

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

5'2004





[journal.pulmonology.ru](http://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

**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

300 статей в формате PDF  
1200 веб-страниц  
"Новости пульмонологии" под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина  
ценная поисковая система

- Более 900 статей в формате PDF
- Более 1200 веб-страниц
- Раздел "Новости пульмонологии"
- Собственная поисковая система

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>ПУЛЬМОНОЛОГИЯ</b><br/>www.pulmonology.ru</p> <p>This journal is known as the "Pulmonology" journal and is intended for respiratory physicians. It covers, as a pulmonologist, TB, cancer, immunopathology, clinical allergics, therapeutic respiration, asthmatology as a whole, and Berman's (COPD).</p>                                 | <p><b>ПУЛЬМОНОЛОГИЯ</b><br/>www.pulmonology.ru</p> <p>Данный журнал известен как журнал "Пулмонология" и адресован врачам-пульмонологам. Он охватывает, как пульмонолог, туберкулез, онкологию, иммунопатологию, клиническую аллергию, терапевтическое дыхание, астматологию в целом, и Берман (ХОБЛ).</p> |
| <p><b>journal.pulmonology.ru</b></p> <p>The scientific and practical of "Pulmonology" journal was founded in 1900 and is issued 6 times a year. You can view a brief history of the journal online for the whole period of its existence. <a href="#">Complete electronic versions of the journal in the Russian and English languages.</a></p> | <p><b>journal.pulmonology.ru</b></p> <p>Научно-практический журнал "Пулмонология" основан в 1900 году, выходит 6 раз в год. Здесь Вы можете ознакомиться с краткой историей журнала за весь период его существования. <a href="#">Полные электронные версии журнала в русском и английском языках.</a></p> |
| <p><b>scopus.pulmonology.ru</b></p> <p>Detailed information on activity of the Russian scientific society of pulmonologists and mainly registered for a doctor.</p>                                                                                                                                                                             | <p><b>scopus.pulmonology.ru</b></p> <p>Подробная информация о деятельности Российского научного общества пульмонологов и в основном зарегистрированных для врача.</p>                                                                                                                                      |
| <p><b>congress.pulmonology.ru</b></p> <p>Information on National congresses on respiratory diseases held by the Russian scientific society of pulmonologists in partnership with a specialist.</p>                                                                                                                                              | <p><b>congress.pulmonology.ru</b></p> <p>Информация о Национальных конгрессах по заболеваниям органов дыхания, проводимых Российским научным обществом пульмонологов в партнерстве со специалистом.</p>                                                                                                    |
| <p><b>www.aspirin.ru</b></p> <p>A membership for a participation in the 14th National Congress is opened. <a href="#">Click on the button</a></p>                                                                                                                                                                                               | <p><b>www.aspirin.ru</b></p> <p>Российскому научному обществу пульмонологов открыт прием заявок на участие в 14-м Национальном конгрессе. <a href="#">Нажмите на кнопку</a></p>                                                                                                                            |
| <p><b>ru.sciencedirect.com</b></p> <p>Russian version of the European respiratory society's (ERS) journal of Pulmonology in which Russian pulmonologists have an ERS article in 2003.</p>                                                                                                                                                       | <p><b>ru.sciencedirect.com</b></p> <p>Российская версия журнала Европейского респираторного общества (ERS) Pulmonology, в котором российские пульмонологи имеют статью в ERS в 2003 году.</p>                                                                                                              |
| <p><b>publicat.pulmonology.ru</b></p> <p>Pulmonology Scientific Institute of the Ministry for Public Health. Information for physicians and patients on the research, practice and educational activity of the institute. <a href="#">Click on the button</a></p>                                                                               | <p><b>publicat.pulmonology.ru</b></p> <p>1987 Pulmonology MSU IPO. Информацию для специалистов и пациентов о научной, практической и образовательной деятельности института. <a href="#">Нажмите на кнопку</a></p>                                                                                         |



Министерство здравоохранения России  
РОССИЙСКОЕ РЕСТАВРАТОРСКОЕ ОБЩЕСТВО

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

Журнал основан в 1991 году

Архив Публикации

Адресат: врач

Российский индекс 240032

- Лечение
- Диагностика
- Анализы
- Клинические
- Лабораторные
- Патология
- Косметология
- Стоматология
- Неврология
- Акушерство

Платить за статью

| 2004                                                                                                              | 2003                                                                                                              | 2002                                                                                                              | 2001                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>№ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 | <br>№ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 | <br>№ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 | <br>№ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 |
| <br>№ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 | <br>№ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 | <br>№ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 | <br>№ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 |

[illegible]



МИНИСТЕРСТВО ИНОСТРАННЫХ ДЕЛ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Международный Конгресс  
по развитию культуры в Китае**

с участием представителей  
русской дипломатии





**11 в Международном центре  
по развитию культуры в Китае**

**в**

**3 в Конгрессе HASELO  
Европейского региона**

**Москва, 27 - 29 июня 2012 г.**

**Участники...**



---



**12 в Международном  
центре по развитию  
культуры в Китае**

**в Конгрессе HASELO**

**14 в Конгрессе HASELO**



Адрес: Москва, ул. Мясницкая, д. 10, стр. 10, 10-й этаж  
 Контакт: +7 (495) 794-11-11, +7 (495) 794-11-12  
 E-mail: [info@hase.ru](mailto:info@hase.ru), [info@hase.ru](mailto:info@hase.ru)  
 Сайт: [www.hase.ru](http://www.hase.ru)

[illegible]



**European Respiratory Society**  
**Европейское Респираторное Общество**

**Члены**

**Патроны**

**Партнёры**

**Спонсоры**

**Патронажи**

**Спонсоры**

**Патронажи**

Европейское Респираторное Общество (European Respiratory Society) является крупнейшей международной организацией в области респираторных заболеваний, объединяющей специалистов из более чем 100 стран. В настоящее время в Европейском Респираторном Обществе насчитывается более 10 000 членов, включая врачей, исследователей, студентов и преподавателей. Общество активно участвует в разработке и внедрении новых методов диагностики и лечения заболеваний органов дыхания, а также в проведении научных исследований и образовательных программ. В настоящее время Европейское Респираторное Общество является членом Европейского Союза и имеет статус наблюдателя в Европейском парламенте. В настоящее время Европейское Респираторное Общество активно участвует в разработке и внедрении новых методов диагностики и лечения заболеваний органов дыхания, а также в проведении научных исследований и образовательных программ. В настоящее время Европейское Респираторное Общество является членом Европейского Союза и имеет статус наблюдателя в Европейском парламенте.

Общество имеет три основных направления деятельности: научное, клиническое и образовательное. В настоящее время Европейское Респираторное Общество активно участвует в разработке и внедрении новых методов диагностики и лечения заболеваний органов дыхания, а также в проведении научных исследований и образовательных программ. В настоящее время Европейское Респираторное Общество является членом Европейского Союза и имеет статус наблюдателя в Европейском парламенте.

Европейское респираторное общество представляет в своей международной сети 100 членских ассоциаций, а также имеет статус наблюдателя в Европейском парламенте. В настоящее время Европейское Респираторное Общество активно участвует в разработке и внедрении новых методов диагностики и лечения заболеваний органов дыхания, а также в проведении научных исследований и образовательных программ. В настоящее время Европейское Респираторное Общество является членом Европейского Союза и имеет статус наблюдателя в Европейском парламенте.

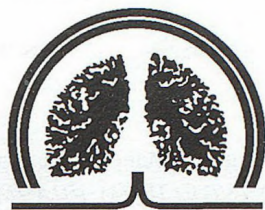


**European Respiratory Society**  
**Европейское Респираторное Общество**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



## 5'2004

Научно-практический журнал

Выходит 6 раз в год

Основан в 1990 году

### 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,  
А.Л.Черняев, Н.Е.Чернеховская, Е.И.Шмелев

002227



## 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](mailto: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 27.12.04. Формат 84x108 1/16. Печать офсет.

Тираж 2000 (1—1100). Заказ № 895.

---

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»  
Отпечатано с готовых диапозитивов ОАО «Рекламфильм»



## СОДЕРЖАНИЕ

### Редакционная колонка

#### Передовая статья

- Чучалин А.Г. Одышка: патофизиологические и клинические аспекты . . . . .

6

#### Оригинальные исследования

- Янбаева Д.Г., Байнак О.В., Корытина Г.Ф., Загидуллин Ш.З., Викторова Т.В. Полиморфные варианты генов провоспалительных цитокинов как маркеры предрасположенности к хронической обструктивной болезни легких . . . . . 17
- Платонова И.С. Морфологические изменения дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких с разной степенью дыхательной недостаточности . . . . 23
- Лобанов А.А., Воинов А.Ю. Метод вибрдренирования дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких . . . . . 28
- Степанищева Л.А., Игнатова Г.Л. Анализ причин, влияющих на возникновение и развитие хронической обструктивной болезни легких у работников машиностроительного предприятия (предварительное сообщение) . . . . . 32
- Сухова Е.В. Программа медико-психологической реабилитации больных хроническими обструктивными болезнями легких Кирюхина Л.Д., Лаврушин А.А., Аганезова Е.С. Критерии отклонения от нормы некоторых параметров импульсной осциллометрии . . . . . 36
- Вострикова Е.А., Багрова Л.О., Осипов А.Г., Ветлугаева И.Т., Тихонова А.В., Грачева Т.Ю., Стрелис А.К. Чувствительность и специфичность спирометрических показателей при скрининговом исследовании респираторной функции . . . . 41
- Стогова Н.А., Тютхин Н.С. Особенности диагностики парапневмонического и туберкулезного экссудативного плеврита Жданов В.Ф., Сазонцев О.И., Савина Т.И. О применении фенспирида (Эреспала) в восстановительном лечении и реабилитации больных пневмонией . . . . . 45
- Нечаева Г.И., Вершинина М.В., Викторова И.А., Викторов С.И., Друк И.В. Повторные пневмонии у детей с дисплазией соединительной ткани: ретроспективное клинико-морфологическое исследование . . . . . 51
- Мокина Н.А. Оптимизация терапии детей-астматиков, получающих кромоны . . . . . 55
- Геппе Н.А., Карпушкина А.В., Кондюрина Е.Г., Коростовцев Д.С., Малахов А.Б., Мокина Н.А., Ревякина В.А., Чепурная М.М. Клиническая эффективность флутиказона / сальметерола по сравнению с беклометазоном и флутиказоном при лечении бронхиальной астмы у детей . . . . . 61
- Ливерко И.В., Убайдуллаев А.М. Нарушение углеводного обмена у больных бронхиальной астмой: частота встречаемости, вопросы диагностики, факторы риска . . . . . 67
- Дидковский Н.А., Караулов А.В., Трескунов В.К., Святкина О.Б., Погомий Н.Н., Вахнин А.М., Сухова Н.И. Влияние Аколата на продукцию лейкотриенов у больных аспириновой астмой . . . . . 78
- Колпакова А.Ф., Кузьмина С.В. Достижение контроля над бронхиальной астмой и изменение качества жизни пациентов при терапии отечественным комбинированным препаратом Биастеном . . . . . 87

#### Обзоры

- Чикина С.Ю. Внелaborаторная оценка одышки и функционального статуса при бронхолегочной патологии (обзор литературы) . . . . . 98
- Емельянов А.В. Эффективность и безопасность ультрамелкодисперсного беклометазона дипропионата у больных бронхиальной астмой (обзор литературы) . . . . . 108

## CONTENTS

### Editorial column

#### Editorial

- Chuchalin A.G. Dyspnoea: pathophysiological and clinical aspects

#### Original studies

- Yanbaeva D.G., Bainak O.V., Korytina G.F., Zagidullin Sh.Z., Viktorova T.V. Polymorphic variants of pro-inflammatory cytokine genes as markers of predisposition for chronic obstructive lung disease
- Platonova I.S. Morphological changes of respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different severity of respiratory failure
- Lobanov A.A., Voinov A.Yu. Vibration drainage of respiratory tract in patients with chronic obstructive lung disease in the Far North
- Stepanishcheva L.A., Ignatova G.L. Analysis of factors influencing on occurrence and course of chronic obstructive pulmonary disease in engineering workers
- Sukhova E.V. Medical-and-psychological rehabilitation programme for patients with chronic obstructive lung diseases
- Kiryukhina L.D., Lavrushin A.A., Aganezova E.S. Assessment of impulse oscillometry parameters
- Vostrikova E.A., Bagrova L.O., Osipov A.G., Vettugaeva I.T., Tikhonova A.V., Gracheva T.Yu., Strelis A.K. The sensitivity and specificity of spirometry as a screening method in COPD
- Stogova N.A., Tyukhtin N.S. Diagnostic features of parapneumonic and tuberculous pleurisy
- Zhdanov V.F., Sazonets O.I., Savina T.I. Fenspiride (Erespal) in rehabilitation of pneumonia patients
- Nechaeva G.I., Vershinina M.V., Viktorova I.A., Viktorov S.I., Druk I.V. Repeated pneumonias in children with dysplasia of the connective tissue: retrospective clinical-and-morphological trial
- Mokina N.A. Improvement of treatment of asthmatic children received cromones
- Geppe N.A., Karpushkina A.V., Kondyurina E.G., Korostovsev D.S., Malakhov A.B., Mokina N.A., Revyakina V.A., Chepurnaya M.M. Clinical efficacy of salmeterol/fluticasone compared with beclomethasone and fluticasone in children with moderate to severe bronchial asthma
- Liverko I.V., Ubaydullaev A.M. Disorders of carbohydrate metabolism in patients with bronchial asthma: incidence, diagnosis, risk factors
- Didkovsky N.A., Karaulov A.V., Treskunov V.K., Suyatkina O.B., Pogomiy N.N., Vakhnin A.M., Sukhova N.I. Influence of Accolate on leukotriene production in patients with aspirin-induced asthma
- Kolpakova A.F., Kuzmina S.V. Achievement of bronchial asthma control and improvement of quality of life using the Russian combined drug Biasten

#### Reviews

- Chikina S.Yu. Field evaluation of dyspnea and functional status in respiratory pathology (review)
- Emelyanov A.V. Efficacy and safety of ultra-fine dispersed beclomethasone dipropionate in bronchial asthma patients (review)



Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких .....  
Белов Б.С. Кларитромицин: настоящее и будущее .....

112  
118

*Sinopalnikov A.I., Klyachkina I.L. Inhaled steroids in stable chronic obstructive pulmonary disease*  
*Belov B.S. Clarithromycin: the present and the future*

#### Юбилейные даты

К 75-летию юбилею академика РАМН, профессора Е.И.Соколова .....

127

#### Anniversaries

By 75-th anniversary of academician of the Russian Academy of Medical Science professor E.I.Sokolov

#### Новости ERS

#### ERS news

## 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, теша 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 последние 20 лет в российской медицинской литературе поднимается проблема одышки. Патофизиологические и клинические аспекты этой проблемы рассматриваются в передовой статье, посвященной памяти Н.А.Миславского — представителя школы В.М.Бехтерева, открывшего дыхательный центр мозга. Большое внимание исследованию одышки в своей работе уделял академик Б.Е.Вотчал.

Современную медицину интересуют механизмы возникновения одышки. Она оперирует термином "язык одышки". В номере приводятся новые рекомендации по качественной оценке проявлений организма, связанных с одышкой. Дифференцируются диагнозы при различных формах одышки и, соответственно, при различных формах патологии человека.

Как известно, мы живем в так называемый "постгеномный период". Геном человека расшифрован, и с учетом имеющихся данных нужно оценить и пересмотреть проводимую терапию с точки зрения ее эффективности; также можно диагностировать целый ряд заболеваний. Различные лекарственные препараты действуют на определенные гены, модифицируя в них полиморфные изменения. *Д.Г.Янбаев с соавт.* пишет о полиморфизме генов, регулирующих секрецию цитокинов, как об одном из маркеров процесса экскреции генов у лиц, страдающих обструктивной болезнью органов дыхания. Это направление имеет очень большую перспективу для изучения, и работа соответствует международному уровню в понимании проблемы, которая связана с этой группой заболеваний.

В последний год наука уделяет все большее внимание механизмам гипертрофии дыхательных мышц у людей, страдающих бронхиальной астмой и хроническими легочными заболеваниями. В статье *И.С.Платоновой* говорится об особенностях морфологических изменений гладких мышц при развитии обструктивных болезней органов дыхания.

Следует особо выделить актуальную для современных врачей-практиков работу об экссудативном плеврите, осложняющем течение пневмонии. Статья *Н.А.Стоговой и Н.С.Тюхтина* посвящена современным алгоритмам оценки состояния больных с таким диагнозом.

Новое направление в пульмонологии — исследование дисплазии соединительной ткани. В работе *Г.И.Нечаевой с соавт.* описывается ретроспективное клинико-морфологическое исследование рецидивирующего пневмоторакса у лиц, страдающих дисплазией легочной ткани.

В номере содержится ряд обзоров. Один из них представляет длительное наблюдение за состоянием здоровья ликвидаторов чернобыльской аварии. С помощью функциональной оценки была исследована одышка у больных, которые подверглись воздействию "чернобыльской пыли". Профессор *А.В.Емельянов* представляет обзор, посвященный современным средствам доставки лекарственных препаратов, и, в частности, обращает внимание на необходимость использования лекарственных средств с очень малыми размерами частиц, что позволит существенно улучшить биодоступность лекарственных препаратов.

Главный редактор журнала "Пульмонология"  
академик РАМН, профессор А.Г.Чучалин



© ЧУЧАЛИН А.Г., 2004

УДК 616.24-008.47-092

А.Г.Чучалин

## ОДЫШКА: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Одышка — одна из ведущих причин, побуждающих больного человека обращаться к врачу, вызывать скорую помощь и в наиболее тяжелых случаях в экстренном порядке поступать в стационар.

Американское торакальное общество провело эпидемиологическое исследование (*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 321–340), целью которого стало установление степени распространенности одышки среди пациентов, находящихся в стационарах США, и одышки как причины обращения больных к врачам. В данном эпидемиологическом исследовании было установлено, что одышка, боль в спине и общее недомогание были отмечены у 1/3 госпитализированных, т. е. являлись самыми распространенными жалобами. Ежегодно более 17 млн обращений к врачам больные делают из-за того, что их беспокоит одышка. Значительная часть таких пациентов имеет заболевания сердца или легких. Более 15 млн человек в США больны бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если к этим эпидемиологическим данным присовокупить число больных, страдающих застойной сердечной недостаточностью, раком легких и метастатическими поражениями легких, то становятся очевидными масштаб и клиническая значимость синдрома одышки.

В России подобного рода эпидемиологическое исследование не проводилось. Однако, исходя из данных, которые представляют научно-практические общества кардиологов и пульмонологов России, можно утверждать, что данная проблема стоит так же остро, как и в США. В России насчитывается свыше 6 млн больных обструктивными заболеваниями дыхательных путей, более 100 тыс. больных раком легких, приблизительно такое же количество больных туберкулезом, и одним из клинических проявлений данных заболеваний является одышка. В практике российских врачей наиболее актуальной является проблема поддерживающей терапии больных БА, ХОБЛ и другими хроническими заболеваниями с проявлениями застойной сердечной недостаточности, что обусловлено в первую очередь социально-экономическими причинами, в частности низкой доступностью

эффективных лекарственных средств в амбулаторной практике.

Российские ученые внесли заметный вклад в разработку физиологических, патофизиологических и клинических аспектов проблемы одышки. Особое место здесь занимают труды Н.А.Миславского (рис. 1). С именем этого ученого связано открытие дыхательного центра мозга.

Цикл научных исследований Н.А.Миславский провел в Казани под руководством своего учителя В.М.Бехтерева, который, вернувшись в родной город и университет после длительной зарубежной стажировки в Германии и Франции, организовал исследовательскую нейрофизиологическую лабораторию. Во время стажировки В.М.Бехтерев решил провести нейрофизиологические исследования продолговатого мозга, целью которых должна была стать детекция дыхательного центра. В медицинской литературе того времени доминировало мнение Gierke о том, что специального дыхательного центра не существует, и его



Рис. 1. Н.А.Миславский (1854–1928)



следует рассматривать как разбросанную группу нервных клеток разного происхождения. *Н.А.Миславский* описал гетерогенную группу ядер дыхательных нейронов, которые, как это было блистательно показано (см. докторскую диссертацию *Н.А.Миславского* "О дыхательном центре", 1885), локализованы в дорсомедиальной и вентролатеральной областях продолговатого мозга. Данная статья посвящена памяти этого выдающегося российского ученого, внесшего научный вклад в нейрофизиологическое исследование дыхательного центра.

Нейроморфологические и нейрофизиологические исследования дыхательного центра в последние годы проводит группа профессора *В.Ф.Пятина* (*В.С.Татарников*, 1996, *О.Л.Никитин*, 1997, *М.С.Сергеева*, 1997).

Проблема одышки особенно интенсивно исследовалась в 1960–70-е гг. Большая группа российских ученых изучала различные стороны патогенеза одышки; наибольший вклад в разработку данной проблемы внесли исследователи: *Ю.А.Андрианов*, *В.Г.Бокша*, *И.С.Бреслав*, *Р.С.Винницкая*, *Б.Е.Вотчал*, *В.Д.Глебовский*, *А.Г.Дембо*, *Л.Ц.Иоффе*, *Г.Г.Исаев*, *Н.Н.Канаев*, *М.И.Кулик*, *А.М.Масуев*, *М.Е.Маршак*, *Н.А.Магазаник*, *В.Б.Нефедов*, *В.П.Низовцев*, *Л.М.Попова*, *В.А.Сафонов*, *В.Н.Саперов*, *М.В.Сергиевский*, *Ф.Ф.Тетнев*, *С.И.Франкштейн*, *Л.Л.Шик*, *А.Г.Чучалин*. Анализ цикла этих работ был проведен *В.Н.Абросимовым*; список ученых, представленных выше, цитируется из его обзора (2003).

С позиций клинической физиологии следует выделить работы *Б.Е.Вотчала*, *А.Г.Дембо* и *Л.Л.Шика*. С именем последнего связано широкое внедрение в клиническую практику методов, с помощью которых стали оценивать вентиляционную функцию легких. Необходимость широкого клинического внедрения методов, позволяющих оценивать параметры вентиляционной функции человека, была продиктована современными программами лечения (искусственная вентиляция легких, реанимация больных в критических состояниях), а также требованием клинической медицины качественно улучшить диагностику многообразной группы больных с обструктивными и рестриктивными нарушениями дыхания. Большой вклад в изучение проблемы одышки внес *А.Г.Дембо*, который в цикле своих работ показал дифференцированный подход в оценке застойной сердечной недостаточности и легочной недостаточности. Ученый активно разрабатывал тему легочно-сердечной недостаточности; им была предложена оригинальная классификация, которая применялась достаточно широко в клинической практике и при проведении научных исследований. Признанным лидером в области клинической медицины в 1960–70-е гг. был *Б.Е.Вотчал*, который уделил в своей клинической работе большое внимание проблеме одышки.

Последняя работа *Б.Е.Вотчала* датирована 1973 годом. За последующий 30-летний период произошли большие изменения в области исследования механиз-

мов одышки, особенно в той части, которая касается когнитивной функции человека, осознающего, что для состояния его здоровья одышка является серьезной проблемой. Поэтому назрела необходимость сделать научный обзор по такой актуальной проблеме клинической медицины, какой является одышка.

В данной статье приводятся современные взгляды на механизм развития одышки и клинические подходы в оценке степени ее тяжести.

Современная трактовка одышки основана на результатах междисциплинарной работы группы ученых, которые были объединены в проекте Национального института сердца, легких и крови (США, 1984). Этому проекту предшествовали исследования проблемы боли. Многие методологические подходы, которые были применены при исследовании этой клинической проблемы, были использованы в программе по изучению одышки. Наконец, внедрение позитрон-эмиссионной томографии и ядерно-магнитного резонанса в программы изучения механизмов одышки позволило существенно расширить представления о нейробиологических механизмах одышки.

В 1984 г. Национальный институт сердца, легких и крови (США) объединил работу экспертов по проблеме сенсорных механизмов респираторной системы и одышки.

Впервые в истории изучения одышки был поставлен вопрос о том, что респираторная система может рассматриваться с позиций сенсорной системы, т. е. что ее следует рассматривать как систему организации передачи нервных импульсов и сенсорного их анализа наподобие других сенсорных систем (зрение, обоняние и др.). Таким образом, с изучения одышки была открыта новая страница в исследовании физиологических и патофизиологических основ респираторной системы.

Исследование дыхательной системы сначала было специализировано на рассмотрении респираторной и метаболической функций; в последние 20 лет также стала активно исследоваться иммунологическая функция легких. Так, были изучены иммуно-морфологические особенности организации легочной ткани. Особое место здесь заняло исследование роли бронхоассоциированной легочной ткани в формировании локального иммунитета и иммунологической защиты органов дыхания от предполагаемой колонизации патогенными возбудителями слизистых дыхательных путей или же их инвазии в клетки респираторной системы.

