отек окружающей слизистой оболочки и образование плотных фибриновых пленок, обтурирующих просвет пораженного бронха. В связи с этим в течение 4–5 дней необходимо выполнять ежедневные санационные бронхоскопии с удалением фибрина, некротических тканей и секрета. В течение 7–10 дней рекомендуется антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия.

Эффект ФДТ РЦРЛ оценивается через 3–4 нед. после завершения ишемического некроза опухоли, некролиза и эпителизации слизистой оболочки бронха. Для классификации эффекта ФДТ используются стандартные параметры с выделением: полной регрессии (ПР), частичной регрессии (ЧР) и ограниченной регрессии (ОР) опухоли. Заключение о ПР делается в случае полного отсутствия визуальных, эндоскопических, рентгенологических, УЗИ и морфологических признаков остаточной опухоли или возобновления опухолевого роста на протяжении 1–3 мес. после ФДТ; ЧР — при наличии морфологически подтвержденной остаточной опухоли (менее 50 % первоначального размера); ОР — при остаточной опухоли более 50 % первоначального размера.

В наших наблюдениях ФДТ с Фотогомом выполнена у 24, с Фотосенсом — у 8, с Радахлорином — у 2 больных. У 4 из 24 больных при ФДТ с Фотогомом одновременно использовался и Аласенс.

Непосредственный противоопухолевый эффект лечения оценивали через 3–4 нед. после ФДТ с использованием стандартной и флюоресцентной бронхоскопии, КТ и морфологического исследования биопсийного материала.

Из осложнений следует отметить развитие рубцового стеноза бронха у 3 пациентов, обструктивного пневмонита — у 2. Один больной умер на 3-и сут. после ФДТ от острой сердечно-легочной недостаточности.

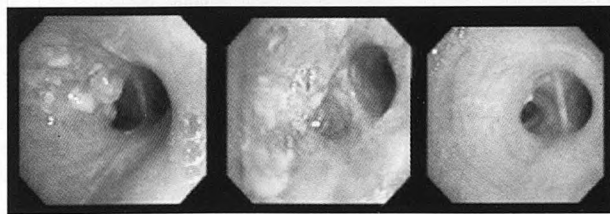
По результатам контрольного комплексного исследования полная регрессия РЦРЛ констатирована в 89,6 % наблюдений (43 опухоли из 48) [рис. 2]. Все наблюдения (4) с частичной регрессией опухоли относятся к самой многочисленной группе пациентов (24), у которых для ФДТ был применен Фотогом.

При поверхностном типе роста опухоли и размере:

- до 0,5 см ПР — 100 %;
- 0,6–1,0 см ПР — 100 %;
- 1,1–1,5 см ПР — 66,7 %;
- 1,6–2,5 см ПР — 0 % (1 больной).

При узелковом и полиповидном типе опухоли и размере:

- до 0,5 см ПР — 100 %;



До ФДТ

Реакция на ФДТ

Полная регрессия опухоли после ФДТ

Рис. 2. Пример эффективной фотодинамической терапии раннего центрального рака легкого (В2)

- 0,6–1,0 см ПР — 50 %;
- 1,1–1,5 см ПР — 75 %.

Ближайшие и отдаленные результаты исследованы у 26 больных с ПР. До 1 года наблюдались 12; 1–2 года — 3; 2–3 года — 3; 3–4 года — 4; 4–8 лет — 4 больных. Рецидив опухоли в зоне ФДТ выявлен у 4 из 26 больных, что составило 15,4 %. У 2 больных по поводу рецидива с успехом выполнена повторная ФДТ. Из 26 больных в сроки от 1 года до 3 лет умерли 8 больных. В 5 случаях причиной смерти был рецидив и прогрессирование 2-й синхронной или метастатической злокачественной опухоли легкого или другого органа. 1 больной умер от острой сердечно-легочной недостаточности и 1 — от прогрессирования цирроза печени.

Таким образом, благодаря внедрению в клинику новых высокотехнологичных методов диагностики ЦРЛ, создана материальная база для качественного изменения программ обследования и выявления скрытых очагов облигатного предрака, преинвазивного и микроинвазивного рака бронхов на стадии их бессимптомного развития или протекающих под маской хронического заболевания легких.

Повышение качества ранней диагностики ЦРЛ, особенно в группе лиц пожилого возраста, способствует внедрению и более широкому применению эндобронхиальной фотодинамической терапии как наиболее щадящего вида лечения, позволяющего добиться излечения или увеличивая продолжительности жизни пациентов как с единичными, так и с множественными опухолями бронхов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.; 2000. 7–11.
2. Pastorino U., Bellomi M. et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; 362 (9384): 593–597.
3. Hirsch F.R., Franklin W.A., Gazdar A.F., Bunn P.A. Jr. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7: 5–22.
4. Olak J., Ng A. Diagnosis and treatment of early-stage non-small cell lung cancer. *Oncologist* 1996; 1: 201–209.
5. Saito Y., Nagamoto N., Ota S. et al. Results of surgical treatment for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 104: 401–407.
6. McGarry R.C., Guobin Song, des Rosiers P., Timmerman R. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer. *Chest* 2002; 121: 1155–1158.
7. Jazieh A.R., Kyasa M.J., Sethuraman G., Howington J. Disparities in surgical resection of early-stage non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 123 (6): 1173–1176.
8. Nugent W.C., Edney M.T., BA, Hammerness P.G., BA et al. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63: 193–197.
9. Jeremic B., Classen J., Bamberg M. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 54 (1): 119–130.
10. Cheung P.C., Yeung L.T., Basrur V. et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 54 (4): 1014–1023.
11. Yuka Miyaza, Truomi Miyazawa, Noriaki Kurimoto et al. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (6): 832–837.
12. Nagamoto N., Saito Y., Ohta S. et al. Relationship of lymph node metastasis to primary tumor size and microscopic appearance of roentgenographically occult lung cancer. *Am. J. Surg. Pathol.* 1989; 13 (12): 1009–1113.
13. Nagamoto N., Saito Y., Sato M. et al. Clinicopathological analysis of 19 cases of isolated carcinoma in situ of the bronchus. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993; 17 (12): 1234–1243.
14. Usuda K., Saito Y., Fujimura S. et al. *J. Jpn Surg. Soc.* 1993; 94: 631–636.
15. Nakamura H., Kawasaki N., Hagiwara M. et al. Early hilar lung cancer-risk for multiple lung cancers and clinical outcome. *Cancer* 2001; 91 (6): 1142–1147.
16. Mathur P.N., Edell E., Sutedja T., Vergnon J.-M. Treatment of early stage Non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 176s–18s.
17. Thurer R.J. Cryotherapy in early lung cancer. *Chest* 2001; 120: 3–5.
18. Neel H.B., Sanderson D.R., Payne W.S., Woolner L.B. Cryotherapy for bronchogenic carcinoma: report of a case. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50 (8): 435–437.
19. Rodgers B.M. et al. Clinical application of endotracheal cryotherapy. *J. Pediatr. Surg.* 1978; 13 (6D): 662–668.
20. Sanderson D.R., Neel H.B., Fontana R.S. Bronchoscopic cryotherapy. *Ann. Otol. (St. Louis)* 1981; 90 (4, pt1): 354–358.
21. Deygas N., Froudarakis M., Ozenne G., Vergnon J. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest* 2001; 120: 26–31.
22. Cavaliere et al. *J. Bronchol.* 1994; 1: 105–111.
23. Соколов В.В. Дис. ... д-ра мед. наук. М.: 1993.
24. Van Boxem T., Venmans B., Schramel F. et al. Bronchoscopic treatment intraluminal typical carcinoid: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 169–172.
25. Соколов В.В. и др. В кн.: Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.; 2000. 388–393.
26. Perol M., Caliendo R., Pommier P. et al. Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high-dose brachithrapy. Result of pilot study. *Chest* 1997; 111: 1417–1423.
27. Marsiglio H., Baldeyrou P., Lartigau E. et al. *J. Radiat. Biol. Phys.* 2000; 47: 665–672.
28. Lorchel F., Spaeth D., Scheid P. et al. High dose rate brachithrapy: a potentially en rative treatment for smoll invasive T1NO endobronchial carcinoma and carcinoma in situ. *Rev. Mal. Respir.* 2003; 20 (4): 515–520.
29. Raab O. Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien. *Z. Biol.* 1900; 39: 524–529.
30. Tappeiner H., Jesionek A. Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen. *Munch. Med. Wschr.* 1903; 50: 2042.
31. Policard A.C.R. Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinee lumiere de woods. *C. R. Soc. Biol.* 1924; 91: 1423–1434.
32. Lipson R.L., Baldes E.J., Olsen A.V. The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection. *J. Natl. Cancer Inst.* 1961; 26: 1–8.
33. Dougherty T.J., Kaufman J.E., Goldfarb A. et al. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumours. *Cancer Res.* 1978; 33: 2628–2635.
34. Edell E.S., Cortese D.A. Detection and phototherapy of lung cancer. In: Phototherapy of cancer. London: Harwood; 1990. 185.
35. Cortese D.A., Edell E.S., Kato H. Early detection and treatment of lung cancer: photodynamic therapy. In: Pass H.I., Mitchell J.B. eds. Lung cancer: principles and practice. Philadelphia; 1996.
36. Hayata Y., Kato H., Konaka et al. Overview of clinical PDT. In: International conference on PDT. Milan; 1992. 69–82.
37. McCaughan J.S., Hawley P.C., Walker J. Management of endobronchial tumors: a comparative study. *Semin. Surg. Oncol.* 1989; 5 (1): 18–47.
38. Grossweiner L. Photodynamic therapy with porphyrin derivatives, In: Duke S.O., Rebeiz C.A., eds. Porphyrin pesticides. Chemistry, toxicology and pharmaceutical applications. Chicago; 1993. 255–265.
39. Konaka C., Okunaka T., Furukawa K. Laser photodynamic therapy for cantral type lung cancer. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996; 34 (suppl.): 107–110.
40. Moghissi K., Dixon K. Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (3): 535–541.

41. Cortese D.A., Edell E.S., Kinsey J.H. Mayo Clin. Proc. 1997; 72 (7): 595–602.
42. Sokolov V.V. et al. In: 9-th World congress of the International photodynamic association. Miyazaki; 2003. 35.
43. Соколов В.В., Чиссов В.И., Филоненко Е.В., Жаркова Н.Н. Способ диагностики злокачественных опухолей полых органов: Метод. рекомендации. М.; 2001.
44. Sokolov V.V., Boulgakova (Zharkova) N.N., Filonenko E.V. et al. In: 10-th Congress of the European society for photobiology (ESP 2003). Vienna; 2003. P045.
45. Пат. изобретение № 2160587 "Способ нормализации иммунного статуса организма, преимущественно онкологических больных". 12 окт. 1999 г. Патентообладатель: МНИОП им. П.А.Герцена.
46. Соколов В.В., Чиссов В.И., Филоненко Е.В. и др. В кн.: Материалы Российской науч.-практ. конф. НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН (11–12 сент. 2003) "Новые диагностические и лечебные технологии в онкологии". Томск; 2003. 208–209.
47. Чиссов В.И., Соколов В.В., Сухин Г.М. В кн.: Тезисы докладов Международной конф. "Новые достижения лазерной медицины". М.; СПб.; 1993. 228–229.
48. Чиссов В.И., Соколов В.В., Скобелкин О.К. и др. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика злокачественных опухолей препаратом фотогем. Хирургия 1994; 12: 3–6.
49. Chissov V., Sokolov V., Trakhtenberg A. et al. Photodynamic therapy of early cancer of lung, esophagus and stomach with two different photosensitizers. SPIE 1995; 2625 (Photochemotherapy: Photodynamic therapy and other Modalities): 466–475.
50. Филоненко Е.В. Эндоскопическая фотодинамическая терапия начальных форм рака бронхов, пищевода и желудка с использованием фотосенсибилизатора фотогем: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
51. Соколов В.В., Чиссов В.И., Филоненко Е.В. Способ лазерного облучения при эндоскопической фотодинамической терапии начального рака полых органов: Метод. рекомендации. М.; 2002.
52. Sokolov V., Chissov V.I. et al. In: Handbook of clinical photodynamic therapy. PDT Korea; 2001. 101–127.
53. Соколов В.В., Филоненко Е.В. и др. В кн.: Сборник тезисов 5-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. М.; 2001. 33–35.
54. Berns M.W. Hem atop orphyrin derivative photoradiation. Lasers Surg. Med. 1984; 4: 87–92.

Поступила 06.04.0

Уважаемые коллеги!

Российское респираторное общество сообщает, что 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания и 1-й Учредительный конгресс Евроазиатского респираторного общества будут проходить в Москве с 29 ноября по 2 декабря 2005 г.

Тезисы докладов будут приниматься на русском языке с 10 марта по 15 июня 2005 г. Возможна подача тезисов как в электронном виде (что предпочтительнее), так и посредством отправления по почте заполненной формы. Адрес для передачи электронной версии тезисов: www.pulmonology.ru, адрес для отправления бумажной версии по почте: г. Москва, 105077, ул. 11-я Парковая, д. 32/61, НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ, Российское респираторное общество. Нет необходимости дублировать электронную версию бумажной и наоборот. Напротив, это затруднит работу Программного комитета, рассматривающего тезисы и принимающего решение о форме выступления на Конгрессе (устное сообщение или участие в постерных сессиях). Уведомления о приеме работ будут разосланы в июле 2005 г., а извещения о запланированной форме и времени выступления — в октябре 2005 г. Тезисы будут приниматься бесплатно, но для участия в Конгрессе необходимо оплатить регистрационный взнос. Все принятые тезисы будут опубликованы в виде приложения к журналу "Пульмонология". Бесплатные экземпляры сборника тезисов будут предоставляться всем зарегистрированным участникам Конгресса.

Публикация должна представлять собой сообщение информационного типа, содержащее: цель исследования, конкретное описание материалов и методов, краткое описание полученных результатов и заключение.

Текст публикации не должен превышать 1 800 символов. Размер шрифта — не менее 10, межстрочный интервал — не меньше одинарного. Поля информации об авторах и контактной информации могут быть заполнены от руки.

Далее приводится форма для подачи тезисов.

Название публикации

Авторы

	Ф.И.О.	Организация
1. Докладчик		
2.		
3.		

Организации

№	Название организаций

Контактная информация

Ф.И.О. контактного лица	
Обращение к контактному лицу	
Почтовый адрес / индекс	
Телефон	
Факс	
E-mail	

Ключевые слова:

Содержание публикации

А.А.Овчинников, Р.В.Середин

**ОПУХОЛЕВЫЕ И РУБЦОВЫЕ СТЕНОЗЫ ТРАХЕИ И КРУПНЫХ БРОНХОВ:
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЭНДОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Хирургические вмешательства, выполняемые через бронхоскоп, начинают свою историю с 1917 г., когда известный американский бронхолог *Ch.Jackson* [1] впервые начал удалять во время бронхоскопии мелкие доброкачественные опухоли трахеи и крупных бронхов. Эти операции проводились с помощью кусачек, которыми захватывали и отрывали куски опухоли. Для быстрого удаления крупных экзофитно растущих опухолей и рубцовых стенозов использовали (и продолжают использовать) тубус жесткого бронхоскопа, краем которого срезали выступающие в просвет трахеи и бронхов ткани [2]. *Ж.А.Светышева* [3] с этой целью надевала на тубус ригидного бронхоскопа специальные цилиндрические ножи. Такие вмешательства нередко сопровождались значительным кровотечением, иногда приобретающим фатальный характер.

Стремление снизить опасность кровотечения стимулировало поиск иных методов эндоскопического воздействия на патологические образования трахеи и бронхов. В 1970-х гг. для удаления новообразований из дыхательных путей стали впервые применять высоко- и низкотемпературные методы разрушения тканей с помощью лазерного излучения, тока высокой частоты и источников низких температур. В настоящее время трудно определить, какой из этих методов был первым использован при бронхоскопии. В 1970 г. *T.G.Polanyi et al.* [4] описали устройство, позволяющее направить луч CO_2 -лазера через жесткий бронхоскоп с помощью системы зеркал и линз. В том же году *Д.Г.Чирешкин* [5] сообщил об использовании криохирургического метода при лечении папилломатоза гортани и трахеи у детей. В качестве хладагента был применен жидкий азот. С 1970 г. *M.Classen* и *L.Demling* [6] начали использовать для эндоскопических операций в гастроэнтерологии электрохирургический метод, который вскоре стал применяться и при бронхоскопии [7–10]. Несколько позже для оперативного удаления опухолей трахеи и бронхов стали применять твердотельный неодимовый *Nd:YAG*-лазер [11, 12], излучение которого передавалось по гибкому кварцевому световоду. В настоящее время наибольшее распространение получили комбинированные бронхоскопические операции, при которых, в зависимости от характера патологии, применяют лазерную, электрокоагуляционную и механическую резекцию патологической ткани [13–16].

Первые бронхоскопические оперативные вмешательства в начале прошлого столетия выполнялись под местной анестезией с помощью жестких бронхоэзофагоскопов, имевших двойное назначение — осмотр трахеобронхиального дерева и пищевода. Появление и усовершенствование общего обезболивания способствовало созданию в конце 1950-х — начале 1960-х гг. дыхательных бронхоскопов (*H.Friedel*, *P.Hollinger*, *Г.И.Лукомский*), позволивших выполнять бронхоскопию под наркозом с миоплегией и искусственной вентиляцией легких, что существенно облегчило страдания больных и сделало эндобронхиальные операции более безопасными. После широкого распространения гибких фибробронхоскопов в истории бронхоскопии наступил период, когда фиброоптика в ряде стран (Япония, США) почти полностью вытеснила ранее применявшиеся ригидные бронхоскопы и позволила вновь вернуться к местной анестезии. Отдельные авторы даже крупные опухоли трахеи удаляли с помощью бронхофиброскопа под местным обезболиванием [17]. Однако этот период продолжался недолго: появление высокоэнергетических медицинских лазеров стимулировало бурное развитие оперативных вмешательств в просвете трахеи и бронхов, и это обстоятельство заставило специалистов вновь вернуться к использованию жестких бронхоскопов и общего обезболивания.

Лечебные методики и инструментарий

В эндоскопическом и торакальном отделениях факультетской хирургической клиники № 2 ММА им. И.М.Сеченова (на базе ГКБ № 61) 1-я попытка удалить опухоль бронха через эндоскоп с помощью электрокоагуляционной петли была предпринята в 1976 г., а с 1980 по 1985 гг. в клинике были выполнены 8 электрохирургических бронхоскопических операций при опухолях и грануляционных стенозах трахеи и крупных бронхов [18, 19]. Операции осуществляли с помощью монополярных эндоскопических электродов различной формы и назначения, в т. ч. гибких и жестких, а также электрокоагуляционной петли и папиллотомы. В качестве источника тока высокой частоты использовали отечественные электроножи (ЭН-57М и ЭС-100) и зарубежные приборы ("*Olympus*" *UES* и *PSD*). Лазерные бронхоскопические операции в клинике проводятся на протяжении 16 лет, начиная

с 1986 г. Первые 12 лет (1986–1997 гг.) мы работали с *Nd:YAG*-лазерной установкой, выполненной на базе технического лазера СПИК-1, который был оснащен двухсветоводным излучателем от серийной модели отечественного лазера "Радуга-1". При анонсированной мощности в 100 Вт эта установка реально создавала на конце световода не более 30 Вт, что является минимальным порогом мощности, необходимой для эффективной эвапорации тканей. За этот период в клинике была также проведена клиническая апробация других отечественных моделей: *Nd:YAG*-лазерной хирургической установки "ЛАСКА" производства ТОО "Эколаб", полупроводникового лазерного скальпеля ЛС-0,97-10 производства НТО "ИРЭ-Полус" и хирургического *Nd:YAG*-лазера СТН-10 (длина волны 2,09 мкм) производства АО "Хорс", работающего в импульсном режиме. С начала 1998 г. бронхоскопические операции в клинике выполняются с помощью современных лазерных медицинских систем, производства фирмы "Sharplan". Одна из них — на основе CO_2 -лазера (модель 1080S) — работает в среднем инфракрасном диапазоне (10,6 мкм) и содержит в комплекте специальный CO_2 -лазерный бронхоскоп, через тубус которого луч лазера направляется на объект резекции и управляется с помощью ручного манипулятора. Средняя применявшаяся нами при операциях на трахее мощность в непрерывном режиме излучения — 30 Вт. Другая система — на основе *Nd:YAG*-лазера (модель COMBO 1064/532 XJ) — позволяет работать в 2 спектральных диапазонах: с длиной волны 1 064 нм (ближний инфракрасный) и 532 нм (видимый зеленый) — при использовании удвоения частоты излучения *Nd:YAG*-лазера-накачки на линейном кристалле LBO. При работе с *Nd:YAG*-лазерами использовались световоды с диаметром сердцевинки 400 и 600 микрон. Их охлаждение осуществлялось подачей двуокиси углерода или окружающего воздуха с помощью компрессора. Световоды проводили через оптический направитель бронхоскопа "Storz" или через канал бронхофиброскопа. Как правило, для эвапорации патологических образований трахеи и бронхов, в зависимости от их размеров и консистенции, применяли мощность излучения от 40 до 70 Вт в непрерывном режиме.

Характеристика собственных наблюдений

С 1986 по 2002 гг. включительно в клинике было выполнено 373 лазерных и комбинированных (с использованием лазерной эвапорации, электрокоагуляции и/или механических способов резекции) эндобронхоскопических вмешательства у 312 больных (в возрасте от 18 до 76 лет) с опухолевыми и рубцовыми стенозами трахеи и крупных бронхов. По поводу доброкачественных и злокачественных и опухолей было выполнено 198 операций (53,1 %) у 195 больных (63,3 %). Посттравматические рубцовые стенозы трахеи имели место у 117 больных (36,7 %) и явились показанием к лазерным эндоскопическим

операциям в 175 случаях (46,9 %). Количество оперативных вмешательств существенно превышает число больных, т. к. некоторые пациенты были оперированы повторно. У 63 больных (32,3 %) с опухолевыми стенозами и у всех больных с рубцовыми стенозами после реканализации трахеи или бронха были введены эндотрахеальные стенты.

Во время операции или в течение 1-х суток после нее погибли 2 больных (0,6 %). В одном наблюдении причиной смерти было массивное кровотечение при повторной реканализации главного бронха при рецидивирующей неоперабельной опухоли бифуркации трахеи. Другой пациент умер через 6 ч после операции от профузного кровотечения, последовавшего за попыткой разбуживать рубцовый стеноз правого главного бронха.