Сенсорной системой (анализатор по *И.П.Павлову*) обозначают часть нервной системы, состоящей из воспринимающих структур — сенсорных рецепторов, которые получают стимулы из внешней или внутренней среды, нервных путей, передающих информацию от рецепторов в мозг, и тех частей мозга, которые перерабатывают и анализируют эту информацию. Передача сенсорных сигналов сопровождается многократным их преобразованием и перекодированием и завершается высшим анализом и синтезом (опознание образа), по-



сле чего формируется ответная реакция организма. Информация, поступающая в мозг, необходима не только для простых и сложных рефлекторных актов, но и для психической деятельности человека (В.М.Покровский, Г.Ф.Коротко, 2003). Многочисленные исследования механизмов сенсорного восприятия одышки у человека как в условиях эксперимента, так и на многочисленной и разнообразной группе больных, позволили подойти с принципиально новых позиций к функции респираторной системы в формировании образцов болезни у человека. В патогенезе одышки афферентные, эфферентные и центральные механизмы играют важную роль.

Дыхание — уникальная особенность всех живых систем. Оно регулируется автономно через респираторный центр, который находится в продолговатом мозге, но может измениться при непосредственном влиянии волевого усилия, что связано уже с деятельностью коры головного мозга. Поскольку индивидуум имеет некоторый контроль над своим дыханием, чувственное восприятие происходит из респираторной системы и паттерна дыхания. Нарушение в системе регуляции дыхания, вентиляционной функции легких газообменной функции может лежать в основе появления дыхательного дискомфорта, обычно обозначаемого клиницистами как синдром одышки.

Респираторная система функционирует для того, чтобы обеспечить физиологический уровень метаболизма. Дыхательные мотонейроны происходят из кластера нейронов, расположенных в *medulla*. Эфферентные нейроны разряжаются и посылают сигнал к дыхательным мышцам, которые локализованы в грудной клетке, в легких. Таким образом устанавливается необходимый объем вентиляции. Дыхание регулируется кислородом и углекислотой, а также концентрацией ионов водорода в крови и тканях. Периферические и центральные хеморецепторы, так же как и механорецепторы, локализованные в дыхательных путях, легких, грудной клетке, вовлекаются в автономную регуляцию дыхательного ритма и формирование паттерна дыхания. Изменения в напряжении кислорода и углекислоты воспринимаются центральными хеморецепторами в *medulla* и периферическими хеморецепторами, расположенными в сонных артериях и аорте. Трансмиссия этих сигналов возвращается опять в дыхательный центр, обеспечивая, таким образом, гомеостаз кислотно-щелочного равновесия.

*Hill and Flack* продемонстрировали более 100 лет тому назад значительное снижение чувства нехватки воздуха при вдыхании углекислоты, хотя газы крови при этом не изменялись. Авторы описали эффект действия различной дозы  $\text{CO}_2$  во вдыхаемом воздухе, при этом  $\text{CO}_2$  было постоянным в конце выдоха.

Афферентные импульсы происходят из вагальных рецепторов дыхательных путей и легких, оказывают влияние на генерацию дыхательного цикла и формирование паттерна дыхания. Рецепторы растяжения стимулируются увеличением легких в объеме; ирритантные рецепторы, окружающие эпителиальные клетки

бронхиол, активизируются тактильной стимуляцией слизистой бронхов, высоким потоком воздушной струи через дыхательные пути и тонусом гладких мышц бронхов. Наконец, "С"-фибриллы находятся в интерстициальной ткани легких, в альвеолах и легочных капиллярах; с ними связывают регуляцию давления в интерстициальной ткани и в капиллярах. Респираторные мышцы также иннервируются различными сенсорными рецепторами. Веретенообразные волокна, которыми богаты интеркостальные мышцы, имеют афферентную активность — через них в процесс вовлекаются спинальные и супраспинальные рефлексы. Веретенообразные мышцы, соединяющие наружные и внутренние межреберные мышцы, через проприоцептивные рефлексы сигнализируют в респираторные центры об утомлении. Человеком этот процесс может восприниматься в виде чувства возникшей одышки. Диафрагма содержит сухожильные тельца, через которые сигнал растяжения мышц оказывает ингибирующий эффект на активность мозговых респираторных центров. Афферентная информация, поступающая от легких и грудной клетки через механорецепторы, принимается мотонейронами и премотонейронами, что оказывает влияние на вентиляционный статус и на силу сокращения респираторных мышц. Это позволяет адаптировать вентиляционную функцию к конкретным условиям. Хеморецепторы, так же как и механорецепторы легких и грудной клетки, могут проецироваться в высокие центры головного мозга, обеспечивая прямую оценку химического состояния крови и уровня вентиляции. Все эти механизмы очень важны для того, чтобы представить природу возникновения одышки.

Инспираторная активность дыхательного центра начинается с мощного стартового разряда ранних инспираторных нейронов, которые находятся в ростральной части вентральной дыхательной группы нейронов продолговатого мозга. В эту часть проецируются полные, поздние и постинспираторные нейроны. Разряд, возникший в ранних инспираторных нейронах, появляется спонтанно за 100–200 мс до возбуждающей активности диафрагмального нерва. В этот момент инспираторные нейроны освобождаются от ингибирующего влияния со стороны постинспираторных нейронов. Полное растормаживание инспираторных нейронов приходится на период активации преинспираторных нейронов дыхательного центра, которые окончательно блокируют активность экспираторных нейронов. Стартовый разряд инспираторных нейронов активизирует полные инспираторные нейроны, которые способны приводить в возбужденное состояние соседние нейроны. Этот тип нейронов создает нарастающую активность в диафрагмальном и межреберных нервах, вызывая увеличение силы сокращения диафрагмы и межреберных мышц.

Ранние инспираторные нейроны завершают свою активность к середине фазы вдоха. В этот период респираторного цикла поздние инспираторные нейроны способны активировать в конце вдоха сокращение диафрагмы и наружных межреберных мышц. Макси-



мальный по частоте разряд поздних инспираторных нейронов приходится на период, когда активность других уже прекратилась. Прекращение активности всех типов инспираторных нейронов дыхательного центра растормаживает постинспираторные нейроны, которые регулируют степень расслабления диафрагмы в 1-ю половину выдоха.

2-я половина фазы выдоха, или фаза активной экспирации, зависит от механизма ритмогенеза инспираторной и экспираторной активности. Активность дыхательных мышц во все 3 фазы респираторного цикла меняется следующим образом. В фазу инспирации мышечные волокна диафрагмы и наружных межреберных мышц постепенно наращивают силу сокращения. В этот период активизируются мышцы гортани, которые расширяют голосовую щель, тем самым снижается сопротивление воздушному потоку воздуха, поступающего в дыхательные пути. В постинспираторную фазу дыхания объем выдыхаемого воздуха из легких контролируется медленным расслаблением диафрагмы и одновременным сокращением мышц гортани. Сужение голосовой щели на выдохе увеличивает сопротивление воздушному потоку. 2-я фаза выдоха — фаза активной экспирации; в респираторный цикл включаются внутренние межреберные мышцы и мышцы брюшного пресса. Фазы дыхательного цикла схематично представлены на рис. 2.

Рефлекторная регуляция дыхания осуществляется благодаря обширным связям нейронов дыхательного центра с многообразными механорецепторами дыхательных путей, альвеол и рецепторов сосудистой системы.

На рис. 3 схематично обозначено расположение дорсальной и вентральной групп дыхательных нейронов.

В дыхательных путях человека находятся следующие типы механорецепторов: ирритативные рецепторы слизистых дыхательных путей, рецепторы растяжения гладких мышц и J-рецепторы, локализованные в альвеолярных перегородках.

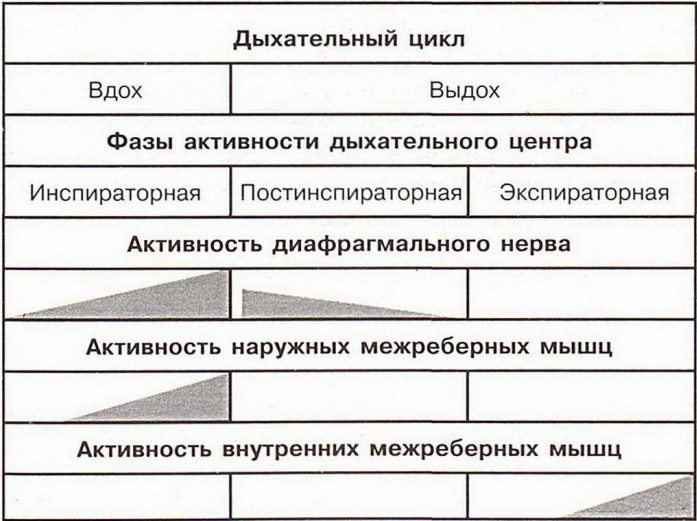


Рис. 2. Фазы дыхательного цикла

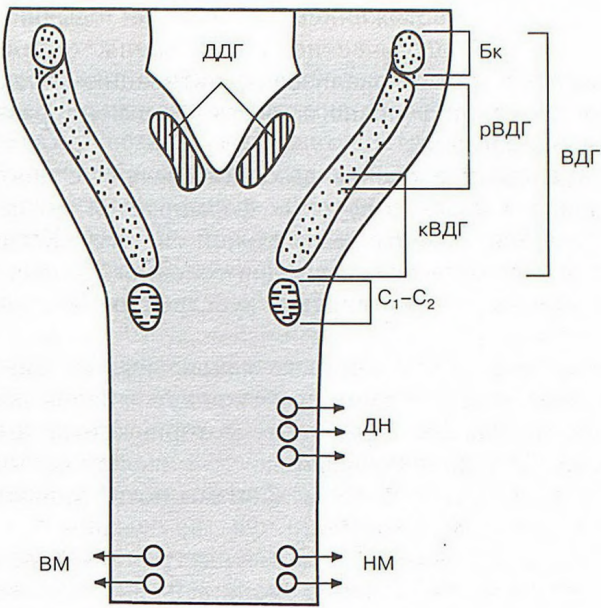


Рис. 3. Расположение дорсальной и вентральной групп дыхательных нейронов  
 ДДГ и ВДГ — соответственно дорсальная и вентральная группа; Бк — комплекс Бетцингера, рВДГ и кВДГ — ростральная и каудальная часть ВДГ; С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub> — сегменты спинного мозга; ДН, ВМ и НМ — соответственно диафрагмальный нерв, нервы наружных и внутренних межреберных мышц.

Раздражение ирритативных рецепторов слизистых дыхательных путей вызывает рефлекторный бронхоспазм, закрытие голосовой щели, брадикардию. Механическое раздражение рецепторов слизистой оболочки задней части полости носа вызывает сильнейшее сокращение диафрагмы, наружных межреберных мышц, а следовательно, вдох, который открывает дыхательные пути через носовые ходы (аспирационный рефлекс). Многочисленные нервные окончания расположены между эпителиальными клетками слизистой трахеи и крупных бронхов. В этом отделе дыхательных путей сконцентрированы кашлевые рецепторы. Миелинизированные рецепторы находятся в эпителии дистального отдела дыхательных путей; их активность приводит к развитию бронхоспазма, повышенной продукции слизи, гиперпноэ.

Рефлексы с J-рецепторов, которые расположены в альвеолярных перегородках, активизируются при повышении давления в интерстициальной ткани, что происходит при развитии как острой, так и хронической сердечной недостаточности.

Изменения напряжения PO<sub>2</sub> и PCO<sub>2</sub>, а также концентрация ионов водорода оказывают прямое влияние на дыхательный центр и корковые структуры головного мозга.

Существует несколько афферентных путей, через которые осуществляется передача сигналов повышенного чувственного восприятия дыхания:

1. Механорецепторы верхнего отдела дыхательных путей, температурные рецепторы.
2. Центральные и периферические хеморецепторы.
3. Легочные рецепторы (по крайней мере 4-го типа).
4. Механорецепторы грудной клетки.



Большим достижением в изучении одышки явились нейробиологические исследования, с помощью которых удалось локализовать активацию определенных участков головного мозга в момент развития чувства одышки.

Чувственная оценка дыхания связана с центрами головного мозга, в которых формируется сигнал, относящийся к работе дыхательной системы. Когнитивная и поведенческая функция головного мозга, в конечном счете, формируют чувственное восприятие одышки.

Одышка — это комплекс нейральных механизмов, которые обеспечивают пробуждение, анализ восприятия, мотивацию, подготовку моторного ответа и, наконец, осознание больным своего тяжелого состояния. Некоторые нейральные механизмы носят уникальный характер в возникновении чувства одышки.

Сегодня существует 3 метода для исследования центральных механизмов возникновения одышки, которые позволяют составить карту активации мозга в момент ее развития; компьютерная томография высоких разрешений; позитрон-эмиссионная томография с  $H_2O$  (ПЭТ), которая позволяет оценить локальный кровоток посредством депозиции трассерного маркера. Наконец, ядерно-магнитный резонанс измеряет баланс между локальным кровотоком и локальным потреблением кислорода. Процесс оценивается посредством эффекта магнитного резонанса деоксигемоглобина. В практической медицине данный метод превалирует для оценки потока крови. Первые исследования позитрон-эмиссионной томографии были проведены *Banzett et al.* В этих исследованиях было показано, что чувство нехватки воздуха сопровождается снижением кровотока и повышением напряжения  $CO_2$  в области гиппокампа; происходит активация правой передней части *insular* и паралимбической области. Последующие исследования с применением ядерно-магнитного резонанса обнаружили активацию в премоторном кортексе и височной доле (*Peiffer et al.*). Активация этой части головного мозга наблюдалась также при развитии боли и жажды. У волонтеров, которым в условиях эксперимента воспроизводилось чувство нехватки воздуха, также установлена активация в передней части *insula*.

Проведенными исследованиями была установлена близкая функциональная связь между болью и одышкой. Активацию передней части *insula* и лимбической структуры мозга всегда находили при проведении ПЭТ. В настоящее время принято считать, что эта часть мозга ответственна за анализ отрицательных эмоциональных реакций. Во время нехватки воздуха нейрональная активация также наблюдалась в других участках головного мозга, например в области таламуса и ленточного ядра.

С учетом большой роли изменений в психоэмоциональной сфере больных, страдающих одышкой, интерес представляют данные по исследованию нейробиологических основ депрессии. Принято считать, что основным анатомическим субстратом эмоций и

эмоциональных расстройств являются структуры головного мозга, входящие в состав лимбической системы: гиппокамп с проводящими путями, прозрачная перегородка (*septum pellucidum*), ядра миндалевидного комплекса (*amygdale*), поясная извилина (*gyrus cinguli*).

Современными методами нейроморфологии и прижизненной нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и ПЭТ) у больных депрессиями выявлено расширение боковых желудочков мозга, уменьшение объема гиппокампа (особенно его белого вещества) и префронтальной коры, а также увеличение миндалин. Предполагается, что этот процесс является следствием цитотоксического действия ряда аминокислот (глутамат и некоторые другие) и стероидных гормонов. Гиппокамп уязвим, по сравнению с другими структурами мозга, так как в нем широко представлены глутаматергические связи, обеспечивающие возвратное и взаимное возбуждение пирамидных нейронов, тогда как система ГАМК-ергического возвратного торможения относительно слаба (*Stoll et al.*, *Смулевич А.Б.*). Эти структурно-функциональные изменения в настоящее время обозначены термином "нейропластичность" и обратимы, по крайней мере, частично.

Одышка так же, как и боль — проявления тяжелых заболеваний. В терминальной части заболеваний одышка нарастает, в то время как боль выражается в меньшей степени. Многие больные страдают этими двумя изнурительными симптомами; чаще всего они встречаются при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, терминальных стадиях рака, спонтанном пневмотораксе, амиотрофическом латеральном склерозе. Хотя боль и одышка разнятся по своим чувственным ощущениям, имеется определенная схожесть в нейральных механизмах их возникновения.

Однако исследований по сочетанному проявлению боли и одышки явно недостаточно (*Nishino et al.*). Одышка и боль так же, как жажда, рвота и голод, являются сигналами тревоги, свидетельствующими о расстроенном физиологическом статусе организма. Подобного рода ощущение строго мотивирует адаптивное поведение в ситуации, угрожающей гомеостазу, или в ситуации, требующей от человека большего действия, чем простые рефлексy. Исследования в области изучения природы боли обогатилось новыми данными значительно, чем это пока достигнуто в области исследования одышки.

Существуют общие методологические подходы к исследованию боли и одышки. Однако есть и большая разница в природе возникновения этих симптомов. Подобно боли одышка является комплексным чувством. В последние годы большое внимание было уделено исследованию инструментов для обработки многообразной информации при возникновении боли. Боль может быть оценена многими инструментами. Наиболее распространен вопросник *McGill*. Позже него стали разрабатываться вопросники по оценке степени выраженности одышки (*Elliott et al.*, *Simon*



*et al.*). Однако они не получили широкого клинического применения. Множественное измерение одышки провели Wilson, R.C., Jones, P.W. (1991).

Между болью и одышкой есть существенная разница. Одышка, по сравнению с болью, не носит продолжительного характера. Чувство нехватки воздуха не имеет анатомической локализации, в отличие от боли.

Человека беспокоит характер дыхания, и он обращается к врачу. Обычно врач уточняет интенсивность одышки, пытается выявить факторы, оказывающие влияние на ее возникновение. Однако врачи, как правило, не интересуются ощущениями, которыми сопровождается у больных появление одышки. Возможно, это связано с тем, что больному человеку порой трудно самому разобраться в болезненных ощущениях. Другим становится поведение врача, если пациента беспокоит боль. Он быстро уточняет ее локализацию, оценивает характер боли (острая, тупая, жгучая), ее иррадиацию и т. д. Необходимо отметить, что студенты не получают достаточных знаний о том, как правильно провести сбор анамнеза и жалоб пациента, которого беспокоит одышка. Больному трудно описать первые эпизоды астмы, сердечной недостаточности или эмболии в систему легочной артерии, трудно дать им полную характеристику. Мы можем описывать только те ощущения, которые пережили и опытом осознания которых уже обладаем (Campbell A. Howell). Необходимо исходить из того, что проблему уточнения характера одышки можно разрешить лишь с помощью языка общения между врачом и его пациентом.

При изучении боли были выделены 3 категории описательных образов:

- чувственное восприятие боли;
- локализация и поражение органа или системы при возникшей боли;
- оценка качества болевых ощущений.

Применительно к одышке этот подход в целом себя оправдал. Однако больший акцент делается на то, что одышка снижает физическую активность (вплоть до трудностей с личной гигиеной), имеет выраженную эмоциональную окраску, оказывает выраженное влияние на качество жизни.

Большую роль в исследовании одышки сыграл анализ ощущений, которые описываются больными в период ее возникновения.

Под словом "диспноэ" понимается целый ряд неприятных ощущений, возникающих у человека. Одышка часто описывается как чувство сдавленной грудной клетки, возросшее физическое усилие, которое необходимо приложить, чтобы дышать, укороченное дыхание, ощущение нехватки воздуха. Последние ощущения описываются также как "мало воздуха", "воздух поступает в недостаточном количестве"; дискомфорт в дыхании; состояние, подобное тому, которое возникает при длительной задержке дыхания (Howell J.). Чувство стеснения грудной клетки характерно для больных БА. Ощущение напряженного усилия при дыхании и тяжелой дыхательной работы возникают при

возрастающей вентиляции легких, особенно если оно продолжается длительное время. Чувство нехватки воздуха лежит в основе наиболее частых ощущений одышки в клинической практике. Подобно боли чувство нехватки воздуха вызывает дистресс. Волонтеры, которым в лабораторных условиях воспроизводилось чувство нехватки воздуха, описывают его как надвигающуюся смерть. В экспериментальных условиях ощущению нехватки воздуха они предпочитали боль. В регуляции дыхания превалирует уровень напряжения углекислоты. Когда напряжение  $\text{CO}_2$  возрастает, активность моторного драйвера увеличивается, и, напротив, при снижении напряжения  $\text{CO}_2$  рефлекторно снижается. Это происходит через вовлечение ствола головного мозга и респираторного центра. Повышение активности моторного драйвера приводит к увеличению вентиляции, что направлено на выведение избыточного количества углекислоты и восстановление физиологических параметров напряжения кислорода. Большую роль играют механорецепторы легких и грудной клетки, которые сигнализируют через вагальный и соматический афферентный путь об изменении параметров вентиляции. Хеморецепторы подключаются к процессу несколько позже. Так, восстанавливается физиологическое равновесие в кислороде и углекислоте. Чувство нехватки воздуха возрастает при возрастающем объеме вентиляции.

Чувство стеснения грудной клетки характерно для эпизода бронхоспазма у больных БА. Это ощущение может возникать изолированно или в комбинации с другими проявлениями одышки. Чувство работы/усилия может возникнуть при астме, эмфиземе, нейромышечных заболеваниях, для которых характерна усталость мышц. Ощущение работы и усилия связывают с афферентной передачей сигналов с респираторных мышц и восприятием их центрального мотонейрона.

Подобно боли язык, который используется для описания, уступает по своей выразительности тому, что можно наблюдать в практике ведения больных с одышкой. Существуют объективные трудности в стандартизации языка для описания боли и одышки. В исследовании одышки проведено мало повторных исследований, т. е. существует целый ряд объективных трудностей в исследовании ее механизмов.

Афферентные механизмы, ответственные за возникновение одышки, возможно, даже более сложны, чем это можно наблюдать при развитии боли. Одышка включает в себя несколько четко очерченных чувств: нехватка воздуха, чувство стеснения грудной клетки, напряженной работы и другие. Эти многообразные проявления одышки имеют соматическое, висцеральное происхождение; в процессе участвуют хеморецепторы, легкие, респираторные мышцы, возможно, как следствие разрядки респираторного моторного центра, находящегося в стволе головного мозга и в коре полушарий.

Одним из инструментов, который применяют для описания одышки, основан на описании ее интенсивности, качества и выраженности дискомфорта:



- измерение одышки — интенсивность (в какой степени вас беспокоит одышка?);
- качество (как вами воспринимается одышка?);
- дискомфорт (в какой степени одышка снизила вашу жизненную активность, повлияла на качество вашей жизни?).

В табл. 1 приводится анализ ощущений, описанный американскими пациентами. В будущем планируется проведение исследования подобного рода в России. В данном тексте приводится и английская версия, причиной чего является отсутствие валидации русской версии вопросов.

Первые попытки систематизировать ощущения, которые испытывает человек с одышкой, были получены

Таблица 1

#### Словник (язык) одышки

Мне трудно сделать вдох  
(*My breath does not go in all way*)

Я вынужден прикладывать дополнительное усилие, чтобы дышать  
(*My breathing requires effort*)

Я чувствую, как я задыхаюсь  
(*I feel that I am smothering*)

Я чувствую, что мне не хватает воздуха  
(*I feel a hunger for more air*)

Мое дыхание тяжелое  
(*My breathing is heavy*)

Я не могу сделать глубокого вдоха  
(*I cannot take a deep breath*)

Я чувствую, как мое дыхание останавливается  
(*I feel out my breath*)

Моя грудь стеснена  
(*My chest feels tight*)

Мое дыхание нуждается в более напряженной работе  
(*My breathing requires more work*)

Я чувствую, как мое дыхание останавливается  
(*I feel that my breath stops*)

Я чувствую свое трудное дыхание  
(*I feel I am gasping for breath*)

Моя грудь сдавлена  
(*My chest is constricted*)

Я ощущаю свое частое дыхание  
(*I feel that my breathing is rapid*)

Мое дыхание поверхностное неглубокое  
(*My breathing is shallow*)

Я чувствую, как я нуждаюсь в еще большем дыхании  
(*I feel that I am breathing more*)

Я не могу сделать глубокого вдоха  
(*I cannot get a deep breath*)

Я не могу выдохнуть до конца  
(*My breath does not go out all the way*)

в лабораторных условиях на добровольцах; воспроизводились различного характера нагрузки, которые сопровождались возникновением чувства одышки (*Simon et al.*). Волонтерам были предложены различные нагрузочные тесты на респираторную систему с тем, чтобы вызвать одышку. Так, им предлагалось выполнить тест с задержкой дыхания, дыхание с резистивной и эластической нагрузками, дыхание с повышением давления в конце выдоха; выяснялась толерантность к физической нагрузке, а также имитировалась рестрикция легочной ткани. Исследовалась и клиническая картина одышки при острой гиперкапнии. Таким образом, была собрана информация об ощущениях, которые появлялись при развитии одышки. Анализ позволил сформировать 8 кластеров, провести статистический анализ, установить специфичность и чувствительность каждого из признаков, формирующих клиническое проявление одышки. Это исследование не только позволило дать качественную оценку одному из признаков, формирующих одышку, но также дало возможность судить о физиологических механизмах их формирования. В последующем вопросник был распространен на больных с кардиопульмональными заболеваниями и достаточно активно исследовался у больных с застойной сердечной недостаточностью, БА, ХОБЛ и другими заболеваниями. Совпадение в формулировках своих ощущений во время развития одышки у больных и волонтеров превысило 79 %, что может рассматриваться как высокая валидность вопросника по оценке одышки (табл. 2).

В описании одышки имеет значение образовательный ценз человека, который позволяет ему более полно передать свои ощущения. Расовая принадлежность также оказывает влияние на чувственное восприятие одышки. Так, были проведены сравнительные исследования в афроамериканской и кавказской популяциях. В провокационном тесте с метахолином регистрировались субъективные ощущения у этих 2 категорий обследуемых. Афроамериканские пациенты отмечали чувство раздражения в носоглотке, в то время как в белой популяции было больше тех, кто осознавал развитие легкого бронхоспазма. Исследования распространенности одышки, проведенные в рамках Российского респираторного общества, выявили, что для российской популяции наиболее важным было разделение одышки и удушья, последнее рассматривалось как жизнеугрожающее состояние. Наиболее часто больные отмечали затруднение, которое у них появляется при вдохе; для неосложненных форм БА была типична жалоба на затруднение в дыхании, возникающее при выдохе. У больных с тяжелым течением бронхообструктивной патологии, с присоединением признаков дыхательной недостаточности появлялись жалобы на стеснение и тяжесть в груди. Особенно это было характерно для больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой системы и патологией органов дыхания. Группа больных, склонных к неврозам, жалуется преимущественно на неудовлетворенность своим дыханием.



Таблица 2

**Качественная характеристика кластеров**  
(по Simon et al., 1990)

| Название кластера                        | Фраза, характерная для данного кластера                                   |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Частота<br>( <i>Rapid</i> )              | Меня беспокоит частое дыхание<br>( <i>I feel my breathing is rapid</i> )  |
| Выдох<br>( <i>Exhalation</i> )           | Мне трудно выдохнуть<br>( <i>My breath does not go out all the way</i> )  |
| Неглубокое дыхание<br>( <i>Shallow</i> ) | Мне трудно вдохнуть<br>( <i>My breath does not go in all the way</i> )    |
| Работа (усилия)<br>( <i>Work</i> )       | Мое дыхание требует напряжения<br>( <i>My breathing requires effort</i> ) |
| Удушье<br>( <i>Suffocating</i> )         | Меня беспокоит удушье<br>( <i>I feel that I am smothering</i> )           |
| Нехватка воздуха<br>( <i>Hunger</i> )    | Мне не хватает воздуха<br>( <i>I cannot get enough air</i> )              |
| Сжатие<br>( <i>Tight</i> )               | Моя грудь стеснена<br>( <i>My chest feels tight</i> )                     |
| Тяжесть<br>( <i>Heavy</i> )              | Мое дыхание тяжелое<br>( <i>My breathing is heavy</i> )                   |

В британской популяции обратила на себя внимание частота описания: "одышка сопровождается чувством разбитости, утомления, усталости".

Словесное описание и физиологические процессы — наиболее сложные стороны исследования проблемы одышки. Хеморецепторы стимулируют дыхательный центр, когда развивается острая гипоксия или гиперкапния. Если отсутствуют органические причины повреждения грудной клетки, т. е. нет механической причины адекватной вентиляции легких, то этот стимул приводит к увеличению вентиляции, что сопровождается увеличением числа дыхательных экскурсий и минутной вентиляции. Кластер, характерный для подобной ситуации, включает в себя такие ощущения, как нехватка воздуха, потребность дышать больше, потребность в более энергичном дыхании. Хотя острое развитие гипоксии и гиперкапнии — типичная ситуация для возрастания вентиляции, одышка, ассоциированная с этими изменениями, в то же время не зависит от них. В экспериментальных условиях было показано, что появление одышки по времени опережает изменения в напряжении кислорода в артериальной крови. У детей, у которых наблюдалось развитие центрального апноэ вследствие гиповентиляции, не развивалось чувство одышки при задержке дыхания или моделировании острого гиперкапнического состояния.

Другим состоянием, при котором повышение активности дыхательного драйвера сопровождается одышкой и чувством нехватки воздуха, является тромбоэмболия в систему легочной артерии. Чувство нехватки воздуха может появиться при развитии у

больного человека острого бронхоспазма, при этом наблюдается нормальное напряжение кислорода и никогда не регистрировалось повышения напряжения углекислого газа.

Стимуляция легочных рецепторов вызывает различные эффекты. Так, стимуляция ирритантных, а также сосудистых рецепторов приводит к повышению минутной вентиляции легких, числа дыхательных экскурсий и к другим изменениям механики дыхания. Наиболее характерные изменения происходят при развитии бронхоконстрикции у больных БА; для них характерно появление одышки, в котором превалирует чувство стеснения в грудной клетке. Чувство напряженной работы во время дыхания возникает при большой группе кардиореспираторных заболеваний, которые объединяет повышенная нагрузка на дыхательные мышцы. БА, ХОБЛ, застой в малом круге кровообращения сопровождаются увеличением сопротивления в дыхательных путях. Дыхательный дискомфорт связывают с появлением чувства напряжения при дыхании, которое возрастает при выполнении любого типа работы. При возникновении этого типа одышки включаются центральные механизмы головного мозга, ответственные за формирование сигналов на моторные центры дыхательных мышц. При этой форме одышки часто возникает синдром утомления дыхательных мышц, с появлением которого связывают развитие дыхательной недостаточности. Однако следует подчеркнуть, что прямой зависимости между ощущением напряженного дыхания и работой дыхательной мускулатуры не отмечается. Это свидетельствует о том, что вентиляция зависит от автономного контроля дыхательного центра, в то время как чувство напряженного дыхания в меньшей степени контролируется дыхательным центром и больше находится под влиянием нейральной активности.

У пациентов с обструкцией дыхательных путей, возникающей в фазу выдоха, развивается гиперинфляция и накопление воздуха в периферических отделах дыхательных путей ("воздушная ловушка"). Респираторная активность лимитируется из-за выраженного мертвого пространства. Это возможно компенсировать за счет метаболических затрат, идущих на обеспечение вентиляционной функции легких. Обычные ощущения больных, у которых гиперинфляция играет ведущую роль в возникновении одышки, — беспокойство по поводу того, что они не могут сделать глубокий вдох, или из-за затрудненного дыхания в период вдоха.

У волонтеров максимальная физическая нагрузка лимитируется способностью сердца, как насоса, обеспечить кровью активно работающие мышцы, а также способностью мышц экстрагировать и утилизировать кислород из протекающей крови, для того чтобы обеспечить аэробный метаболизм. В конечном счете, в имбалансе между метаболической потребностью мышц и способностью сердца доставить оксигенированную кровь и лежит переход от аэробного к анаэробному пути метаболизма и накоплению в мышцах недоокис-



ленных продуктов метаболизма. Это состояние способно стимулировать метаболические рецепторы мышц, что может привести к появлению при одышке таких ощущений как тяжелое дыхание, тяжелый вдох или же потребность еще больше дышать. Необходимо помнить, что большинство больных с заболеванием сердца и легких ограничены в возможностях физической нагрузки. Они активно ее избегают, чтобы не появилось чувство дискомфорта при дыхании. Эти ощущения способны беспокоить больного человека в течение значительного времени, что может оказывать влияние на субъективное восприятие одышки.

Пациенты с заболеваниями сердца и легких часто имеют несколько патогенетических механизмов, приводящих к возникновению одышки. У больного человека могут быть самые разные клинические картины одышки.

Результатом проведенных работ явилось развитие такого направления как язык одышки и его адаптация к определенным заболеваниям.

БА как заболевание характеризуется воспалительным процессом дыхательных путей, увеличением реактивности гладких мышц и готовностью их к развитию констрикторных реакций. При более тяжелых стадиях заболевания развивается гиперинфляция и нарушается газообменная функция легких.

Активность дыхательного драйвера повышается во время астматического состояния, даже если газовый состав крови остается без изменения. Качественной характеристикой одышки в период обострения БА является чувство стеснения в груди. В случаях более тяжелого течения болезни, когда нарастают obstructive нарушения вентиляционной функции легких, у больных возникает чувство напряжения при дыхании, которое нарастает при физической работе. Чувство нехватки воздуха и неспособность глубоко вдохнуть свидетельствуют об очень тяжелом течении болезни. Таким образом, язык одышки при БА отражает патофизиологические изменения дыхательной системы и для опытного клинициста может дать ценную информацию о степени тяжести заболевания.

Следует подчеркнуть и другую особенность одышки при БА. При назначении бронходилататоров одышка быстро регрессирует, но в течение короткого времени функция дыхания остается неизменной. Восстановление функциональных параметров внешнего дыхания происходит позже того времени, как уже проявились положительные изменения в клинической картине одышки. Наконец, БА является той болезнью, при которой возникает удушье — крайняя степень тяжести одышки. Удушье может трансформироваться в астматическое состояние, которое, в свою очередь, может осложниться развитием гипоксической комы. Такие осложнения в течение БА относятся к числу urgentных и несут угрозу жизни больного человека.

Обструктивная болезнь легких характеризуется нарастающей гиперинфляцией легких. Этот процесс развивается медленно. Одышка развивается при далеко зашедших стадиях заболевания.

Таблица 3

**Характеристика основных жалоб на одышку при различных заболеваниях**

| Кластер                                    | Жалобы                                             |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>ХОБЛ</b>                                |                                                    |
| Работа / усилие                            | Мое дыхание затруднено (51 %)                      |
| Работа / усилие                            | Я чувствую, как мое дыхание останавливается (49 %) |
| Работа/усилие                              | Я не могу вдохнуть (38 %)                          |
| <b>БА</b>                                  |                                                    |
| Работа / усилие                            | Я не могу вдохнуть (50 %)                          |
| Стеснение в груди                          | Моя грудь стеснена (41 %)                          |
| Работа / усилие                            | Мое дыхание затруднено (29 %)                      |
| <b>Интерстициальные заболевания легких</b> |                                                    |
| Работа / усилие                            | Я чувствую, как мое дыхание останавливается (54 %) |
| Работа / усилие                            | Мое дыхание затруднено (35 %)                      |
| Частота                                    | Меня беспокоит учащенное дыхание (30 %)            |
| Работа / усилие                            | Я не могу вдохнуть (30 %)                          |
| <b>Застойная сердечная недостаточность</b> |                                                    |
| Работа / усилие                            | Мое дыхание затруднено (47 %)                      |
| Работа / усилие                            | Я чувствую, как мое дыхание останавливается (35 %) |
| Стеснение в груди                          | Моя грудь стеснена (29 %)                          |
| Вдох                                       | Мне трудно вдохнуть (29 %)                         |
| Выдох                                      | Мне трудно выдохнуть (29 %)                        |
| <b>Муковисцидоз</b>                        |                                                    |
| Стеснение в груди                          | Моя грудь стеснена (56 %)                          |
| Работа / усилие                            | Мне трудно дышать (44 %)                           |
| Работа / усилие                            | Я чувствую, как мое дыхание останавливается (33 %) |
| Тяжесть в груди                            | Я ощущаю тяжесть в груди (33 %)                    |
| <b>Нейромышечные заболевания</b>           |                                                    |
| Работа / усилие                            | Мне трудно дышать (67 %)                           |
| Работа / усилие                            | Я не могу вдохнуть полной грудью (50 %)            |
| Вдох                                       | Мне трудно вдохнуть (33 %)                         |
| Частота                                    | Меня беспокоит учащенное дыхание (33 %)            |
| <b>Гипервентиляционный синдром</b>         |                                                    |
| Работа / усилие                            | Я чувствую, как мое дыхание останавливается (63 %) |
| Работа / усилие                            | Мне трудно дышать (38 %)                           |
| Частота                                    | Меня беспокоит учащенное дыхание (38 %)            |
| Работа / усилие                            | Мое дыхание затруднено (38 %)                      |



Больных ХОБЛ с появлением одышки больше беспокоит ее увеличение при работе и повышенное усилие, которое необходимо приложить для осуществления эффективного дыхания. По мере того как болезнь прогрессирует, появляется ощущение неспособности глубоко дышать, дыхание расстроено при вдохе, весь цикл дыхательных движений начинает беспокоить больного человека. Эти ощущения свидетельствуют о снижении инспираторного усилия как результата выраженной гиперинфляции.

Одышка может сопровождаться страхом, паникой, тревогой и болевым ощущением. Эти психоэмоциональные изменения приводят к увеличению вентиляции и повышают чувственное восприятие одышки вне зависимости от основных заболеваний, связанных с патологией сердца или легких. Синдром гиперинфляции приводит к развитию одышки у больных ХОБЛ. Для этой категории больных характерно развитие тревожно-депрессивного состояния. Выделяют его самостоятельную форму — гипервентиляционный синдром (ГВС), для которого характерно подчеркнутое чувственное восприятие дыхательного дискомфорта. Клиническая картина дополняется такими проявлениями, как пальпитация, болевое ощущение в грудной клетке, тревога, парестезии. Больному человеку кажется, что его состояние здоровья находится в периоде острейшего кризиса. Однако самое углубленное клиническое обследование не выявляет патологии со стороны сердца или легких. Этих больных беспокоит чувство неудовлетворенного вдоха, неспособность глубоко вдохнуть. Природа этого синдрома остается малоисследованной. Развитие ГВС может быть связано с особенностями психоэмоциональной сферы человека, или же он возникает под воздействием рефлексоторного влияния, связанного с гипокапнией или действием механорецепторов грудной клетки и легких.

Астматические атаки затрагивают ту часть вышних отделов центральной нервной системы, которая определяет настроение и поведение больного челове-

ка — "кластер настроения". При манифестации легочных заболеваний у больного преобладают панические и тревожные реакции.

Вопросник, который был разработан *Simon et. al.*, прошел апробацию и в дальнейшем был модифицирован под влиянием ответов больных и их интерпретации. Последующий этап был связан с исследованием вопроса по описанию одышки при различных заболеваниях. В табл. 3 приводятся сводные данные по характеристике одышки при различных заболеваниях.

Кластерный анализ выявил определенные закономерности. Так, работа / усилие носит универсальный характер, и все пациенты с разнообразными заболеваниями отметили, что интенсивность одышки возрастает с увеличением физической нагрузки; требуется прилагать большее усилие для того, чтобы дышать. Каждая из болезней или групп заболевания характеризуется при описании одышки 2 и более кластерами. Так, БА характеризуется стеснением в груди, в зависимости от выраженности одышки и физической активности, и тем усилием, которое необходимо приложить, чтобы ее преодолеть. Для интерстициальных легочных заболеваний характерны кластеры работа / усилие и жалоба на учащенное дыхание; для больных с нейромышечными заболеваниями более характерны кластеры, которые описывают затрудненность вдоха, усилие одышки при физической нагрузке, учащенное дыхание. Удушье, поверхностное дыхание, нехватка воздуха, по данному анализу, не ассоциированы с какой-то определенной группой заболеваний. Затрудненный выдох встретился только у больных с ХОБЛ и БА, в то время как затруднение вдоха встретилось практически во всех группах обследуемых больных. Однако следует подчеркнуть, что представленные данные получены от больных, которые находились в стабильном состоянии. Многие заболевания органов дыхания отличаются большой вариабельностью в течение самой болезни, поэтому изменчива картина одышки; одышка может приобре-

Таблица 4

**Классификация одышки по степени выраженности (тяжести)**  
(*Medical Research Council Grading System*, часто используется аббревиатура *MRC*)

| Степень тяжести | Симптомы                                                                                                                                                                       |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0               | Одышка не беспокоит, за исключением напряженного физического усилия                                                                                                            |
| 1               | Одышка появляется при подъеме на небольшое возвышение или же когда приходится торопиться                                                                                       |
| 2               | Больной человек идет медленнее, чем люди его возраста, из-за того, что его беспокоит одышка, или же он вынужден остановиться, чтобы перевести дыхание из-за нарастающей одышки |
| 3               | Больной человек останавливается каждые 100 м из-за возникающей одышки или же через несколько мин после того, как он пошел                                                      |
| 4               | Больной человек остается дома из-за выраженной одышки, интенсивность ее резко возрастает даже тогда, когда он одевается или раздевается                                        |



Таблица 5

Визуальная аналоговая шкала  
(модифицированная по Borg)

|    |                                                 |
|----|-------------------------------------------------|
|    | Одышка выражена очень сильно                    |
| 10 | нестерпимо тяжело дышать                        |
| 9  | одышка выражена очень сильно                    |
| 8  |                                                 |
| 7  | одышка выражена сильно                          |
| 6  |                                                 |
| 5  | одышка выражена сильно,<br>но терпеть можно     |
| 4  |                                                 |
| 3  | одышка выражена; она средней<br>степени тяжести |
| 2  | одышка беспокоит незначительно                  |
| 1  | одышка едва беспокоит                           |
| ↓  | Одышка не беспокоит                             |

тать другую окраску в период обострения заболевания. Так, при БА ощущение удушья может носить доминирующий характер, определяя основную жалобу при одышке.

В международных клинических рекомендациях по ведению больных с одышкой врачам рекомендуется использовать критерии по оценке степени выраженности (тяжести) одышки. В табл. 4 приводится классификация, получившая наибольшее распространение в клинической практике и при проведении научных исследований.

Наконец, больному можно предложить аналоговую шкалу с тем, чтобы он сам определил степень выраженности одышки (табл. 5).

Бесспорно, достигнут значительный прогресс в изучении патофизиологических, нейроморфологических изменений у человека при возникновении того чувства, которое он обозначает как одышка. В конечном счете, под одышкой понимается дискомфорт, связанный с дыхательным актом. Для клиницистов большую пользу принесли исследования по анализу сенсорных механизмов одышки и особенно той части, которая касалась языка коммуникации врача и пациента. Однако следует признать, что накоплен большой фактический материал по изучению самых разнообразных механизмов одышки.

Трудно представить, чтобы в одном обзоре было возможно осветить все стороны этой масштабной клинической проблемы. Автор остановился на ее патофизиологических и клинических аспектах. Данный обзор

можно рассматривать в качестве побуждающего стимула для российских ученых-клиницистов к тому, чтобы не только русифицировать имеющуюся научную литературу на английском языке, но и провести собственные исследования по проблеме одышки. В лучших традициях отечественной медицины приоритетом всегда являлась клиническая практика. Вышеизложенная информация об инструментах оценки интенсивности, качества и дискомфорта одышки позволяет врачу, особенно начинающему, глубже понять больного и более эффективно помочь ему в тот период жизни, когда его преследует одно из самых неприятных ощущений, обозначенное словом "одышка".

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов В.Н. Одышка и ассоциированные синдромы. Рязань; 2003.
2. Вотчал Б.Е. Патофизиология дыхания и дыхательная недостаточность. М.: Медицина; 1973.
3. Покровский В.М., Коротко Г.Ф. Физиология человека. М.: Медицина; 2003.
4. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА; 2003. 29–37.
5. Татарников В.С. Роль ростральных вентролатеральных отделов продолговатого мозга в регуляции активности дыхательного центра: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 1996.
6. Никитин О.Л. Механизм регуляции центральной инспираторной активности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 1997.
7. Сергеева М.С. Роль ростральных вентро-медуллярных отделов в регуляции дыхательного ритмогенеза: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань; 1997.
8. Simon P.M., Schwartzstein R.M., Weiss J.W. et al. Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 140: 1021–1027.
9. Howell J. Respiratory sensation in pulmonary disease. In: Breathing: Hering-Breuer centenary symposium. London: J&A. Churchill; 1970. 287–295.
10. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain 1975; 1: 277–299.
11. Elliott M.W., Adams L., Cockcroft A. et al. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 144: 826–832.
12. Simon P.M., Schwartzstein R.M., Weiss J.W. et al. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 142: 1009–1014.
13. Wilson R.C., Jones P.W. Differentiation between the intensity of breathlessness and the distress it evokes in normal subjects during exercise. Clin. Sci. 1991; 80: 65–75.
14. Stoll A., Renshaw P., Yurgelun-Todd D., Cohen B. Neuroimaging in bipolar disorder: what have we learned? Biol. Psychiatry 2000; 48: 505–517.
15. Nishino T., Shimoyama N., Ide T., Isono S. Experimental pain augments experimental dyspnea, but not vice versa in human volunteers. Anesthesiology 1999; 91: 1633–1638.
16. Peiffer C.J., Poline B., Thivard L. et al. Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (4): 951–972.
17. Banzett R.B., Mulnier H.E., Murphy K. et al. Breathlessness in humans activates insular cortex. Neuroreport 2000; 11 (10): 2117–2120.

Поступила 28.09.04



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.24-036.12-056.7-092

Д.Г.Янбаева<sup>2</sup>, О.В.Байнак<sup>1</sup>, Г.Ф.Корытина<sup>2</sup>, Ш.З.Загидуллин<sup>1</sup>, Т.В.Викторова<sup>2</sup>

## ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ КАК МАРКЕРЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет;

<sup>2</sup> Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук

POLYMORPHIC VARIANTS OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINE GENES AS MARKERS OF PREDISPOSITION FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

D.G.Yanbaeva, O.V.Bainak, G.F.Korytina, Sh.Z.Zagidullin, T.V.Viktorova

### Summary

The distribution of pro-inflammatory cytokine gene variants (tumour necrosis factor  $\alpha$ -TNF, lymphotoxin — LTA, interleukin-1 $\beta$  — IL-1 $\beta$ ) was studied in 139 patients with chronic obstructive lung disease (COPD) and in healthy individuals ( $n = 210$ ). Analysis of -308G/A locus of TNF gene did not reveal significant difference between patients and controls ( $p > 0.05$ ). It was observed that LTA genotypes were associated with COPD severity. Marked prevalence of AG heterozygous genotype was noted in patients with II and III COPD stages (59.7 % and 55.0 % accordingly), but IV stage COPD patients had increased frequency of GG homozygous mutant genotype up to 11.5 %. The GG genotype of the LTA gene in smokers strongly associated with more severe COPD (OR = 5.21, 95%CI: 1.48–18.52). Among patients with -511C/T locus of IL-1 $\beta$  gene, 90.4 % had III and IV COPD stages. Thus, the T/T mutant homozygous patients had a 4.4-fold increased risk for very severe COPD development. TNF/LTA genotype combinations were determined for various COPD stages.

### Резюме

Изучено распределение вариантов генов, кодирующих провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли- $\alpha$  — TNF- $\alpha$ , лимфотоксин- $\alpha$  — LTA, интерлейкин-1 $\beta$  — IL-1 $\beta$ , у 139 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) различной степени тяжести и у здоровых индивидов ( $n = 210$ ). При анализе полиморфизма -308G/A гена TNF различий между исследуемыми группами не обнаружено. По локусу +252A/G гена LTA выявлены генотипы, ассоциированные с тяжестью течения ХОБЛ: у больных со II и III стадиями ХОБЛ отмечено преобладание гетерозиготного генотипа AG (59,7 % и 55,0 % соответственно), тогда как у больных с IV стадией ХОБЛ увеличена частота генотипа GG до 11,5 %. Генотип GG в гене LTA в сочетании с таким фактором риска как курение значительно отягощает прогноз тяжести течения заболевания (OR = 5,21, 95%CI 1,48–18,52). Среди всех больных с генотипом TT гена IL-1 $\beta$  (полиморфизм -511C/T) 90,4 % приходилось на пациентов III и IV стадий ХОБЛ. Соответственно, при наличии генотипа TT риск развития крайне тяжелой формы ХОБЛ (стадия IV) оказался повышен в 4,4 раза (OR = 4,4, 95%CI 0,92–29,13). По генам TNF и LTA определены комбинации генотипов, маркирующие тяжесть клинического течения ХОБЛ.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека. По оценкам ВОЗ, ХОБЛ является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности во всем мире, приводящей к значительному экономическому и социальному ущербу. В структуре заболеваемости ХОБЛ входит в число лидирую-

щих причин по числу дней нетрудоспособности, инвалидности и смертности [1].

ХОБЛ — хроническое заболевание респираторной системы, характеризующееся необратимой или частично обратимой обструкцией бронхиального дерева. Прогрессирующее нарушение вентиляции и газообмена легких по обструктивному типу при ХОБЛ про-



является неуклонно нарастающей дыхательной недостаточностью [2].