У 1 больной с рубцовым стенозом трахеи и большим трахеопищеводным свищом во время установки стента произошел разрыв мембранозной стенки трахеи, потребовавший срочной торакотомии и ушивания трахеи. Еще у 1 пациента в момент лазерной реканализации рубцово суженной трахеи была прожжена мембранозная стенка и возник трахеопищеводный свищ. Оба больных выздоровели после проведенных радикальных операций. У остальных пациентов непосредственные результаты операций были удовлетворительными: во всех случаях был восстановлен адекватный просвет дыхательных путей.

На основании этого опыта мы попытались сформулировать основные принципы и правила эндобронхиальной хирургии.

Показания к бронхоскопическим операциям

Показаниями к эндобронхиальным резекциям, как это видно из предыдущего раздела, являются опухоли и рубцовые стенозы трахеи и крупных бронхов. К этому положению необходим ряд уточнений. В первую очередь, патологические изменения должны быть достижимы для ригидного бронхоскопа, т. е. локализоваться в трахее, главных, промежуточных или долевых бронхах. При более глубоком расположении опухоли выполнение операции в ряде случаев возможно, но требует применения бронхофиброскопа и сопряжено с определенными техническими трудностями.

При злокачественных опухолях бронхоскопические операции носят паллиативный характер и оправданы при заведомо неоперабельных опухолях, вызывающих нарушение проходимости трахеи и крупных бронхов с симптомами гипоксии, постстенотической инфекции, массивного кровохарканья, неукротимого кашля. Эндобронхиальная резекция может быть показана и при резектабельных опухолях у ослабленных больных с выраженными вентиляционными нарушениями или постстенотической пневмонией в качестве подготовки к радикальной операции, выполняемой 2-м этапом после ликвидации обструктивных осложнений.

Бронхоскопическая операция показана при доброкачественных опухолях трахеи и бронхов, имеющих исключительно эндобронхиальную, экзофитную форму роста, когда резекция опухоли с лазерной эвапорацией ее основания может оказаться достаточно радикальной. К таким опухолям относятся фибромы, фибролипомы, папилломы, изредка т. н. "типичные" карциномы. При комбинированном (в т. ч. интрамуральном) росте опухоли эндоскопическая операция может быть оправдана лишь в качестве 1-го этапа лечения при наличии осложнений или у ослабленных пациентов преклонного возраста, радикальная операция у которых представляет собой чрезмерный риск.

Другим показанием к эндобронхиальному хирургическому вмешательству служат грануляционные и рубцовые стенозы трахеи, появляющиеся после трахеостомии или длительной интубации. Лазерная эвапорация единичных грануляций, нередко возникающих в трахее в области трахеостомы или у конца трахеостомической канюли, может быть вполне успешной и привести к выздоровлению. К сожалению, при циркулярном росте грануляций и/или рубцовом характере стеноза результаты эндоскопического лечения в настоящее время нельзя признать удовлетворительными. На большом числе наблюдений доказано [20, 21], что лазерная резекция стеноза даже с последующим введением эндотрахеального стента очень редко приводит к стабилизации просвета трахеи. Поэтому эндоскопическому лечению подлежат в основном декомпенсированные стенозы трахеи, сопровождающиеся выраженной дыхательной недостаточностью и/или гнойным трахеобронхитом, а также случаи, когда по тем или иным обстоятельствам выполнить срочную циркулярную резекцию трахеи невозможно. В большинстве подобных ситуаций бронхоскопическая реканализация трахеи выполняется в экстренном или неотложном порядке по жизненным показаниям. Эндобронхиальное лечение может быть вынужденно показано при декомпенсированных или субкомпенсированных стенозах трахеи большой протяженности (более 6–7 см длиной), при наличии нескольких стенозов на разных уровнях трахеи и при рецидивирующих стенозах после перенесенных ранее хирургических вмешательств на трахее, делающих ее мобилизацию практически невозможной (ранее наложенная трахеостомия не является противопоказанием к операции, но удлиняет зону необходимой резекции). Эти больные обречены длительно носить стент или подвергаться сложным пластическим операциям на трахее, далеко не всегда приводящим к их полному излечению.

Выбор бронхоскопа и обезболивания

В настоящее время применяются ригидные бронхоскопы с 2 типами освещения — проксимальным (отраженным зеркалом) и дистальным, передающимся по расположенному внутри тубуса световоду. Дистальное освещение более яркое, и бронхоскопы тако-

го типа хорошо использовать для осмотра и диагностики. Однако для хирургических вмешательств они менее удобны, т. к. при возникновении кровотечения, как правило, кровь попадает на конец светопроводящего стекловолоконного жгута, расположенного у дистального конца тубуса. Освещенность операционного поля при этом резко снижается. Подобного не происходит в бронхоскопах с проксимальным типом освещения. Для выполнения операций на трахее и бронхах мы использовали бронхоскоп фирмы "Storz", наиболее широкий трахеальный тубус которого (диаметром 14 мм) имеет проксимальное освещение отраженным светом.

Наш опыт показывает, что надежная оксигенация пациента во время эндоскопического вмешательства, выполняемого под общим обезболиванием, обеспечивается инъекционной вентиляцией легких, предпочтительно высокочастотной с периодичностью дыхания — 60–100 в мин. При стенозах трахеи подобная вентиляция возможна через катетер, проведенный за зону стеноза. Высокочастотная вентиляция не только обеспечивает адекватный газообмен, но и препятствует проникновению крови и дыма, образующегося при коагуляции ткани, в дистальные отделы бронхального дерева, на что одними из первых указали J. Luthman et al. [22, 23]. Немаловажное значение для оператора имеет и практически полная неподвижность стенок трахеи в условиях высокочастотной вентиляции легких. При стенозах верхних отделов трахеи и гортани вентиляция может с успехом осуществляться через иглу-инжектор, проведенную транскутанно через межхрящевой промежуток трахеальной стенки ниже стенозированного участка.

Наряду с этим в опытных руках мелкие эндобронхиальные новообразования могут быть с успехом коагулированы лазером или удалены с помощью электрокоагуляционной петли и через гибкий бронхофиброскоп под местной анестезией. Однако такие вмешательства требуют надежной премедикации и обезболивания, большой осторожности и хорошей кооперации с пациентом.

Выбор силовой установки

Для выполнения эндобронхиальной электрохирургической операции пригодны любые приборы, имеющие 2 режима (коагуляцию и резание) и рассчитанные для работы с эндоскопическими инструментами. Значительно более сложным является выбор лазера. Главным преимуществом Nd:YAG-лазеров является возможность передачи теплового излучения большой мощности по гибкому кварцевому световоду. Это позволяет использовать их при работе с гибкими бронхофиброскопами и видеобронхоскопами, а также подводить излучение непосредственно к тканям и контролировать процесс их эвапорации с помощью оптики. Кроме того, излучение Nd:YAG-лазеров обладает способностью глубоко (до 5–7 мм) проникать в ткани, что позволяет подвергать коагуляции и эва-

порации относительно большие объемы рубцовых тканей. Ярко выраженные гемостатические свойства также являются несомненным достоинством лазерных систем этого типа.

Наряду с преимуществами *Nd:YAG*-лазеры обладают и рядом недостатков. В первую очередь к ним относится необходимость воздушного или газового охлаждения световодов, без которых последние быстро выходят из строя. Дело в том, что большинство используемых лазерных световодов предназначены для работы в бесконтактном режиме при рабочей дистанции, равной нескольким мм, между концом кварцевого световода и объектом операции. В процессе лазерной эвапорации в результате движения стенок трахеи при искусственном дыхании или кашле (в случае проведения операции под местной анестезией) конец световода нередко контактирует с тканями, или на него попадает кровь и мокрота. В этих случаях может происходить подгорание конца световода, что требует его замены.

Наш опыт работы с зеленым *Nd:YAG*-лазерным излучением позволяет отметить более поверхностное действие излучения с длиной волны 532 нм на биоткани, обусловленное поглощением зеленого света гемоглобином крови (глубина поглощения около 400 мкм). Это делает его менее удобным при необходимости удалять большие объемы ткани, но позволяет выполнять эвапорацию более прецизионно и, следовательно, более щадяще, что немаловажно при проведении операций на гортани или в подскладочном пространстве. При работе с гольмиевым *YAG*-лазером (длина волны 2,09 мкм) излучение также хорошо передается через кварцевое волокно, и коагуляция тканей осуществляется в бесконтактном режиме. Высокая пиковая мощность ($> 4\text{ кВт}$) за счет импульсного режима лазера позволяет легко достигать эвапорации ткани. Следует отметить хорошее поглощение излучения биотканями и относительно небольшую глубину его проникновения ($< 0,4\text{ мм}$) в сравнении с *Nd:YAG*-лазером. Отсюда — поверхностное действие и низкое поражение окружающих тканей, что сопровождается отсутствием грубого рубца при заживлении ожоговой раны, но не позволяет удалять большие объемы тканей. Гемостаз возникает за счет скручивания капилляров, что уменьшает вероятность образования и отрыва крупных тромбов. Гольмиевый лазер, по нашему мнению, лучше использовать при рубцовых изменениях гортани, чем при реканализации массивных стенозов трахеи.

Излучение CO_2 -лазера обычно попадает на операционное поле в виде луча, проходящего через всю длину тубуса бронхоскопа. При работе с этим лазером не нужны световоды, и в этом и его главное преимущество, и его главный недостаток. Недостаток заключается в том, что "изогнуть" луч подобно гибкому световоду нельзя и работать с ним можно только с помощью жестких бронхоскопов под общим обезболиванием. Более того, нельзя использовать и бронхоскопическую оптику, а единственным улучшающим

видимость оптическим приспособлением является увеличительная лупа на проксимальном конце тубуса. Бронхоскопических операционных микроскопов, подобных используемым в оториноларингологии, к сожалению, нет. Поэтому визуальный контроль при работе с CO_2 -лазером существенно хуже, чем при использовании *Nd:YAG*-лазера, когда операционное поле наблюдают через оптический телескоп. В этих условиях дым от сгорающих тканей, заполняя тубус, резко ухудшает видимость, и его не всегда удастся быстро удалить даже с помощью аспиратора. С другой стороны, возможность работы без гибких световодов делает CO_2 -лазер более надежным инструментом в руках бронхолога и не требует использования достаточно дорогостоящих расходных материалов. CO_2 -лазерное излучение обладает, по нашим наблюдениям, умеренно выраженными гемостатическими свойствами и при относительно небольшой мощности (20–40 Вт) способно рассекать и коагулировать опухолевую и рубцовую ткань даже более эффективно, чем излучение *Nd:YAG*-лазера.

Таким образом, при эндохирургическом лечении опухолей и рубцовых стенозов трахеи и бронхов могут с успехом быть использованы различные лазеры, обладающие достаточной мощностью излучения. Каждый из названных типов лазеров обладает своими преимуществами и недостатками, которые следует учитывать, выбирая лазер для работы в просвете трахеи и бронхов. В настоящее время лазерные установки фирмы "Sharplan" являются, на наш взгляд, наиболее надежными и удобными медицинскими системами для выполнения эндотрахеобронхиальных хирургических вмешательств.

Выбор метода операции

Оптимальным методом резекции патологической ткани, выполняемой через бронхоскоп, является ее лазерная эвапорация. Однако при крупных экзофитных опухолях трахеи и бронхов, имеющих относительно узкое основание (ножку), более рациональным методом удаления является комбинация электрокоагуляции и лазера. Сначала с помощью электрокоагуляционной петли, накинутой на основание опухоли, чередуя режим коагуляции и резания, срезают основную часть новообразования. После ее извлечения через тубус бронхоскопа или вместе с ним оставшуюся часть опухоли или ее основание подвергают эвапорации с помощью лазера. Такая тактика существенно ускоряет резекцию и уменьшает лазерное воздействие на ткани, связанное со значительным их разогревом. При крупных опухолях и декомпенсированных рубцовых стенозах трахеи, сопровождающихся выраженной гипоксией, иногда приходится прибегать к экстренному механическому бужированию трахеи, срезая патологическую ткань краем тубуса бронхоскопа, что позволяет быстро реканализовать трахею и восстановить нарушенную вентиляцию легких, а после этого использовать лазер для гемостаза и дальнейшей резек-

ции. Негативной стороной такой вынужденной тактики является значительное кровотечение и необходимость проведения дальнейших этапов операции на кровоточащих тканях в условиях ухудшенной видимости. То же относится и к попыткам отщипнуть опухоль кусачками, к которым изредка приходится прибегать при повреждении лазерного световода во время операции и невозможности заменить его на новый.

Опасности и осложнения

Оперативные бронхоскопические вмешательства — это настоящие хирургические операции, чреватые осложнениями и неблагоприятными последствиями. Одно из наиболее реальных и опасных — это кровотечение в просвет дыхательных путей. Кровотечение чаще возникает при удалении богато васкуляризированных доброкачественных и злокачественных опухолей трахеи и бронхов. Причиной, как правило, бывает механическое повреждение сосудов опухоли тубусом бронхоскопа или инструментом. Но и при использовании электрокоагуляционной петли и лазерного луча недостаточная коагуляция сосудов может осложниться кровотечением. Наиболее опасно кровотечение при выполнении операции под местной анестезией с помощью бронхофиброскопа или видеоскопа. Кровь мгновенно закрывает объектив, и видимость полностью исчезает, а через узкий инструментальный канал невозможно удалить интенсивно изливающуюся кровь и образующиеся сгустки. Больной при этом может быстро потерять сознание и задохнуться, просто "утонув" в собственной крови. Это обстоятельство заставляет большинство бронхологов критически относиться к местной анестезии и гибким эндоскопам при проведении хирургических эндобронхиальных вмешательств и применять их лишь в редких случаях, по очень узкому спектру показаний и при наличии веских противопоказаний к наркозу. Но и при выполнении бронхоскопической операции под общей анестезией начавшееся кровотечение, даже средней интенсивности, значительно затрудняет продолжение вмешательства, ухудшая видимость и делая практически невозможным использование лазера, т. к. излившаяся кровь экранирует лазерное излучение. К сожалению, заранее предсказать опасность кровотечения можно далеко не во всех случаях, и поэтому к нему нужно быть готовым всегда: иметь мощный электроотсос, запас тупферов для прижатия места кровотечения, ленту из гемостатической марли для тампонады бронха, гемостатические растворы (эпсилон-аминокапроновую кислоту, трансамчу, дицинон). Анестезиолог должен быть готов в сложных случаях создать управляемую медикаментозную гипотонию. При состоявшемся кровотечении, с которым удалось справиться, не следует забывать о важности тщательной аспирации из мелких бронхов излившейся в них крови, для чего перед экстубацией необходимо выполнить санационную бронхофиброскопию и промывание бронхов обоих легких.

Другое осложнение, с которым может встретиться врач, выполняющий бронхоскопическую операцию, — это перфорация стенки трахеи или бронха. Наиболее реально возникновение этого осложнения во время лазерной реканализации трахеи при ее рубцовом или опухолевом стенозе, а так же при эвапорации опухоли бронха, не имеющей четких границ. Стенку трахеи или бронха можно прожечь, если отклониться от оси просвета дыхательной трубки и углубиться в ткань рубца или опухоли в ложном направлении. Наиболее опасна перфорация стенки в тех зонах, где непосредственно к трахее или бронху примыкает пищевод или крупный кровеносный сосуд. Сквозное ранение в этом месте может осложниться развитием трахеопищеводного свища или фатальным кровотечением. Основываясь на собственном печальном опыте, мы не рекомендуем проводить глубокую эвапорацию патологической ткани в области мембранозной стенки трахеи или крупного бронха или захватывать в коагуляционную петлю мембрану трахеи при удалении исходящей из нее опухоли. Нужно быть также предельно внимательным при лазерной резекции опухолей, растущих из латеральной стенки левого главного бронха или расположенных в области шпоры правого главного бронха. Разорвать мембранозную стенку трахеи или главного бронха можно и при попытке бужирования рубцового стеноза тубусом ригидного бронхоскопа без достаточного предварительного рассечения его лазером, т. к. именно мембрана трахеи является ее самым слабым местом. Даже небольшой разрыв стенки крупного бронха может осложниться медиастинальной эмфиземой или пневмотораксом, нередко напряженным. Их развитие способствуют инъекционная вентиляция и кашель во время пробуждения от наркоза и в послеоперационном периоде. Как правило, при этом появляется подкожная эмфизема в области шеи и передней грудной стенки, выявляемая по характерной крепитации. Сквозные ранения трахеи и пищевода, а также повреждения стенок дыхательных путей, сопровождающиеся нарастающей эмфиземой средостения, требуют экстренной торакотомии и ушивания дефекта. Наряду с этим ограниченные дефекты стенки трахеи без повреждения пищевода могут зажить самостоятельно, если на время закрыть их эндотрахеальным стентом и назначить большие дозы антибиотиков, в чем мы неоднократно имели возможность убедиться.

Очень тяжелыми последствиями может сопровождаться воспламенение световода в просвете дыхательных путей. Это может произойти, если использовать световоды без воздушного или газового охлаждения. Дело в том, что во время поднаркозной бронхоскопии с искусственной вентиляцией легких в просвете трахеи и бронхов создается повышенная концентрация кислорода. В насыщенной кислородом атмосфере синтетическая оболочка световода может загореться и вызвать тяжелый ожог слизистой дыхательных путей. То же самое может произойти, если

луч лазера попадет на какой-нибудь введенный в трахею предмет из горючего материала: интубационную трубку, трахеостомическую канюлю, эндотрахеальный стент, катетер для инъекционной вентиляции, случайно обнаруженное инородное тело органического происхождения. В качестве примера мы можем привести следующую поучительную историю.

Больной Г. 26 лет, житель Северной Осетии, во время дружеского застолья поперхнулся куском мяса и стал задыхаться. Кто-то из друзей попытался протолкнуть застрявший в гортано-глотке кусок в пищевод с помощью первой попавшейся ему под руку деревянной щепки. Пациенту удалось проглотить мясо, однако после этого у него стал отмечаться постоянный кашель, а спустя две недели присоединился стридор. При ларингоскопии в подскладочном пространстве было обнаружено утолщение стенки и сужение просвета трахеи, в связи с чем больной был направлен в Москву в Онкологический центр. Патология была расценена как опухоль трахеи, и было решено выполнить ее лазерную резекцию. Во время эвапорации "опухоли", проводимой под наркозом с искусственной вентиляцией легких кислородом, произошло воспламенение фрагмента деревянной щепки, вознившей в виде занозы в стенку трахеи непосредственно под связками и вызвавшей выраженную пролиферативную реакцию, принятую за опухоль. Последовал тяжелый ожог слизистой трахеи, вызвавший развитие нескольких рубцовых стенозов на протяжении всей трахеи, наиболее значительный из которых, протяженностью около 5 см, локализовался в нижней половине ее грудного отдела. Для проведения дальнейшего лечения в ноябре 1997 г. пациент был переведен в нашу клинику с явлениями выраженного стридора и дыхательной недостаточности.

Больному была выполнена лазерная реканализация трахеи, и в области нижней стриктуры был установлен эндотрахеальный стент Дюмона длиной 6 см, после чего в удовлетворительном состоянии он был выписан домой. Циркулярная трахеальная резекция была расценена как невыполнимая в связи с множественным характером стриктур и обширностью поражения трахеи. В последующие 3 года он был трижды госпитализирован для замены эндопротеза и удаления грануляций. Протяженность стенозов с каждым разом увеличивалась. Обсуждалась возможность установления бифуркационного динамического стента Фрайтага. Последний раз он позвонил нам в сентябре 2000 г. и сообщил, что вскоре собирается приехать в Москву в связи с очередным ухудшением дыхания и экспекторации, однако в начале октября у него внезапно развился приступ удушья, и он погиб у себя дома во Владикавказе, не получив адекватной медицинской помощи.

Профилактикой подобных осложнений является обязательное охлаждение конца световода воздухом или сжатый инертным газом. Мы использовали для этого обычный компрессор, а в последние годы — двуокись углерода, баллон с которой установлен в бронхокабинете. Газ под давлением 1–1,5 атм нагнетается в пластиковый чехол световода у его проксимального конца. Благодаря этому, выполнив большое число лазерных операций в условиях общего обезболивания и искусственной инъекционной вентиляции легких кислородом, мы ни разу не наблюдали воспламенения световодов в просвете дыхательных путей. Поэтому, как показывает наш опыт, при адекватной продувке оболочки световода опасность ее возгорания невелика даже при проведении операции под наркозом с искусственной вентиляцией легких. Тем не менее мы считаем целесообразным включать ла-

зерное излучение только на фоне апноэ, что уменьшает концентрацию кислорода в просвете дыхательных путей в момент эвапорации и к тому же делает объект неподвижным.

Газ или воздух, проходящий внутри оболочки световода, сдувает дым и частички карбонизированной ткани с его конца. При этом улучшается видимость во время операции, и меньше подгорают концы световодов. Следует заметить, что использование для охлаждения углекислого газа при выполнении бронхофиброскопии под местной анестезией вызывает у больных неудержимый кашель и не должно применяться. В этих случаях единственно возможной является продувка световодов атмосферным воздухом с помощью компрессора.

Еще одно осложнение связано с использованием фиброскопа в качестве проводника для лазерного световода. При значительном изгибе дистального конца бронхофиброскопа вместе с проведенным по его каналу световодом во время лазерной эвапорации опухоли верхнедолевого бронха внезапно прогорела оболочка световода в области максимального изгиба, и был так сильно поврежден тубус эндоскопа, что потребовалась его полная замена. С тех пор мы стараемся как можно реже использовать фибробронхоскопы при лазерных вмешательствах и тщательно контролируем степень изгиба световода.

Анестезиологические осложнения, возникающие во время оперативных бронхоскопических вмешательств, мало чем отличаются от таковых при диагностических и лечебных поднаркозных бронхоскопиях и были подробно описаны нами ранее [24, 25]. Необходимо отметить лишь то обстоятельство, что эндотрахеальные операции, как правило, сопровождаются более значительной травмой и требуют более глубокого наркоза или добавления местной анестезии в области оперируемой зоны. Без этого возрастает частота ларингоспазма и мучительного кашля в момент пробуждения больного от наркоза и непосредственно после него.