Известно, что ХОБЛ представляет собой мультифакториальное заболевание, в развитии которого, наряду с внешнесредовыми факторами (курение, загрязнение окружающей среды, профессиональная вредность, социально-экономический статус человека, возраст), важную роль играет и генетическая предрасположенность. Доказательством этого является избирательность развития ХОБЛ в группах риска, например, длительно курящих. На это указывает и то, что не все длительно курящие заболевают ХОБЛ [3]. В настоящее время единственным хорошо изученным генетическим фактором риска развития ХОБЛ является дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, в основе которого лежит врожденный дефект в гене протеазного ингибитора PI [3]. Другие гены, имеющие отношение к патогенезу ХОБЛ, еще недостаточно исследованы. В связи с этим, выявление генетических маркеров ХОБЛ, анализ их ассоциации с тяжестью течения и прогнозом заболевания является актуальной задачей пульмонологии и клинической генетики. Исходя из современных представлений о патофизиологических механизмах ХОБЛ, можно выделить группы генов, нарушения структуры и функционирования которых могут вносить вклад в развитие ХОБЛ. К генам-кандидатам правомерно отнести гены, кодирующие ферменты системы протеолиза-антипротеолиза, биотрансформации ксенобиотиков, белки местной защиты, а также гены медиаторов воспаления — цитокинов [3, 4].

Сочетанное влияние факторов риска окружающей среды и генетической предрасположенности ведет к развитию хронического воспалительного процесса, который распространяется на все отделы дыхательных путей. Хроническое воспаление может сопровождаться деструкцией легочной ткани, что, в конечном итоге, приводит к эмфиземе, пневмосклерозу и прогрессирующему снижению функции внешнего дыхания. Развитие воспалительного процесса во многом определяется иммунологическим статусом. Доказано, что к основным патогенетическим факторам относятся нарушение функции системы местной бронхопульмональной защиты и системы иммунитета. Согласно исследованиям, для ХОБЛ, как при обострении, так и в период ремиссии воспалительного процесса, характерно увеличение числа нейтрофилов, альвеолярных макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов, которые выделяют большое количество воспалительных медиаторов, в т. ч. провоспалительных цитокинов [4, 5]. Цитокины регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия. Гиперпродукция цитокинов ведет к развитию системной воспалительной реакции и может служить причиной развития ряда патологических состояний. Известно, что интенсивность синтеза цитокинов может быть генетически обусловлена. На сегодняшний день описан полиморфизм генов многих цитокинов, отмечено

влияние различных вариантов генов на свойства и функционирование белковых продуктов их экспрессии [6–8]. Показано, что варианты генов цитокинов ассоциированы с восприимчивостью к аутоиммунным, аллергическим и инфекционным заболеваниям, особенностями и тяжестью их течения, а также с повышенным или, напротив, пониженным содержанием продуцируемых цитокинов [9, 10].

У больных ХОБЛ в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже и в сыворотке обнаружены высокие концентрации фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и IL-1 $\beta$ , что, вероятно, отражает участие этих цитокинов как в местном, так и в системном воспалении при ХОБЛ [4, 5, 11]. TNF является мощным паракринным и аутокринным медиатором воспаления и иммунного ответа. Для многих типов клеток этот цитокин выступает как регулятор роста и дифференцировки. Однако при избыточной секреции TNF- $\alpha$  действует как фактор активации макрофагов и нейтрофилов, индуцируя синтез каскада интерлейкинов (IL), в котором наиболее важными являются IL-1, IL-6, IL-8, IL-10. Лимфотоксин- $\alpha$  (LTA) также является провоспалительным цитокином, но синтезируется преимущественно лимфоцитами. Его биологические свойства сходны с TNF. Оба цитокина связываются с одними и теми же рецепторами на поверхностях клеток (TNF-R55 и TNF-R75) [12, 13]. Семейство IL-1 состоит из двух цитокинов — IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  — и их рецепторного антагониста RAIL. У человека IL-1 $\beta$  является основной секретируемой формой IL-1. Две формы IL-1 ( $\alpha$  и  $\beta$ ) являются продуктами различных генов, но структурно и функционально взаимосвязаны и имеют общие рецепторы. Оба цитокина синтезируются, главным образом, моноцитами и макрофагами, однако главной секретируемой формой IL-1 является IL-1 $\beta$ , в то время как IL-1 $\alpha$  больше находится в связанной мембранной форме [9]. Биологическое действие IL-1 связано с активацией ядерных факторов транскрипции NF- $\kappa$ B и AP-1, которые, в свою очередь, стимулируют синтез целого ряда молекул, участвующих в регуляции воспалительной реакции (например, главного хемокина, вовлеченного в патогенез ХОБЛ, — IL-8) [11].

Гены TNF и LTA, кодирующие соответствующие цитокины TNF- $\alpha$  и LTA, сцеплены и располагаются на коротком плече хромосомы 6 (6p21.1-6p21.3) в пределах кластеров главного комплекса гистосовместимости. В гене TNF описан диаллельный полиморфизм -308G/A, причем вдвое повышенный уровень экспрессии и секреции цитокина связывают с наличием в генотипе аллеля A [8]. При изучении полиморфизма +252A/G в первом интроне гена LTA в исследовании Messer *et al.* (1991) была выявлена ассоциация аллеля G с повышенным уровнем экспрессии LTA в периферических моноцитах крови в результате повышения уровня транскрипции гена [7]. Ген IL-1 $\beta$  расположен на длинном плече хромосомы 2, в его промоторной области описан полиморфизм в положении 511 (-511C/T), приводящий к чрез-



мерной экспрессии гена IL-1 $\beta$ , а следовательно, и к повышению уровня цитокина в сыворотке и мокроте [6, 14].

Целью исследования явилось изучение роли полиморфных вариантов генов, кодирующих TNF- $\alpha$ , LTA, IL-1, в формировании предрасположенности к ХОБЛ и особенностям клинического течения заболевания.

## Материалы и методы

Нами обследованы 139 больных ХОБЛ, находящихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГКБ № 21 г. Уфы. Обследование больных включало общеклинические, рентгенологические, иммунологические методы, а также оценку функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ и др.) с помощью спирометрии. Все больные были разделены на группы по тяжести течения заболевания согласно критериям GOLD [1]. При этом подавляющее количество больных — 61 человек (43,8 %) имели IV стадию ХОБЛ (крайне тяжелую форму), 40 человек (28,7 %) — III стадию (тяжелая форма), 38 человек (27,3 %) — II стадию (средняя степень тяжести). При разделении больных по полу преобладали мужчины — 84,9 % (118 человек), на долю женщин приходилось 15,1 % (21 человек). Средний возраст больных составил 62,52  $\pm$  12,23 года.

В контрольную группу вошли 216 не являющихся родственниками человек, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных и не имеющих в анамне-

зе заболеваний бронхолегочной системы, а также других хронических заболеваний.

ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови, используя стандартный метод фенол-хлороформной экстракции [15]. Анализ полиморфных локусов -308 G/A гена TNF, +252A/G гена LTA и -511C/T гена IL-1 $\beta$  проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в стандартных условиях с последующим рестрикционным анализом. Для амплификации полиморфных участков ДНК использовали праймеры и условия, описанные ранее [13, 16]. Гидролиз амплифицированных фрагментов ДНК проводили рестриктазами фирмы "Сибэнзим" в стандартных условиях с использованием рестриктаз: Bsp19I для локусов генов TNF и LTA, Aта87I — для локуса -511C/T гена IL-1 $\beta$ . Результаты амплификации и рестрикции оценивались путем проведения вертикального электрофореза в 8 % полиакриламидном геле. Гели окрашивали раствором бромистого этидия (0,1 мкг/мл) и фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете.

Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистической программы Statistica 5.0. В случае попарного сравнения выборок по частоте одного фенотипа использовали точный критерий Фишера. Достоверность различий в частотах встречаемости изучаемых признаков между группами определяли по критерию  $\chi^2$  с коррекцией Йетса [17]. О силе ассоциации генотипов с заболеванием судили по величине отношения шансов (odds ratio, OR) [18].

Таблица 1

Распределение генотипов по трем полиморфным локусам генов TNF, LTA, IL-1 $\beta$  у больных ХОБЛ с различной степенью тяжести и статусом курения и в контрольной группе (абс., частота)

| Группа больных             | Локусы и генотипы |               |             |       |                |               |               |              |                      |               |               |       |
|----------------------------|-------------------|---------------|-------------|-------|----------------|---------------|---------------|--------------|----------------------|---------------|---------------|-------|
|                            | TNF -308 G/A      |               |             |       | LTA +252A/G    |               |               |              | IL-1 $\beta$ -511C/T |               |               |       |
|                            | GG                | GA            | AA          | $p$   | AA             | AG            | GG            | $p$          | CC                   | CT            | TT            | $p$   |
| ХОБЛ $n = 139$             | (96)<br>0,691     | (43)<br>0,309 | 0           | 0,130 | (62)<br>0,446  | (65)<br>0,468 | (10)<br>0,072 | 0,066        | (44)<br>0,317        | (73)<br>0,525 | (22)<br>0,158 | 0,354 |
| ХОБЛ II $n = 38$           | (23)<br>0,605     | (15)<br>0,395 | 0           | 0,397 | (13)<br>0,342  | (22)<br>0,597 | (2)<br>0,053  | 0,069        | (14)<br>0,368        | (22)<br>0,579 | (2)<br>0,053  | 0,056 |
| ХОБЛ III $n = 40$          | (30)<br>0,75      | (10)<br>0,25  | 0           | 0,32  | (17)<br>0,425  | (22)<br>0,55  | (1)<br>0,025  | 0,370        | (11)<br>0,275        | (20)<br>0,5   | (9)<br>0,225  | 1,000 |
| ХОБЛ IV $n = 61$           | (43)<br>0,705     | (18)<br>0,295 | 0           | 0,393 | (32)<br>0,525  | (21)<br>0,344 | (7)<br>0,115* | <b>0,013</b> | (19)<br>0,311        | (31)<br>0,508 | (11)<br>0,180 | 0,760 |
| ХОБЛ<br>курящие $n = 104$  | (71)<br>0,683     | (33)<br>0,317 | 0           | 0,24  | (48)<br>0,462  | (47)<br>0,452 | (9)<br>0,087* | <b>0,040</b> | (32)<br>0,308        | (59)<br>0,567 | (13)<br>0,125 | 0,156 |
| ХОБЛ<br>некурящие $n = 35$ | (25)<br>0,714     | (10)<br>0,285 | 0           | 0,63  | (16)<br>0,457  | (18)<br>0,514 | (1)<br>0,029  | 0,730        | (12)<br>0,343        | (14)<br>0,4   | (9)<br>0,257  | 0,500 |
| Контроль                   | (133)<br>0,651    | (65)<br>0,319 | (6)<br>0,03 |       | (117)<br>0,542 | (93)<br>0,431 | (6)<br>0,027  |              | (57)<br>0,27         | (108)<br>0,51 | (45)<br>0,22  |       |

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , по сравнению с контрольной группой.



## Результаты

Распределение частот генотипов исследованных полиморфных локусов генов TNF, LTA и IL-1 $\beta$  у больных ХОБЛ в целом, в группах больных с разными стадиями, а также согласно статусу курения представлены в табл. 1.

Как видно, при изучении распределения генотипов полиморфного локуса -308 G $\rightarrow$ A гена TNF не выявлено достоверных различий ни для одной из исследуемых групп больных по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,05$ ).

В первом интроне гена LTA был изучен полиморфизм +252 A $\rightarrow$ G. При анализе этого локуса у больных ХОБЛ обнаружено повышение частоты генотипа GG по сравнению с контрольной группой (7,2 % и 2,7 % соответственно,  $\chi^2 = 2,98$ ,  $p = 0,08$ ). Отмечена ассоциация между наличием мутантного аллеля G в гене LTA и степенью тяжести ХОБЛ. Так, у больных с более легкими, II и III стадиями, отмечается преобладание гетерозиготного генотипа AG (59,7 % и 55,0 % соответственно), тогда как у больных с резко выраженными нарушениями функций внешнего дыхания и признаками сердечной недостаточности (стадия IV) частота генотипа AG снижена до 34,4 % за счет увеличения доли мутантного генотипа GG до 11,5 %. Показатель отношения шансов, указывающий на риск развития крайне тяжелой формы ХОБЛ, составил 2,75 (OR = 2,75, 95%CI 0,9–8,7).

При анализе полиморфизма -511C/T в гене IL-1 $\beta$  существенных различий по распределению генотипов между группой больных ХОБЛ и контрольной группой не выявлено ( $\chi^2 = 1,7$ ,  $p = 0,354$ ). Однако при

анализе генотипов у больных в зависимости от стадии заболевания обнаружено существенное увеличение частоты генотипа TT в группах с III и IV стадий ХОБЛ, на долю которых пришлось 90,4 % от всех больных с генотипом TT. Показатель отношения шансов, определяющий риск развития более тяжелой формы ХОБЛ, у гомозигот TT составил 4,4 (95%CI 0,92–29,13).

По статусу курения все больные ХОБЛ были разделены на группы из курильщиков (активных и бывших) и некурящих. Средний показатель курения составил 24,93 пачко-лет. Из общего числа больных ХОБЛ 61,9 % (86 человек) составили курильщики, 12,9 % (18) — бывшие курильщики и 25,2 % (35) — некурящие. Анализ полиморфизма генов цитокинов с учетом статуса курения показал, что распределение генотипов в гене TNF между курильщиками и некурящими больными ХОБЛ существенно не различалось ( $\chi^2 = 0,12$ ,  $p = 0,83$ ). У курильщиков мутантный генотип GG гена LTA встречался чаще, по сравнению с контрольной группой и с группой некурящих больных ХОБЛ (8,7, 2,7 и 2,9 % соответственно). Примечательно то, что самая высокая частота встречаемости этого генотипа была отмечена среди курильщиков с крайне тяжелым течением ХОБЛ (13 %,  $\chi^2 = 7,68$ ,  $p = 0,0065$ ). Таким образом, генотип GG в гене LTA в сочетании с таким фактором риска как курение значительно отягощает прогноз тяжести течения заболевания (OR = 5,21, 95%CI 1,48–18,52, по сравнению с контролем), в то время как в группе некурящих такой патогенетической роли данного генотипа не отмечено. Анализ гена IL-1 $\beta$  выявил значительную диспропорцию в распределе-

Таблица 2

Анализ ассоциации комбинаций генотипов полиморфных локусов генов TNF и LTA у больных с различными стадиями ХОБЛ (абс., частота)

| Группы                 | Комбинация генотипов |               |              |             |              |              |               |                        |                       |
|------------------------|----------------------|---------------|--------------|-------------|--------------|--------------|---------------|------------------------|-----------------------|
|                        | GG-AA                | GG-AG         | GG-GG        | AA-AA       | AA-AG        | AA-GG        | GA-AA         | GA-AG                  | GA-GG                 |
| ХОБЛ $n = 139$         | (56)<br>0,403        | (37)<br>0,266 | (3)<br>0,022 | 0           | 0            | 0            | (8)<br>0,058  | (28)<br>0,201          | (7)<br><b>0,05*</b>   |
| ХОБЛ II $n = 38$       | (12)<br>0,316        | (10)<br>0,263 | (1)<br>0,026 | 0           | 0            | 0            | (2)<br>0,053  | (12)<br>0,316          | (1) 0,026<br>0,316    |
| ХОБЛ III $n = 40$      | (16)<br>0,4          | (13)<br>0,325 | (1)<br>0,025 | 0           | 0            | 0            | (1)<br>0,025  | (9)<br>0,225           | 0                     |
| ХОБЛ II и III $n = 78$ | (28)<br>0,358        | (23)<br>0,295 | (2)<br>0,026 | 0           | 0            | 0            | (3)<br>0,038  | (21)<br><b>0,269**</b> | (1)<br>0,013          |
| ХОБЛ IV $n = 61$       | (28)<br>0,459        | (14)<br>0,230 | (1)<br>0,016 | 0           | 0            | 0            | (5)<br>0,082  | (7)<br>0,115           | (6)<br><b>0,098**</b> |
| Контроль $n = 201$     | (85)<br>0,423        | (45)<br>0,224 | (3)<br>0,015 | (2)<br>0,01 | (3)<br>0,015 | (1)<br>0,005 | (20)<br>0,100 | (40)<br>0,199          | (2)<br>0,01           |

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , по сравнению с контрольной группой; \*\* —  $p < 0,05$  — стадия IV, по сравнению со стадиями II и III.



нии гомозиготных по мутации генотипов ТТ. Так, среди курящих больных его доля составила только 12,5 %, а среди некурящих — 25,7 %.

Поскольку гены TNF и LTA расположены на одной хромосоме и их продукты функционально относятся к одной системе медиаторов воспаления, целесообразным представлялось проведение анализа ассоциаций сочетаний генотипов с риском развития ХОБЛ (табл. 2). У больных со II и III стадиями ХОБЛ доля индивидов с комбинацией гетерозиготных генотипов (GA-AG) по обоим генам составила в среднем 26,9 %, тогда как в группе больных с IV стадией ХОБЛ — только 11,5 % ( $\chi^2 = 4,16$ ,  $p = 0,04$ ). Таким образом, комбинация генотипов GA/AG является маркерной для более легкого течения ХОБЛ и протективной для развития крайне тяжелой формы заболевания (OR = 0,35, 95%CI 0,12–0,96).

Преобладание гетерозиготного варианта в гене TNF в сочетании с мутацией в гене LTA в гомозиготном состоянии (GA-GG) оказалось характерным для больных с IV стадией ХОБЛ, доля которого составила 10 %, в то время как в группах больных II и III стадиями — только 1,3 % ( $\chi^2 = 3,6$ ,  $p = 0,058$ ). Соответственно, риск развития крайне тяжелой формы ХОБЛ при наличии данного генотипа оказался выше в 8,4 раза (OR = 8,4, 95%CI 0,95–193,59). Поскольку распределение комбинаций TNF-LTA различно у больных с разными стадиями ХОБЛ, для каждой стадии можно выделить комбинацию генотипов, которая является для нее маркерной.

## Обсуждение

С целью выявления генетических маркеров, ассоциированных с вариантами клинического течения ХОБЛ, проведено изучение полиморфных вариантов генов, кодирующих TNF- $\alpha$ , LTA, IL-1 $\beta$ . При изучении полиморфизма -308G/A гена TNF различия между больными и контрольной группой оказались не достоверными. Сравнение полученных результатов с опубликованными данными показало, что распределение генотипов в гене TNF у больных ХОБЛ из Уфы не отличается от наблюдаемого у больных ХОБЛ европейского происхождения [19–21]. Однако у больных ХОБЛ из Японии и Кореи (монголоиды) обнаружены значительные ассоциации аллеля А гена TNF с заболеванием [22, 23], что связано с низкой его частотой в соответствующей контрольной группе (0,8–7,8 %) [13]. Кроме того, на экспрессию TNF- $\alpha$  могут оказывать влияние и другие мутации в гене TNF. Так, *Кисикаусан et al.* (2002), проанализировав 4 полиморфных варианта гена TNF, обнаружили, что полиморфизм +469G/A ассоциирует с ХОБЛ, а -308G/A, -376G/A, -238G/A не вовлечены в развитие болезни [21].

Молекулярно-генетический анализ полиморфизма гена LTA показал, что у больных со II и III стадиями ХОБЛ преобладает гетерозиготный генотип AG, в то время как у больных с IV стадией ХОБЛ увеличена

частота генотипа GG. Полиморфизм +252A/G гена LTA также ранее был исследован *Patuzzo et al.* (2000) на выборке больных с ХОБЛ из Италии [13]. Однако в цитируемой работе связи между заболеваниями и полиморфными вариантами генов TNF и LTA выявлено не было: частота мутантного аллеля G гена LTA у больных и в контрольной группе составляла около 30 %. В работе *Ferrarotti et al.* (2003) также не было найдено различий в частотах генотипов между здоровыми курильщиками и больными ХОБЛ среднетяжелого течения с признаками эмфиземы [12]. Возможно, это было связано с недостаточными объемами выборок. Вместе с тем *Yamaguchi et al.* (2001) исследовали данный полиморфизм у больных саркоидозом из Японии и обнаружили, что аллель G является маркером затяжного течения болезни [10]. Для аллеля G гена LTA показано, что он ассоциирован с более высокой секрецией не только LTA, но также и TNF- $\alpha$ , поскольку гены LTA и TNF сцеплены.

При анализе полиморфизма -511C/T в гене IL-1 $\beta$  обнаружено, что при наличии генотипа ТТ риск развития крайне тяжелой формы ХОБЛ (стадия IV) оказался повышен в 4,4 раза. В отличие от данных, полученных в нашей работе, при изучении полиморфизма C-511T в гене IL-1 $\beta$  у больных ХОБЛ из Японии и США существенных различий ни для одной из групп больных не было выявлено [16, 24]. Для больных ХОБЛ европейского происхождения *Joos et al.* (2001) было показано, что аллель Т является рисковым, но только в сочетании с определенным вариантом минисателлитного полиморфизма гена PAIL [6]. *Karjalainen J. et al* (2002) исследовали этот полиморфизм у некурящих больных астмой и обнаружили ассоциацию того же аллеля Т в сочетании с другим вариантом в гене PAIL с быстрым падением ОФВ<sub>1</sub> [25].

Что касается анализа полиморфизма генов цитокинов в зависимости от статуса курения, возможным объяснением полученных результатов может быть неодинаковое воздействие табачного дыма на клетки, которые продуцируют провоспалительные цитокины IL-1b и LTA, а также различное их участие в патогенезе воспаления при ХОБЛ у курящих и некурящих больных.

Таким образом, в нашем исследовании впервые описаны генотипы генов LTA и IL-1 $\beta$ , а также комбинации генотипов генов TNF и LTA, маркирующие тяжесть клинического течения заболевания. Возможно, что эти генетические маркеры могут служить критерием дифференциации больных для адекватного выбора терапевтических мероприятий, в т. ч. противовоспалительной терапии при обострениях ХОБЛ.

## Выводы

1. Полиморфизм генов TNF, LTA и IL-1 $\beta$  увеличивает риск развития ХОБЛ в зависимости от тяжести течения заболевания и статуса курения.



2. Выявлена ассоциация тяжелой формы ХОБЛ с генотипом GG гена LTA, гомозиготным вариантом TT гена IL-1 $\beta$  и комбинацией генотипов GA-GG (гетерозиготного варианта в гене TNF в сочетании с мутацией в гене LTA в гомозиготном состоянии), что позволяет использовать изученные полиморфизмы в качестве генетических маркеров развития тяжелого течения заболевания.
3. Для более легкого течения ХОБЛ маркером является комбинация генотипов GA/AG генов TNF и LTA, которая является протективной для развития крайне тяжелой формы ХОБЛ.
4. Показано, что такой существенный экзогенный фактор, как статус курения, в сочетании с генотипом GG гена IL-1 $\beta$  может влиять на тяжесть течения заболевания и являться прогностически неблагоприятным маркером.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2003.
2. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ; 1999.
3. Joos L., Pare P., Sanford A. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss. Med. Wkly.* 2002; 132: 27-37.
4. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2001; 34 (suppl.): 50-59.
5. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M. et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 530-534.
6. Hurme M., Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1RA and IL-1 $\beta$  genes. *Eur. J. Immunol.* 1998; 28: 2598-2602.
7. Messer G., Spengler U., Jung M.C. Polymorphic structure of the tumor necrosis factor (TNF) locus: An NcoI polymorphism in the first intron of the human TNF- $\beta$  gene correlates with a variant amino acid in position 26 and a reduced level of TNF- $\beta$  production. *J. Exp. Med.* 1991; 173: 209.
8. Wilson A.G., di Giovine F.S., Blakemore A.I. et al. Single base polymorphism in the human tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. *Hum. Mol. Genet.* 1992; 1: 353.
9. Dinarello C.A., Wolff S.M. The role of interleukin-1 in disease. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 106-113.
10. Yamaguchi E., Itoh A., Hizawa N. et al. The gene polymorphism of tumor necrosis factor- $\beta$ , but not that of tumor necrosis factor- $\alpha$ , is associated with the prognosis of sarcoidosis. *Chest* 2001; 119: 753-761.
11. Brandolini L., Sergi R., Caselli G. et al. Interleukin-1 beta primes interleukin-8-stimulated chemotaxis and elastase release in human neutrophils via its type I receptor. *Eur. Cytokine Network* 1997; 8: 173-178.
12. Ferrarotti I., Zorzetto M., Beccaria M. et al. Tumour necrosis factor family genes in a phenotype of COPD associated with emphysema. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (3): 444-449.
13. Patuzzo C., Gile L.S., Zorzetto M. et al. Tumor necrosis factor gene complex in COPD and disseminated bronchiectasis. *Chest* 2000; 117: 1353-1358.
14. di Giovine F.S., Takhsh E., Blakemore A.I. et al. Single base polymorphism at — 511 in the human interleukin-1 $\beta$  gene (IL-1 $\beta$ ). *Hum. Mol. Genet.* 1992; 1: 450.
15. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. In: Walker J.M., ed. *Methods in molecular biology*. New York; London: Human Press; 1984; vol. 2: 31-34.
16. Joos L., McIntyre L., Ruan J. et al. Association of IL-1 $\beta$  and IL-1 receptor antagonist haplotypes with rate of decline in lung function in smokers. *Thorax* 2001; 56 (11): 863-866.
17. Roff D.F., Bentzen P. The statistical analysis of mitochondrial DNA:  $\chi^2$  and problem of small samples. *Mol. Biol. Evol.* 1989; 6: 539-545.
18. Schlesselman J. Case-control studies. Design, conduct, analysis. New York; Oxford: Oxford University Press; 1982. 58-96.
19. Higham M.A., Pride N.B. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 281-284.
20. Keatings V.M., Cave S.J., Henry M.J. et al. A polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region may predispose to a poor prognosis in COPD. *Chest* 2000; 118: 971-975.
21. Kucukaycan M., Van Krugten M., Pennings H.-J. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  +489G/A gene polymorphism is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2002; 3: 29.
22. Huang S.L., Su C.H., Chang S.C. Tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1436-1439.
23. Sakao S., Tatsumi K., Igari H. et al. Association of tumor necrosis factor alpha gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 420-422.
24. Ishii T., Matsuse T., Teramoto S. et al. Neither IL-1 $\beta$ , IL-1 receptor antagonist, nor TNF- $\alpha$  polymorphisms are associated with susceptibility to COPD. *Respir. Med.* 2000; 94: 847-851.
25. Karjalainen J., Hulkkonen J., Hurme M. IL-1 haplotypes and lung function decline. *Thorax* 2002; 57 (6): 561-562.