В заключение считаем важным подчеркнуть, что бронхоскопические операции требуют значительного персонального опыта врача-бронхолога и координированной работы всего персонала, высококвалифицированного анестезиологического обеспечения, качественной и надежно работающей аппаратуры. Они могут выполняться только в условиях специализированных торакальных хирургических отделений с наличием достаточного опыта выполнения открытых операций на трахее и легких при постоянной готовности операционной к экстренному вмешательству в случае развития того или иного осложнения, угрожающего жизни больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jackson Ch. Endothelioma of the right bronchus removed by peroral bronchoscopy. Am. J. Med. Sci. 1917; 53: 371–375.
2. Mathisen D.J., Grillo H.C. Endoscopic relief of malignant airway obstruction. Ann. Thorac. Surg. 1989; 48 (84): 469–475.

3. Светышева Ж.А., Иоффе Л.Ц., Рехтман А.Г. Диагностическая и оперативная эндоскопия при органических стенозах трахеи и крупных бронхов. Грудная хир. 1987; 6: 47–52.
4. Polanyi T.G., Bredemeier H.C., Davis T.W. CO₂ laser for surgical reserch. Med. Biol. Eng. 1970; 8: 541–548.
5. Чирешкин Д.Г. К вопросу о папилломатозе трахеи и бронхов у детей. В кн.: Актуальные вопросы обструкции дыхательных путей в детском возрасте. М.: 1970. 116–121.
6. Classen M., Demling L. Operative Gastrosocopy: fiberendoskopische Polipenabtragung im Magen. Dtsch. Med. Wschr. 1971; 96 (37): 1466–1467.
7. Taguchi H., Nagata T., Kawai H. et al. High frequency electrosurgical treatment of tracheal obstruction using the flexible bronchoscope. In: Nakhosteen J., ed. Bronchology: research, diagnostic and therapeutic aspects. Martinus Nijhoff Publishers; 1981. 563–565.
8. Takizawa N., Oho K., Amemiya R. et al. Electrosurgery via the fiberoptic bronchoscope. In: Nakhosteen J., ed. Bronchology: research, diagnostic and therapeutic aspects. Martinus Nijhoff Publishers; 1981. 559–561.
9. Герасин В.А., Шафировский Б.Б. Бронхоскопическое удаление фибромы бронха с использованием электрохирургического инструмента. Вестн. хир. 1985; 4: 146.
10. Герасин В.А., Шафировский Б.Б. Экстренное бронхоскопическое удаление опухоли бифуркации трахеи с использованием электрохирургического инструментария. Пробл. туб. 1987; 6: 76.
11. Toty L., Personne C., Colchen A. et al. Bronchoscopic management of tracheal lesions using the neodymium yttrium alluminium garnet laser. Thorax 1981; 36: 175–78.
12. Ohtani T., Oho K., Amemiya R. et al. Experiments on tumor resection by laser surgery via the fiberoptic bronchoscope. In: Nakhosteen J., ed. Bronchology: research, diagnostic and therapeutic aspects. Martinus Nijhoff Publishers; 1981. 537–539.
13. Dumon J.F., Meric B., Surpas P., Ragni J. Resection endoscopique au laser YAG en bronchologie. Bilan d'une experience de 5 ans. Schweiz. Med. Wnschr. 1985; 115 (39): 1336–1344.
14. Emslander H.P., Munteanu J., Prauer H.J. et al. Palliative endobronchial tumor reduction by laser therapy. Respiration 1987; 51 (1): 73–79.
15. Шафировский Б.Б. Диагностика и бронхоскопическое хирургическое лечение опухолевых и рубцовых стенозов трахеи и крупных бронхов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1995.
16. Русаков М.А. Эндоскопическая хирургия опухолей и рубцовых стенозов трахеи и бронхов. М.: РНЦХ РАМН; 1999.
17. Oho K., Amemiya R. Practical fiberoptic bronchoscopy. 2-nd ed. Tokyo; New York.: Igaku-Shoin; 1984.
18. Лукомский Г.И., Овчинников А.А., Филиппов М.В. Оперативные возможности бронхофиброскопии. В кн.: Материалы Всесоюзного симпозиума "Применение новых технических средств грудной хирургии". Алма-Ата; 1983. 113–114.
19. Лукомский Г.И., Овчинников А.А., Вайсберг Л.А. Эндотрахеальная электрохирургия. В кн.: Тезисы Всесоюзного симпозиума "Хирургия трахеи и бронхов". М.: ВНЦХ АМН СССР; 1986. 76–78.
20. Овчинников А.А., Ясногородский О.О. Радикализация лечебной тактики при прогрессирующих рубцовых стенозах верхней половины трахеи. В кн.: Материалы 4-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. М.; 2000. 208–211.
21. Ovchinnikov A. Cicatric stenoses of trachea: is it possible to treat patients endoscopically or not? Bronchology and bronchoesophagology. State of art: Proceedings. 11 World congress for bronchology and bronchoesophagology. Yokohama; 2000. 1217.
22. Luthman J., Bourreli B., Seigner F. et al. Airway pressure during high frequency jet ventilation. An experimental study. In: The 4-th World congress on bronchoesophagology. Stockholm; 1983. 63.
23. Luthman J., Fischler M., Seigner F. et al. High frequency jet ventilation during bronchoscopy. An experimental study. In: The 4-th World congress on Bronchoesophagology. Stockholm; 1983. 64.
24. Lukomsky G., Ovchinnikov A., Bilal A. Complications of bronchoscopy: comparison of rigid under general anesthesia and flexible fiberoptic under topical anesthesia. Chest 1981; 79 (3): 316–321.
25. Овчинников А.А., Билаль А. Пневмоторакс и пневмомедиастинум — осложнения бронхоскопии. Грудная хир. 1983; 1: 64–67.

Поступила 03.02.03

© АВДЕЕВ С.Н., 2004

УДК 616.24-036.12-092

С.Н.Авдеев

РОЛЬ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРИНФЛЯЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ. РОЛЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В УМЕНЬШЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРИНФЛЯЦИИ

НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ, Москва

Наиболее важными и серьезными клиническими проблемами для больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) являются одышка и невозможность выполнения привычных физических нагрузок [1]. Данные симптомы, в свою очередь, приводят к снижению качества жизни больных [2]. Так как ограничение воздушного потока — это основная патофизиологическая характеристика ХОБЛ, логично было бы предположить, что по мере прогрессирования обструктивных нарушений происходит и нарастание выраженности клинических симптомов. На самом де-

ле, хотя взаимосвязь между выраженностью ограничения воздушного потока и симптомами заболевания (одышкой) существует, степень корреляции между ними весьма невысока [3]. Например, классический маркер бронхиальной обструкции — объем форсированного выдоха за 1-ую с (FEV₁) — имеет очень низкую корреляцию с выраженностью одышки, переносимостью физических нагрузок и качеством жизни больных ХОБЛ [4–6]. Более того, видимое на практике улучшение показателей, достигаемое при помощи бронхорасширяющих препаратов, у больных

Объемы (л)

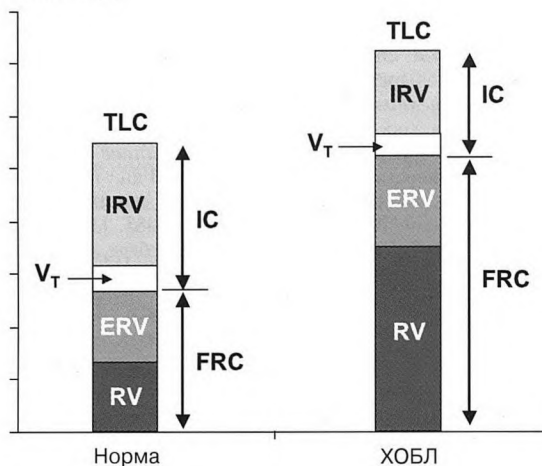


Рис. 1. Структура легочных объемов в норме и у больных ХОБЛ

RV — резервный объем, ERV — резервный объем выдоха, V_t — дыхательный объем, IRV — резервный объем вдоха, FRC — функциональная остаточная емкость, IC — инспираторная емкость, TLC — общая емкость легких

ХОБЛ часто не сопровождается какими-либо изменениями показателя FEV_1 [7–9].

Оказывается, при лечении больных ХОБЛ, кроме бронхиальной обструкции, необходимо обращать внимание и на другое важное патофизиологическое нарушение — легочную гиперинфляцию (т. е. повышенную воздушность легких) [10, 11]. В основе легочной гиперинфляции (ЛГИ) лежит воздушная ловушка, которая развивается из-за неполного опорожнения альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких (статическая ЛГИ) или вследствие недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока (динамическая ЛГИ) [10]. Нарушение эластической поддержки альвеол обуславливает динамическую компрессию малых дыхательных путей во время фазы выдоха и замедление эвакуации воздуха из альвеол. Потеря эластической отдачи легких приводит к снижению движущего давления для экспираторного потока, который также может быть снижен по причине увеличения бронхиального сопротивления вследствие повышенного бронхомоторного тонуса, воспалительных изменений стенки бронхов и наличия секрета в просвете дыхательных путей. Ассоциация 1) снижения движущего давления, 2) динамической компрессии малых дыхательных путей и 3) уменьшения просвета дыхательных путей приводит у больных ХОБЛ к ограничению воздушного потока даже во время спокойного дыхания [12].

Отражением ЛГИ является повышение легочных объемов — функциональной остаточной емкости (FRC), остаточного объема (RV), общей емкости легких (TLC) — и снижение инспираторной емкости ($IC = TLC - FRC$) (рис. 1). Нарастание динамической ЛГИ происходит во время выполнения большим физической нагрузки, т. к. во время нагрузки происходит учащение частоты дыхания, а значит, и укорачи-

вается время выдоха, и еще большая часть легочного объема задерживается на уровне альвеол.

Функциональные последствия легочной гиперинфляции

С позиций патофизиологии, ЛГИ можно рассматривать как адаптационный механизм: ЛГИ приводит к снижению сопротивления дыхательных путей, к улучшению распределения вентиляции и повышению минутной вентиляции в покое [10]. Однако, к сожалению, ЛГИ сопровождается и неблагоприятными функциональными последствиями [3, 11, 13]:

- слабостью дыхательных мышц;
- ограничением нарастания дыхательного объема во время физической нагрузки;
- гиперкапнией при физической нагрузке;
- созданием внутреннего положительного давления в конце выдоха (PEEPi);
- повышением эластической нагрузки на аппарат дыхания.

Функциональная слабость дыхательных мышц

ЛГИ неблагоприятно влияет на дыхательную мускулатуру, в первую очередь на диафрагму, приводя к снижению ее функции генератора давления в дыхательных путях (*pressure-generating capacity*) [14]. В

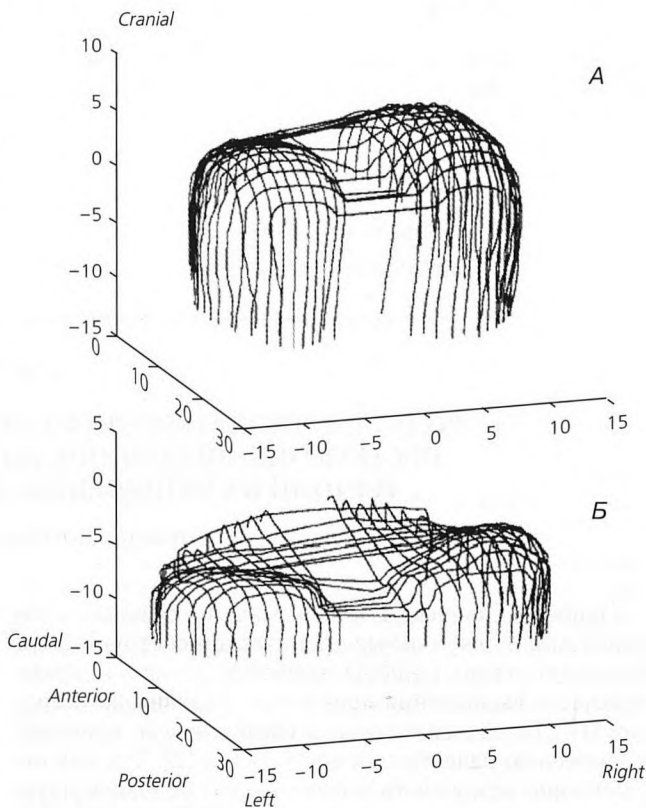


Рис. 2. Трехмерная реконструкция диафрагмы у здорового добровольца (А) и больного ХОБЛ (Б) при объеме на уровне FRC (спиральная компьютерная томография): значительное уплощение диафрагмы и увеличение ее радиуса при ХОБЛ (Cassart et al., 1997)

исследовании *Similowski et al.* было показано, что причиной слабости диафрагмы у больных ХОБЛ являются не изменения самой мышечной ткани, а именно ЛГИ, т. к. в условиях приближения к нормальным легочным объемам сократительная способность диафрагмы при ХОБЛ может быть полностью сохранена [15].

При ЛГИ диафрагма поставлена в невыгодные условия: во-первых, происходит укорочение длины диафрагмы и ее смещение в менее выгодную позицию на кривой длина — напряжение; во-вторых, ЛГИ меняет геометрию диафрагмы: происходит ее уплощение, а следовательно, увеличение радиуса кривизны диафрагмы и снижение ее силы сокращения (рис. 2) [16, 17]. В-третьих, при гиперинфляции уменьшается или даже практически исчезает зона аппозиции — та часть диафрагмы, которая прилегает к внутренней поверхности грудной клетки и играет важную роль в экспансии диафрагмой грудной клетки [18]. В-четвертых, неблагоприятным последствием ЛГИ является нарушение параллельной ориентации костальных и круральных волокон диафрагмы относительно друг друга, при которой достигается максимальная сила сокращения диафрагмы [10].

Ограничение нарастания дыхательного объема во время физической нагрузки

ЛГИ во время физической нагрузки приводит к ограничению нарастания дыхательного объема (VT). Во время физической нагрузки здоровые люди в ответ на возросшие метаболические потребности организма повышают минутную вентиляцию легких за счет как учащения ритма дыхания, так и увеличения глубины дыхания (повышения VT). У больных ХОБЛ повышение частоты дыхания во время физической нагрузки приводит к сокращению времени выдоха, а значит, и к снижению эвакуации всей порции воздуха из альвеол, т. е. происходит дальнейшее увеличение воздушной ловушки (отношение FRC / TLC даже при умеренных физических нагрузках достигает

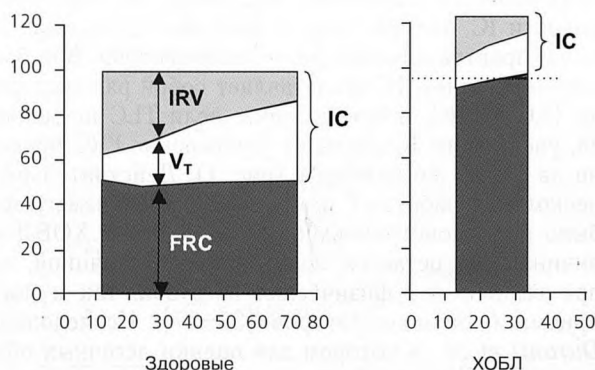


Рис. 3. Легочные объемы во время физической нагрузки у здоровых и больных ХОБЛ (*O'Donnell et al.*, 2001)

По оси абсцисс — вентиляция, л / мин; по оси ординат — общая емкость легких, % от должного; IRV — резервный объем вдоха, VT — дыхательный объем, FRC — функциональная остаточная емкость, IC — инспираторная емкость

90 %) [19, 20]. В свою очередь, нарастание ЛГИ препятствует углублению дыхания, или повышению VT, т. е. основным способом повысить минутную вентиляцию для больного является опять же учащение дыхания, что приводит к развитию "порочного круга" (рис. 3). Подобная рестрикция дыхательного объема в условиях повышенного респираторного усилия во время нагрузки отражает нейромеханическую диссоциацию респираторного аппарата, что, в свою очередь, и играет основную роль для качества и интенсивности одышки у больных ХОБЛ во время физической нагрузки [20].

Гиперкапния при физической нагрузке

В нескольких недавних исследованиях было показано, что у больных ХОБЛ с выраженным ограничением воздушного потока динамическая ЛГИ является причиной повышения PaCO_2 во время физической нагрузки, даже в тех случаях, когда в покое гиперкапнии нет [21, 22]. В данной ситуации в основе нагрузочной гиперкапнии лежит не снижение минутной вентиляции, не повышение продукции CO_2 , а увеличение соотношения мертвого пространства к дыхательному объему (VD / VT). Повышение PaCO_2 во время нагрузки хорошо коррелирует с повышением конечно-экспираторного легочного объема [22], т. е. ограничение нарастания VT, связанное с динамической ЛГИ, приводит к относительно малому VT для данного уровня нагрузки, а следовательно, к повышению VD / VT и PaCO_2 .

Внутреннее положительное давление в конце выдоха (PEEPi)

Еще одним из основных неблагоприятных последствий динамической гиперинфляции легких является

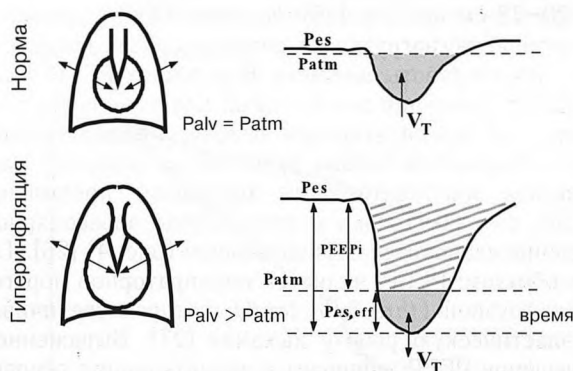


Рис. 4. Инспираторная работа дыхания в условиях гиперинфляции

В норме (вверху) в конце выдоха эластические силы легких и грудной клетки уравновешены, альвеолярное давление (Palv) равно атмосферному (Patm), и все усилие сокращения дыхательных мышц (Pes) затрачивается на продукцию дыхательного объема (Vt). В условиях гиперинфляции (внизу) в конце выдоха Palv выше Patm (на величину PEEPi), сокращение дыхательных мышц приводит к продукции Vt только после преодоления PEEPi . Заштрихованная зона показывает избыточную работу дыхания, затраченную на преодоление пороговой нагрузки (*Similowski et al.*, 1999).

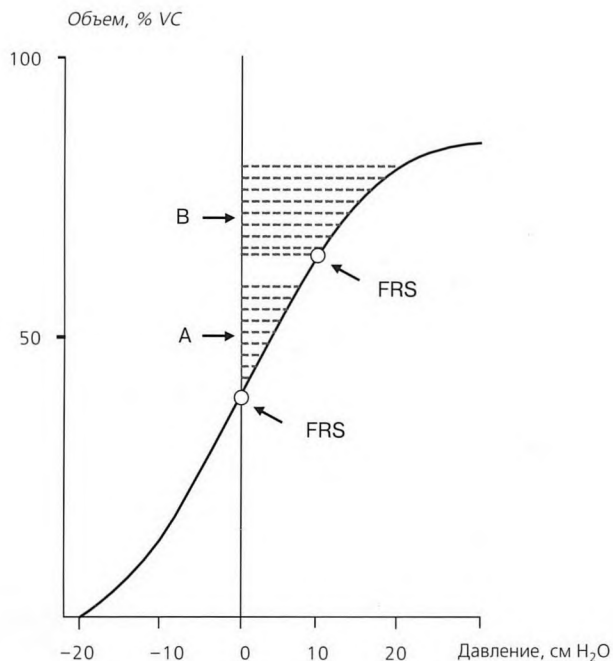


Рис. 5. Диаграмма кривой давление-объем респираторной системы: динамическая легочная гиперинфляция приводит к повышению эластической работы дыхания

Заштрихованная зона — работа дыхания в норме (A) и при ХОБЛ (B), VC — жизненная емкость легких (Milic-Emili, 1990).

создание "внутреннего" положительного давления в конце выдоха (*intrinsic positive end-expiratory pressure* или РЕЕРi) — давления эластической отдачи респираторной системы вследствие неполного опорожнения легких в фазу выдоха [11, 23]. В норме РЕЕРi отсутствует, т. е. равно нулю, у тяжелых больных ХОБЛ вне обострения уровень РЕЕРi не превышает 7–9 см вод. ст. [24], а при острой дыхательной недостаточности максимальные значения РЕЕРi достигают 20–22 см вод. ст. [25]. Наличие РЕЕРi приводит к увеличению нагрузки на респираторный аппарат и повышению работы дыхания. В условиях РЕЕРi инициация сокращения дыхательных мышц не совпадает с началом инспираторного потока; инспираторный поток начинается только тогда, когда давление, развиваемое инспираторными мышцами, превышает РЕЕРi, так как только в этом случае альвеолярное давление становится отрицательным (рис. 4) [26]. Таким образом, РЕЕРi является инспираторной пороговой нагрузкой (*threshold load*), которая увеличивает эластическую работу дыхания [27]. Выраженное повышение РЕЕРi приводит к значительному гемодинамическому нарушению: к снижению венозного возврата и сердечного выброса [28].

Повышение эластической нагрузки на аппарат дыхания

Еще одним механизмом повышения работы дыхания при динамической ЛГИ является повышение эластической работы дыхания вследствие смещения ды-

хательного объема в сторону высоких легочных объемов; таким образом, дыхание происходит на плоской части кривой давление-объем, где комплаенс легких значительно снижен. Так, смещение дыхательного объема от FRC, равного 34 % от VC, к FRC, равному 67 % от VC, приводит к 5-кратному увеличению эластической работы дыхания (рис. 5) [11]. Кроме того, парадоксальное движение вовнутрь нижних отделов грудной клетки во время вдоха также существенно повышает эластическую работу дыхания [10].

Все перечисленные последствия ЛГИ способствуют возникновению одышки при физической нагрузке у больных ХОБЛ [3, 12, 19].

Оценка легочной гиперинфляции у больных ХОБЛ

Для оценки ЛГИ необходимо измерение легочных объемов, причем на основании измерения величины FRC возможно вычисление всех остальных объемов — TLC и RV. Впервые успешное измерение FRC было проведено в 1800 г., когда *Davy* измерил свой собственный остаточный объем при помощи повторного вдыхания водорода [30]. В настоящее время для оценки объемов наиболее широко используются такие методы как бодиплетизмография и метод разведения гелия, более редко — метод вымывания азота во время множественных вдохов, рентгенологический метод [31] и оптоэлектронная плетизмография [32]. Все методы имеют свои достоинства и недостатки; например, метод разведения гелия, как правило, занижает истинные значения FRC [33], а бодиплетизмография при тяжелой бронхиальной обструкции — завышает истинные объемы [34]. Все данные методы очень мало пригодны для частой и динамической оценки легочных объемов у больных в ответ на нагрузку или терапию; кроме того, из-за своей высокой стоимости и сложности методики оценки легочных объемов по-прежнему не являются рутинными для большинства отделений поликлиник и стационаров.

Одним из наиболее доступных методов оценки ЛГИ является измерение показателя инспираторной емкости IC, которое может быть выполнено при помощи простой аппаратуры — спирометрии. Как было отмечено ранее, IC представляет собой разницу между TLC и FRC, и при условии, если TLC не меняется, увеличение IC означает уменьшение FRC примерно на такую же величину (рис. 1). Действительно, в нескольких работах с помощью бодиплетизмографии было продемонстрировано, что у больных ХОБЛ величина TLC остается практически постоянной, как при выполнении физических нагрузок, так и после приема бронходилататоров [35–37]. Исследование *Duranti et al.*, в котором для оценки легочных объемов использовался более совершенный метод — оптоэлектронная плетизмография, также подтвердило, что прием бронходилататоров не сопровождается снижением TLC, а изменение величины IC, измеренной при помощи спирометрии, вполне точно отража-

ет уменьшение FRC [38]. Достоинством показателя IC для оценки ЛГИ является не только его относительная простота, но и хорошая воспроизводимость [39], а также возможность оценки IC при выполнении физических нагрузок, что позволяет измерять выраженность динамической ЛГИ [40]. По данным *Pellegrino et al.*, клинически значимым может считаться изменение IC на 9 % и 220 мл [41]. В настоящее время многие эксперты при проведении пробы с бронходилататорами у больных ХОБЛ отдают предпочтение оценке изменения IC, а не изменения FEV₁ [3, 42, 43].

Взаимосвязь ЛГИ с одышкой и толерантностью к физическим нагрузкам у больных ХОБЛ

Функциональные параметры, отражающие ЛГИ, в частности IC, обладают очень высокой степенью корреляции с одышкой и толерантностью больных к физическим нагрузкам [8, 9, 19, 44–46].

В исследовании *Mirariu et al.* при изучении влияния показателей функции внешнего дыхания и газообмена в покое на физическую работоспособность больных ХОБЛ ($n = 25$, FEV₁ 68 ± 21 %) было показано, что величина IC в покое является наиболее сильным предиктором физической работоспособности больных ($r^2 = 0,66$, $p < 0,001$) [44]. *O'Donnell et al.* показали, что среди всех изменений функциональных параметров на фоне терапии ипратропиумом у больных 29 ХОБЛ (FEV₁ 40 ± 2 %), только повышение IC хорошо коррелировало ($p < 0,02$) с уменьшением одышки и повышением времени выполнения физической нагрузки [8]. В данном исследовании увеличение IC на 14 % приводило к удлинению времени нагрузки на 32 %.

В исследовании *Черняка и соавт.* у 33 больных с ХОБЛ крайне тяжелого течения (FEV₁ $27,2 \pm 1,9$ %) изучались изменения функциональных показателей, одышки и толерантности к физической нагрузке до и после ингаляции 200 мкг салбутамола [9]. После

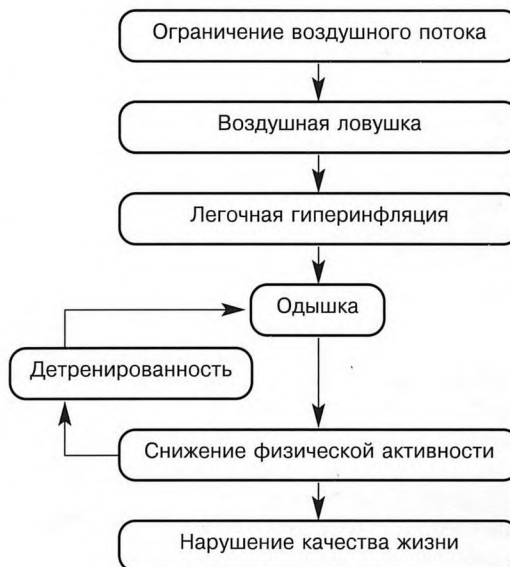


Рис. 7. Последствия ограничения воздушного потока и воздушной ловушки при ХОБЛ

приема бронхолитика наблюдались прирост IC от $1,77 \pm 0,10$ л до $2,05 \pm 0,10$ л ($p < 0,001$), уменьшение одышки по визуальной аналоговой шкале от 49 ± 5 мм до 39 ± 5 мм ($p = 0,001$) и увеличение расстояния, которое пациенты проходили в течение 6 мин, от 373 ± 33 м до 388 ± 33 м ($p = 0,011$). Оказалось, что повышение показателя IC хорошо коррелировало с изменением одышки ($r = -0,47$, $p = 0,028$) и изменением толерантности к физической нагрузке ($r = 0,64$, $p = 0,002$). *Martin et al.* оценивали динамику функциональных показателей и одышки в ходе выполнения больными ХОБЛ теста с 6-минутной ходьбой, в исследование были включены 72 больных (FEV₁ $45 \pm 13,3$ %) [45]. В ходе нагрузки IC снижалась от $28,9 \pm 6,7$ % TLC до $24,1 \pm 6,8$ % TLC ($p < 0,001$), при этом IC в покое и IC в конце нагруз-

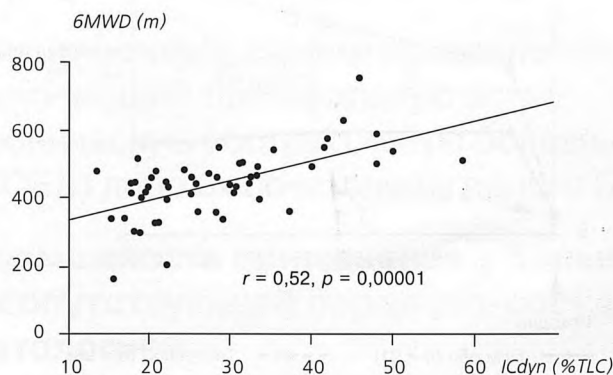


Рис. 6. Корреляция между дистанцией в тесте с 6-минутной ходьбой (6MWD) и инспираторной емкостью в конце ходьбы (ICdyn), выраженной в % от TLC (*Marin et al.*, 2001)

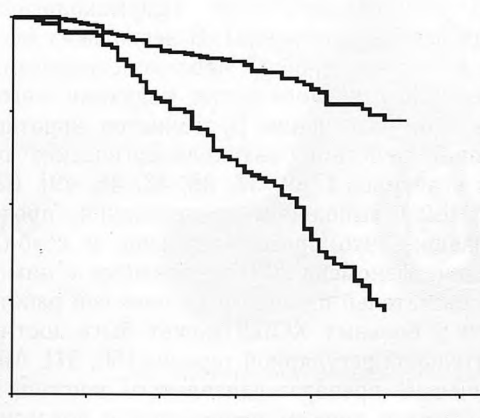


Рис. 8. Анализ Каплана-Мейера: Выживаемость больных ХОБЛ в зависимости от показателя IC / TLC (≤ 25 % и > 25 %) (*Casanova et al.*, 2004)

ки хорошо коррелировали с дистанцией, пройденной больными за 6 мин ($r = 0,41$ и $r = 0,52$ соответственно, $p < 0,001$) (рис. 6). Также была отмечена статистически значимая взаимосвязь между изменениями IC и изменениями одышки (*Borg*) ($r = -0,49$, $p < 0,001$).

Нарастание одышки при физической нагрузке вынуждает больного ХОБЛ сократить физическую активность. В повседневных условиях пациенты, стремясь избежать тяжелой одышки, уменьшают свою физическую активность, что ведет к детренированности, ухудшению качества жизни и еще больше утяжелению течения ХОБЛ (рис. 7).

Представляется более важным, что показатели, отражающие ЛГИ, могут являться сильными предикторами летальности больных ХОБЛ. В крупном когортном исследовании, недавно проведенном в США и Испании, в течение 3 лет проводилось наблюдение за 689 больными ХОБЛ (средний FEV_1 1,17 л) [47]. Одним из наиболее сильных и независимых предикторов летальности больных ХОБЛ оказался индекс IC / TLC, который, по аналогии с показателем "фракция выброса" у больных с сердечной недостаточностью, авторы предложили называть "инспираторной фракцией". Анализ Каплана-Мейера показал, что при IC / TLC $\leq 25\%$ выживаемость больных была значительно короче, по сравнению с больными, у которых IC / TLC был $> 25\%$ (32 мес. против 36 мес., $p < 0,001$) (рис. 8). В регрессионной модели Коха "инспираторная фракция" IC / TLC $\leq 25\%$ являлась предиктором летальности больных ХОБЛ от всех причин смерти — отношение риска 1,97 (95 % ДИ: 1,36–2,85) и предиктором летальности больных ХОБЛ от дыхательной недостаточности — отношение риска 2,04 (95 % ДИ: 1,26–3,32).

Роль поддерживающей терапии ХОБЛ в уменьшении ЛГИ

Уменьшение ЛГИ у больных ХОБЛ может быть достигнуто при помощи краевой резекции легких (хирургическая редукция легочных объемов) [47] и при помощи бронходилататоров (фармакологическая редукция легочных объемов). В нескольких исследованиях в "острых пробах" продемонстрирована эффективная фармакологическая редукция легочных объемов при назначении β_2 -агонистов короткого и длительного действия, антихолинергических препаратов и ксантинов [7–9, 37, 38, 43, 46, 49]. Совсем недавно были выполнены исследования, продемонстрировавшие, что продолжительное и стабильное уменьшение феномена ЛГИ и связанное с ним улучшение показателей одышки и физической работоспособности у больных ХОБЛ может быть достигнуто при длительной регулярной терапии [50, 51]. Антихолинергический препарат длительного действия тиотропий оказался первым препаратом с доказанными положительными эффектами на ЛГИ.

Celli et al. в своем рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании изуча-

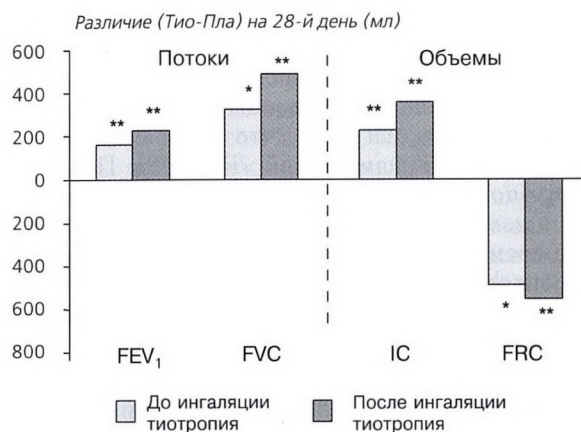


Рис. 9. Изменение функциональных параметров на 28-й день терапии: различие между больными, принимающими тиотропий и плацебо (Celli et al., 2003)

* — $P < 0, 01$; ** — $P < 0, 001$, тиотропий vs. плацебо.

ли влияние длительной регулярной терапии тиотропием на выраженность легочной гиперинфляции [50]. Исследование продолжалось 4 нед., в него были включены 81 больной ХОБЛ (средний FEV_1 43 %). Определение легочных объемов проводилось при помощи бодиплетизмографии за 60 и 15 мин до приема препарата и через 30, 60, 120 и 180 мин после его приема, измерения выполняли каждые 2 нед. (0,2 и 4 нед). В конце 4-й нед. было отмечено существенное улучшение скоростных и объемных показателей у больных группы тиотропия по сравнению с больными группы плацебо. Различия между группами больных по показателю FEV_1 до приема препарата, через 1 ч и через 3 ч (точнее площадь под кривой за 3 ч — AUC0-3) составили 0,16, 0,22 и 0,22 л соответственно ($p < 0,01$ для всех сравнений), по показателю IC — 0,22, 0,35 и 0,30 л ($p < 0,01$ для всех сравнений), по показателю FRC — -0,54, -0,60 и -0,70 л ($p < 0,01$

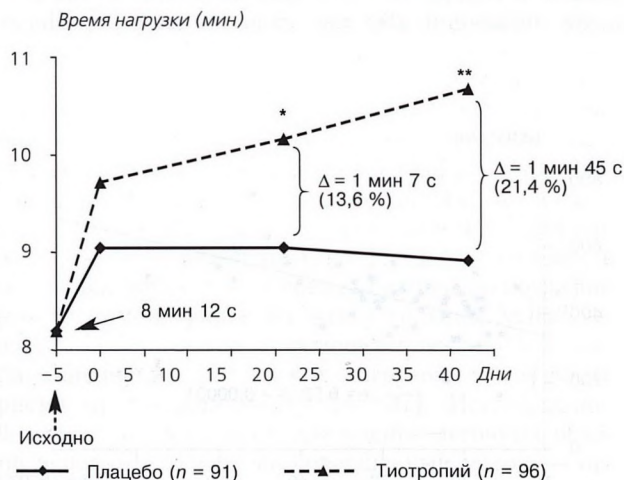


Рис. 10. Время выполнения физической нагрузки при использовании тиотропия и плацебо (O'Donnell et al., 2004)

* — $P < 0, 05$; ** — $P < 0, 01$.



ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Беродуал® Н

комбинированный бронхолитик

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе
и продолжительности действия
монокомпонентные препараты

Безопасный клинический профиль
за счет снижения дозы симпатомиметика

Расширенный спектр применения,
включающий бронхиальную астму,
хроническую обструктивную болезнь легких
(ХОБЛ) либо их сочетание у одного больного

Возможность применения у больных
с сопутствующей сердечно-сосудистой
патологией



Регистрационный номер: П № 013312/01-2001
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:
ипратропиума бромид – 20 мкг, фенотерола гидробромида – 50 мкг.

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании «Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ»:

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1
тел: +7 095 411 78 01
факс: +7 095 411 78 02
E-mail: info@mos.boehringer-ingelheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

для всех сравнений) (рис. 9). Таким образом, в данном исследовании впервые было показано, что регулярная терапия бронходилататором длительного действия тиотропием позволяет уменьшить выраженность легочной гиперинфляции, и данный эффект поддерживается на протяжении 24 ч в сутки.

Исследование *O'Donnell et al.* было посвящено изучению влияния длительной терапии тиотропием на легочные объемы и толерантность больных к физическим нагрузкам [51]. Данное исследование имело рандомизированный двойной слепой, плацебо-контролируемый дизайн: на протяжении 6 нед. проводилось сравнение эффектов тиотропия и плацебо у 197 больных ХОБЛ (средний FEV_1 — 44 ± 13 %). Физическая работоспособность больных (основанная на эргоспирометрическом исследовании с уровнем нагрузки 75 % от максимального потребления кислорода ($V'O_{2max}$), легочные объемы и диспноэ оценивались за 5 дней до начала терапии, в день начала терапии и на 21-й и 42-й дни.

Уже после приема 1-й дозы препаратов значительное улучшение легочных объемов (снижение RV и FRC, повышение IC) было отмечено у больных, принимавших тиотропий, по сравнению с больными группы плацебо. Улучшение объемов в группе тиотропия было отмечено также на 21-й и 42-й дни терапии, до приема тиотропия, и еще более выраженное — после. Примечательно, что на 42-й день наблюдалось небольшое, но статистически значимое уменьшение TLC (приблизительно на 200 мл). Улучшение легочных объемов сопровождалось улучшением физической работоспособности больных: на 21-й день время выполнения нагрузки у больных группы тиотропия превышало время больных, принимавших плацебо, на 1 мин 7 с (13,6 % по сравнению с исходными данными), а на 42-й день — 1 мин 45 с (21,4 % по сравнению с исходными данными) (рис. 10).

Во время эргоспирометрического теста продолжали нагрузку до появления непереносимого диспноэ (6–7 баллов по шкале *Borg*). Однако на отрезке "изо-времени" (стандартизованная временная точка, определяемая как минимальное время выполнения физической нагрузки данным больным на протяжении всего периода исследования) выраженность одышки была значительно меньше выражена у больных, принимавших тиотропий ($-0,9 \pm 0,3$, $p < 0,01$). Это означает, что уменьшение диспноэ во время физической нагрузки позволяло больным более длительно ее переносить. Наиболее вероятным объяснением данного положительного эффекта является уменьшение выраженности ЛГИ, в результате чего больные ХОБЛ на фоне приема тиотропия могли увеличить свой дыхательный объем (например, дыхательный объем в точке "изо-времени" на 21-й день превышал таковой у пациентов группы плацебо на $0,15 \pm 0,3$, $p < 0,001$).

В то время как улучшение легочных объемов достигло своего максимума уже после 1-й дозы тиотропия (кроме TLC) и поддерживалось на таком уровне на протяжении всего исследования, повышение пере-

носимости физических нагрузок имело тенденцию к дальнейшему улучшению в течение 6 нед. приема препарата. Данный эффект не был отмечен в группе плацебо, следовательно, он не был результатом простого тренировочного эффекта вследствие выполнения повторных нагрузочных тестов. Скорее всего, данный феномен является отражением тренировочного эффекта у больного, ведущего более активный образ повседневной жизни [52].

Заключение

В картине ХОБЛ, кроме бронхиальной обструкции, важное значение имеет и другое патофизиологическое нарушение — легочная гиперинфляция. В основе ЛГИ лежит воздушная ловушка, которая развивается из-за неполного опорожнения альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких или вследствие недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока. Отражением ЛГИ является повышение легочных объемов — FRC, RV, TLC — и снижение IC. ЛГИ приводит к неблагоприятным функциональным последствиям: к слабости дыхательных мышц, к ограничению нарастания дыхательного объема и к гиперкапнии при физической нагрузке, к созданию внутреннего положительного давления в конце выдоха и к повышению эластической нагрузки на аппарат дыхания. Все перечисленные последствия ЛГИ способствуют возникновению у больных одышки при физической нагрузке. В клинической практике наиболее доступным методом оценки ЛГИ является измерение показателя IC, которое может быть выполнено при помощи простого спирометра. Для IC показана очень высокая степень корреляции с одышкой и толерантностью больных ХОБЛ к физическим нагрузкам. Кроме того, показатель ЛГИ — индекс IC / TLC — является одним из наиболее сильных и независимых предикторов летальности больных ХОБЛ. Недавно показана возможность стабильного уменьшения ЛГИ и улучшения показателей одышки и физической работоспособности у больных ХОБЛ во время длительной регулярной терапии тиотропием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1–100. Updated 2003. GOLD website (www.goldcopd.com).
2. ZuWallack R. Clinical interpretation of health-related quality of life outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Rev.* 2002; 12 (83): 65–66.
3. O'Donnell D.E. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: is spirometry useful? *Chest* 2000; 117: 42S–47S.
4. Wolkove N., Dajczman E., Colacone A. et al. The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest* 1989; 96: 1247–1251.
5. Hay J.G., Stone P., Carter J. et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 659–664.

6. Shoup R., Dalsky G., Warner S. *et al.* Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1576–1580.
7. Belman M.J., Botnick W.C., Shin J.W. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 967–975.
8. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 542–549.
9. Черняк А.В., Авдеев С.Н., Пащикова Т.Л., Айсанов З.Р. Бронходилатационный тест у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2003; 1: 50–56.
10. Macklem P.T. Hyperinflation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 1–2.
11. Milic-Emili J. Dynamic pulmonary hyperinflation and intrinsic PEEP: consequences and management in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rec. Progr. Med.* 1990; 81: 733–737.
12. Similowski T., Derenne J.-P., Milic-Emili J. Respiratory mechanics during acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. Bronchodilators and corticosteroids. In: Derenne J.-P., Whitelaw W.A., Similowski T., eds. *Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Marcel Dekker; Inc., 1995. 23–46.
13. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Дыхательная недостаточность при хронической обструктивной болезни легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) *Хронические обструктивные болезни легких*. М.: ЗАО Изд-во "БИНОМ"; СПб.: Невский диалект; 1998. 249–275.
14. De Troyer A. Effect of hyperinflation on the diaphragm. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 708–712.
15. Similowski T., Yan S., Gauthier A.P. *et al.* Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 917–923.
16. Whitelaw W.A., Hajdo L.E., Wallace J.A. Relationships among pressure, tension, and shape of the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 1983; 62: 180–186.
17. Cassart M., Pettiaux N., Gevenois P.A. *et al.* Effect of chronic hyperinflation on diaphragm length and surface area. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 504–508.
18. Decramer M. Hyperinflation and respiratory muscle interaction. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 934–941.
19. O'Donnell D.E., Webb K.A. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1351–1357.
20. O'Donnell D.E., Bertley J.C., Chau L.L. *et al.* Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 109–115.
21. Diaz O., Villafranca C., Ghezzi H. *et al.* Breathing pattern and gas exchange at peak exercise in COPD patients with and without tidal flow limitation at rest. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1120–1127.
22. O'Donnell D.E., D'Arsigny C., Fitzpatrick M., Webb K.A. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: the role of lung hyperinflation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 663–668.
23. Brochard L. Intrinsic (or auto-) PEEP during controlled mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1376–1378.
24. Haluszka J., Chartrand D.A., Grassino E., Milic-Emili J. Intrinsic PEEP and arterial PCO₂ in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 1194–1197.
25. Broseghini C., Brandolese R., Poggi R. *et al.* Respiratory mechanics during the first day of mechanical ventilation in patients with pulmonary edema and chronic airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 355–361.
26. Similowski T., Muir J.-P., Derenne J.-P. *Les bronchopneumopathies chroniques obstructives*. Paris: John Libbey Eurotext; 1999.
27. Fleury B., Murciano D., Talamo C. *et al.* Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 822–827.
28. Pepe P.E., Marini J.J. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically-ventilated patients with airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 166–170.
29. Gibson G.J. Pulmonary hyperinflation: a clinical overview. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2640–2649.
30. Davy H. *Researches, chemical and philosophical, chiefly concerning nitrous oxide, or dephlogisticated nitrous air, and its respiration*. London: Johnson; 1800.
31. Clausen J.L., Wanger J.S. For the Workshop participants. Consensus Statement on measurements of lung volumes in humans. ATS/NHLBI Consensus Document 12 Nov 03. Available at <http://www.thoracic.org/adobe/lungvolume.pdf>
32. Cala S.J., Kenyon C.M., Ferrigno G. *et al.* Chest wall and lung volume estimation by optical reflectance motion analysis. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81: 2680–2689.
33. Brown R., Enright P., Leith D. Multiple-breath helium dilution measurements of lung volumes in adults. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 246–255.
34. Stanescu D.C., Rodenstein D., Cauberghs M. *et al.* Failure of body plethysmography in bronchial asthma. *J. Appl. Physiol.* 1982; 52: 939–948.
35. Yang S., Kaminski D., Sliwinski P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 55–59.
36. Fairshier R.D. Airway hysteresis in normal subjects and individuals with chronic airflow obstruction. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58: 1505–1510.
37. Tantucci C., Duguet A., Similowski T. *et al.* Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 799–804.
38. Duranti R., Filippelli M., Bianchi R. *et al.* Inspiratory capacity and decrease in lung hyperinflation with albuterol in COPD. *Chest* 2002; 122: 2009–2014.
39. Dolmage T.E., Goldstein R.S. Repeatability of inspiratory capacity during incremental exercise in patients with severe COPD. *Chest* 2002; 121: 708–714.
40. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1557–1565.
41. Pellegrino R., Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 543–549.
42. Pellegrino R., Rodarte J.R., Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest* 1998; 114: 1607–1612.
43. Haddcroft J., Calverley P.M.A. Alternative methods for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 713–720.
44. Murariu C., Ghezzi H., Milic-Emili J., Gautier H. Exercise limitation in obstructive lung disease. *Chest* 1998; 114: 965–968.
45. Marin J.M., Carrizo S.J., Gascon M. *et al.* Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1395–1399.
46. Di Marco F., Milic-Emili J., Boveri B. *et al.* Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 86–94.
47. Casanova C., Cote C., de Torres J.P. *et al.* The inspiratory to total lung capacity ratio predicts mortality in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Articles in Press. Published on December 10, 2004 as doi:10.1164/rccm.200407-867OC. Available at <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/reprint/200407-867OCv1>.
48. Martinez F.J., Montes de Oca M., Whyte R.I. *et al.* Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation and respiratory muscle function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1984–1990.