Поступила 09.03.04



*И.С.Платонова*

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

НИИ пульмонологии Государственного медицинского университета  
им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

MORPHOLOGICAL CHANGES OF RESPIRATORY MUSCLES  
IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE  
AND DIFFERENT SEVERITY OF RESPIRATORY FAILURE

*I.S. Platonova*

### **Summary**

Morphologic examination of respiratory muscles in 71 cases using light and electronic microscopy and morphometry revealed respiratory muscle pathology in COPD patients with different severity of respiratory failure. Mild respiratory failure was characterized by dystrophic and hypertrophic changes prevailed, moderate respiratory failure showed predominant necrotic changes, severe respiratory failure was accompanied by fibrotic tissue spread in necrotic foci and in stroma. The greatest lesions were observed in the inner intercostal muscles, and the slightest ones were in the diaphragm. The morphometric study revealed shifts of the ratio of the parenchyma and stroma due to enlargement of the stromal component. Correlations were found between the latter parameters and FEV<sub>1</sub> (forced expiratory volume at one second).

### **Резюме**

На основании изучения дыхательных мышц в 71 случае с использованием световой, электронной микроскопии и морфометрии выявлен их патоморфоз при различной степени дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). При слабой степени дыхательной недостаточности преобладают дистрофические и гипертрофические изменения, при средней степени — некротические, при тяжелой — замещение участков некроза фиброзом и разрастание фиброзной ткани в строме. Наибольшие изменения отмечены во внутренней межреберной мышце, а наименьшие — в диафрагме. Морфометрическим методом выявлены изменения соотношения паренхимы и стромы за счет увеличения стромальных компонентов и корреляционные связи между ними и показателем ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за 1-ю с).

### **Материалы и методы**

В последнее время большое внимание врачей обращено на сократительную способность дыхательных мышц (ДМ). Несмотря на очевидность значения изменения дыхательных мышц в развитии дыхательной недостаточности, морфологическое изучение ограничено небольшим количеством экспериментальных исследований [1–4]. Отсутствуют работы, касающиеся клинико-морфологического изучения дыхательных мышц у больных с различной степенью дыхательной недостаточности и оценкой их морфо-функционального состояния [5, 6].

Целью исследования было сравнительное изучение морфо-функционального состояния разных групп дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от степени дыхательной недостаточности.

Материалом исследования были 71 наблюдение, из них: операционных — 21, секционных — 50. Исследованы 3 группы дыхательных мышц: диафрагма, наружная межреберная и внутренняя межреберные мышцы в различных группах наблюдений. В работе выделены 3 группы наблюдения: основная группа (больные ХОБЛ) — 39 пациентов; группа сравнения — 25 человек (больные с острой сердечной недостаточностью — 6, с диссеминированными — 7 и онкологическими поражениями легких — 9; с редкими формами поражения: актиномикоз диафрагмы и внутренних органов — 1, остеомиелит ребер — 1, полная релаксация диафрагмы — 1); контрольная группа — 7 человек (судебно-медицинские вскрытия).

Распределение больных ХОБЛ на группы осуществлялось на основании градации, рекомендованной



Европейским респираторным обществом и принятой в России 1999 г. Исходя из данной классификации, все больные ХОБЛ, в зависимости от тяжести состояния, были разделены на 3 группы: легкой, средней и тяжелой степени. Легкая степень дыхательной недостаточности (ДН) — 8 наблюдений — больные, поступившие в клинику с явлениями спонтанного пневмоторакса, сопровождавшегося острой ДН. У пациентов во время операции на исследование бралась только наружная межреберная мышца. Средняя степень ДН — 14, тяжелая степень ДН — 17 наблюдений.

Проведено гистологическое, поляризационное, электронно-микроскопическое исследования: Помимо обзорной окраски (гематоксилином и эозином), срезы окрашивали пикрофуксином (метод Ван Гизона), альциановым синим, осуществлялась ПАС-реакция. Для электронного микроскопирования биоптаты фиксировались в растворе 2,5%-ного глутарового альдегида, с последующей обработкой 1%-ным раствором четырех окиси осмия. Материал дегидратировали в спиртах, заливали в эпоксидную смолу. Полутонкие срезы окрашивали толуидиновым синим. Ультратонкие срезы — по Рейнольдсу (цитратом свинца) и изучали в электронном микроскопе JEM-100S.

## Результаты

Проведенное морфологическое исследование дыхательных мышц в контрольной группе выявило незначительные изменения структуры мышечных волокон. Во всех группах мышц поперечная исчерченность сохранена, выявлены мелкие очаги контрактур, признаки ре-

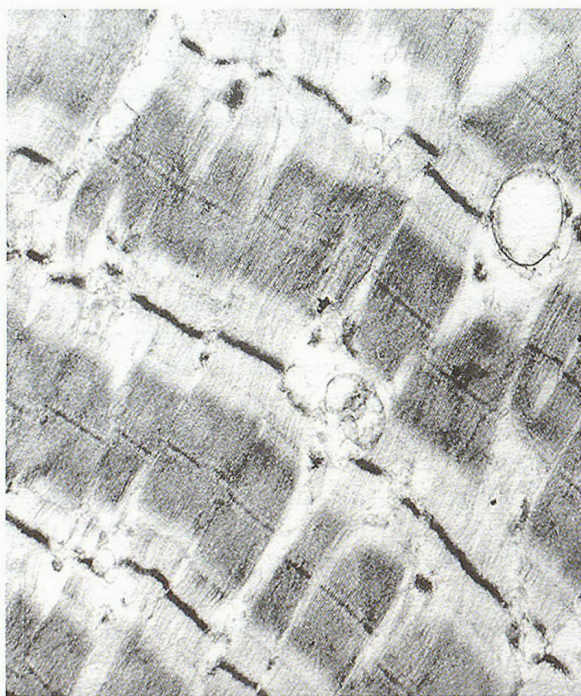


Рис. 1. Группа контроля, в диафрагме четко выражены анизотропные, изотропные диски. Незначительное нарушение ориентации миофибрилл, набухание митохондрий,  $\times 20\,000$

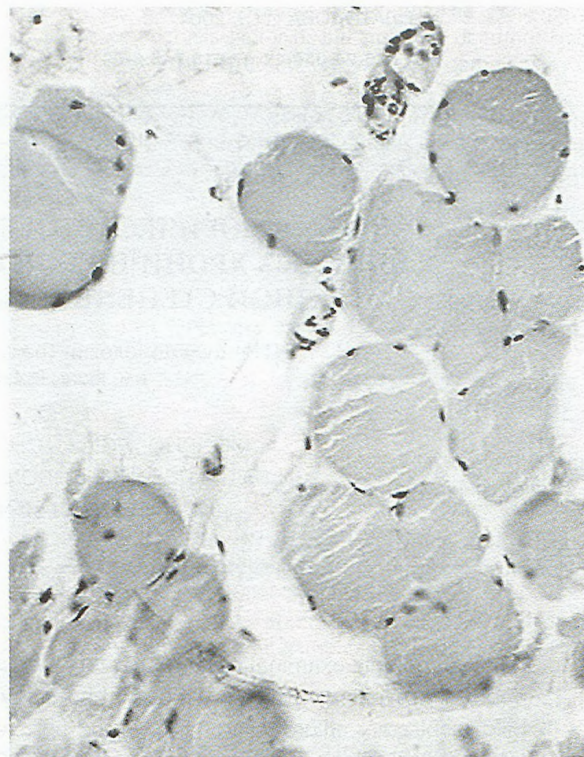


Рис. 2. ОДН, в наружной межреберной мышце — серозный отек в межмышечной ткани, гиперплазия мышц, васкулиты  $\times 20$

генераторной активности с увеличением количества и размера ядер. Межмышечная ткань представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью с незначительным отеком интерстиция и стенок сосудов. Электронно-микроскопическое исследование не выявило ультраструктурной перестройки мышечной ткани. Строение мышц соответствует нормальному строению скелетной поперечнополосатой мускулатуры (рис. 1).

У больных с острой дыхательной недостаточностью при морфологическом исследовании наружной межреберной мышцы на большем протяжении наблюдалось нормальное строение миофибрилл. При световой микроскопии выявлены очаги фрагментации и участки с исчезновением поперечной исчерченности, базофилия с мелкими очагами некроза. Гиперплазия мышц сопровождалась увеличением толщины миофибрилл в 2–3 раза. При поляризационно-микроскопическом исследовании выявлены множественные очаги контрактур на месте нарушения поперечной исчерченности. На ультраструктурном уровне выявлено нарушение ориентации анизотропных и изотропных дисков, сближение Z-линий, исчезновение изотропных дисков. По мнению ряда авторов [7–9], данные изменения имеют обратимый характер и относятся к компенсаторно-приспособительным процессам. Постоянными были набухание и отек мышечной ткани и особенно стромы. В эндомиоциуме обнаружены признаки нарушения микроциркуляции: серозный отек периваскулярной ткани, краевое стояние форменных элементов в сосудах, мелкие периваскулярные инфильтраты с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов (рис. 2).



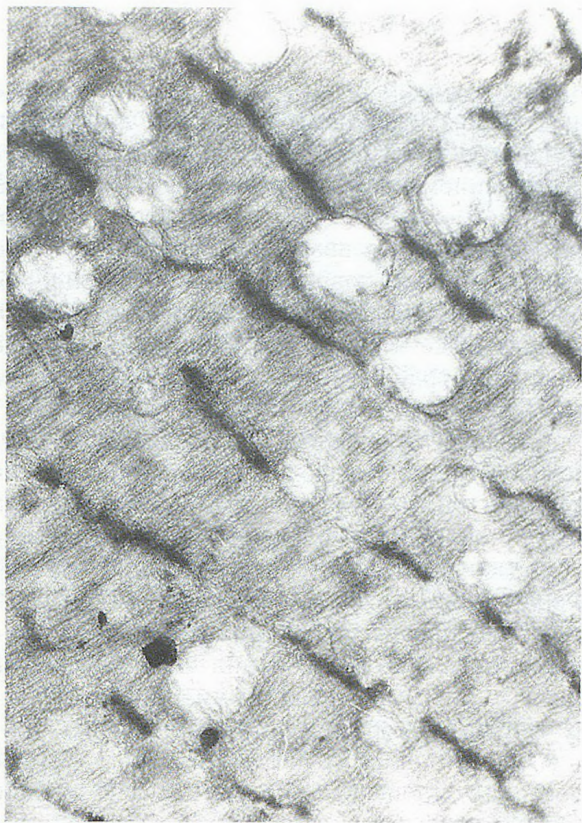


Рис. 3. Наружная межреберная мышца больного с ОССН. Очаги разрушения протофибрилл,  $\times 20\ 000$

При сравнении изменений в дыхательных мышцах у пациентов, страдавших хронической ишемической болезнью сердца и умерших от острой сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН), было выявлено преобладание изменений со стороны сосудов. На фоне незначительного серозного отека вокруг капилляров — спазм артериол, полнокровие венул. В мышечных волокнах: неравномерное утолщение мышечных волокон с очагами базофилии, контрактуры. При электронной микроскопии в миоцитах наблюдалась мелкие участки с полным разрушением протофибрилл (рис. 3).

У больных с онкологическими заболеваниями наиболее выражены дистрофические и атрофические процессы. Толщина миофибрилл у онкологических больных значительно меньше, чем у больных ХОБЛ. При сохранении поперечной исчерченности миоцитов в обеих группах контрактурные и дисрегенераторные изменения более выражены у больных ХОБЛ. Электронно-микроскопическое исследование препаратов выявило у онкологических больных нарушение нормального строения мышечных волокон в виде резкого снижения количества пучков актиновых и миозиновых нитей, свободных рибосом и глыбок гликогена в саркоплазме. Ядра уменьшены в размерах. Митохондрии преимущественно мелкие, узкие с редкими кристами и просветленным матриксом. Более тяжелое повреждение миоцитов у больных со злокачественными поражениями легких связано, по-видимому, с действием интоксикационного фактора [1, 10]. При гис-

тологическом исследовании в эндомизиуме обнаружены мелкие очаги фиброза, как в самих миофибриллах, так и в межмышечной ткани. Стенки сосудов утолщены за счет дисэластоза и умеренного фиброза (рис. 4). Тяжелые дистрофические и атрофические изменения миофибрилл в наружной межреберной мышце у пациента 13 лет с хроническим остеомиелитом ребер и диафрагмы у больного 24 лет с актиномикозом внутренних органов и диафрагмы, выявленные на значительном расстоянии от очагов воспаления, являются подтверждением роли интоксикационного фактора.

Наиболее разнообразные по характеру, выраженности и глубине повреждения отмечались в группе больных со средней степенью дыхательной недостаточности. При этом сравнительное изучение морфологических изменений в диафрагме, наружной и внутренней межреберных мышцах свидетельствует об отчетливых различиях в разных группах мышц. В диафрагме и наружной межреберной мышце преобладают дистрофические и дисрегенераторные изменения, во внутренней межреберной мышце — атрофические изменения, фрагментация и расщепление мышечных волокон. В диафрагме и наружной межреберной мышце повреждение миофибрилл в виде лизиса и некролиза имели мелкоочаговый характер, во внутренней межреберной мышце — более значительное, крупноочаговое распространение, а поляризационно-микроскопическое исследование выявило в ней очаги коагуляционного некроза. При электронной микроскопии в диафрагме и наружной межреберной мышце на большем протяжении выявлены участки с дез-



Рис. 4. В диафрагме онкологического больного — очаги дистрофии, атрофии, в межмышечной ткани — мелкие очаги фиброза,  $\times 20$



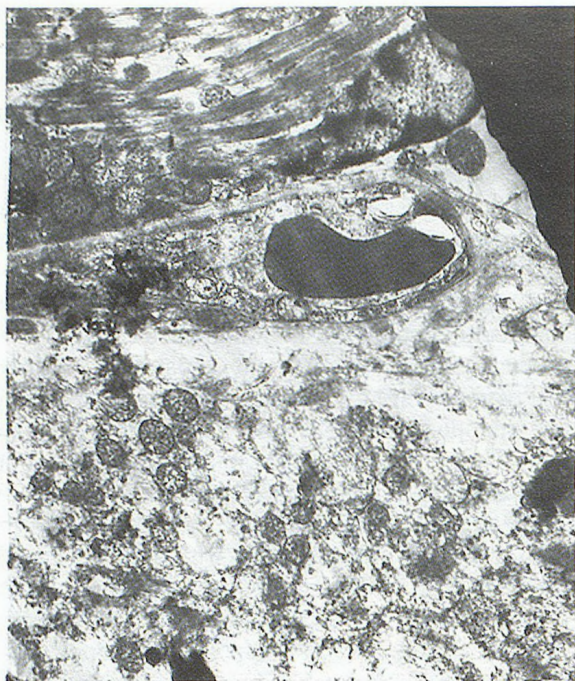


Рис. 5. Внутренняя межреберная мышца у больного ХОБЛ со средней степенью ДН. Очаг некроза,  $\times 20\ 000$

организацией актиновых и миозиновых фибрилл. В миофибриллах внутренней межреберной мышцы преобладают не очаговые контрактуры, а участки с полным распадом отдельных протофибрилл (рис. 5), в центре мышечных волокон на поперечных срезах обнаружены просветления. Такие "мишеневидные просветления", по мнению *J.A.Campbell et al.*, являются показателем повреждения мышечных волокон нейрогенной природы [11]. На нашем материале это положение подтверждается морфологическими проявлениями дистрофии нервных волокон в нервных стволах дыхательных мышц наиболее выраженными у больного с полной релаксацией правого купола диафрагмы. На фоне резко увеличенных в размерах, дисрегенераторно измененных мышечных волокон, обнаружено большое количество с "мишеневидными просветлениями". В нервных окончаниях и межмышечной ткани имеются не только дистрофические изменения, но и лейкоцитарная инфильтрация. При этом следует отметить, что дистрофические изменения самих мышечных волокон слабее выражены, чем у больных ХОБЛ. Увеличение количества капилляров у больных ХОБЛ отмечалось и ранее [12, 13] и рассматривались как компенсаторно-приспособительный процесс.

Атрофические процессы во всех группах мышц превалируют при тяжелой степени дыхательной недостаточности. Во всех исследованных мышцах преобладают процессы фрагментации, расщепления, атрофии миофибрилл, протяженность данных участков значительно больше, чем при средней степени дыхательной недостаточности. Атрофия миофибрилл сочетается с появлением мелких очагов гипертрофированных мы-

шечных волокон. Поляризационно-микроскопическое исследование выявило в мышечных волокнах мелкие очаги с сохранением поперечной исчерченности, но и в этих участках наблюдался распад анизотропных конгломератов на глыбки. Эти изменения коррелируют с замещением мышечной ткани фиброзной и фиброзированием стромы (рис. 6). Ультраструктурный уровень исследования позволяет установить глубокое и распространенное повреждение миофибрилл: большая часть митохондрий превращено в крупные вакуоли, в матриксе многих митохондрий содержатся осмиофильные гранулы, в некоторых участках полностью разрушены клеточные компоненты и на их месте расположены гомогенные массы. Выявляются также очаги замещения мышечных волокон коллагеном с увеличением числа фибробластов и их атрофией. В межмышечной ткани выраженность фиброза нарастает, и определяются выраженные сосудистые изменения в виде ангиоматоза, фиброза, гиперэластоза с облитерацией просветов артерий и вен.

Выявлены тяжелые изменения дыхательных мышц у больных с диссеминированными процессами в легких. Существенные различия морфологических изменений мышц у больных ХОБЛ и больных с диссеминированными процессами в легких не выявлены. Следует отметить, что у больных с диссеминированными процессами тяжелая степень дыхательной недостаточности возникает в более молодом возрасте (разница — 10 лет), что, по-видимому, связано с более тяжелым течением самого заболевания.

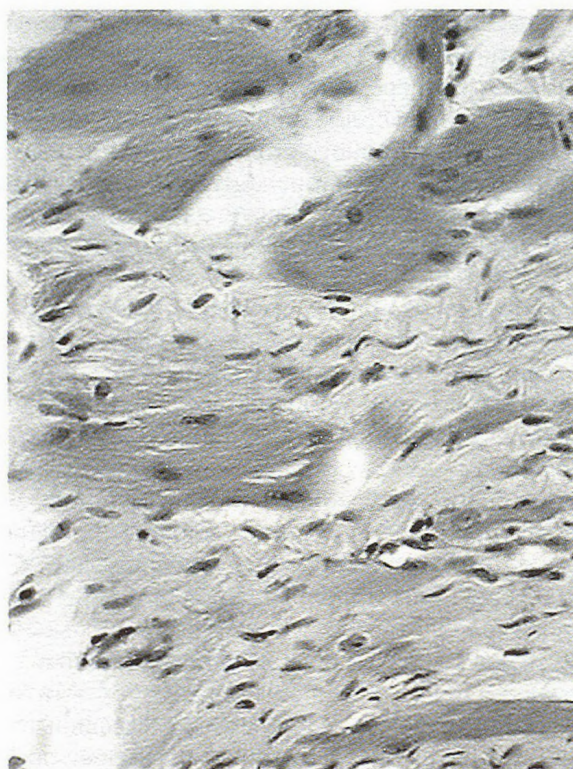


Рис. 6. Внутренняя межреберная мышца у больного ХОБЛ с тяжелой степенью ДН. В очагах фиброза — гипертрофированные мышечные волокна,  $\times 20$



## Заключение

Проведенное комплексное сравнительное клинικο-морфологическое исследование в различных группах дыхательных мышц: основной (ХОБЛ), группе сравнения (ДПЛ, ОССН, онкологические заболевания), при редких формах поражения мышц позволяет считать, что у больных ХОБЛ при дыхательной недостаточности возникает определенный комплекс патологических процессов с характерными морфогенетическими особенностями. На ранних этапах развития дыхательной недостаточности преобладают процессы гипертрофии и дистрофии. При средней степени нарастают дистрофические и атрофические изменения с очаговым замещением соединительной тканью и липоматозом. При тяжелой форме происходят необратимые процессы в виде некроза, замещения мышечной ткани фиброзной и фиброзирования стромы. Ранние изменения структуры миофибрилл выявляются на ультраструктурном уровне. Наибольшие изменения происходят во внутренней межреберной мышце, а наименьшие — в диафрагме, что говорит о ее более значительных компенсаторных возможностях. Особенности морфогенеза зависят от степени дыхательной недостаточности. При легкой степени дыхательной недостаточности изменения в мышцах носят обратимый характер, при ее нарастании дистрофические изменения сменяются некробиотическими с разрастанием фиброзной ткани и последующей инвалидизацией мышц.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Calore E.E., Sesso A., Puga F., et al. Early expression of ubiquitin in myofibers of rats in organophosphate intoxication // J. Ecotoxicol. Environ. — 1999. — Vol. 43, N. 2. — P. 187–194.
2. Fontana M.D., Gea J., 1998 Farkas G.A., Gosselin L.E., Zhan W.Z. et al. Histochemical and mechanical properties of diaphragm muscle in morbidly obese Zucker rats // J. Appl. Physiol. — 1994. — Vol. 77, № 5. — P. 2250–2259.
3. Shrager Y.B., Kim D.K., Hashmi Y.J. et al. Sarcomeres are added in series to emphysematous rat diaphragm after lung volume reduction surgery // J. Chest. — 2002. — Vol. 121, № 1. — P. 210–215.
4. Tomilin N.V., Kuznetsov V.G., Mashanskii V.F. et al. Ultrastructure of neuromuscular synapses of 3 types of muscle fibers of the rat diaphragm in acute chlorophos poisoning // J. Arkh. Anat. Gistol. Embriol. — 1990. — Vol. 99, № 9. — P. 20–25.
5. Beljanski-Conkic R., Kuruc V. Morphologic and Morphometric Characteristics of Inspiratory Muscles in Patients with and without Respiratory Insufficiency (RI) // Eur. Respir. J. — 1996. — Vol. 9, Suppl. 23. — P. 72.
6. Jimenez-Fuentes M.A., Gea J., Aguar M.C., Minguella J Lloreta J. et al. Capillary density and respiratory function in the external intercostals muscle. // J. Arch. Bronconeumol. — 1999. — Vol. 35, № 10. — P. 471–476. 130.
7. Бузуева И.И., Филюшина Е.Е., Шмерлинг М.Д. Изменения ультраструктуры мышечных волокон диафрагмы при физических нагрузках (морфометрический метод) // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. — 1986. — № 6. — С. 45–53.
8. Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Руководство. — М. — 1987.
9. Farkas G.A., Gosselin L.E., Zhan W.Z. et al. Histochemical and mechanical properties of diaphragm muscle in morbidly obese Zucker rats // J. Appl. Physiol. — 1994. — Vol. 77, № 5. — P. 2250–2259.
10. Cruz-Hofling M.A., Rodrigues-Simioni L. In vitro studies of the ultrastructural changes induced by guanidine in the nerves, muscle fibers and neuromuscular junction of the mouse diaphragm // J. Gen. Pharmacol. — 1998. — Vol. 130, № 5. — P. 705–11.
11. Campbell J.A., Richard L., Sahgal V. Alterations in Intercostal Muscle Morphology and Biochemistry in Patients with Obstructive Lung Disease // American Review of Respiratory Disease. — 1980. — Vol. 122.
12. Gea J., Pasto M., Carmona M.A. et al. Metabolic characteristics of the deltoid muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Eur. Respir. — 2001. — Vol. 17. — P. 935 — 945.
13. Marini J.J. Fiber Properties and Orientation // J. Respiratory Medicine for the House Officer. — 1987. — P. 32.