49. Chrystyn H., Mulley B.A., Peak M.D. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. Br. Med. J. 1988; 297: 1506–1510.
50. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. Chest 2003; 124: 1743–1748.
51. O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. Eur. Respir. J. 2004; 23: 832–840.
52. Magnussen H. Exercise limitation in COPD: mechanisms, assessment and treatment. Eur. Respir. Rev. 2004; 14 (89): 35–39.

Поступила 20.12.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 615.281.035:616.24

Л.С.Страчунский, А.В.Веселов, В.А.Кречиков

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

НИИ антимикробной химиотерапии
Смоленской государственной медицинской академии

В настоящее время фторхинолоны являются одним из ведущих классов антимикробных препаратов, показания к применению которых постоянно расширяются. Когда появились первые хинолоны, никто не предполагал, что их ждет такое блестящее будущее — из небольшой группы препаратов, использовавшихся для лечения инфекций мочевыводящих путей (МВП), они превратились в один из ведущих классов антибиотиков, применяющихся для лечения самых различных инфекций, включая инфекции дыхательных путей.

Парадоксально, что в последнее время разработчики вновь вернулись к нефторированным соединениям, одним из представителей которых является гареноксацин, находящийся на 3-й фазе клинических исследований. Для простоты изложения в дальнейшем в статье мы будем использовать термин фторхинолоны для обозначения всех препаратов этого класса.

Эволюция фторхинолонов

Первыми представителями данного класса были налидиксовая кислота и ее производные, которые из-за узкого спектра активности и плохого проникновения в органы и ткани, за исключением мочевого пузыря, длительное время использовались только для лечения инфекций МВП.

Добавление атома фтора в молекулу позволило значительно повысить активность в отношении широкого спектра грамотрицательных микроорганизмов, некоторых грамположительных возбудителей (*Staphylococcus aureus*). Препараты 2-го поколения (табл. 1) характеризовались улучшенной фармакокинетикой, наличием форм как для перорального, так и для парентерального введения. "Золотым стандартом" фторхинолонов 2-го поколения стал ципрофлоксацин, который с большим успехом используется до настоящего времени для лечения многих инфекций.

К недостаткам этого поколения следует отнести низкую активность в отношении основных возбудителей респираторных инфекций: *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, а также анаэробов. Кроме того, в России частое применение дешевых генериков ципрофлоксацина, зачастую без учета показаний (например, для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей), создает предпосылки для роста резистентности к нему.

Дальнейшие модификации химической структуры привели к разработке препаратов с улучшенной активностью в отношении грамположительных и внутриклеточных возбудителей без ухудшения активности против грамотрицательных микроорганизмов — т. н. фторхинолонов 3-го поколения. Основным представителем этой группы препаратов является левофлоксацин: разработка других препаратов (темафлоксацин, клинафлоксацин и др.) была приостановлена из-за развития тяжелых нежелательных реакций. Спарфлоксацин в мире практически не используется вследствие частого развития реакций фототоксичности и удлинения интервала QT.

Последующее изменение структуры, в частности добавление метокси-группы, привело к созданию препаратов с антианаэробной активностью — фторхинолонов 4-го поколения. Первым представителем этой группы, разрешенным к применению, стал моксифлоксацин. Вследствие высокой антипневмококковой активности действия на внутриклеточные возбудители респираторных инфекций фторхинолоны 3–4-го поколений называют "респираторными фторхинолонами". Их отличительной особенностью является действие на полирезистентные пневмококки¹.

¹ — Полирезистентные пневмококки — пневмококки, устойчивые к двум и более из следующих антибиотиков: пенициллин, цефалоспорины 2-го поколения, макролиды, тетрациклины, ко-тримоксазол.

Классификация хинолонов / фторхинолонов [1 с дополнениями]

Поколение	Препараты	Спектр активности
1-е — нефторированные хинолоны	Налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, пипемидовая кислота	В основном грамотрицательная флора (<i>Enterobacteriaceae</i>)
2-е — "грамотрицательные" фторхинолоны	Норфлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин	Грамотрицательная флора, <i>S. aureus</i> , низкая активность против <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
3-е — "респираторные" фторхинолоны	Левифлоксацин, спарфлоксацин, темафлоксацин*	Высокая активность против <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
4-е — "респираторно-антианаэробные" фторхинолоны	Тровафлоксацин*, клинафлоксацин*, моксифлоксацин, гемифлоксацин, гареноксацин**	Высокая активность против <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробов

Примечание: * — отозван с рынка; ** — находится на стадии клинических испытаний.

Движущие силы применения фторхинолонов при инфекциях дыхательных путей

После появления первых респираторных фторхинолонов частота их применения в пульмонологии постоянно увеличивается, и в настоящее время они стали препаратами выбора для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей наряду с β -лактамами и макролидными антибиотиками. Можно выделить несколько факторов, обуславливающих повышенный интерес к фторхинолонам 3–4-го поколений, и среди них:

- рост антибиотикорезистентности возбудителей респираторных инфекций к традиционно используемым препаратам — β -лактамам, макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу;
- появление новых фторхинолонов;
- совершенствование режимов использования известных фторхинолонов.

Способы совершенствования терапии инфекций дыхательных путей:

1. Разработка новых антибактериальных препаратов.
2. Совершенствование режимов использования существующих антибиотиков:
 - увеличение разовой дозы;
 - сокращение длительности приема;
 - создание новых лекарственных форм;
 - ступенчатая терапия.

I. Резистентность бактериальных возбудителей респираторных инфекций в России

Возбудителями инфекций дыхательных путей, в первую очередь внебольничной пневмонии и обостре-

ний хронического бронхита, являются *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а также внутриклеточные микроорганизмы — *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *Legionella pneumophila*. В настоящее время одним из лимитирующих факторов при планировании терапии является резистентность пневмококков, гемофильной палочки к антибактериальным препаратам.

Активное использование фторхинолонов привело к появлению штаммов пневмококков, резистентных к данным препаратам [2], в частности в Гонконге, Южной Корее [3].

Факторами риска развития инфекции, вызванной штаммами *S. pneumoniae*, резистентными к фторхинолонам, являются пожилой возраст, предшествующее использование фторхинолонов (особенно 2-го поколения — ципрофлоксацина или офлоксацина), ХОБЛ, предшествующее проживание в домах-интернатах, эпизоды нозокомиальной инфекции. Тем не менее большинство из перечисленных факторов сами по себе являются факторами риска грамотрицательных инфекций дыхательных путей и прямыми показаниями для назначения фторхинолонов.

Факторы риска инфекции, вызванной фторхинолорезистентными штаммами *S. pneumoniae* [4, 5]:

- предшествующее использование фторхинолонов, особенно 2-го поколения;
- ХОБЛ;
- проживание в домах-интернатах;
- нозокомиальная инфекция.

По нашим данным, в России до сих пор не было выделено клинических штаммов пневмококков, резистентных к респираторным фторхинолонам, что мо-

жет быть связано с ограниченным использованием препаратов данной группы в нашей стране [6]. Несколько крупных многоцентровых исследований позволяют с большой долей уверенности говорить о текущем состоянии проблемы резистентности респираторных патогенов, в т. ч. и к фторхинолонам. По данным исследования ПЕГАС-I, в России с 2001 по 2002 гг. не было выделено ни одного штамма *S. pneumoniae* или *H. influenzae*, резистентного к левофлоксацину или моксифлоксацину. В то же время для таких широко применяющихся антибиотиков, как эритромицин, азитромицин, кларитромицин количество резистентных и умеренно-резистентных штаммов пневмококка составило $\geq 8\%$, с наибольшими показателями для тетрациклина (28,2 %) и ко-тримоксазола (31,8 %) (рис. 1) [6]. При анализе флоры взрослых с острым синуситом также не было выделено ни одного штамма *S. pneumoniae* или *H. influenzae*, устойчивого к левофлоксацину [7]. Только по данным С.В.Сидоренко и соавт., в Москве в период с 2000 по 2002 гг. было выделено 2 штамма пневмококка, устойчивых к левофлоксацину [8]. Есть публикации о выделении штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к фторхинолонам, во Владивостоке. Однако с методической точки зрения эти данные вызывают очень большие сомнения, кроме того, не указан материал, из которого получены штаммы, и не названы конкретные препараты, к которым проводилось определение чувствительности [9].

Следует еще раз отметить, что говорить о проблеме резистентности к фторхинолонам, как и к другим антибиотикам, можно только опираясь на методологически безукоризненные работы, с учетом контингента пациентов, источника выделения микроорганизмов, территориальных и временных параметров.

В наше время, наряду с микробиологической активностью, которая традиционно выражается в минимальной подавляющей концентрации² (МПК), МПК₅₀³ и МПК₉₀⁴, важное внимание уделяется фармакодинамическим параметрам, таким как, например, отношение площади под фармакокинетической кривой (ПФК) к МПК возбудителя.

Необходимо отметить, что фторхинолоны имеют концентрационно-зависимую бактерицидную активность в отношении пневмококков. В моделях *in vitro* и *in vivo* было показано, что соотношения ПФК/МПК и в меньшей степени $C_{\max}/\text{МПК}$ наиболее четко коррелируют с антимикробной активностью и эффективностью терапии [13]. Считается, что для фторхинолонов показателями, предсказывающими эффективность, являются ПФК/МПК $> 100-125$ для грамотрицательных микроорганизмов и $> 40-50$ для *S. pneumoniae* и $C_{\max}/\text{МПК} > 10$ [14, 15]. Для уменьшения влияния

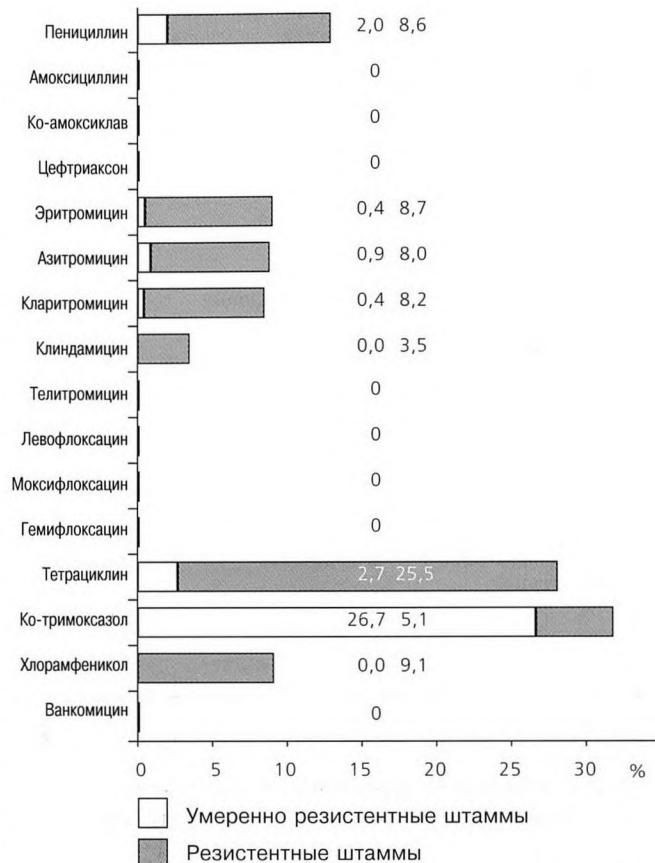


Рис. 1. Частота (%) выделения нечувствительных* штаммов *S. pneumoniae* от пациентов с внебольничными инфекциями дыхательных путей в России (2001–2002) [6] (N = 550)

связывания антибиотиков с белками на их активность используется показатель отношения ПФК свободной (не связанной с белками) фракции антибиотика к МПК. Поэтому меньшая активность *in vitro* может быть компенсирована фармакодинамическими параметрами препарата, в частности, созданием высоких концентраций в очаге и низким связыванием с белками, что будет сопровождаться повышением клинической эффективности. Использование данных о чувствительности в отрыве от фармакодинамических особенностей препарата, как и без учета локальных данных о резистентности, является нерациональным, и прежде всего это касается фторхинолонов и макролидов [10].

II. Новые фторхинолоны

Главной проблемой, возникающей при разработке фторхинолонов, является их токсичность. Многие препараты, обладавшие широким спектром активности, хорошей фармакокинетикой (грепафлоксацин, темаф-

² — МПК — наименьшая концентрация антибиотика, способная подавить видимый рост микроорганизма *in vitro*. Чем меньше МПК, тем выше активность антибиотика.

³ — МПК₅₀ — минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 50 % исследованных штаммов.

⁴ — МПК₉₀ — минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90 % исследованных штаммов.

локсацин, тровафлоксацин), были отозваны с рынка из-за развития редких НЛР, которые не удалось обнаружить на стадии клинических исследований. Поэтому большое значение имеет опыт применения препаратов в широкой клинической практике. Среди "респираторных" фторхинолонов наиболее изученным и безопасным является левофлоксацин: при его применении у более чем 300 млн пациентов во всем мире не было зафиксировано серьезных побочных эффектов.

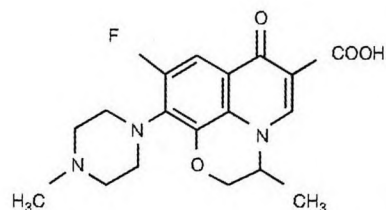
Во время проведения клинических исследований гареноксацина был отмечен ряд случаев резкого снижения артериального давления [16], из-за чего исследования свойств данного препарата были временно приостановлены, однако в настоящее время изучение гареноксацина продолжается, и, возможно, в ближайшее время его разрешат к применению. В отношении гемифлоксацина основной проблемой было возникновение кожной сыпи при длительных курсах у женщин моложе 40 лет и женщин в постменопаузальном периоде, находящихся на гормональной заместительной терапии [17], поэтому производителем не рекомендуется принимать препарат более 7 дней.

Гареноксацин

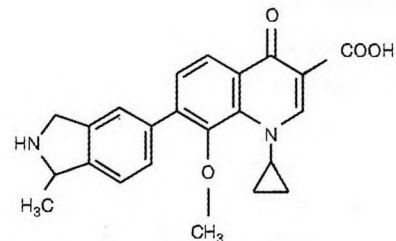
Гареноксацин (BMS-284756) высокоактивен в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов, в т. ч. штаммов, резистентных к другим фторхинолонам, и атипичных возбудителей.

Гареноксацин активен в отношении штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину и макролидам и *H. influenzae* [18, 19]. Однако в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae* активность гареноксацина в 4–8 раз ниже, по сравнению с ципрофлоксацином [20]. В отношении пневмокок-

Левофлоксацин



Гареноксацин



Гемифлоксацин

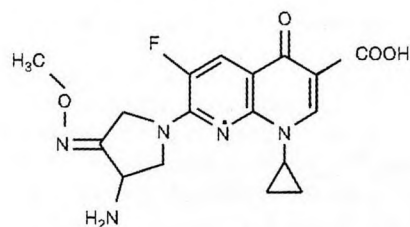


Рис. 2. Химическая структура фторхинолонов [11]

ков гареноксацин не уступает моксифлоксацину и более активен в отношении зеленящих стрептококков и *E. faecalis*. Препарат также действует на анаэробы, включая *B. fragilis*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.* и др. [21].

Основные фармакокинетические свойства гареноксацина приведены в табл. 2. По сравнению с други-

Таблица 2

Фармакокинетические и фармакодинамические показатели фторхинолонов в отношении *S. pneumoniae* [10–12]

Параметр	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	Моксифлоксацин	Гареноксацин	Гемифлоксацин
Доза (мг)	500	500	400	400	320
$T_{1/2}$ (ч)	5,4	7	9,2	12,5	7
Связывание с белками плазмы (%)	20–40	24–38	50	80	65
Выведение через почки в неизмененном виде (%)	30–50	85–90	20	40	30
C_{max} (мг / мл)	3	6,2	4,3	6,5	1,8
C_{max} / МПК	1–5	6,2	> 20	> 20	> 20
ПФК* ₂₄ (мг·ч / мл)	11,5	44,8	39,3	84	9
ПФК* ₂₄ / МПК	11,5	44,8	> 250	> 250	> 250
ПФК _{своб.} ** / МПК	7	40	96	НД***	97–127

Примечание: * — ПФК — площадь под фармакокинетической кривой; ** — ПФК_{своб.} — ПФК свободной (несвязанной с белками) фракции антибиотика; *** — НД — нет данных.

Сравнительная активность фторхинолонов в отношении респираторных патогенов (с дополнениями) [10, 11]

Микроорганизм	МПК ₉₀ , мг / л				
	Ципрофлоксацин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин	Гареноксацин	Гемифлоксацин
<i>S. pneumoniae</i>	2	1–2	0,25	0,12	0,016
<i>H. influenzae</i>	0,015	0,03	0,03	≤ 0,03	0,01
<i>M. catarrhalis</i>	0,03	0,06	0,12	≤ 0,03	0,01
<i>C. pneumoniae</i>	1	1	0,06	0,06	0,06–0,25
<i>M. pneumoniae</i>	1–2	0,5–1	0,12	≤ 0,008	0,125
<i>L. pneumophila</i>	0,03–0,12	0,05	0,015	НД*	0,016

Примечание: * — НД — нет данных.

ми респираторными фторхинолонами, он обладает самым длительным периодом полувыведения (12,5 ч) и высокой степенью связывания с белками плазмы (80 %). По сравнению с левифлоксацином, значительно меньшее количество гареноксацина выводится с мочой в неизменном виде.

У некоторых пациентов гареноксацин вызывает умеренное снижение артериального давления, что стало причиной временной приостановки исследований препарата [16].

До октября 2003 г. гареноксацин находился на разработке у компании "Bristol-Myers Squibb". В настоящее время он производится компанией "Schering-Plough" по лицензии компании "Toyama", которая разработала это соединение [16].

Гемифлоксацин

Гемифлоксацин — фторхинолон с высокой активностью в отношении грамположительных, грамотрицательных и атипичных респираторных патогенов [17].

В отношении возбудителей респираторных инфекций гемифлоксацин обладает самой высокой активностью среди фторхинолонов: показатели МПК₉₀ для большинства штаммов варьируются от 0,01 до 0,125 мг/л (табл. 3) [10, 11]. Гемифлоксацин также действует на грамотрицательных возбудителей, МПК₉₀ в отношении большинства представителей семейства *Enterobacteriaceae* составляют менее 0,5 мг/л. Активность гемифлоксацина в отношении анаэробов вариabельна [22, 23].

Основные параметры фармакокинетики гемифлоксацина приведены в табл. 2. Низкая ПФК гемифлоксацина (9 мг·ч/мл) не является проблемой вследствие его выраженной активности в отношении респираторных патогенов, что обуславливает высокие фармакодинамические показатели, в частности ПФК₂₄/МПК. Препарат выводится с мочой в неизменном виде в меньших концентрациях, по сравнению с левифлоксацином.

По клинической и микробиологической эффективности гемифлоксацин сравним с амоксициллин/клавуланатом при внебольничной пневмонии [25], с ле-

вофлоксацином — при обострении хронического бронхита [26].

Наиболее частыми побочными явлениями были макуло-папулезная сыпь (0,9 %), тошнота (0,3 %), диарея (0,3 %) и рвота (0,2 %). Появление сыпи было наиболее характерно для женщин младше 40 лет и женщин в постменопаузальном периоде, находящихся на гормональной заместительной терапии. Гемифлоксацин может приводить к удлинению интервала QT, в связи с чем не рекомендуется для использования у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, электролитным дисбалансом и принимающих антиаритмики IA или III класса. Гемифлоксацин хорошо переносится пожилыми пациентами, а также больными с нарушенной функцией печени и почек [17, 27].

III. Совершенствование режимов применения фторхинолонов

Основными тенденциями в применении имеющих-ся в практике препаратов являются следующие: а) сокращение длительности приема; б) увеличение разовой дозы; в) создание новых лекарственных форм. Эти подходы наиболее хорошо видны на примере левифлоксацина.

В данной статье мы не рассматриваем моксифлоксацин, т. к. за последние несколько лет не появилось новых лекарственных форм и режимов применения, не зарегистрировано новых показаний.

Левифлоксацин

Левифлоксацин является первым "респираторным" фторхинолоном, получившим наиболее широкое применение в современной клинической практике. В России препарат разрешен для лечения следующих инфекций дыхательных путей: острый синусит, внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита. В США он также разрешен для лечения нозокомиальной пневмонии. Кроме того, имеется ряд



www.tavanic.ru

главное — победа, а не участие

1

Таваник
удобный
антибиотик.
Эффективность
подтверждена
у 300 миллионов
пациентов



ТАВАНИК
(левофлоксацин)

данных о его эффективности при легионеллезной пневмонии, некоторых формах туберкулеза легких.

Левифлоксацин обладает широким спектром активности по отношению и к грамположительным (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*), и к грамотрицательным (*Enterobacteriaceae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*) микроорганизмам. Следует отметить высокую активность препарата в отношении пневмококков, устойчивых к пенициллину и другим антибиотикам, а также низкую степень селекции резистентных к левифлоксацину штаммов при его применении: уровень резистентности пневмококков за более чем 10 лет применения левифлоксацина в мире остается низким ($\leq 1\%$) [34]. Препарат более активен, чем многие другие фторхинолоны (ципрофлоксацин, ломефлоксацин и др.) в отношении атипичных возбудителей (*Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*), *M. tuberculosis*.

Как следует из табл. 2, левифлоксацин принимается 1 раз в сут. и обладает практически 100%-ной биодоступностью, причем прием пищи не влияет на всасывание. Сходные фармакокинетические параметры форм для приема внутрь и парентерального введения позволяют использовать его в ступенчатой терапии. Препарат имеет большой объем распределения, накапливается в тканях дыхательной системы (альвеолярные макрофаги, жидкость, выстилающая альвеолы) в концентрациях, в несколько раз превышающих МПК потенциальных возбудителей [35].

Левифлоксацин практически не метаболизируется, в отличие от других фторхинолонов, 85–90 % дозы выводится в неизменном виде с мочой. При почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин) требуется коррекция дозы. Патология печени не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата [35].

Левифлоксацин — один из самых безопасных фторхинолонов. Наиболее частыми НЛР левифлоксацина, характерными для всего класса фторхинолонов, являются реакции со стороны ЖКТ. Фототоксические реакции отмечаются крайне редко ($< 0,05\%$). Влияние препарата на продолжительность интервала QT не имеет клинического значения [36, 37]. Достаточно редко (менее 4 случаев на 1 млн назначений) отмечаются случаи тендинита [37].

Короткий курс левифлоксацина при внебольничной пневмонии

Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, в которое были включены 530 пациентов, продемонстрировали одинаковую клиническую эффективность левифлоксацина в дозе 750 мг в течение 5 дней и 500 мг в течение 10 дней (92,4 и 91,1 % соответственно) у пациентов с внебольничной пневмонией [28]. Микробиологическая эффективность составила 93,2 % в группе пациентов, принимавших 750 мг левифлоксацина, по сравнению с 92,4 % — в группе пациентов, принимавших 500 мг. Частота нежелательных явлений не различалась между группами.

Внебольничная пневмония, вызванная пенициллино- и полирезистентными *S. pneumoniae*

На основании данных 8 клинических исследований левифлоксацин был разрешен в США для лечения внебольничной пневмонии, вызванной пенициллинорезистентными штаммами пневмококка (МПК пенициллина ≥ 2 мг/л). Результаты дальнейших наблюдений послужили основой для регистрации левифлоксацина для лечения внебольничной пневмонии, вызванной полирезистентными штаммами *S. pneumoniae*, частота выделения которых в некоторых странах достигает более 20 %, тогда как 96–100 % штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к 3 и более антимикробным препаратам, были чувствительны к левифлоксацину [29], что с учетом оптимальной фармакокинетики позволяет с уверенностью использовать его при лечении пневмоний, вызванных полирезистентными штаммами пневмококка.

Легионеллезная пневмония

Хотя в настоящее время левифлоксацин не зарегистрирован для лечения легионеллезной пневмонии, как, впрочем, и другие фторхинолоны, в ряде исследований и клинических наблюдений была показана его высокая эффективность. По данным 6 рандомизированных исследований, у 71 пациента с легионеллезной пневмонией клиническое улучшение наблюдалось в 92,6 % случаев при приеме левифлоксацина в течение 7–14 дней [30]. Частота полного излечения составила 74,6 % при отсутствии летальных исходов. Назначение дополнительного антибиотика потребовалось только 5 пациентам. При использовании короткого курса в высокой дозе (750 мг в течение 5 дней) клиническая эффективность составила 92,3–100 % [30, 31]. Отчетственные данные также свидетельствуют об эффективности левифлоксацина при легионеллезной пневмонии [32].

Нозокомиальная пневмония

В ходе многоцентрового рандомизированного открытого исследования у 438 пациентов с нозокомиальной пневмонией показано, что ступенчатая монотерапия (сначала в/в, затем внутрь) левифлоксацином по 750 мг раз в сут. в течение 7–15 дней не уступала по эффективности и безопасности терапии имипенемом (500–1 000 мг 3–4 раза в сут. в/в) с последующим переходом на прием ципрофлоксацина (750 мг 2 раза в сут. внутрь) [33]. Клиническая эффективность составила 58,1 % в группе левифлоксацина и 60,6 % в группе сравнения. Эрадикация возбудителя наблюдалась в 66,7 % и 60,6 % случаев соответственно. Следует отметить, что монотерапия левифлоксацином использовалась во всех случаях, за исключением пневмоний, вызванных *P. aeruginosa* или метициллинорезистентными *S. aureus*, при которых назначались дополнительные антибиотики. Ступенчатая терапия снижает экономические затраты на лечение и позволяет раньше выписывать пациентов из стационара. Монотерапия также ведет к экономии средств и сни-

жает риск возникновения нежелательных лекарственных реакций. Таким образом, среди всех респираторных фторхинолонов левофлоксацин обладает самыми широкими показаниями к применению в пульмонологии, выпускается в нескольких лекарственных формах и имеет самый большой опыт клинического использования.

Значение фторхинолонов в дальнейшем будет возрастать по мере распространения возбудителей инфекций дыхательных путей (пневмококков, гемофильной палочки и др.), резистентных к β -лактамам и макролидам. Однако следует гораздо бережнее относиться к препаратам этого класса, так как фактически свободная продажа в нашей стране дешевых генериков фторхинолонов может скомпрометировать один из самых важных классов антибактериальных средств.

ЛИТЕРАТУРА

- Hooper D., Rubinstein E., eds. Quinolone antimicrobial agents. 3-rd ed. AMS Press; 2003.
- Brueggemann A., Coffman S., Rhomberg P. et al. Fluoroquinolone resistance in streptococcus pneumoniae in the United States since 1994–1995. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46: 680–688.
- Song J.H., Jung S.I., Ko K.S. et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical Streptococcus pneumoniae isolates in Asia (an ANSORP study). Antimicrob. Agents Chemother. 2004; 48: 2101–2107.
- Ho P., Tse W., Tsang K. et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant Streptococcus pneumoniae: a case-control study. Clin. Infect. Dis. 2001; 341: 1546–1548.
- Niederman M., Mandell L., Anzueto A. et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1730–1754.
- Stratchounski L.S., Kozlov R.S., Sivaja O.V., Poupard J.A. Antimicrobial resistance in Russia among Streptococcus pneumoniae causing community-acquired respiratory tract infections: PEHASus-I surveillance program, 2001–2002. In: Proceedings of 41-st Annual meeting of the IDSA, 9–12 October, 2003. San Diego; 2003. Abstr. 207.
- Stratchounski L.S., Tarasov A.A., Kozlov R.S. et al. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae isolated from adults with acute sinusitis in 3 Russian centers. In: Proceedings of 14-th ECCMID, 1–4 May 2004. Prague; 2004. Abstr. P1147.
- Grudinina S.V., Sidorenko S.V., Rezvan S.P. et al. Five year surveillance of Streptococcus pneumoniae resistance in Moscow, Russia. In: Proceedings of 43-rd ICAAC, 14–17 September 2003. Chicago; 2003. Abstr. C2–945.
- Martynova A.V., Turcutyucov V.B. Epidemiology of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae strains in Far East Russia. Int. J. Antimicrob. Agents 2004; 23: 641–643.
- Nuermberger E., Bishai W. Management of community-acquired pneumonia caused by drug-resistant Streptococcus pneumoniae. In: Gillespie S., ed. Management of multiple drug-resistant infections. Totowa: Humana Press; 2004. 3–29.
- Howe R., MacGowan A. Quinolones. In: Cohen G., Powderly W., eds. Infectious diseases. 2-nd ed. Amsterdam: Elsevier Ltd.; 2004. 1827–1836.
- Wise R. Maximizing efficacy and reducing the emergence of resistance. J. Antimicrob. Chemother. 2003; 51 (suppl. 1): 37–42.
- Andes D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infectious. Curr. Opin. Infect. Dis. 2001; 14: 165–172.
- Zhan G., Walters M., Karlowisky J. et al. Activity of free (unbound) fluoroquinolone serum concentrations versus multi-drug resistant Streptococcus pneumoniae using an in vitro pharmacodynamic model. In: Proceedings of the 40-th ICAAC, 17–20 September 2000. Toronto; 2000. Abstr. A-292.
- Wright D., Brown G., Peterson M., Rotschafer J. Application of fluoroquinolones pharmacodynamics. J. Antimicrob. Chemother. 2000; 46: 669–683.
- Data on file. Bristol-Myers Squibb.
- Data on file. Oscient Pharmaceuticals.
- Grohs P., Houssaye S., Aubert A. et al. In vitro activities of garenoxacin (BMS-284756) against Streptococcus pneumoniae, viridans group streptococci and Enterococcus faecalis compared to those of six other quinolones. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47: 3542–3547.
- Perez-Vazquez M., Roman F., Aracil B. et al. In vitro activities of garenoxacin (BMS-284756) against Haemophilus influenzae isolates with different fluoroquinolone susceptibilities. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47: 3539–3541.
- Christiansen K.J., Bell J.M., Turnidge J.D., Jones R.N. Antimicrobial activities of garenoxacin (BMS 284756) against Asia-Pacific region clinical isolates from the SENTRY program, 1999 to 2001. Antimicrob. Agents Chemother. 2004; 48: 2049–2055.
- Liebetrau A., Rodloff A.C., Behra-Mielliet J., Dubreuil L. In vitro activities of a new des-fluoro(6) quinolone, garenoxacin, against clinical anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47: 3667–3671.
- Blondeau J.M., Missaghi B. Gemifloxacin: a new fluoroquinolone. Expert. Opin. Pharmacother. 2004; 5: 1117–1152.
- Appelbaum P.C., Gillespie S.H., Burley C.J., Tillotson G.S. Antimicrobial selection for community-acquired lower respiratory tract infections in 21st century: a review of gemifloxacin. Int. J. Antimicrob. Agents 2004; 23: 533–546.
- Allen A., Bygate E., Oliver S. et al. Pharmacokinetics and tolerability of gemifloxacin (SB-265805) after administration of single oral doses to healthy volunteers. Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 1604–1608.
- Leophonte P., File T., Feldman C. Gemifloxacin once daily for 7 days compared to amoxicillin/clavulanic acid thrice daily for 10 days for the treatment of community-acquired pneumonia of suspected pneumococcal origin. Respir. Med. 2004; 98: 708–720.
- Sethi S., Fogarty C., Fulmanker A. A randomized, double-blind study comparing 5 days oral gemifloxacin with 7 days oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Respir. Med. 2004; 98: 697–707.
- Ball P., Mandell L., Patou G. et al. A new respiratory fluoroquinolone, oral gemifloxacin: a safety profile in context. Int. J. Antimicrob. Agents 2004; 23: 421–429.
- Dunbar L., Wunderink R., Habib M. et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. Clin. Infect. Dis. 2003; 37: 752–760.
- Karlowisky J., Thornsberry C., Critchley I. et al. Susceptibilities to levofloxacin in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis clinical isolates from children: Results from 2000–2001 and 2001–2002 TRUST studies in the United States. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47: 1790–1797.
- Yu V., Greenberg R., Zadeikis N. et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. Chest 2004; 125: 2135–2139.
- Dunbar L., Khashab M., Kahn J. et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20: 555–563.
- Антипин А.Н., Арсенин С.Л., Прилуцкая М.А., Белобородов В.Б. Особенности диагностики и лечения внебольничной пневмонии, вызванной Legionella pneumophila. Рос. мед. вести 2004; (2): 23–31.
- West M., Boulanger B., Fogarty C. et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. Clin. Ther. 2003; 25: 485–506.

34. Croom K., Goa L. Levofloxacin. A review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003; 63: 2769–2802.
35. Nightingale C., Grant E., Quintiliani R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy* 2000; 46 (suppl. 1): 6–14.
36. Ball P. Efficacy and safety of levofloxacin in the context of other contemporary fluoroquinolones: a review. *Curr. Ther. Res.* 2003; 64: 646–661.
37. Kahn J. Latest industry information on the safety profile of levofloxacin in the US. *Chemotherapy* 2001; 47 (suppl. 3): 32–37.

Поступила 25.11.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.248-085.234

Н.П.Княжеская¹, М.О.Потапова²

ВОЗМОЖНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ НАД БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГИБКОГО ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТА СИМБИКОРТ У ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.

Данные исследования SUND

¹ Кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ;

² Центральная клиническая больница с поликлиникой
Медицинского центра Управления делами Президента РФ, Москва

Отношение к бронхиальной астме (БА) как к хроническому воспалительному заболеванию с прогрессирующим течением воспалительного процесса в дыхательных путях позволяет эффективно контролировать заболевание противовоспалительными противоастматическими препаратами. Для успешного лечения и наблюдения за пациентами с БА необходимо руководствоваться планом, который состоит из 6 взаимосвязанных частей [1, 2]:

- обучение пациентов для формирования партнерских отношений с врачом;
- оценка и мониторинг степени тяжести БА путем регистрации симптомов и показателей функции внешнего дыхания;
- устранение воздействия факторов риска;
- разработка индивидуальных медикаментозных планов длительной терапии;
- разработка индивидуальных планов купирования обострений;
- обеспечение регулярного динамического наблюдения.

Оценивая предложенный план ведения пациентов с БА, можно провести аналогию с подобными программами для лечения сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и т. д. И хотя метод полного излечения БА еще не найден, у большинства больных этой патологией можно и нужно достичь контроля заболевания и удержать его.

Итак, разработка длительных стратегических планов ведения пациентов БА позволяет достигнуть контроля над заболеванием у многих больных, под которыми понимают следующее [1, 2]:

- минимальная выраженность (в идеале — отсутствие) хронических симптомов, включая ночные симптомы;

- минимальные (нечастые) обострения;
- отсутствие необходимости в скорой и неотложной помощи;
- минимальное использование β_2 -агонистов по потребности;
- отсутствие ограничений физической активности;
- нормальные или близкие к нормальным показатели функции внешнего дыхания (ФВД);
- суточные колебания пиковой скорости выдоха (ПСВ) не более 20 %;
- минимальные (в идеале — отсутствие) побочные эффекты лекарственных препаратов.

Если поставлены такие задачи, то их можно решить. Как же это сделать? Прежде всего следует правильно определить тяжесть течения БА на основании степени выраженности воспалительного процесса в бронхиальном дереве и подобрать базисное противоастматическое лечение, а также объяснить пациенту необходимость регулярного мониторингирования ПСВ [3]. Невозможно достичь оптимального контроля над БА, не проводя постоянного наблюдения за симптомами БА, показателями ПСВ, частотой использования симптоматических препаратов [3–6].

Тем не менее лишь у 5 % пациентов с БА удается достичь полного контроля над заболеванием [7]. Довольно большой проблемой, затрудняющей выполнение этой задачи, является низкий уровень приверженности пациентов терапии ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами (иГКС). Во-первых, пациенты считают, что их заболевание находится в той стадии, на которой можно еще не принимать иГКС. Зачастую и врачи, не занимающиеся лечением БА, отговаривают пациентов от приема базисных ингаляционных препаратов, в т. ч. иГКС. Нередко

пациенты и даже врачи отождествляют осложнения от длительного приема системных кортикостероидов и осложнения иГКС, путают понятия "поддерживающая терапия для контроля заболевания" и "привыкание к лекарственным препаратам". Кроме того, многие пациенты пытаются использовать иГКС для купирования симптомов астмы и, не получая желаемого эффекта, считают их неэффективными. Таким образом, неправильная тактика лечения БА приводит к увеличению симптомов заболевания, снижению качества жизни, а также приводит к развитию толерантности к лекарственным препаратам и, соответственно, к увеличению их использования.

Практически все пациенты с БА охотно используют β_2 -агонисты короткого действия по потребности. Современные клинические руководства рекомендуют назначение иГКС при использовании препаратов по потребности более 4 раз в неделю. К сожалению, врачи нередко забывают об этом и не настаивают на регулярном приеме иГКС.

Несмотря на то, что большинство пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА принимают иГКС, достичь желаемого контроля над заболеванием нередко не удается.

Увеличение дозы иГКС не приводит к значительному улучшению контроля над течением БА. И этот результат не является неожиданным. Поскольку у кортикостероидов кривая "доза-ответ" относительно плоская, наращивание доз до сверхвысоких редко приводит к возрастанию их эффективности [8].

Значительным шагом вперед в лечении БА явилось открытие, что добавление β_2 -агонистов длительного действия к терапии низкими дозами иГКС обеспечивает более эффективный контроль над астмой, чем монотерапия более высокими дозами иГКС (уровень доказательства А). К этому выводу привели данные многочисленных клинических исследований, в т. ч. *FACET*, *Zetterström et al.*, *OPTIMA* и др. [9–15]. Таким образом, комбинация иГКС плюс ингаляционный β_2 -агонист длительного действия в настоящее время является основой терапии БА у взрослых со среднетяжелым и тяжелым течением и у детей с тяжелым течением заболевания. Следует рассматривать данные классы препаратов (иГКС и β_2 -агонисты длительного действия) как синергисты, что обусловлено их комплементарным воздействием на молекулярном и рецепторном уровнях [10]. Контролируемые исследования также показали, что введение иГКС и β_2 -агонистов длительного действия в виде комбинированного препарата столь же эффективно, как и раздельное введение каждого из них (уровень доказательности В) [1]. Ингаляторы с фиксированными комбинациями препаратов более удобны для пациентов, повышают комплайнс, обеспечивают одновременное введение β_2 -агониста и иГКС [16]. В настоящее время существуют 2 препарата с фиксированными комбинациями: флутиказон пропионат + сальметерол (Серетид) и будесонид + формотерол (Симбикорт). Клинические исследования, проведенные с препаратом Серетид,

доказали его высокую эффективность, кроме того, эффективность препарата при БА была выше, чем у его компонентов, назначаемых по отдельности [16]. Назначается 2 раза в сутки в качестве препарата для базисной терапии в фиксированных дозах.

Однако, несмотря на внедрение в клиническую практику современных рекомендаций по лечению и профилактике БА, многие пациенты все еще продолжают испытывать симптомы и переносят обострения заболевания, что обусловлено вариабельностью воспаления дыхательных путей, свойственной БА. Таким образом, пока не устранены периоды обострения и у пациента наблюдаются симптомы, нельзя говорить о достижении оптимального контроля над астмой. Желательно добиться выполнения этих задач при наименьшем возможном уровне лекарственной нагрузки.

В этом смысле особый интерес приобретает фиксированные комбинации формотерол/будесонид (Симбикорт). Важной особенностью Симбикорта является его способность быть не только базисным препаратом для контроля БА, но также оказывать немедленное купирование симптомов, что обусловлено, прежде всего, свойствами формотерола, который оказывает бронходилатационный эффект уже на 1-й мин, а продолжительность его действия составляет 12 ч. Кроме того, формотерол обладает дозозависимым эффектом, что обеспечивает возможность его эффективного многократного приема [17–19].

Вследствие этого международные руководства рекомендуют гибкий подход к терапии, позволяющий увеличивать дозы иГКС при ухудшении контроля над астмой и уменьшения их дозы при улучшении состояния [18, 20, 21].

Возможность самоконтроля заболевания, включающая в себя установление партнерства между врачом и пациентом при руководстве врача, находит все большую поддержку. Исследования показали, что составление плана действий при астме оказывает положительное влияние на контроль заболевания, при этом минимизируя как общий объем получаемой терапии, так и необходимость в применении пероральных стероидов [5, 22, 23]. Положительный эффект повышения доз иГКС (будесонида) при ухудшении течения БА был продемонстрирован в исследовании *Foressi et al.* В этом исследовании впервые было показано, что гибкое дозирование поддерживающей терапии будесонидом обеспечивает такой же контроль заболевания, как и терапия фиксированными средними дозами при меньшей суммарной дозе иГКС [24].

Проведенный анализ дневников самоконтроля позволил заключить, что в какие-то периоды времени пациенты получают недостаточный или избыточный объем терапии на фоне фиксированных доз препаратов (ФД). Другой важной проблемой любого режима ФД является то, что, если при стойком ухудшении симптомов применяются только β_2 -агонисты короткого действия при отсрочке противовоспалительной терапии, это приводит к увеличению возможности развития обострения БА [23].

Следует отметить, что для увеличения при необходимости дозы иГКС в комбинации сальметерол/флутиказон следует использовать отдельный дополнительный ингалятор, т. к. у сальметерола кривая "доза-ответ" при дозах свыше 100 мкг относительно плоская [25]. Однако дозировку будесонида/формотерола в едином ингаляторе можно варьировать, используя от 1 до 4 ингаляций 2 раза в день, что делает его пригодным для применения в режиме гибкого дозирования поддерживающей терапии (ГДПТ) с использованием плана самоведения под руководством врача [18, 20, 21, 26–29]. Общие суточные дозы будесонида и формотерола при 1–8 ингаляциях в сутки не превышают максимальных суточных доз, разрешенных к применению.

В открытых исследованиях было показано, что гибкое дозирование поддерживающей терапии будесонидом/формотеролом привело к значимому сокращению числа тяжелых обострений, несмотря на то, что объем терапии был на 40 % ниже, по сравнению с получавшими фиксированные дозы будесонида/формотерола [25, 26, 29]. Уменьшение суммарной лекарственной нагрузки представляется особенно важным для пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, использующих более высокие дозы препаратов. Кроме того, применение будесонида/формотерола в режиме ГДПТ приводит к меньшим затратам на лечение, чем в режиме ФД, что делает этот подход к терапии экономически эффективным [30].

Изучение преимуществ гибкого дозирования на фоне поддерживающей терапии будесонидом/формотеролом и использования фиксированных доз как будесонида/формотерола, так и сальметерола/флутиказона, было проведено в ходе 7-месячного исследования *SUND* [31, 32]. Гипотеза состояла в том, чтобы определить, является ли гибкое дозирование с помощью комбинированного ингалятора более эффективным, по сравнению с режимом ФД.

Дизайн исследования *SUND* — рандомизированное, двойное слепое исследование с открытой фазой в параллельных группах. Проводилось в амбулаторных условиях в 93 центрах 6 стран (Дания, Финляндия, Германия, Норвегия, Швеция и Нидерланды). Оно состояло из 3 периодов лечения: вводного, двойного слепого и открытой фазы (рис. 1).