Поступила 26.08.04



*А.А.Лобанов, А.Ю.Воинов*

## МЕТОД ВИБРОДРЕНИРОВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ГУ НИИ медицинских проблем Крайнего Севера РАМН, ЯНАО, Надым

VIBRATION DRAINAGE OF RESPIRATORY TRACT IN PATIENTS  
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE IN THE FAR NORTH

*A.A.Lobanov, A.Yu.Voinov*

### Summary

A simple portable device for vibration drainage of the bronchi was designed. The device combines endo-bronchial vibration and dosed expiratory resistance. The device generates vibration with a definite speed dynamics improving the wave spreading. A clinical testing of the vibration drainage was performed in 64 patients with chronic obstructive lung disease. A positive dynamics of symptoms was revealed both in single and course application. This fact allows to conclude about the positive effect of vibration drainage on sputum clearance, bronchial obstruction and lung gas exchange.

### Резюме

Разработано простое, портативное устройство для вибродренажа бронхов, при работе которого эндобронхиальное вибровоздействие сочетается с дозируемым сопротивлением на выдохе. Устройство способно генерировать колебания с определенной динамикой виброскорости, что улучшает характеристики распространения волны. Проведена клиническая апробация метода вибродренирования с участием 64 больных хронической обструктивной болезнью легких. Была выявлена положительная динамика симптоматики как при однократном, так и при курсовом воздействии, что позволяет говорить о положительном влиянии вибродренирования на эвакуацию мокроты, бронхиальную обструкцию и легочный газообмен.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных и социально значимых заболеваний. На территории Ямало-Ненецкого автономного округа наблюдается высокая распространенность и катастрофический рост заболеваемости в сочетании с быстрым прогрессированием ХОБЛ, что связано как с интенсивным воздействием промышленных и бытовых поллютантов, так и с высокими адаптивными нагрузками, обусловленными спецификой геоклиматических условий Крайнего Севера (низкая температура, выраженная фотопериодичность, витаминная недостаточность) [1]. Сочетание геоклиматических и антропогенных патогенных факторов приводит к нарушениям мукоцилиарного транспорта, дискринии, гиперемии слизистой бронхов, бронхоспазму, нарушениям иммунной реактивности. Наиболее важным звеном патогенеза представляется нарушение дренирования трахеобронхиального дерева. В свою очередь, неадекватное дренирование создает благоприятные условия для персистирования инфекции на слизистой дыхательных путей и приводит к увеличению токсической, оксидантной и антигенной нагрузки [2].

Целью нашего исследования являлась разработка и клиническая апробация эффективного, недорогого,

безопасного, сочетаемого с другими видами терапии, удобного в применении, не требующего длительного обучения и относительно нетрудоемкого метода дренирования трахеобронхиального дерева.

### Материалы и методы

Изучение краткосрочных эффектов устройства "ЛАА-1" (при однократном применении) проводилось в группе больных ХОБЛ численностью 32 человека (16 мужчин и 16 женщин, средний возраст  $45,1 \pm 21$  год). Распределение по степени тяжести (согласно классификации ERS, 1995) [3]: легкая степень — 25 пациентов, средняя — 5, тяжелая — 2. Процедура вибродренирования проводилась 10 мин в комбинированном режиме. Контроль показателей проводился до процедуры, сразу после окончания процедуры и через 20 мин после окончания процедуры. Определялось количество отделяемой мокроты (в 1-й пробе учитывалась мокрота, собранная на протяжении часа перед процедурой), ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, SaO<sub>2</sub>.

Изучение курсовых эффектов устройства "ЛАА-1" проводилось с участием 64 больных ХОБЛ (32 мужчины и 32 женщины, средний возраст  $46,9 \pm 20$  лет).



Пациенты были разделены на 2 группы, рандомизированные по полу, возрасту, стажу работы на Севере, тяжести заболевания, осложнениям, сопутствующей патологии и получаемой базисной терапии.

Группа коррекции была представлена больными ХОБЛ численностью 32 человека (16 мужчин и 16 женщин, средний возраст  $45,1 \pm 21$  год). Распределение по степени тяжести: легкая степень — 25 пациентов, средняя — 5, тяжелая — 2.

Наряду со стандартной медикаментозной терапией, больные проводили процедуры виброренирования с использованием устройства "ЛАА-1".

Группа контроля была представлена больными ХОБЛ численностью 32 человека (16 мужчин и 16 женщин, средний возраст  $43,2 \pm 21$  год). Распределение по степени тяжести: легкая степень — 27 пациентов, средняя — 4, тяжелая — 1. Пациенты в данной группе получали только стандартную медикаментозную терапию. Стандартная терапия включала в себя ипратропиум бромид 20 мкг 1–2 ингаляции 3–4 раза в день, амброксол по 2–4 мл 3–4 раза в день через небулайзер. Виброренирование с помощью устройства "ЛАА-1" проводилось в комбинированном режиме по 10 мин 3 раза в день 7 дней.

#### **Метод виброренирования трахеобронхиального дерева с помощью устройства "ЛАА-1"**

На основании проведенных на доклиническом этапе биофизических экспериментов (где были выявлены оптимальные параметры динамики виброскорости, пути подведения вибрации и величины сопротивления на выдохе) нами было разработано устройство "ЛАА-1" (патент № 33696), эффект которого реализуется через 2 фактора: воздействие механических колебаний и дозированное сопротивление выдоху [4]. Устройство состоит из плоской эластической трубки ( $80 \times 20 \times 1$  мм, марка резины М-575), соединенной с мундштуком (длина — 10,0 см, диаметр — 2,0 см). Функционально устройство представляет собой резистор-прерыватель струи выдыхаемого воздуха и использует для работы энергию выдоха. Конструкцией предусмотрена возможность работы в 3 режимах, что позволяет воздействовать на несколько патологических механизмов.

При работе в режиме 1 пациент производит спокойный вдох через рот или через нос, после чего следует обычный, не форсированный выдох через устройство (плотно обхватив мундштук и не раздувая щек). Эластичная трубка располагается под углом  $40-45^\circ$  к опорной поверхности с образованием перегиба. Перегиб делит трубку на 2 отдела. Проксимальный отдел составляет  $\frac{2}{3}$  длины трубки, дистальный —  $\frac{1}{3}$ . Подбор частоты колебаний и величины сопротивления на выдохе проводится путем изменения величины угла сгиба рабочей части устройства с помощью наклона мундштука относительно опорной поверхности. В режиме 1 колебательный процесс имеет характер нестационарной вибрации со сплошным спектром частот в

диапазоне 1–26 Гц и среднегеометрической частотой 16 Гц. Давление на выдохе — 3–10 см вод. ст. Амплитуда (у мундштука) — 3–5 мм. Интегральная кривая динамики виброскорости имеет сложную форму, состоящую из 2 сегментов (треугольной и синусоидальной формы). Данная форма колебательного цикла обеспечивает оптимальные условия проведения виброволны в тканях грудной клетки. Перегиб эластичной трубки препятствует свободному прохождению потока воздуха. Воздух преодолевает перегиб порциями, в результате чего возникают ритмичные колебания давления. Механические колебания распространяются по системе (аппарат → дыхательные пути пациента), вызывают поперечные волны Реллея–Лява–Стоунли и затухают в тканях грудной клетки.

При работе в режиме 2 пациент производит обычный вдох через нос или через рот помимо мундштука. Форсированный выдох (возможно кашель) производится в мундштук устройства. Эластичная трубка располагается свободно, без перегиба. Колебательный процесс имеет характер нестационарной вибрации со сплошным спектром частот в диапазоне 100–150 Гц и среднегеометрической частотой 110 Гц. Амплитуда — 1–3 мм. Давление на выдохе не более чем на 1 см вод. ст. превышает давление в струе выдыхаемого воздуха при выдохе без использования устройства. Форма кривой колебания приближается к треугольной. Колебания в режиме 2 создаются при прохождении струи выдыхаемого воздуха через щелевидный просвет трубки. Вдоль стенок трубки неизбежно возникают турбулентные завихрения, что приводит к колебаниям давления внутри струи выдыхаемого воздуха. Механические колебания распространяются в дыхательных путях и гасятся в тканях легкого. Саморегулирующаяся система (устройство → дыхательные пути пациента) стабильно поддерживает в заданном интервале параметры колебаний и величину сопротивления на выдохе при любых, максимально возможных объемно-скоростных показателях выдоха, что достигается благодаря изменению просвета трубки пропорционально увеличению давления. Саморегуляция позволяет пользоваться устройством непосредственно во время кашля и форсированного выдоха для снижения гиперреактивности бронхов (без риска осложнений, связанных с резким повышением давления в дыхательных путях). Режим 3 (комбинированный) сочетает преимущества режимов 1 и 2. При работе в режиме 3 на 5 выдохов в режиме 1 производится 1–2 выдоха в режиме 2. Контроль инструментальных и клинических показателей проводился в обеих группах на 1-й и 7-й дни лечения. Определяли: количество отделяемой мокроты за сутки, ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, SaO<sub>2</sub>. Производилась оценка клинических показателей в баллах (кашля, характера дыхания, слабости, ЧДД, характера мокроты, перкуторного звука, удушья одышки) [5]. Во всех исследованиях ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> определялись на аппарате Masterlab\ Masterskrin фирмы "Erich Jaeger" (Германия), а SaO<sub>2</sub> — на пульсоксиметре (OXI-PULCE, США). Полученные данные обработаны ме-





Рис. 1. Динамика инструментальных показателей при однократном применении устройства "ЛАА-1"

\*\* —  $p < 0,01$ .

тодом вариационной статистики с вычислением среднего арифметического, среднего квадратичного отклонения, коэффициента Стьюдента.

## Результаты

После однократного применения устройства "ЛАА-1" наблюдалась статистически значимая ( $p < 0,01$ ) положительная динамика всех регистрируемых инструментальных показателей во время процедуры и на протяжении 20 мин после ее окончания (рис. 1). Наиболее выражено увеличилось количество отделяемой мокроты.

Через 7 дней лечения положительная динамика инструментальной и клинической симптоматики наблюдалась в обеих группах. Однако в группе коррекции, по сравнению с группой контроля, положительные изменения регистрируемых показателей были достоверно выше ( $p < 0,01$ ) (рис. 2, 3). Особенно выражены различия в количестве отделяемой мокроты, выраженности кашля и хрипов.

При проведении процедур виброренирования у ряда больных наблюдались эпизоды гипервентиляции, обусловленные недостаточно продолжительными паузами между форсированными выдохами. При дальнейшем освоении методики виброренджа явления гипервентиляции не наблюдались. У 2 больных отмечено возникновение головной боли во время процедуры. Головная боль прошла через 10–20 мин после окончания процедуры. Данные больные имели в анамнезе черепно-мозговые травмы и хронический синусит.

## Обсуждение результатов

Положительный клинический эффект устройства "ЛАА-1", по нашему мнению, обусловлен как непосредственным воздействием вибрации на мокроту и дыхательные пути, так и опосредованно — через механизмы нейрогуморальной регуляции. При работе устройства "ЛАА-1" возникают ритмичные колебания давления в дыхательных путях. Колебания распространяются по бронхиальному дереву в глубокие отделы легких. В дыхательных путях инициируются вторичные колебательные эффекты — поперечные волны Реллея–Лява–Стоунли. В результате существенных различий механических и инерционных свойств слоя мокроты и стенки бронха возникают напряжения (на разделе фаз сред), что способствует разрушению гликопротеидного каркаса мокроты и облегчает ее мобилизацию [6, 7]. Отрыву мокроты от стенки дыхательных путей способствует резкий переход от ламинарного движения потока воздуха к турбулентному [6, 7]. Различия механических свойств обуславливают разную амплитуду колебаний соседних участков дыхательных путей, что приводит к перемещению мокроты в сегменты с наибольшей амплитудой колебаний. Слой мокроты становится неровным, закономерно возрастает лобовое сопротивление потоку воздуха, в результате чего повышается продуктивность кашля. При распространении колебаний через дыхательные



Рис. 2. Сравнение инструментальных показателей в группе контроля и группе коррекции при курсовом применении устройства "ЛАА-1"



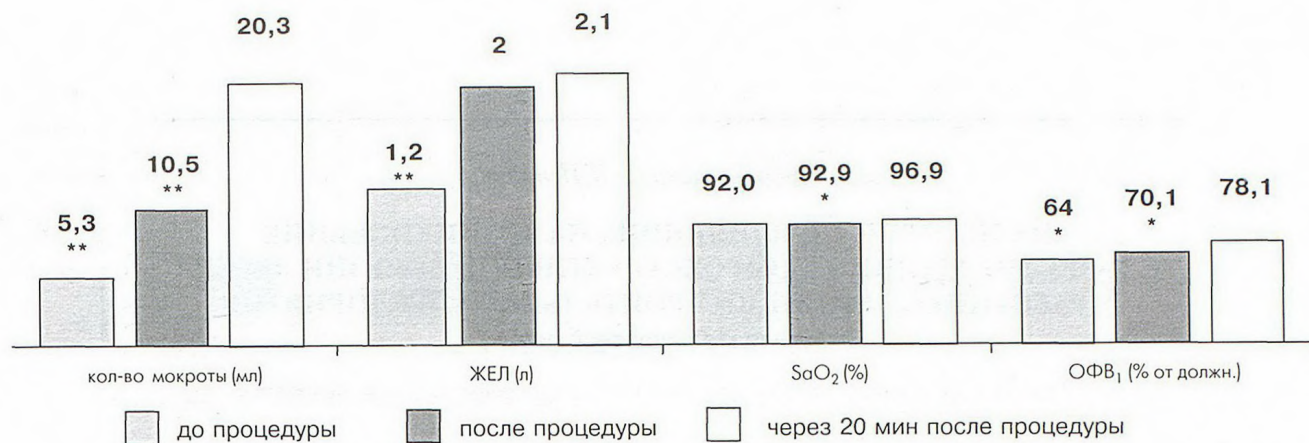


Рис. 3. Сравнение выраженности клинических симптомов (в баллах) при курсовом применении устройства "ЛАА-1" на 7-й день лечения

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

пути энергия колебаний не гасится в тканях грудной клетки, а виброволна достигает места непосредственного воздействия без значительных потерь энергии. Кроме того, вектор распространения вторичных волн всегда направлен из просвета дыхательных путей перпендикулярно оси фибриллярных волокон стенки бронха (в направлении наименьшего сопротивления), что повышает эффективность вибровоздействия. Повышенное давление на выдохе потенцирует действие вибрации за счет растяжения фибриллярных структур, создавая "эффект натянутой струны", предотвращает раннее экспираторное закрытие дыхательных путей, увеличивает просвет бронха [8]. Механические колебания частотой 1–26 Гц оптимизируют регионарный лимфоток и уменьшают спазм сосудов мышечного типа, чем способствуют уменьшению отека стенки бронха. Колебания частотой 100–150 Гц, воздействуя на свободные нервные окончания и немиелинизированные нервные волокна, снижают гиперреактивность слизистой бронха, уменьшают интенсивность сухого кашля. Активное "перемешивание" альвеолярной газовой среды под воздействием вибрации, раскрытие ацинусов, умеренное растяжение альвеол в результате положительного сопротивления на выдохе способствуют оптимизации легочного газообмена [6].

### Выводы

Включение в комплексную терапию ХОБЛ устройства "ЛАА-1" усиливает бронхиальный дренаж,

уменьшает обструкцию бронхов, оказывает положительное воздействие на легочную вентиляцию и газообмен, тем самым влияя на ключевые звенья патогенеза ХОБЛ в условиях Крайнего Севера.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Буганов А.А. Состояние окружающей среды и заболеваемость органов дыхания в ЯНАО. В кн.: Материалы VII Российского национального конгресса по заболеваниям органов дыхания. М.: 1998. 220.
2. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; 1999.
3. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N. B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). Eur. Respir. J. 1995; 6 (suppl. 16): 1–121.
4. Лобанов А.А., Воинов А.Ю. А.с. 33010 МПК А 61М 25/00. Аппарат для лечения хронических неспецифических заболеваний легких. /Россия/. – ф. № 2003119248; Заяв. 30.06.2003; Оpubл. 23.06.90. Бюл. № 23.
5. Бербенцова Э.П. Иммунология, клиника, диагностика и лечение воспалительных вирусных, бактериальных заболеваний верхних дыхательных путей, бронхов, легких: Практическое пособие. М.: Успехи физических наук; 1998.
6. Клячкин Л.М., Малявин А.Г., Пономаренко Г.Н. Физические методы лечения в пульмонологии. СПб.: МСЛП; 1997.
7. Симонова О.И. Флаттер-терапия в комплексной реабилитации детей больных муковисцидозом. Вопр. курортот., физиотерапии и лечебной физкультуры. 1997; 6: 22–26.
8. Дуков Л.Г., Затеев А.Д., Мальченко Т.Д., Головина Н.В. Влияние положительного давления в конце выдоха на биомеханику дыхания при хроническом бронхите. Пульмонология 1998; 3: 15–47.

Поступила 19.02.04



*Л.А.Степанищева, Г.Л.Игнатова*

**АНАЛИЗ ПРИЧИН, ВЛИЯЮЩИХ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ  
И РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ  
У РАБОТНИКОВ МАШИНОСТРОИТЕЛЬНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ  
(предварительное сообщение)**

УГМАДО, кафедра терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии, Челябинск

**ANALYSIS OF FACTORS INFLUENCING ON OCCURRENCE AND COURSE  
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN ENGINEERING WORKERS**

*L.A.Stepanishcheva, G.L.Ignatova*

**Summary**

This study was designed to investigate risk factors for occurrence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in workers of a large engineering works (as an example, of the Chelyabinsk tractor works). The total number of workers tested was 2 010. A screening programme was created to examine workers. A close negative correlation was found between the smoking history and peak expiratory flow rate (PEFR) ( $p < 0.05$ ), work length and PEFR ( $p < 0.05$ ), workers' age and PEFR ( $p < 0.05$ ). Chronic bronchitis was diagnosed in 22.4 % of the workers, and COPD was found in 7.3 %. So, our results show that factors contributing COPD occurrence in industry workers are the work length, smoking and time of exposure to industrial pollutants.

**Резюме**

Целью данного исследования было изучение факторов риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у рабочих крупного машиностроительного предприятия (на примере Челябинского тракторного завода). Общее число обследованных пациентов составило 2 010 человек. Разработана скрининговая программа обследования рабочих на предприятии. Установлена высокая обратная связь между стажем курения и средней пиковой скоростью выдоха (ПСВ) ( $p < 0,05$ ), между стажем работы на предприятии и ПСВ ( $p < 0,05$ ), между возрастом обследуемых лиц и ПСВ ( $p < 0,05$ ). Хронический бронхит выявлен у 22,4 % рабочих, ХОБЛ — у 7,3 % обследованных. Таким образом, наши данные подтверждают, что факторами формирования ХОБЛ на промышленном предприятии являются стаж работы, интенсивность курения и длительность контакта с производственными поллютантами.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин нарушения здоровья и занимает 4-е место в мире среди причин смертности [1]. В последующие 20 лет предполагается значительное увеличение ущерба от ХОБЛ [2]. Большая часть информации о распространенности, смертности и заболеваемости ХОБЛ не соответствует действительности, в основном по причине поздней диагностики, что в свою очередь приводит к недооценке общего ущерба наносимого этой патологией [3].

ХОБЛ, в соответствии с определением, данным в программе GOLD 2003, — это заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, которое не полностью обратимо. Ограничение скорости воздушного потока является прогрессирующим и связано с патологическим воспалительным ответом легких на патогенные частицы или газы. Хроническое воспаление приводит к ремоделированию и сужению дыхательных путей. ХОБЛ имеет различные варианты течения. Однако общим является по-

степенное прогрессирование заболевания, особенно если продолжается воздействие патогенных агентов.

Известно, что основными факторами риска развития ХОБЛ являются влияние внешних агентов, включая производственные аэрозоли и поллютанты, курение, респираторные вирусы; определенную роль играют неблагоприятные социально-экономические условия, употребление алкоголя, а также возраст и пол [4].

В России, как и во всех промышленно развитых странах, имеется тенденция к увеличению числа больных с ХОБЛ [5]. Челябинская область является промышленно развитым регионом России, в ней сосредоточены предприятия тяжелого машиностроения, а также металлургические и химические заводы. Учитывая высокий уровень загрязнения окружающей среды, возникает потребность в мониторинге, диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания и особенно ХОБЛ. Одним из наиболее неблагоприятных в экологическом плане предприятий является Челябинский тракторный завод. Это пред-





Рис. Оценка заболеваемости по обращаемости

приятие, выпускающее мощные тракторы, включает в себя литейное, кузнечно-прессовое, моторное и сборочное производства, где имеет место повышенная концентрация промышленных поллютантов (твердые частицы, пыль, монооксид углерода, диоксид серы, полициклические ароматические углеводороды и др.). Эти вещества вызывают транзитное увеличение реактивности бронхов, бронхоконстрикцию, развитие воспаления [6]. Анализ причин временной утраты трудоспособности по ОАО ЧТЗ "Уралтрак" за 2002–2003 гг. показал, что большое количество случаев и дней нетрудоспособности связано с заболеваниями органов дыхания. Кроме этого, отмечалась тенденция к их увеличению (рис.). Так, если в 2002 г. временная утрата трудоспособности по болезням органов дыхания составила 9 881 рабочий день, то в 2003 г. — 12 108 рабочих дней.

Социальные и экономические проблемы, связанные с распространенностью бронхолегочных заболеваний, должны решаться комплексно, с учетом всех возможных вариантов предупреждения и выработки адекватной стратегии лечения болезни. Таким образом, становится очевидной необходимость создания программы, улучшающей диагностику и лечение данной патологии на ранних стадиях ее развития.

Кафедра терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии УГМАДО совместно с заводской поликлиникой и руководством Челябинского тракторного завода в конце 2001 г. разработали программу "Профилактика и лечение бронхолегочных заболеваний у работников ОАО ЧТЗ Уралтрак" (рис.). Основанием послужили Федеральная программа по хронической обструктивной болезни легких (Москва, 1999) и Глобальная инициатива по ХОБЛ (GOLD, 2001).

Целью данной программы является разработка и внедрение на ОАО ЧТЗ "Уралтрак" лечебно-профилактических мер, позволяющих выявить сотрудников, страдающих ХОБЛ, и создать эффективную систему помощи данным пациентам.

Задачами данной программы являются следующие:

- исследование распространенности ХОБЛ среди работников предприятия;
- диагностика ХОБЛ на ранних стадиях ее развития;

- снижение темпов распространения бронхолегочных заболеваний;
- разработка и внедрение стандартов ведения больных с ХОБЛ на догоспитальном и госпитальном этапах;
- разработка реабилитационных программ для больных бронхолегочной патологией на разных стадиях заболевания;
- разработка программ первичной и вторичной профилактики заболеваний легких на промышленном предприятии;
- улучшение качества жизни больных острыми и хроническими заболеваниями легких.

Первый этап программы — подготовительный. Он состоит из следующих подэтапов:

- проведение эпидемиологического исследования среди рабочих ОАО ЧТЗ "Уралтрак" и прикрепленного населения городской поликлиники № 8;
- участие в профосмотрах для выявления больных, страдающих ХОБЛ, методом скринингового анкетирования и проведения пикфлоуметрии, объективного осмотра, выявления анамнестических данных (аллергоанамнез, наследственная предрасположенность, определение риска табакокурения методом подсчета индекса курильщика и теста Фагерстрёма), определение качества жизни больных ХОБЛ путем анкетирования выявленных пациентов ("Респираторный опросник госпиталя Святого Георгия");
- углубленное инструментальное и функциональное обследование больных с ХОБЛ (пикфлоуметрия, ФВД с оценкой постбронходилатационного теста, ЭКГ, рентгенографическое исследование легких, определение сатурации кислородом крови).