В исследование были включены 1 044 наблюдающихся амбулаторно пациента — мужчины и женщины в возрасте старше 12 лет с верифицированным диагнозом БА, длительностью заболевания не менее 6 мес. и с объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) > 50 % от должных величин. До включения в исследование все пациенты получали базисную терапию любым иГКС в течение 3 и более мес., причем суточные дозы не изменялись в течение последнего месяца и составляли 500–1 200 мкг/сут. В критерии исключения входили инфекции дыхательных путей в течение месяца перед исследованием, курение в анамнезе > 10 пачко-лет, применение системных кортикостероидов в течение 1 мес. перед исследованием и на-

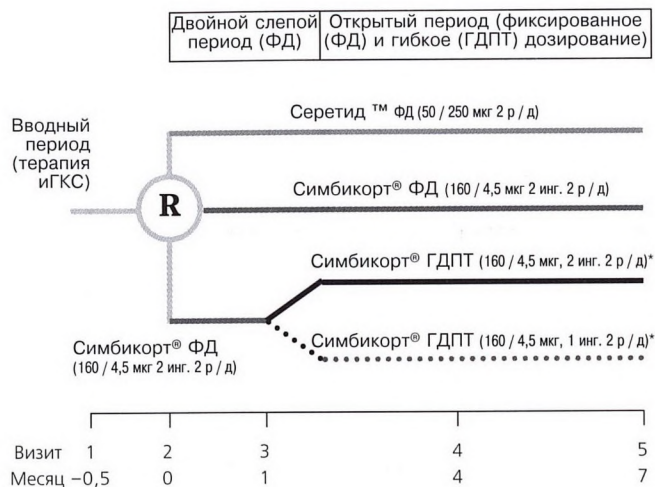


Рис. 1. Дизайн исследования *SUND* [31]

Все пациенты в течение исследования получали тербуталин по потребности.

* — плюс временное повышение доз до 4 x 160 / 4,5 мкг 2 р/д при ухудшении астмы; инг. — ингаляция; 2 р / д — 2 раза в день.

личие других значимых заболеваний, которые, по мнению врача, могли представлять риск для пациента или повлиять на результаты исследования. Во время исследования было запрещено использование следующих препаратов: ингаляционных кромонов, антилейкотриеновых препаратов, любых β_2 -агонистов (кроме исследуемых препаратов), ксантинов, любых β -блокаторов (включая глазные капли), а также ингаляционных антихолинэргических препаратов.

Во время открытого вводного периода продолжительностью 10–14 дней все пациенты продолжали терапию иГКС в тех же дозах, что и перед включением в исследование; а в качестве препарата для облегчения симптомов использовался по потребности тербуталин сульфат (0,5 мг) или сальбутамол (по желанию пациента). Вводный период требовался для подтверждения того, что пациент нуждается в дополнительной терапии симпатомиметиками.

Затем пациенты были рандомизированы в одну из 3 групп: будесонид/формотерол ФД (Симбикорт 160/4,5 мкг), будесонид/формотерол ГДПТ (Симбикорт 160/4,5 мкг) или сальметерол/флутиказон ФД (Серетид Мультидиск 50/250 мкг). В течение двойного слепого периода длительностью 1 мес. пациенты из групп будесонида/формотерола ФД и ГДПТ получали будесонид/формотерол в ФД (160/4,5 мкг, по 2 ингаляции 2 раза в день; общая суточная доза — 640/18 мкг). Пациенты группы сальметерола/флутиказона ФД получали стандартные дозы сальметерола/флутиказона (50/250 мкг, по одной ингаляции 2 раза в день; общая суточная доза — 100/500 мкг). В течение всего исследования все пациенты применяли тербуталин (или, по желанию, сальбутамол) по потребности в качестве препарата для облегчения симптомов.

После окончания слепого периода в течение 6-месячной открытой фазы пациенты групп ФД будесони-

Гармония в единстве

- быстрое облегчение симптоматики в течение 1-3 минут
- длительный контроль заболевания
- гибкость дозирования с помощью одного и того же ингалятора
- возможность однократного приема
- повышение приверженности к терапии ингаляционными кортикостероидами
- эффективная и удобная система доставки - Турбухалер



СИМБИКОРТ®
будесонид/формотерол
ТУРБУХАЛЕР®

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Симбикорт® Турбухалер®
Порошок для ингаляций
160/4,5 мкг / доза

СОСТАВ: Каждая доставленная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит активные компоненты: будесонид 160 микrogramм и формотерол фумарат дигидрат 4,5 микrogramм. Дополнительные ингредиенты: моногидрат лактозы.

Симбикорт Турбухалер 160/4,5 микrogramм/ингаляция доставляет такое же количество будесонида и формотерола, как и соответствующие монопрепараты в Турбухалерах, т.е. будесонида 200 микrogramм/ингаляция (отмеренная доза) и формотерола 6 микrogramм/ингаляция (отмеренная доза), соответствующая доза формотерола указана на этикетке как 4,5 микrogramм/ингаляция (доставленная доза).

ПОКАЗАНИЯ: Симбикорт Турбухалер показан для терапии бронхиальной астмы в тех случаях, когда клинически обосновано использование комбинации препаратов (ингаляционный кортикостероид и β_2 -агонист длительного действия), а именно: пациентам, состояние которых недостаточно контролируется приемом ингаляционных кортикостероидов и ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия, используемых в качестве препаратов неотложной помощи "по необходимости" а также пациентам, состояние которых уже адекватно контролируется ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: Взрослые и подростки (12 лет и старше)

Симбикорт Турбухалер 160/4,5 микrogramм/доза: 1-2 ингаляции два раза в день.

В повседневной практике после достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема препарата два раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема один раз в день.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Так как Симбикорт Турбухалер содержит будесонид и формотерол, можно ожидать такие же побочные эффекты, которые отмечают в случае использования этих препаратов в отдельности. На фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для β_2 -агонистов нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение. Эти симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней лечения.

ФОРМА ВЫПУСКА: Турбухалер, ингалятор сухого порошка, содержащий 60 доз препарата, упакован в картонную коробку.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению. Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании:

АстраЗенека

113054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 1. Тел: (095) 799 56 99 Факс: (095) 799 56 98

да/формотерола и сальметерола/флутиказона продолжали получать стандартную терапию. Пациентов из группы будесонида/формотерола ГДПТ проинструктировали применять 1 или 2 ингаляции 2 раза в день с увеличением дозы до 4 ингаляций 2 раза в день, в зависимости от уровня контроля заболевания. Ухудшение определялось как 2 последовательных дня с использованием препарата для облегчения симптомов > 3 раз в день или с ночными пробуждениями из-за БА (табл.). Дневники пациентов, рандомизированных в группу будесонида/формотерола ГДПТ, проверялись врачом-исследователем по истечении 1 мес. двойного слепого периода и во время открытой фазы. Пациентам с хорошим контролем заболевания, у которых течение БА соответствовало критериям (подробнее в таблице), в конце двойного слепого периода объем поддерживающей терапии был уменьшен ("ступень вниз") до 1 ингаляции 2 раза в день. У пациентов, не отвечающих этим критериям, минимальный объем терапии составлял 2 ингаляции 2 раза в день до конца исследования. Пациенты группы будесонида/формотерола ГДПТ были проинструктированы временно повышать поддерживающую дозу (1 или 2 ингаляции) до 4 ингаляций 2 раза в день на срок 7–14 дней при недостаточном контроле заболевания (как оговорено в таблице), при этом не требовалось консультироваться с врачом-исследователем.

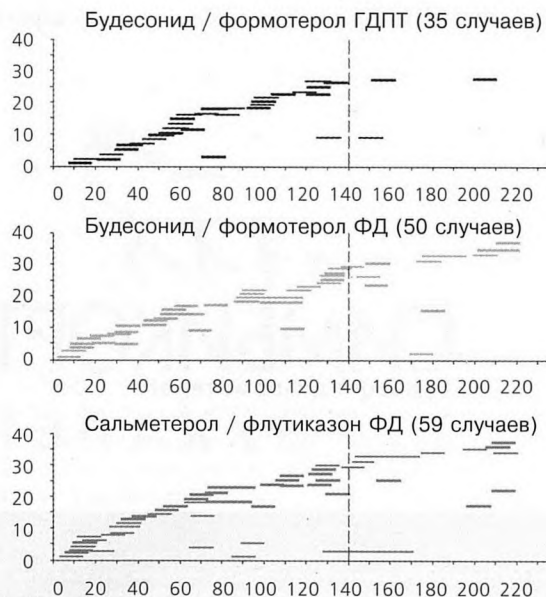


Рис. 2. Частота возникновения обострений по времени для отдельных пациентов

На оси X представлено время в днях, а каждый номер на оси Y показывает конкретного пациента. Каждая отдельная линия представляет 1 обострение у 1 пациента. Обострения длительностью > 10 дней расценивались как повторное событие. Пациенты с числом обострений > 1 показаны с помощью прерывистой или расширенной линии на том же горизонтальном уровне. Пунктирная вертикальная линия проведена, чтобы подчеркнуть различия в частоте обострений в последние 100 дней лечения.

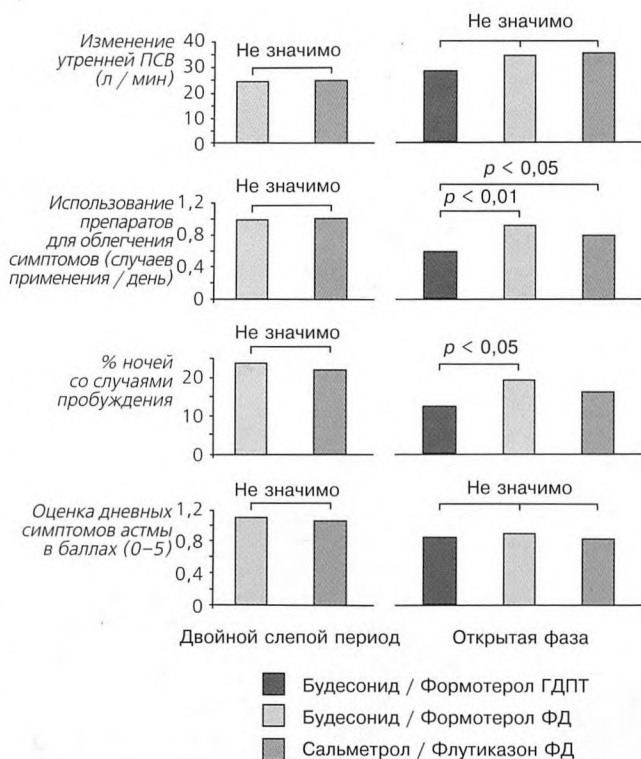


Рис. 3. Параметры дневников пациентов, получавших будесонид / формотерол (160 / 4,5 мкг, по 1–4 инг. 2 раза в день) в режиме ГДПТ, терапии ФД (160 / 4,5 мкг, по 2 инг. 2 раза в день) или сальметеролом / флутиказоном (50 / 250 мкг, по 1 инг. 2 раза в день) ФД

В течение 1 мес. двойного слепого периода группы будесонида / формотерола ГДПТ и ФД получали по 2 инг. 2 раза в день (данные были объединены для анализа и представления). ПСВ — пиковая скорость выдоха.

Результаты и обсуждение

После 1 мес. слепого периода улучшение показателей ОФВ₁ в группе будесонида/формотерола было значительно более выраженным, чем в группе сальметерола/флутиказона ФД, и оно сохранялось весь период исследования. Никаких других различий между группами будесонида/формотерола ФД и сальметерола/флутиказона после 1 мес. слепого периода и 6 мес. терапии фиксированными дозами не наблюдалось.

У пациентов в группе будесонида/формотерола ГДПТ было отмечено меньше число обострений БА, чем в группах будесонида/формотерола ФД (на 32 %) или сальметерола/флутиказона (на 40 %) (рис. 2), а также уменьшение использования препаратов по потребности (рис. 3). Следует отметить, что в группе будесонида/формотерола ГДПТ не только значительно уменьшилась частота обострений, и этот эффект стал более выраженным и сохранялся со временем.

Также значительно сократилось число ночных пробуждений после перехода с режима ФД на режим ГДПТ при терапии будесонидом/формотеролом в течение 6-месячного открытого периода. Другие показатели эффективности (показатели утренней ПСВ, оценка дневных симптомов) были сравнимы между группами в течение всего открытого периода (рис. 3).

Критерии гибкого дозирования в открытой фазе исследования для пациентов группы будесонида / формотерола ГДПТ

Коррекция дозы	Критерии
"Ступень вниз": снижение объема терапии до 1 инг. 2 раза в день (возможна только в конце двойного слепого периода после консультации с врачом-исследователем)	В течение последних 7 дней двойного слепого периода: не более 1 случая* применения препарата для облегчения симптомов не более чем в 2 из дней, и отсутствие ночных пробуждений из-за БА
"Ступень вверх": увеличение объема терапии до 4 инг. 2 раза в день в течение 7–14 дней**	> 3 случаев а применения препарата для облегчения симптомов / день в течение 2 последовательных дней или ночное пробуждение из-за БА в течение 2 последовательных дней

Примечание: * — случай применения составлял использование > 1 инг. одновременно, не дожидаясь максимального эффекта каждой ингаляции; ** — пациенты возвращались к прежним дозам терапии, если использование препарата для облегчения симптомов составляло < 1 случая / день в течение 2 последовательных дней, и не было ночных пробуждений.

Важно отметить, что 45 % пациентов (95 из 211) в группе будесонида/формотерола ГДПТ достигли удовлетворительного контроля БА после 1 мес. двойного слепого периода, что служило основанием снижения объема поддерживающей терапии с 2 до 1 ингаляции 2 раза в день в 6-месячной открытой фазе исследования. Большинство пациентов, которым потребовалось временное увеличение объема терапии, восстановили контроль астмы в течение 7 дней (67 % из всех периодов "ступень вверх").

Выводы

Симбикорт в ФД 160/4,5 мкг по ингаляции 2 раза в день показал сходную эффективность с Серетидом 50/250 мкг 2 раза в день.

В группе Симбикорта ФД отмечались более высокие показатели ОФВ₁.

По другим оцениваемым параметрам эффект в группах ФД был сходным.

При гибком дозировании Симбикорта, по сравнению с ФД Серетида и Симбикорта:

- на 40 % уменьшилось количество тяжелых обострений;
- равный контроль над БА достигался с помощью меньших доз препарата;
- уменьшилось использования препаратов по потребности.

Полученные данные исследования SUND показали, что улучшения контроля над БА можно достичь, используя схемы ГДПТ. Однако следует помнить, что применение ГДПТ возможно только том случае, если у пациентов установились доверительные партнерские отношения с врачом и есть уверенность, что пациент будет строго следовать разработанному плану терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхальной астмы. М.: Атмосфера; 2002.

2. Чучалин А.Г. (ред.). Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит. М.: Атмосфера; 2002.
3. Haughney J., Barnes G., Partridge M. Living and breathing — a national survey of patients' views of asthma and its treatment. *Thorax* 2001; 56 (suppl. III): S51.
4. Charlton I., Charlton G., Broomfield J., Mullee M.A. Evaluation of peak flow and symptoms only self management plans for control of asthma in general practice. *Br. Med. J.* 1990; 301: 1355–1359.
5. Gibson P.G., Coughlan J., Wilson A.J. et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane review). In: *The Cochrane library*. Oxford: The Cochrane Library; 2003; Issue 4.
6. Lahdensuo A., Haahela T., Herrala J. et al. Randomised comparison of guided self-management and traditional treatment of asthma over one year. *Br. Med. J.* 1996; 312: 748–752.
7. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 802–807.
8. Bowler S. Inhaled steroids in asthma. Should the dose be reduced? *Aus Fam. Physic* 2002; 31 (8): 746–748.
9. Barnes P.J., O'Byrne P.M., Rodriguez-Roisin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma. The OPTIMA randomised trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1392–1397.
10. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 182–191.
11. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing ICS. *Lancet* 1994; 344: 219–224.
12. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma. The OPTIMA randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1392–1397.
13. Pauwels P.A., Lofdahl C.-G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1405–1411.
14. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1481–1488.
15. Zetterstrom O., Buhl R., Mellem H. et al. Symbicort® (budesonide and formoterol in a single inhaler) improves asthma control in adults: a randomized controlled study. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 262–268.

16. Chapman K.R., Ringdal N., Backer V. et al. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 mcg) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers. Can. Respir. J. 1999; 6: 45–51.
17. Balanag V.M., Yunus F., Yang P.-C., Jorup C. Budesonide/formoterol in a single inhaler is as effective and well tolerated as salbutamol in relieving acute asthma in adults and adolescents. Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 45): 445s. [Abstr. No. P2836].
18. Gustafsson D., Olsson P., Stallberg B. et al. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing and fixed dosing in adolescents with asthma: a Swedish study. Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 45): 258s. [Abstr. No. P1697].
19. Palmqvist M., Ibsen T., Mellen A., Lotvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160:244–249.
20. Leuppi J.D., Salzberg M., Meyer L. et al. An individualized, adjustable maintenance regimen of budesonide/formoterol provides effective asthma symptom control at a lower overall dose than fixed dosing. Swiss. Med. Wkly 2003; 133: 302–309.
21. Sears M.R., McOvor A., Becker A. et al. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing effectively improves asthma symptom severity: a multicentre Canadian study. Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 45): 258s. [Abstr. No. P1695].
22. FitzGerald J.M., Chung K., Lee J. Randomised, controlled, multi-centre study to compare double-dose versus maintenance dose of inhaled corticosteroids (ICS) during asthma exacerbations. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: A187
23. FitzGerald M.J., Sears M.R., Boulet L.-P. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with fixed dosing. A 5-month multicentre Canadian study. Can. Respir. J. 2003; 10 (in press).
24. Foresi A., Morelli M.C., Catena E. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. Chest 2000; 117: 440–446.
25. Ringdal N., Chuchalin A., Chovan L. et al. Evaluation of different inhaled combination therapies (EDICT): a randomised, double-blind comparison of Seretide™ (50/250mcg bd Diskus™ versus formoterol (12 mcg bd) and budesonide (800 mcg bd) given concurrently (both via Turbuhaler™) in patients with moderate-to-severe asthma. Respir. Med. 2002; 96: 851–861.
26. Moretti A.M., Canonica G.W., Sanguinetti C.M. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol controls asthma symptom severity and maintains lung function with a lower overall dose than fixed dosing: results of an Italian study. Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 45): 259s. [Abstr. No. P1703].
27. Olsson P., Karlsson G., Ekstrom T., Lindarck N. Adjustable dosing with budesonide/formoterol in a single inhaler reduces costs compared with a conventional fixed dosing regimen. Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 45): 411s. [Abstr. No. P2643].
28. Stallberg B., Olsson P., Jorgensen L.A. et al. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. Int. J. Clin. Pract. 2003; 57: 656–661.
29. Van der Woude H.J., Boersma M., Bergqvist P.B.F. et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler rapidly relieves methacholine-induced moderate-to-severe bronchoconstriction. Pulm. Pharmacol. Ther. 2004 (in press).
30. Liljas B., Lahdensuo A. Is asthma self-management cost-effective? Patient Educ. Couns. 1997; 32 (suppl. 1): S97–S104.
31. Aalbers R., Backer V., Kava T. T. K. et al. Adjustable dosing with budesonide/formoterol reduces the rate of exacerbations compared with fixed dosing salmeterol/fluticasone. Allergy Clin. Immunol. Int. — J. Wild Allergy Org. 2003; 15 (suppl. 1): 50. [Abstr. and poster].
32. Aalbers R., Backer V., Kava T.T.K. et al. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20 (2): 225–240.

Поступила 08.12.04

Уважаемые читатели!

В номере 4 за 2004 год журнала "Пульмонология" была допущена опечатка в статье А.Н.Цой, В.В.Архипова "Контроль над бронхиальной астмой: каким он будет завтра? Исследование GOAL", с. 96, рис. 3.

Приносим свои извинения читателям и авторам публикации и обращаем ваше внимание на правильный вариант рис. 3.

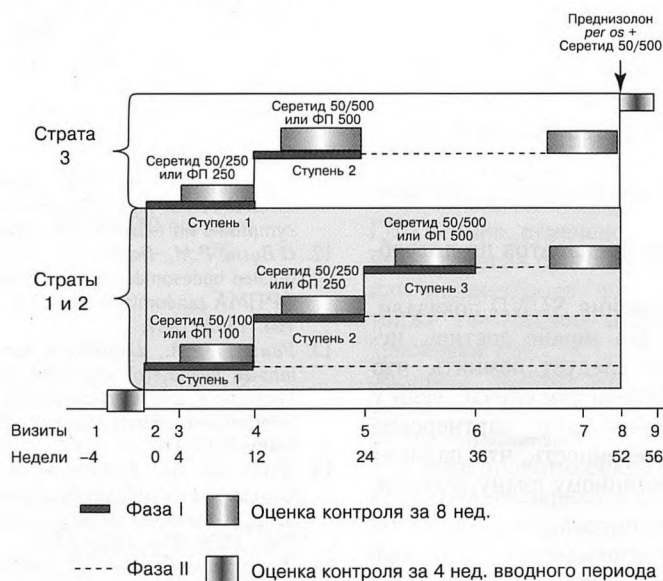


Рис. 3. Схема исследования GOAL [19, 20]

ФП — флутиказона пропионат

Юбилейные даты

К 65-летию юбилею академика РАМН, профессора А.Г.ЧУЧАЛИНА



В 1975 г. Александр Григорьевич защищает докторскую диссертацию "Астматическое состояние у больных бронхиальной астмой", продолжая преподавательскую работу доцента кафедры.

В 1976 г. профессор А.Г.Чучалин стал заведовать кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова, на которой прошел путь от ординатора до профессора и заведующего кафедрой. К этому времени его имя стало уже достаточно известно в пульмонологии.

В 80-е гг. А.Г.Чучалиным впервые в мире были успешно применены методы экстракорпоральной детоксикации для лечения аллергических заболеваний. Масштабность и глубина научных заслуг А.Г.Чучалина стали причиной избрания его в возрасте 42 лет членом-корреспондентом, а в 46 лет — действительным членом Академии медицинских наук СССР и ее вице-президентом. По инициативе и при непосредственном участии А.Г.Чучалина в Советском Союзе специальность "пульмонология" была включена в номенклатуру врачебных должностей в 1985 г. С этого времени он являлся Главным пульмонологом Минздрава СССР, а затем Минздрава России.

В 1986 г. А.Г.Чучалин основал Всесоюзное научное общество пульмонологов (ныне Российское респираторное общество), президентом которого он является до настоящего времени. С 1990 г. под руководством А.Г.Чучалина ежегодно проводятся Национальные конгрессы по болезням органов дыхания, издается журнал "Пульмонология".

В 1991 г. по инициативе А.Г.Чучалина в Москве был образован НИИ пульмонологии — головной институт Минздрава РФ — бессменным директором которого Александр Григорьевич является по сей день.

Академик РАМН А.Г.Чучалин стал инициатором проведения общероссийского конгресса "Человек и лекарство", который в настоящее время является наиболее представительным медицинским форумом России.

В последние годы научная деятельность А.Г.Чучалина является особенно интенсивной. Он стоял у истоков разработки отечественных противоастматических импортзамещающих лекарственных препаратов (Сальтос, Сальбен, Бенакорт), за что был удостоен в 1996 г. Государственной премии РФ. В практику оте-

5 января 2005 г. исполнилось 65 лет директору НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ, главному терапевту МЗ и СР РФ, заведующему кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ, академику РАМН Александру Григорьевичу Чучалину.

Окончив в 1963 г. 2-й Московский медицинский институт им. Н.И.Пирогова, он впоследствии обучался в ординатуре и аспирантуре у известного советского терапевта академика АМН СССР Павла Николаевича Юренева. Выбор молодого врача совершенствоваться в дальнейшей лечебной и научной работе на кафедре П.Н.Юренева был осознанным. Уже в студенческие годы его заинтересовали вопросы теоретической и практической аллергологии, которые в то время начинала разрабатывать клиника профессора П.Н.Юренева. Молодой ассистент кафедры, защитивший в 1967 г. кандидатскую диссертацию по теме "Клинико-биохимические параллели при различных формах бронхиальной астмы", продолжил ее изучение.

чественного здравоохранения при активном участии А.Г.Чучалина были внедрены передовые методы диагностики и лечения заболеваний легких: небулайзерная терапия ХОБЛ, неинвазивная вентиляция легких и ингаляционная терапия термическими гелий-кислородными смесями у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью, полисомнографические исследования и коррекция дыхательных расстройств во время сна, хирургическая редукция легочной ткани при эмфиземе, определение уровня оксида азота и СО в выдыхаемом воздухе в диагностических целях и др.

Разработаны методы реабилитации ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, подвергшихся массивной ингаляции радиоактивной пыли. За разработку метода лечения легочной гипертензии ингаляциями оксида азота в 2003 г. А.Г.Чучалину была присуждена Премия Правительства РФ в области науки и технологии. А.Г.Чучалиным впервые в России была научно обоснована и внедрена в практическую пульмонологию программа амбулаторного и стационарного ведения больных муковисцидозом. Благодаря применению разработанных методов профилактики и лечения удалось увеличить продолжительность жизни пациентов с этим тяжелым заболеванием более чем на 10 лет.

В 2003 г. А.Г.Чучалиным была подготовлена и утверждена Коллегией Минздрава РФ "Концепция развития пульмонологической помощи населению Российской Федерации на 2004–2008 годы", заложившая качественно новый этап развития пульмонологии в России. Наряду с методической и организационной работой А.Г.Чучалин ежедневно работает как практический врач — консультирует больных, проводит обходы, клинические разборы, лекции, конференции для сотрудников, студентов, ординаторов, аспирантов, слушателей факультета последипломного образования.

С 2005 г. академик А.Г.Чучалин назначен главным терапевтом Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

Академиком А.Г.Чучалиным была создана принципиально новая глобальная научная школа отечест-

венной пульмонологии. Под его научным руководством подготовлены более 50 докторов и 150 кандидатов медицинских наук.

Заслуги А.Г.Чучалина признаны не только в России, но и за рубежом. Он является экспертом Всемирной организации здравоохранения. В 2000 г. А.Г.Чучалин был избран вице-президентом Европейского респираторного общества — наиболее авторитетной зарубежной общественной организации врачей-пульмонологов. В 2002 г. он первым из российских врачей был награжден международной премией "Золотой Гиппократ" за выдающиеся достижения в области клинической медицины. В 2003 г. А.Г.Чучалин удостоен награды Евроазиатского общества терапевтов "Золотой стетоскоп". За последние годы Александр Григорьевич опубликовал несколько монографий по наиболее актуальным проблемам современной пульмонологии, среди них: "Бронхиальная астма", "Хронические обструктивные болезни легких", "Белая Книга. Пульмонология", "Пневмонии". Фундаментальным трудом А.Г.Чучалина является разработка "Формулярной системы для врачей" по рациональному использованию лекарственных препаратов, основанной на принципах доказательной медицины. Это издание обновляется ежегодно уже в течение 5 лет.

Свое 65-летие академик А.Г.Чучалин встречает в расцвете научной и врачебной деятельности. Несмотря на имеющиеся выдающиеся заслуги в области развития как отечественной, так и мировой пульмонологической науки, Александр Григорьевич не собирается останавливаться на достигнутом. В его ближайшие планы входит реализация новых научных и практических направлений в медицине, которые будут способствовать дальнейшему развитию отечественного здравоохранения.

Со столь знаменательным событием академика А.Г.Чучалина поздравляют не только сотрудники возглавляемых им кафедры и института, но и вся широкая пульмонологическая общественность России.

Желаем Александру Григорьевичу крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов в науке и долгих лет такой же мощной и неиссякаемой энергии.

12 ноября в Калужской обл., на землях одного из самых почитаемых православных монастырей — "Свято-Введенской Оптиной пустыни", состоялась научно-практическая конференция для врачей с участием акад. РАМН А.Г.Чучалина, акад. РАМН В.С.Моисеева, проф. В.Ю.Мишина.

Развитие современной медицины идет по пути стандартизации методов ведения больных, внедрения новых лекарств, технологий диагностики и лечения, в то время как личность человека, его индивидуальные особенности, внутренний мир и душа остаются без внимания. Теряется один из главных принципов основоположников врачевания — "лечить не болезнь, а больного". В этих условиях акад. А.Г.Чучалиным была предложена идея — объединить усилия ведущих ученых страны и Русской Православной Церкви по возрождению традиций российской медицинской школы в деле целостного подхода к больному с учетом не только физической, но и духовной стороны. Инициатива была поддержана наместником Оптиной пустыни святоархимандритом Валентином. Олицетворением единства духовного и материального в истории медицины является жизненный путь выдающегося врача и религиозного деятеля В.Ф.Войно-Ясенецкого (святого Луки), памяти которого была посвящена конференция.

Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий родился в 1877 г. в Керчи. Его отец происходил из обедневшего польского дворянского рода, мать — русская. С детства у Валентина проявились творческие способности. Параллельно с гимназией он окончил художественную школу и даже успел поучиться в Мюнхене в частной художественной мастерской. Однако увлеченный идеями народничества, он посчитал недостойными для себя занятия живописью и решил посвятить жизнь служению простым людям. В дальнейшем Валентин Феликсович вспоминал, что творческое образование очень помогло ему в медицинской практике, с точки зрения восприятия формы, образа, стремления к совершенству и отточенности движений. По признанию коллег, он стал "художником в хирургии".

После успешного окончания медицинского факультета Киевского университета, Войно-Ясенецкий работает хирургом в различных земских больницах и амбулаториях, повсюду оставляя о себе добрую память. Одновре-

менно он занимается научными исследованиями в области анестезиологии. В 1915 г. В.Ф.Войно-Ясенецкий издает монографию "Регионарная анестезия", а годом позже защищает ее как диссертацию и получает степень доктора медицины. В 1917 г. Валентин Феликсович переезжает в Ташкент, где получает должность главного врача городской больницы, а позже, после открытия Туркестанского университета, избирается профессором и заведующим кафедрой оперативной хирургии.

В.Ф.Войно-Ясенецкий был глубоко верующим человеком. Всюду, где ему приходилось работать, он посещал церковные богослужения, перед операцией непременно читал молитву, а в его кабинете и операционных висели иконы.

После Октябрьского переворота гонения на Церковь и прихожан нарастали год от года. Храмы разграблялись и разрушались, а священнослужители подвергались уголовным преследованиям. В этой ситуации каждому верующему приходилось делать выбор, который мог обернуться трагедией. Сила духа и характера Войно-Ясенецкого оказались

столь велики, что, пренебрегая личной безопасностью, в 1920 г. он принимает сан священника, одновременно продолжая работать в университете и клинике. В 1923 г. В.Ф.Войно-Ясенецкий постригается в монахи и выбирает себе имя Лука — в честь евангелиста Луки, который по преданию был врачом и художником. Интересно, что совет принять монашество Войно-Ясенецкий получил от одного из последних старцев Оптиной пустыни иеросхимонаха Мелетия, с которым состоял в переписке. (Удивительным совпадением является и то, что день поминовения старца Мелетия пришелся на дату проведения конференции — 12 ноября, выбран-

ную случайным образом.) После пострига Луке был пожалован сан архиепископа. Вскоре после этого он был обвинен в контрреволюционной деятельности и 3 года провел в тюрьмах и ссылках, но и там продолжал оперировать. По рассказам очевидцев, в критических ситуациях ему приходилось делать разрезы перочинным ножом и зашивать раны женским волосом.



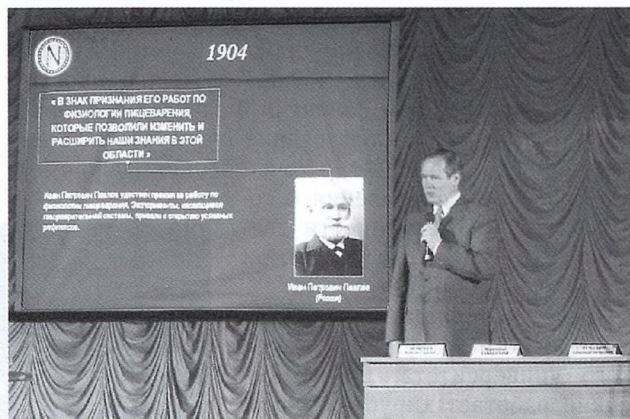
По возвращении в Ташкент, оставшись без обеих кафедр (медицинской и церковной), Войно-Ясенецкий служит как обычный хирург, занимается частной практикой, начинает работу над главным научным трудом своей жизни — монографией "Очерки гнойной хирургии", увидевшей свет в 1934 г. Этому событию предшествуют еще 3 года ссылки по очередному абсурдному обвинению. После выхода "Очерков" отношение в хирургической среде к Войно-Ясенецкому изменилось. Он возвращается в Среднюю Азию — сначала в Сталинабад, затем — в Ташкент, где возглавляет хирургическую службу Института неотложной помощи. И вновь арест и ссылка вырывают из его многогранной жизни несколько лет. С началом Великой Отечественной войны ссыльный Войно-Ясенецкий назначается главным консультантом хирургического эвакогоспиталя в Красноярске. Он много оперирует, готовит ко 2-му изданию "Очерки гнойной хирургии". Книга получает большой резонанс, переводится на английский язык, издается в Лондоне. В 1944 г. Войно-Ясенецкий публикует еще 2 научных труда — монографии "Поздние резекции инфицированных огнестрельных ранений суставов" и "О течении хронической эмпиемы и хондратах".

После восстановления в правах Русской Православной Церкви, Лука избирается членом Священного Синода, назначается архиепископом Тамбовским и Мичуринским, и прилагает немало усилий для возрождения религиозной жизни. Одновременно Наркомздрав переводит его в Тамбов в качестве хирурга-консультанта местного госпиталя. В 1945 г. за труды по проблемам гнойной хирургии Войно-Ясенецкому присуждается Сталинская премия 1-й степени. Рассказывают, что перед присуждением премии И.В.Сталин встречался с В.Ф.Войно-Ясенецким. "Вы много раз заглядывали в человеческое тело, — сказал Сталин, — где же вы там видели душу, о которой столько говорите?". "Я много раз вскрывал головной мозг, но никогда не видел там ума", — ответил Войно-Ясенецкий.

С 1946 г. Лука получает назначение в Симферополь в качестве архиепископа Крымского и Симферопольского. Хирургию он не бросает, однако из-за прогрессирующей потери зрения оперировать удается все реже. Тем не менее в консультации он не отказывает никому. Свидетели описывают множество чудесных выздоровлений тяжело больных после бесед со святителем Лукой. До последних дней жизни, уже будучи абсолютно слепым, Лука проводит богослужения, исповедует, лечит. В 2000 г. Русской Православной Церковью он причисляется к лику Святых.

Конференция открылась приветствием заместителя министра здравоохранения и социального развития Калужской обл. В.С.Цуканова. Затем с благословением и рассказом об истории Оптиного монастыря выступил иеромонах Лаврентий, бывший в миру врачом-пульмонологом, а ныне возглавляющий лазарет Оптиной пустыни. Лекция акад. В.С.Моисеева была посвящена проблемам артериальной гипертензии, а проф. В.Ю.Мишин рассказал о принципах диагностики туберкулеза легких в общей лечебной сети. Завершилась конференция актовой лекцией А.Г.Чучалина "Нобелевские лауреаты в области медицины и русские медицинские школы". Участники конференции — сельские врачи из различных районов Калужской обл. впервые получили возможность встретиться с учеными столь высокого уровня. Много слов благодарности было произнесено в тот день, а главным пожеланием было сделать такие конференции традиционными, назвав их "Оптинскими чтениями". После окончания официальной части отец Лаврентий провел гостей по монастырю, сопровождая экскурсию проникновенными и назидательными комментариями. Завершился день обедом в монастырской трапезной, куда участники конференции были приглашены по благословению наместника Оптиной пустыни.

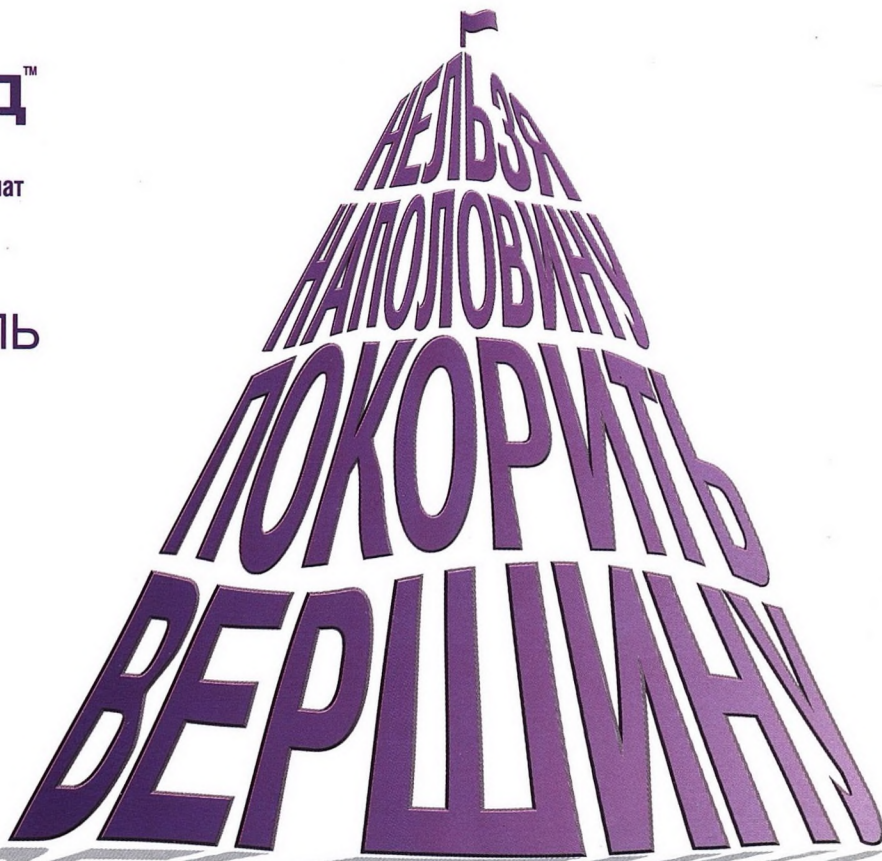
Материал подготовил
кандидат медицинских наук А.В.Аверьянов



Российская медицинская
академия
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ
БИБЛИОТЕКА
последипломного образования



ПОЛНЫЙ КОНТРОЛЬ
АСТМЫ ДОЛЖЕН
БЫТЬ ЦЕЛЮ
ЛЕЧЕНИЯ ВСЕХ
ПАЦИЕНТОВ



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Дозированный аэрозоль для ингаляций 25/50 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/250 мкг/доза, 120 доз; Мультидиск 50/100 мкг/доза, 50/250 мкг/доза, 50/500 мкг/доза, 60 доз.

СОСТАВ ПРЕПАРАТА. Действующее вещество: сальметерола ксинафат, флутиказона пропионат. Вспомогательные вещества: 1,1,1,2-тетрафторэтан (ДАИ), лактозы моногидрат (Мультидиск).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. Серетид содержит сальметерол и флутиказона пропионат, которые обладают разными механизмами действия. Сальметерол предотвращает возникновение симптомов, флутиказона пропионат улучшает легочную функцию и предотвращает обострения.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Базисная терапия заболеваний, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей (включая бронхиальную астму у детей и взрослых), когда целесообразно назначение комбинированной терапии: бронходилататор и препарат из группы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Серетид показан: пациентам, получающим эффективные поддерживающие дозы агонистов бета-2-адренорецепторов длительного действия и ИГКС; пациентам, у которых сохраняются симптомы на фоне терапии ИГКС; пациентам, получающим регулярное лечение бронходилататорами и нуждающимся в ИГКС. Поддерживающая терапия при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат Серетид предназначен только для ингаляции. Для получения оптимального эффекта препарат следует применять регулярно, даже при отсутствии соответствующих симптомов. Менять дозу препарата можно только по рекомендации врача. Дозу Серетид следует титровать до самой низкой дозы, обеспечивающей эффективный контроль симптомов. Если контроль симптомов обеспечивает двухкратный прием Серетид в сутки, минимальная эффективная доза может составлять однократный прием в сутки. Конкретному пациенту следует назначать такой ингалятор Серетид, который содержит дозу флутиказона пропионата, соответствующую тяжести его болезни.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ. Дозирующий аэрозольный ингалятор: Взрослые и дети 12 лет и старше: две ингаляции (25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пропионата) 2 два раза в сутки, или две ингаляции (25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пропионата) 2 два раза в сутки, или две ингаляции (25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 два раза в сутки. Дети 4-х лет и старше: две ингаляции (25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пропионата) 2 два раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет две ингаляции (25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 два раза в сутки. Мультидиск: Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: одна ингаляция (50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата) 2 два раза в сутки, или одна ингаляция (50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 два раза в сутки, или одна ингаляция (50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пропионата) 2 два раза в сутки. Дети в возрасте 4-х лет и старше: одна ингаляция (50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата) 2 два раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): одна ингаляция (50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 два раза в сутки или одна ингаляция (50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пропионата) 2 два раза в сутки. Данных о применении Серетид Мультидиска у детей младше 4-х лет нет. Особые группы пациентов: нет необходимости снижать дозу Серетид у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушениями функции почек или печени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому ингредиенту, возраст до 4-х лет. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Серетид содержит сальметерол и флутиказона пропионат, поэтому следует ожидать, что он может вызывать побочные эффекты, характерные для указанных компонентов. Нет данных о том, что их одновременное применение вызывает дополнительные побочные эффекты. Редко возникают тремор, сердцебиение, головная боль, осиплость голоса и кандидоз полости рта и глотки, парадоксальный бронхоспазм.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ. Серетид предназначен для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов. Пациентов нужно проинформировать о том, чтобы они всегда имели под рукой препарат для купирования острых симптомов. Из-за опасности обострения лечение Серетидом нельзя резко прекращать у больных бронхиальной астмой; дозу препарата следует снижать постепенно под контролем симптомов и функции легких. Следует соблюдать осторожность у пациентов с тиреотоксикозом, активным и неактивным туберкулезом. Возможные системные эффекты включают снижение функции коры надпочечников, остеопороз, задержку роста у детей, катаракту, глаукому. Ввиду возможности угнетения надпочечников пациентов, переведенных с пероральных кортикостероидов на ингаляционную терапию Серетидом, следует лечить с особой осторожностью и регулярно контролировать у них функцию коры надпочечников. Рекомендуется регулярно следить за динамикой роста детей, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды в течение длительного времени.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. Беременным и кормящим женщинам, как и любые лекарства, Серетид можно назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза для самой пациентки перевешивает любой возможный риск для плода или ребенка.

Для профессионалов здравоохранения

Новый мир возможностей лечения
хронической обструктивной болезни легких

Открой дыхание!



Подписной индекс – 73322
Для организаций – 80642

СПИРИВА® (тиотропия бромид)

- ▲ Превосходный и стойкий контроль симптомов ХОБЛ любой степени тяжести 24 часа в сутки.¹
- ▲ Значительное улучшение функции легких.²⁻⁴
- ▲ Значительное снижение частоты обострений и улучшение качества жизни больных ХОБЛ.^{2,3}
- ▲ Хорошая переносимость и высокая безопасность.¹⁻³

ЛИТЕРАТУРА: 1. Data on file. Ingelheim, Germany: Boehringer Ingelheim, 2001. 2. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2002 Feb; 19(2): 217-24. 3. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur Respir J. 2002 Feb; 19(2): 209-16. 4. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. Chest. 2002 Jul; 122(1): 47-55.

Одна ингаляция в день ▲
SPIRIVA®
(tiotropium)
ОТКРОЙ ДЫХАНИЕ

СПИРИВА® (тиотропия бромид) – первый антихолинергический препарат (селективный блокатор М₃-рецепторов) продолжительного действия для поддерживающей терапии ХОБЛ любой степени тяжести с помощью 1 ингаляции (18 мкг) в сутки. Капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг по 30 штук в комплекте с современным карманным ингалятором ХандиХалер® (HandyHaler®) или без ингалятора. Регистрационный номер: П N 014410/01–2002 от 04.10.2002.

СПИРИВА® – зарегистрированная торговая марка компании Берингер Ингельхайм. Совместное продвижение Спиривы® осуществляют компании Берингер Ингельхайм и Пфайзер. За дополнительной информацией о препарате обращайтесь в представительства компаний.



Московское представительство
Пфайзер Интернашнл Инк.
109004 Москва, Таганская ул., 21
Телефон (095) 258-5535



Boehringer
Ingelheim

Московское представительство
Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ
119049 Москва, Донская ул., 29/9, стр.1
Телефон (095) 411-7801