Второй этап — проведение лечебно-профилактической работы. Он включает в себя следующие мероприятия:

- создание регистра больных ХОБЛ;
- диспансерное наблюдение в центре при поликлинике № 8;

Таблица 1  
Возрастно-половой состав обследованных лиц

| Возраст (лет) | Мужчин |      | Женщин |      |
|---------------|--------|------|--------|------|
|               | Абс.   | %    | Абс.   | %    |
| 19–29         | 187    | 16,8 | 99     | 11,1 |
| 30–39         | 137    | 12,3 | 120    | 13,4 |
| 40–49         | 357    | 32,0 | 360    | 40,2 |
| 50–59         | 288    | 25,8 | 258    | 28,8 |
| 60–69         | 127    | 11,4 | 54     | 6,1  |
| Более 70      | 19     | 1,7  | 4      | 0,4  |
| Всего         | 1 115  | 55,5 | 895    | 44,5 |



Таблица 2

**Стаж работы на промышленном предприятии**

| Стаж работы на ЧТЗ (лет) | Мужчин |      | Женщин |      |
|--------------------------|--------|------|--------|------|
|                          | Абс.   | %    | Абс.   | %    |
| Менее 5                  | 387    | 34,8 | 261    | 29,2 |
| 6–10                     | 94     | 8,4  | 97     | 10,8 |
| 11–15                    | 107    | 9,6  | 83     | 9,3  |
| 16–20                    | 118    | 10,6 | 118    | 13,2 |
| 21–30                    | 222    | 19,9 | 211    | 23,6 |
| 31–40                    | 133    | 11,9 | 106    | 11,8 |
| Более 40                 | 54     | 4,8  | 19     | 2,1  |
| Всего                    | 1 115  | 55,5 | 895    | 45,5 |

- лечение обострений ХОБЛ на базе дневного стационара поликлиники с использованием современных технологий;
- открытие кабинета по борьбе с никотиновой зависимостью;
- проведение школы для больных с хронической обструктивной болезнью легких.

В соответствии с целями и задачами программы нами создана оригинальная компьютерная программа по мониторингу за больными ХОБЛ, которая при введении новых данных (анкет) сразу подсчитывает результат.

В настоящее время обследовано 2 010 работников ОАО ЧТЗ "Уралтрак", что составляет более 21 % от общего числа работающих. Возрастно-половой состав обследованных представлен в табл. 1.

Таким образом, основная часть обследованных находится в возрасте от 40 до 50 лет, большинство — 55,5 % — составляют мужчины.

Стаж работы обследованных сотрудников промышленного предприятия представлен в табл. 2.

Из этой таблицы видно, что свыше 50 % работают на предприятии более 15 лет. Этот длительный профессиональный контакт с irritантами ведет к развитию патологических процессов в стенке бронхов и к снижению показателей функции внешнего дыхания.

Многочисленными исследованиями доказана связь развития ХОБЛ с вредными факторами современного промышленного производства [2]. Имеются данные популяционных исследований, показывающих, что комбинация воздействия пыли и газа оказывает аддитивное влияние на развитие ХОБЛ [6]. Среднее промышленное предприятие выбрасывает в атмосферу не менее 80 различных токсических веществ, из которых около 70 % являются веществами 1–2 класса токсичности. На ЧТЗ при исследовании профессионального маршрута выявлен следующий состав промышленных вредностей: воздействию абразивных аэрозолей подвергаются шлифовщики, заточники, слесари-инструментальщики, аэрозоли металлов присутствуют в атмосфере на рабочем месте у резчиков и чистильщиков металла, сварочные аэрозоли — на рабочем месте электросварщиков, бензол и его производные — у маляров и кровельщиков. Нами выявлена высокая распространенность хронической обструктивной болезни легких — от 34 % до 18 % среди этих профессиональных групп.

Курение относится к ведущим факторам риска развития ХОБЛ. Оно ведет к ежегодно прогрессирующему снижению функции легких [7]. Нами было проведено исследование распространенности табачной зависимости у обследованного контингента больных с учетом возраста и пола курящего (табл. 3), стажа курения (табл. 4). Изучался индекс курения (результаты представлены в табл. 5) и оценивалась табачная зависимость по тесту Фагерстрёма (табл. 6).

Таким образом, 72,6 % от общего числа всех обследованных мужчин и 19,8 % женщин курят, мак-

Таблица 3

**Возраст курящих, работающих на ЧТЗ**

| Возраст (лет) | Курящих мужчин |      | Курящих женщин |      |
|---------------|----------------|------|----------------|------|
|               | Абс.           | %    | Абс.           | %    |
| До 29         | 144            | 17,8 | 44             | 24,7 |
| 30–39         | 101            | 12,5 | 39             | 21,9 |
| 40–49         | 269            | 33,2 | 65             | 36,5 |
| 50–59         | 209            | 25,7 | 29             | 16,3 |
| 60–69         | 75             | 9,3  | 1              | 0,6  |
| Более 70      | 12             | 1,5  | –              | –    |
| Всего         | 810            | 72,6 | 178            | 19,8 |

Таблица 4

**Стаж курения работников ЧТЗ**

| Стаж курения (лет) | Мужчин |      | Женщин |      |
|--------------------|--------|------|--------|------|
|                    | Абс.   | %    | Абс.   | %    |
| До 5               | 69     | 8,5  | 47     | 27,4 |
| 6–10               | 129    | 14,5 | 48     | 29,0 |
| 11–15              | 70     | 8,6  | 22     | 14,4 |
| 16–20              | 135    | 15,7 | 24     | 15,5 |
| 21–30              | 245    | 29,2 | 16     | 9,8  |
| 31–40              | 119    | 13,7 | 7      | 3,9  |
| Более 40           | 79     | 9,8  | –      | –    |



Таблица 5

## Индекс курения работников ЧТЗ

| Индекс курения (лет) | Мужчин |      | Женщин |      |
|----------------------|--------|------|--------|------|
|                      | Абс.   | %    | Абс.   | %    |
| Менее 60             | 31     | 3,5  | 52     | 33,6 |
| 61–120               | 155    | 19,1 | 70     | 40,3 |
| 121–180              | 120    | 14,5 | 19     | 10,7 |
| 181–240              | 418    | 51,6 | 20     | 12,4 |
| 241–360              | 61     | 7,5  | 3      | 1,8  |
| 361–480              | 15     | 1,9  | 1      | 0,6  |
| Более 480            | 15     | 1,9  | 1      | 0,6  |

симально распространено табакокурение у мужчин в возрасте от 40 до 59 лет (58,9 %), у женщин — в возрастной группе 30–49 лет (58,4 %). Изучая стаж курения, мы получили следующие результаты.

Из табл. 4 видно, что более 10 лет курят 77,0 % мужчин и 43,6 % женщин от общего числа обследованных курящих работников завода. Индекс курения более 240 неизбежно ведет к развитию ХОБЛ, более 120 — также неуклонно приводит к формированию необратимой обструкции [1].

Индекс курения более 120 зафиксирован у 77,4 % мужчин и 26,1 % женщин.

Степень табачной зависимости определялась с помощью теста Фагерстрема, который заполняли все курильщики.

Таким образом, у большинства курильщиков, работающих на ЧТЗ, была обнаружена зависимость от курения, в большей степени это касается мужчин. Данный факт потребовал создания антитабачной программы, был опубликован цикл статей о вреде табакокурения в заводской газете, подготовлена радиопередача для заводского радиоузла, открыт антисмокинг-кабинет. Всем курильщикам предлагалось пройти индивидуальные занятия в этом кабинете для отказа от курения.

Эпизоды 2 и более респираторных инфекций нижних дыхательных путей на протяжении года отмечались у 221 (11,30 %) обследованных мужчин и у 145 (7,21 %) обследованных женщин. Длительность респираторных симптомов (продуктивный кашель, одышка) более месяца выявлялась у 63 (3,31 %) мужчин и 51 (2,53 %) женщин.

Таблица 6

## Тест Фагерстрема у работников ЧТЗ

| Табачная зависимость          | мужчин | женщин |
|-------------------------------|--------|--------|
| Не выявлена                   | 158    | 139    |
| Слабая зависимость            | 308    | 89     |
| Сильно выраженная зависимость | 380    | 58     |

Анализ полученных результатов измерения пиковой скорости выдоха (ПСВ) показал, что средняя пиковая скорость выдоха у мужчин составила  $515 \pm 3,12$  л/мин, у женщин  $414 \pm 2,85$  л/мин.

При обработке результатов с помощью корреляционного анализа установлена высокая обратная связь между стажем курения и ПСВ ( $p < 0,05$ ), между стажем работы на предприятии и ПСВ ( $p < 0,05$ ), между возрастом обследуемых лиц и ПСВ ( $p < 0,05$ ). ХОБЛ I–II стадии выявлена у 108 (5,37 %) мужчин и 39 (1,9 %) женщин.

Таким образом, нами показано, что истоки формирования ХОБЛ у работающих на Челябинском тракторном заводе тесно связаны с внешними факторами риска (профессиональные вредности, курение и инфекции) и внутренними факторами (возраст, пол пациента и т. д.). Однако до конца не ясна взаимосвязь этих факторов и степень их влияния на формирование ХОБЛ, что требует дальнейшего углубленного анализа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.; 2000.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Национальные институты здоровья США; пересмотр 2003 г. М.; 2003.
3. Murray C.J.L., Lopez A.D. Evidence-based health policy-lessons from the global burden of disease study. Science 1996; 274: 740–743.
4. Huang S.L. et al. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 1436–1439.
5. Овчаренко С.И., Лещенко И.В. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких. Рус. мед. журн. 2003; 11 (4): 160–163.
6. Антонов Н.С. Эпидемиология, факторы риска, профилактика. В кн.: Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: БИНОМ; 1998; гл. 5: 66–82.
7. Куценко М.А., Новиков Ю.К. Лечение хронического бронхита. Рус. мед. журн. 2001; 9 (5): 173–176.

Поступила 21.06.04



*Е.В.Сухова*

## **ПРОГРАММА МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ЛЕГКИХ**

Самарский военно-медицинский институт

### **MEDICAL-AND-PSYCHOLOGICAL REHABILITATION PROGRAMME FOR PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES**

*E.V.Sukhova*

#### **Summary**

Analysis of papers shows that treatment of patients with chronic obstructive lung diseases (COPD) requires a complex approach and a certain type of psychological addition to medication. A programme of medical-and-psychological rehabilitation based on results of investigation of clinical and psychological features of the patients was created to improve the treatment outcome. We performed a complex examination of 182 COPD patients. The results allowed to develop the programme of medical-and-psychological rehabilitation of the COPD patients which included positive information, regulated medication, and correction measures. This programme was tested in 112 patients. A statistically reliable tendency to harmonizing the consideration of the disease was noted. While applying the programme daytime and nighttime COPD symptoms and need in bronchodilators reduced in males and females, number of BALF neutrophils decreased and amount of alveolar macrophages grew. The statistical reliability of the results allows thinking that the treatment efficacy of the COPD patients is higher when using this programme. The programme can be applied by a group of specialists both in inpatient and outpatient facilities. The patients attending the educating course form a united supporting group.

#### **Резюме**

Анализ литературных данных показывает, что лечение больных хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) требует комплексного подхода и разработки определенной методики психологического сопровождения медикаментозной терапии. С целью улучшить результаты лечения была разработана программа медико-психологической реабилитации, основанная на результатах изучения клинко-психологических характеристик больных. Была обследована группа больных ХОБЛ из 182 человек. Обследование проводилось комплексно. Анализ результатов позволил разработать программу медико-психологической реабилитации больных ХОБЛ, которая включает в себя позитивное информирование, регламентированную медикаментозную терапию и коррекционный блок.

Разработанная система воздействия была апробирована на группе больных из 112 человек. Отмечена статистически достоверная тенденция к гармонизации типа отношения к болезни. В результате применения программы число дневных и ночных симптомов у мужчин и женщин с ХОБЛ значительно уменьшилось, они стали меньше использовать бронхолитики, понизилось количество нейтрофилов в ЖБАЛ, повысилось количество альвеолярных макрофагов. Достаточная достоверность статистических данных позволяет утверждать, что эффективность лечения больных ХОБЛ с применением разработанной программы выше, чем без него. Программа может быть реализована командой специалистов-единомышленников как в амбулаторных условиях, так и в стационаре. Из пациентов, посещающих занятия, в последующем формируется сплоченная "группа поддержки".

В России болезни органов дыхания представляют актуальную проблему для здравоохранения. Их медико-социальное значение велико в связи с широкой рас-пространенностью и частыми летальными последствиями. Они занимают 1-е место среди заболеваний, приводящих к потере трудоспособности, и 3-е — как причина инвалидности и смертности. Среди хронических заболеваний легких важную социальную значимость имеют хронические обструктивные болезни лег-

ких (ХОБЛ). ХОБЛ более распространены среди мужчин, чем среди женщин, с возрастом частота встречаемости заболевания прогрессивно увеличивается. Половые различия в распространении ХОБЛ объясняются более высокой частотой встречаемости курения и воздействия неблагоприятных производственных факторов среди мужчин [1–3]. Из-за недостаточного использования функциональных методов диагностики больные с нарушениями вентиляционной функции



легких выявляются поздно, когда заболевание принимает характер средней тяжести или тяжелый [4].

Известно, что диспропорционально сильная одышка у больных ХОБЛ способна уменьшаться под действием седативных средств или алкоголя [5]. Она была расценена как "поведенческая одышка" [6]. Кроме явлений острой или хронической гипервентиляции, у 93 % больных ХОБЛ разными авторами были обнаружены различные психологические нарушения, которые влияют на течение заболевания [7–11]. Наиболее характерным эмоциональным расстройством является депрессия. Почти каждый исследователь, занимающийся проблемой ХОБЛ, указывает на пессимизм больных [12–17].

Анализ литературных данных показал, что лечение больного ХОБЛ требует комплексного подхода и разработки целенаправленной методики психологического сопровождения медикаментозной терапии.

С целью улучшения результатов лечения больных ХОБЛ была разработана система комплексного воздействия, основанная на результатах изучения клинико-психологических характеристик больных — программа медико-психологической реабилитации.

Была обследована группа больных ХОБЛ из 182 человек — 82 женщины (средний возраст —  $43,0 \pm 3,9$  года) и 100 мужчин (средний возраст —  $43,8 \pm 3,8$  года) — жителей Самарской обл. Обследование было комплексным: общеклиническими, лабораторными, рентгенологическими, эндоскопическими, функциональными методами, психологическим тестированием (тесты СМИЛ, Люшера, изучение типа отношения к болезни). В качестве контроля была обследована группа из 138 мужчин и 147 женщин аналогичного возраста и социального положения.

Группа мужчин, страдающих ХОБЛ, была обследована с помощью методики СМИЛ. Усредненный профиль, по Уэлшу был следующий: 852" 74' 639-01 / F"KL:.

У мужчин с ХОБЛ диагностированы такие черты, как внутренняя противоречивость характерологических тенденций, дисгармоничность и разнонаправленность установок. Ригидность, сверхобидчивость, ранимость, болезненное самолюбие, застревание на негативных переживаниях сочетаются с индивидуализмом, избирательностью в выборе друзей и партнеров, нестандартностью поведения, иногда вычурностью интересов. Личностная позиция — пассивная. Ведущей мотивацией является стремление избежать неудачи. Мужчины с ХОБЛ склонны сомневаться в правильности своих действий, пессимистически оценивают перспективы. Они инертны в принятии решений, скептичны, самокритичны, не уверены в себе, однако имеют достаточно высокие претензии к жизни, что усиливает их неудовлетворенность. Выявлена склонность к асоциальным поступкам, способность агрессивно реагировать. Состояние эмоционально нестабильное, имеется внутренне эмоциональное напряжение. Личность декомпенсирована по смешанному типу реагирования, выражена склонность к психосоматическим заболеваниям.

Сравнительный анализ психологических особенностей мужчин с ХОБЛ и практически здоровых (код усредненного профиля по Уэлшу у которых 9-143587/620:FK/L:) показал, что мужчины с ХОБЛ в большей степени дезадаптированы, предрасположены к психосоматическим и невротическим расстройствам и склонны к декомпенсации по невротическому и смешанному типам. Для них характерна утомляемость, астенизация, снижение мотивационной направленности на соответствие социальным критериям. Они интровертированы, замкнуты, погружены в свои переживания, склонны к демагогии, манерности, эстетствующему резонерству, которые являются компенсаторными.

Группа женщин, страдающих ХОБЛ, была обследована с помощью методики СМИЛ. Усредненный профиль по Уэлшу был следующий: 26'5814739-0 / F"KL:.

Женщинам с ХОБЛ свойственна внутренняя противоречивость личностных тенденций, пассивная личностная позиция, собственная неудовлетворенность, пессимистическая оценка перспектив, склонность к раздумьям, инертность в принятии решений, выраженная глубина переживаний, скептицизм, самокритичность. Некоторая неуверенность в себе, своих возможностях сочетаются со стремлением к реализации, активности и экспансии. В обыденной жизни пассивная тенденция может не проявляться. Женщины с ХОБЛ могут вести себя социально активно, экспансивно, добиваться своих целей. Однако при наличии внешнего ограничения они не наращивают активность, а сворачивают свою деятельность. Для них характерна затаенная враждебность, раздражительность, склонность длительно переживать обиду. В контактах они избирательны и чаще всего поверхностны, угрюмы, внутренне собраны, сосредоточены на своих переживаниях. Достаточно заметной чертой характера является жесткость в поведении, маскулинизация, стремление к независимости, эмансипации. Половая жизнь фрустрирована, неудовлетворительна, и это усиливает психологическую дезадаптацию. Имеется выраженная психосоматическая predisпозиция.

Сравнительный анализ психологических особенностей женщин с ХОБЛ и практически здоровых (код усредненного профиля по Уэлшу у которых 24659-78310 / F"KL:) показал, что женщин с ХОБЛ можно охарактеризовать как более эмоционально декомпенсированных, с выраженным преобладанием дискомфортных переживаний, сниженным фоном настроения, склонностью декомпенсироваться по невротическому и психосоматическому типам.

Результаты теста Люшера выявили статистически достоверное повышение индекса симпатического отдела вегетативной нервной системы как у мужчин —  $0,89 \pm 0,20$ , так и у женщин с ХОБЛ —  $1,12 \pm 0,1$  (в контрольной группе у мужчин показатель равен  $0,35 \pm 0,01$ , в контрольной группе у женщин —  $0,36 \pm 0,01$ ). Высокий индекс симпатического отдела вегетативной нервной системы свидетельствует о вегетативно-эмоциональном дисбалансе.



У всех обследованных больных ХОБЛ было проведено выявление типа отношения к болезни. Исследование показало, что у мужчин с ХОБЛ доминирует тревожный тип (48 %), следующими по частоте были сенситивный (24 %) и ипохондрический (14 %). У женщин с ХОБЛ преобладали те же типы отношения к болезни, однако частота встречаемости распределялась несколько по-иному: тревожный тип составил 33 %, сенситивный и ипохондрический — по 28 %. Таким образом, у всех больных ХОБЛ отношение к болезни было дисгармоничным.

Результаты проведенного исследования показали, что всем больным ХОБЛ, и мужчинам, и женщинам, свойственны внутренняя противоречивость и дисгармоничность, высокие претензии к жизни, пессимистическая оценка перспектив, сниженный фон настроения, обидчивость, застревание на негативных переживаниях, инертность в принятии решений, пассивная личностная позиция, неуверенность в себе, быстрая утомляемость, астенизация, нарушение межличностных отношений, в т. ч. и с медицинским персоналом, снижение коммуникации, выраженная психосоматическая predisпозиция.

Пациенты нуждаются в специальных психологических тренингах: асертивности, бесконфликтного поведения, коррекции коммуникации, в обучении эмоциональной саморегуляции, создании мотивации к дисциплинированному лечению, точному выполнению врачебных назначений.

Результаты проведенного психодиагностического обследования показали, что наиболее оптимальной для больных ХОБЛ является патогенетическая психотерапия. Ее суть заключается в том, чтобы помочь пациенту рассмотреть проблему своей болезни со стороны. Увидев проблему болезни в целом, нужно совместно с врачом обсудить, какое влияние оказала она на больного, его профессию, семью, межличностные отношения. Следует по-новому оценить ситуацию болезни, роль пациента в лечении, течении заболевания. Исход заболевания во многом зависит от пациента, его дисциплины лечения, точности выполнения врачебных назначений. На это и нужно ориентировать больных. Важно ситуативное одобрение — пациентов следует хвалить за малейшие успехи в лечении. Следует также расширить жизненные цели, создать лечебную перспективу. Пациент, сосредоточенный на своем заболевании и связанных с этим проблемах, не видит альтернативных возможностей их разрешения. Расширить горизонт самоосознания, увидеть альтернативу деструктивному само- и гетероразрушающему поведению помогают методы групповой работы с больными, когда начинает работать закон разделения опасности — "я не одинок". Нужно, чтобы психика больного человека перешла в режим рефлексивного функционирования, т. е. чтобы он начал рационально относиться к собственному заболеванию. Это возможно при сообщении больным полной информации о заболевании. Однако полученные результаты показали, что информацию больным

ХОБЛ необходимо преподносить в позитивном ключе, она должна мобилизовать на сотрудничество, настаивать на дисциплинированное лечение.

Проведенное исследование показало, что адаптивные возможности больных ХОБЛ низкие. У них должны быть мобилизованы внутренние резервы, и этому их следует обучить. Необходима коррекция питания, обучение возможности экологии жилья. Совместно с врачом следует обсудить возможности оптимизации рабочего места. Повышению общей адаптации способствуют адаптогены, иммуномодуляторы, рефлексотерапия, лечебная физическая культура, самомассаж биологически активных точек.

Следовательно, для повышения эффективности лечения пациентов с ХОБЛ необходима система комплексного воздействия, специальная программа медико-психологической реабилитации. Больной ХОБЛ должен проводить самоконтроль своего заболевания, уметь интерпретировать симптомы. В результате специальных психологических тренингов он должен контролировать свое эмоциональное состояние, улучшить коммуникацию, повысить уверенность в себе и осознать, что исход заболевания во многом зависит от самого пациента, дисциплины лечения и точности выполнения врачебных рекомендаций. Медико-психологическая реабилитация должна проводиться непрерывно. Анализ результатов проведенного исследования позволил разработать программу медико-психологической реабилитации больных ХОБЛ. Она была названа "ХОБЛ-школа".

Система комплексного воздействия включает в себя позитивное информирование, регламентированную медикаментозную терапию, коррекционный блок, направленный на изменение отношения к болезни, выработку мотивации к лечению, повышение общей адаптации организма, психологической адаптации личности. Работа с каждым пациентом делится на подготовительный, основной, заключительный этапы. Подготовительный этап состоит из проведения клинических исследований, психологической диагностики. Основной этап представляет собой комплексное воздействие на пациента. Заключительный этап содержит оценку эффективности лечения, вторичную психологическую профилактику, ориентацию на продолжение дисциплинированного выполнения врачебных назначений.

Программа медико-психологической реабилитации предполагает установление партнерских отношений между лечащим врачом и пациентом. Целесообразно установить систему контрактных взаимоотношений с взаимной ответственностью за лечение. Врачу нельзя играть роль спасителя, это лишает пациента самостоятельности. Каждому пациенту нужно создать лечебную перспективу, он должен представлять свои новые рубежи, жизненные цели. Прием лекарства — это не просто введение препарата в организм, а сложное взаимодействие врача и пациента. Необходимо психологическое сопровождение медикаментозной терапии. Пациент нуждается в эмоциональной поддерж-



ке врача, которая не означает сверхидентификации с пациентом. Лечебный эффект возрастает в условиях групповой работы с кругом аналогичных пациентов, когда начинает действовать психологический закон разделения опасности "я не одинок".

Информационный блок представляет собой 10 занятий по структурированной определенным образом тематике. Объем необходимой информации был обозначен при анализе результатов исследования. Вся информация преподносится в позитивном ключе.

Важен контроль над информационным процессом с помощью обратной связи, поэтому в проведенной работе использовались такие приемы, как суммирование, постановка открытого вопроса, приглашающего к диалогу, выход на перспективу.

Повышение психологической адаптации личности возможно с помощью проведения специальных тренингов. Снижение повышенной конфликтности, неконформизма пациентов обеспечил тренинг бесконфликтного поведения. Применялась техника транзактного анализа с изучением позиций общающихся.

Для повышения самооценки проводился тренинг асертивности по Картахвиллу. Для снятия внутреннего напряжения, неадекватного эмоционального самовыражения проводился тренинг саморегуляции и адекватного эмоционального самовыражения с использованием техники гештальт-терапии по осознанию чувств, вербализации эмоций. Часто проводилось семейное консультирование. Работа с семьей включала в себя позитивное информирование членов семьи о болезни, помощь в адаптации членов семьи к болезни ее члена (мужа, жены), поиска новых форм социальной активности, решение лечебных проблем, связанных с болезнью.

Разработанная программа медико-психологической реабилитации "ХОБЛ-школа" была апробирована на группе больных из 112 человек. Работа проводилась 2–3 раза в неделю с группой, состоящей из 10–12

человек разного пола и возраста. Группы были "закрытыми", т. е. их состав в течение цикла занятий не менялся. Иногда на занятиях присутствовали матери, отцы, жены, мужья пациентов, что позволяло проводить семейное консультирование.

Продолжительность одного занятия — 60 мин, из них 30 мин отводилось на информационный блок и 30 мин на психологическую коррекцию — специальные тренинги. По мере необходимости к занятиям привлекались другие специалисты, например, врач по лечебной физической культуре, рефлексотерапевт. Базой служили стационарные отделения Самарской городской больницы № 4 и пульмонологический кабинет городской поликлиники № 5.

В стационаре занятия проводились в фиксированные дни, после врачебного обхода и выполнения лечебных назначений. В амбулаторных условиях занятия проводились в специально выделенном помещении, оборудованном наглядными пособиями. Дни проведения занятий были фиксированными. Они проводились в рабочее время пульмонолога, но в нерабочие часы пациентов.

Интересен тот факт, что после окончания занятия больные продолжали общаться между собой, обменивались опытом. К концу занятий формировалась достаточно сплоченная группа, члены которой после окончания цикла занятий продолжали поддерживать между собой связь. Таким образом, формировалась определенная группа поддержки из самих пациентов ХОБЛ.

Опыт реализации программы медико-психологической реабилитации больных ХОБЛ оказался позитивным. Разработанная программа может применяться при работе с больными ХОБЛ. Может быть также использован опыт формирования групп поддержки из самих пациентов.

Оценка эффективности проводилась по субъективно переживаемым изменениям, объективно регистрируемым параметрам, определяемым с помощью опрос-

Таблица 1

**Сравнение клинических показателей у мужчин с ХОБЛ при базисной терапии с применением и без применения программы**

| Показатели                       | До начала базисной терапии<br>n = 48 | После базисной терапии<br>с применением программы n = 20 | После базисной терапии<br>без применения программы n = 28 |
|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Дневные симптомы, баллы          | 5,6 ± 0,8                            | 3,6 ± 0,3 (Т = 2,3)                                      | 4,6 ± 0,5 (Т = 1,7)* (Т = 1,1)                            |
| Ночные симптомы, баллы           | 5,8 ± 0,3                            | 3,1 ± 0,4 (Т = 5,4)                                      | 3,8 ± 0,2 (Т = 1,6)* (Т = 5,0)                            |
| β-агонисты, инг. / сут.          | 6,4 ± 1,5                            | 4,2 ± 0,4 (Т = 1,4)                                      | 4,9 ± 0,5 (Т = 1,1)* (Т = 0,9)                            |
| ОФВ <sub>1</sub> , %             | 55,4 ± 4,7                           | 60,5 ± 6,7                                               | 60,2 ± 5,8                                                |
| Нейтрофилы в ЖБАЛ, %             | 68,7 ± 5,8                           | 32,8 ± 4,7 (Т = 4,7)                                     | 40,3 ± 3,4 (Т = 2,7)                                      |
| Альвеолярные макрофаги в ЖБАЛ, % | 8,0 ± 2,4                            | 45,0 ± 3,4 (Т = 8,8)                                     | 47,2 ± 4,2 (Т = 8,1)                                      |
| Лимфоциты в ЖБАЛ, %              | 14,0 ± 2,4                           | 12,1 ± 2,0                                               | 12,6 ± 3,1                                                |

Примечание: здесь и в табл. 2: Т\* — сравнение двух групп после лечения; Т — сравнение данной группы с исходными данными.



## Сравнение клинических показателей у женщин с ХОБЛ при базисной терапии с применением и без применения программы

| Показатели                       | До начала базисной терапии<br>n = 35 | После базисной терапии<br>с применением программы n = 17 | После базисной терапии<br>без применения программы n = 18 |
|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Дневные симптомы, баллы          | 4,4 ± 0,1                            | 2,9 ± 0,2 (Т = 6,8)                                      | 3,5 ± 0,3 (Т = 1,7)* (Т = 3,0)                            |
| Ночные симптомы, баллы           | 3,3 ± 0,2                            | 2,3 ± 0,2 (Т = 3,6)                                      | 2,9 ± 0,3 (Т = 1,7)* (Т = 0,9)                            |
| β-агонисты, инг. / сут.          | 4,2 ± 0,4                            | 3,1 ± 0,2 (Т = 2,3)                                      | 3,8 ± 0,4 (Т = 1,6)* (Т = 0,9)                            |
| ОФВ <sub>1</sub> , %             | 59,5 ± 5,7                           | 64,8 ± 5,8                                               | 60,2 ± 5,3                                                |
| Нейтрофилы в ЖБАЛ, %             | 66,8 ± 5,4                           | 28,3 ± 4,5 (Т = 5,4)                                     | 30,3 ± 3,1 (Т = 5,2)                                      |
| Альвеолярные макрофаги в ЖБАЛ, % | 11,0 ± 2,4                           | 51,0 ± 5,6 (Т = 6,5)                                     | 45,1 ± 5,2 (Т = 5,6)                                      |
| Лимфоциты в ЖБАЛ, %              | 15,3 ± 2,9                           | 12,0 ± 2,6                                               | 15,4 ± 2,1                                                |

ника "Тип отношения к болезни" и клиническим показателям.

Изменение типа отношения к болезни со статистически достоверной тенденцией к гармонизации после программы медико-психологической реабилитации отмечено у всех обследованных больных.

В табл. 1 представлена динамика некоторых клинических показателей и показателей цитограммы ЖБАЛ у мужчин с ХОБЛ на фоне стандартной терапии с применением и без применения разработанной программы.

Как показывают результаты представленной таблицы, число дневных и ночных симптомов уменьшилось у мужчин с ХОБЛ как с применением в лечении программы, так и без нее. Но с применением программы число дневных и ночных симптомов уменьшилось более значительно. Мужчины с ХОБЛ с применением программы стали достоверно меньше использовать бронхолитики, хотя после базисной терапии количество β-агонистов сократилось у мужчин и без применения программы. После окончания курса лечения у мужчин обеих групп достоверно понизилось количество нейтрофилов в ЖБАЛ и повысилось количество альвеолярных макрофагов.

Таким образом, эффективность лечения мужчин с ХОБЛ идентичным курсом базисной терапии при использовании разработанной программы выше, чем без нее.

В табл. 2 представлена динамика некоторых клинических показателей и показателей цитограммы ЖБАЛ у женщин с ХОБЛ.

Как показывают результаты представленной таблицы, число дневных и ночных симптомов, количество используемых бронхолитиков уменьшилось у женщин с ХОБЛ как с применением в лечении программы, так и без нее. Но с применением программы число дневных и ночных симптомов уменьшилось у женщин с ХОБЛ более значительно. После окончания курса лечения у женщин обеих групп достоверно понизилось

количество нейтрофилов в ЖБАЛ и повысилось количество альвеолярных макрофагов.

Полученные результаты убедительно доказали, что эффективность лечения больных с ХОБЛ с применением программы медико-психологической реабилитации "ХОБЛ-школа" выше, чем без нее. Программа заключается в соединении воедино позитивной информации, регламентированной медикаментозной терапии и коррекционного блока, направленного на изменение отношения к болезни, выработку мотивации к лечению, повышении общей адаптации организма и психологической адаптации личности.

Достаточная достоверность статистических данных позволяет утверждать, что эффективность лечения больных ХОБЛ с применением разработанной программы выше, чем без нее.

При планировании диагностических и лечебных мероприятий у пациентов с ХОБЛ врачам общей практики, пульмонологам, терапевтам, реабилитологам рекомендуется учитывать особенности эмоционального состояния, отношения к заболеванию, защитные психологические реакции больных, наличие мотивации к лечению, психологические и социальные характеристики. Необходима своевременная коррекция внутренней картины болезни, эмоциональных нарушений, повышение мотивации к лечению. В качестве способа патогенетической психологической коррекции возможно использование разработанного информационного блока для больных ХОБЛ. Программа медико-психологической реабилитации может быть реализована командой специалистов-единомышленников. Из пациентов, посетивших цикл занятий, формируются группы поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152 (5): 77–120.
2. Howeel J. Behavioral breanhhlessness. In: Breathlessness. Ontario: Hamilton; 1992. 149–155.



3. What price psychotherapy? // Brt. Med. J. 1984; 208 (6420): 809–810.
4. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО Изд-во "БИНОМ"; СПб.: Невский диалект; 1998. 11–25.
5. Burrows B. Predictors of loss of lung function and mortality in obstructive lung disease. Eur. Respir. Rev. 1991; 1: 340–345.
6. Higgins N.M. Chronic airways disease in the US: trends and determinants. Chest 1989; 96: 328–334.
7. Бажин Е.Ф., Голынкина Е.А., Эткинд А.М. Метод исследования субъективного контроля. Психол. журн. 1984; 5 (3): 152–162.
8. Дровяникова Л.П. Опыт немедикаментозной коррекции дыхательной недостаточности при лечении бронхиальной астмы у пожилых. В кн.: Сборник резюме 7-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1997. 164.
9. Мазур Е.С. Психологические особенности курящих и некурящих больных хроническим обструктивным бронхитом. В кн.: Сборник — резюме 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск 1996. 1558.
10. Никитин А.В., Кашин А.В., Чжу Бин Коррекция психосоматического статуса больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. В кн.: Сборник резюме 7-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1997. 1494.
11. Подрезова Л.А., Мартынова Н.В., Черейских Н.К., Стоцкая Т.В. Некоторые аспекты реабилитации больных хроническим обструктивным бронхитом. В кн.: Сборник резюме 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996. 1567.
12. Doccory D.W., Speizer F.E., Ferris B.G. et al. Cumulative and reversible effects of lifetime smoking on simple tests of lung function in adults. Am. Rev. Respir. Dis. 1988; 137: 286–292.
13. Gelder M.G. Psychological treatment for anxiety disorders. A review. J. Roy. Soc. Med. 1986; 79: 230–233.
14. Greben S.E. Psychotherapie today. Further consideration of the essence of psychotherapie. Brit. J. Psychiatry 1987; 151: 283–287.
15. Greenberg G.D. Ryan J.J., Bourlier P.E. Psychological and neuropsychological aspects of COPD. Psychosomatics 1985, 26: 29–33.
16. Jones H.G. Psychotherapie research. J. Roy. Soc. Med. 1985; 78 (1): 3–6.
17. Sandhu H.S. Psychosocial issues in chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Chest Mod. 1986; 7: 629–642.

Поступила 11.02.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.24-073.96

*Л.Д.Кирюхина, А.А.Лаврушин, Е.С.Аганезова*

## КРИТЕРИИ ОТКЛОНЕНИЯ ОТ НОРМЫ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ ИМПУЛЬСНОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ

НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

### ASSESSMENT OF IMPULSE OSCILLOMETRY PARAMETERS

*L.D.Kiryukhina, A.A.Lavrushin, E.S.Aganезova*

#### Summary

To investigate reproducibility and repeatability of general parameters of impulse oscillometry (IOS) we performed 450 repeated measurements in 10 healthy persons (5 males, 5 females). The oscillation flows with frequencies of 5 to 35 Hz and pressure less than 0.2 kPa were laid on the normal tidal breathing. There were 3 phases of the examination with 60 min intervals for a day. Each phase included 3 to 5 measurements under the condition of normal tidal breathing. The examination repeated 5 times every 7 days. We measured respiratory impedance in the oscillatory frequency of 5 Hz, resonance frequency, resistance in the frequencies of 5, 20, and 35 Hz (R5, R20, R35), frequency dependence of the resistance, reactance in the frequencies of 5 and 35 Hz (X5 and X35) and the X5 deviation from the predictive values. Reference values according to J.Vogel and U.Smidt were used as predictive ones.

The results obtained were comparable with the mean square deviation of the respiratory impedance 0.25 gPa / L / s obtained by F.J.Landser et al. and it was less than the individual bios of components of the respiratory impedance according to A.I.Dyachenko's data. The reproducibility and repeatability of the general parameters of the impulse oscillometry increase the reliability and substantiation of functional diagnosis. They are necessary to determine disorders of the respiratory mechanics and to evaluate their follow-up dynamics.

#### Резюме

Для определения воспроизводимости и повторяемости наиболее широко используемых показателей импульсной осциллометрии (ИО) было проведено 450 повторных измерений у 10 здоровых испытуемых (5 мужчин, 5 женщин). На спокойное дыхание с помощью громкоговорителя накладывался поток осцилляций с частотой колебаний от 5 до 35 Гц и давлением менее 0,2 кПа. В течение дня выполняли 3 этапа исследования с интервалом 60 мин. Каждый этап включал в себя 3–5 измерений при спокойном установившемся дыхании обследуемого. Исследования в одинаковых условиях повторялись 5 раз



каждые 7 дней. Определяли дыхательный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц (Zrs), резонансную частоту (RF), фрикционное сопротивление, или резистанс (Rrs) при частоте 5, 20 и 35 Гц (R5, R20 и R35), частотную зависимость резистанса (ЧЗ Rrs), реактанс (Xrs) при частоте 5 и 35 Гц (X5 и X35) и отклонение X5 от должной величины ( $\Delta X5$ ). В качестве должных величин использовали нормативы *J. Vogel* и *U. Smidt*.

Наши результаты сопоставимы со среднеквадратичным отклонением дыхательного импеданса 0,25 гПа / л / с, полученным *F.J. Landser et al.*, и меньше индивидуального разброса компонентов дыхательного импеданса, по данным *А.И. Дьяченко*. Представленные данные о воспроизводимости и повторяемости основных параметров импульсной осциллометрии повышают достоверность и обоснованность функционально-диагностических заключений, так как эти сведения необходимы как для выявления изменений механики дыхания при первичном обследовании, так и при оценке достоверности различий повторных исследований при динамическом наблюдении за состоянием больного.

В последние годы во всем мире для оценки механических свойств легких широко используется метод форсированных осцилляций (МФО), т. к. он неинвазивен, не зависит от усилия пациента и требует минимальной кооперации. Кроме того, он позволяет получить объективную характеристику механических свойств легких при спокойном дыхании обследуемого. Импульсная осциллометрия (ИО) — одна из модификаций МФО, позволившая проводить исследование максимально быстро и необременительно для оператора, а главное, для пациента. Однако параметры, получаемые методом ИО, подобны, но не идентичны параметрам классического МФО, поэтому требуют отдельного изучения [1]. При оценке достоверности и сопоставимости результатов ИО, как любых повторных физиологических исследований, неизбежно возникает необходимость выявить реальные сдвиги показателей и отличить их от погрешности проводимых измерений. При проведении исследования методом ИО, кроме погрешности прибора как измерительной системы, могут быть другие случайные и систематические погрешности, искажающие фактические значения изучаемых показателей (погрешности процедуры исследования — неплотное прилегание носового зажима, недостаточная поддержка щек руками; погрешности, связанные с физиологическими явлениями, — движение надгортанника или языка испытуемого в процессе исследования, колебания размера голосовой щели, дыхательные шумы и др.; биологические ритмы физиологических функций на протяжении дня, недели, месяца и т. д.). Наиболее реальным путем решения этого вопроса является обработка результатов многократных измерений с помощью дисперсионного многофакторного анализа. Было обосновано введение понятий воспроизводимости и повторяемости для оценки точности измерений физиологических параметров [2–5].

Для определения воспроизводимости и повторяемости наиболее широко используемых показателей, получаемых методом ИО, по специальной программе на приборе "Мастерскрин-ИОС" ("*Jaeger*", Германия) было проведено 450 повторных измерений у 10 здоровых испытуемых (5 мужчин, 5 женщин). К здоровым относили таких лиц, у которых в анамнезе отсутствовали какие-либо заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, в т. ч. бронхит курильщика; ча-

стота простудных заболеваний составляла не более 2 раз в год; отсутствовали поражение скелета и нервно-мышечного аппарата грудной клетки и заболевания других систем в фазе декомпенсации, включая ожирение II степени. Курение не являлось противопоказанием к включению обследуемого в категорию практически здоровых лиц [4]. Измерения проводились одним исследователем по методике, детально описанной в других публикациях [6–8]. Испытуемый, сидя со строго вертикальным положением грудной клетки, с перекрытым носовым дыханием, с помощью зажима поддерживая щеки руками, спокойно дышал через загубник, соединенный с измерительной частью прибора (пневмотахометр и манометр) в течение 30 с. На спокойное дыхание с помощью громкоговорителя накладывался поток осцилляций с частотой колебаний от 5 до 35 Гц и давлением менее 0,2 кПа. В течение дня выполняли 3 этапа исследования с интервалом 60 мин. Каждый этап включал в себя 3–5 измерений при спокойном установившемся дыхании обследуемого. Крайние величины отбрасывались, анализировались 3 близкие по значениям измерения.

Таблица 1  
Воспроизводимость и повторяемость основных параметров показателей импульсной осциллометрии

| Показатели       | $\sigma_{\text{воспр.}}$ | $1,96 \sigma_{\text{воспр.}}$ | $\sigma_{\text{повт.}}$ | $1,96 \sigma_{\text{повт.}}$ |
|------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Zrs, кПа / л / с | 0,025                    | 0,049                         | 0,029                   | 0,057                        |
| Zrs, % долж.     | 7,5                      | 14,6                          | 9,1                     | 17,8                         |
| RF, Гц           | 0,77                     | 1,5                           | 0,92                    | 1,8                          |
| R5, кПа / л / с  | 0,026                    | 0,051                         | 0,030                   | 0,059                        |
| R5, % долж.      | 8,6                      | 16,9                          | 9,4                     | 18,5                         |
| R20, кПа / л / с | 0,022                    | 0,043                         | 0,028                   | 0,055                        |
| R20, % долж.     | 8,3                      | 16,3                          | 10,7                    | 20,9                         |
| R35, кПа / л / с | 0,026                    | 0,051                         | 0,036                   | 0,071                        |
| R35, % долж.     | 10,6                     | 20,8                          | 14,0                    | 27,3                         |
| X5, кПа / л / с  | 0,017                    | 0,033                         | 0,018                   | 0,035                        |
| X35, кПа / л / с | 0,016                    | 0,031                         | 0,021                   | 0,041                        |



Исследования в одинаковых условиях повторялись 5 раз каждые 7 дней. Определяли дыхательный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц (Zrs), резонансную частоту (RF), фрикционное сопротивление или резистанс (Rrs) при частоте 5, 20 и 35 Гц (R5, R20 и R35), частотную зависимость резистанса (ЧЗ Rrs), равную разности величин фрикционного сопротивления при частотах 5 и 20 Гц, мнимый компонент дыхательного импеданса или реактанс (Xrs) при частоте 5 и 35 Гц (X5 и X35) и отклонение X5 от должной величины ( $\Delta X5$ ), равное модулю разности фактической и должной величин X5. В качестве должных величин использовали нормативы *J.Vogel* и *U.Smidt* [8].

Воспроизводимость рассчитывали как дисперсию отдельных измерений относительно среднего значения для каждого дня у каждого испытуемого, повторяемость — как дисперсию отдельных измерений вокруг средней у каждого испытуемого по известным формулам [5, 9, 10].

Результаты расчета среднеквадратичного отклонения повторных измерений ( $\sigma_{\text{воспр.}}$  и  $\sigma_{\text{повт.}}$ ) наиболее информативных показателей ИО представлены в табл. 1. Для уровня значимости 5 % воспроизводимость показателя составляет  $1,96 \sigma_{\text{воспр.}}$ , повторяемость —  $1,96 \sigma_{\text{повт.}}$ .

При сравнении полученных нами данных с анализом дисперсии показателей МФО оказалось, что наши результаты сопоставимы со среднеквадратичным отклонением дыхательного импеданса 0,25 гПа/л/с, полученным при обследовании группы здоровых лиц *F.J.Landser et al.* [11], и меньше индивидуального разброса компонентов дыхательного импеданса, найденного у 6 здоровых лиц, обследуемых *А.И.Дьяченко*, который для частоты 7 Гц получил среднеквадратичное отклонение резистанса 0,5 гПа/л/с, реактанса — 0,25 гПа/л/с [12]. Как показывают наши наблюдения и исследования *А.И.Дьяченко*, спокойное стандартизованное дыхание позволяет снизить дисперсию импеданса. Кроме того, при использовании приборов, где учитываются все осцилляторные циклы, целесообразно проводить несколько измерений и затем отбрасывать крайние значения.

Таким образом, для получения более точных данных пациент должен находиться в состоянии относительного комфорта, дышать в прибор спокойно, равномерно, без глотательных движений и движений языком. Так как исследование не требует усилий от пациента, возможно проведение нескольких измерений для получения не менее 3 воспроизводимых попыток, крайние значения при этом следует отбросить.

При проведении функциональных исследований важно не только точно установить величину показателя, но и соотнести эту величину с нормативом и оценить степень отклонения от нормы, если такое наблюдалось. Наиболее широко принято определять норму в пределах 95%-ного доверительного интервала, то есть в пределах  $X \pm 1,96 \sigma$ , где  $X$  — среднее значение показателя, а  $\sigma$  — его среднеквадратичное отклонение. При однонаправленном изменении пока-

Таблица 2

Средние значения и среднеквадратичное отклонение основных параметров ИО ( $n = 450$ )

| Показатели                | M (X)  | s     |
|---------------------------|--------|-------|
| Zrs, % должн.             | 94,42  | 29,35 |
| R5, % должн.              | 89,21  | 28,10 |
| R20, % должн.             | 92,47  | 25,74 |
| ЧЗ Rrs, кПа / л / с       | 0,035  | 0,030 |
| X5, кПа / л / с           | -0,094 | 0,042 |
| $\Delta X5$ , кПа / л / с | 0,092  | 0,002 |
| X35, кПа / л / с          | 0,169  | 0,038 |
| RF, Гц                    | 10,28  | 2,27  |

зателя (т. е. в случае, когда отклонение от нормы возможно в одну сторону — увеличения или уменьшения) принято использовать односторонний критерий оценки границ нормы, то есть в нашем случае при 95%-ном доверительном интервале граница нормы устанавливается в пределах  $X \pm 1,65 \sigma$  [3]. Учитывая сложность набора большого контингента здоровых лиц, для определения границ нормы в качестве предварительных ориентировочных данных нами были рассчитаны средние значения и среднеквадратичные отклонения основных показателей за все 450 исследований, проведенных у обследованных нами здоровых лиц. Результаты представлены в табл. 2.

Располагая величиной  $\sigma$ , мы составили таблицу критериев нормы и градаций отклонения от нормы наиболее диагностически значимых показателей ИО (табл. 3). За пределами нормы, в области значений больших чем  $X \pm 1,65 \sigma$ , был установлен ряд градаций отклонения от нормы. Как известно, в случае нормального распределения при односторонних отклонениях 95 % измерений лежат в зоне  $X \pm 1,65 \sigma$ . Таким образом, можно считать, что повышение показателя на  $X \pm 1,65 \sigma$  с вероятностью  $p = 0,95$  является случайным. К умеренным отклонениям было отнесено повышение показателей на  $1,65 - 3,0 \sigma$ , значительным — на  $3,0 - 5,0 \sigma$ , резким — более чем на  $5,0 \sigma$ .

Представленные данные о воспроизводимости и повторяемости основных параметров импульсной осциллометрии повышают достоверность и обоснованность функционально-диагностических заключений, т. к. эти сведения необходимы как для выявления изменений механики дыхания при первичном обследовании, так и при оценке достоверности различий повторных исследований при динамическом наблюдении за состоянием больного. Выделенные границы нормальных значений и градации отклонения показателей будут уточнены при дальнейших исследованиях на более обширном материале, но и на данном этапе могут быть использованы как основа для анализа результа-



Границы нормы и градации отклонения от нормы показателей импульсной осциллометрии ( $n = 450$ )

| Показатели                | Норма<br>$X \pm 1,65 \sigma$ | Изменения                        |                                    |                              |
|---------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
|                           |                              | умеренные<br>1,65 – 3,0 $\sigma$ | значительные<br>3,0 – 5,0 $\sigma$ | резкие<br>более 5,0 $\sigma$ |
| Zrs, % должн.             | < 144                        | 144–170                          | 171–215                            | > 215                        |
| R5, %                     | < 137                        | 137–164                          | 165–211                            | > 211                        |
| R20, %                    | < 136                        | 136–167                          | 168–220                            | > 220                        |
| ЧЗ Rrs, КПа / л / с       | < 0,09                       | 0,09–0,17                        | 0,19–0,32                          | > 0,32                       |
| X5, КПа / л / с           | > –0,15                      | –0,16–0,27                       | –0,28–0,47                         | < –0,48                      |
| $\Delta X5$ , КПа / л / с | < 0,16                       | 0,16–0,27                        | 0,28–0,46                          | > 0,46                       |
| X35, КПа / л / с          | > 0,11                       | 0,11–0,00                        | < 0,00                             |                              |
| RF, Гц                    | < 15,0                       | 15–21                            | 21–32                              | > 32                         |

тов исследования механических свойств аппарата вентилиции по средством этого метода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hellinckx J., Cauberghs M., De Boeck K., Demedts M. Evaluation of impulse oscillation system: comparison with forced oscillation technique and body plethysmography. Eur. Respir. J. 2001; 18: 564–570.
2. Канаев Н.Н. Критерии оценки показателей дыхания. В кн.: Функциональные исследования дыхания в пульмонологической практике. Л.; 1976. 9–16.
3. Канаев Н.Н. Общие вопросы методики исследования и критерии оценки показателей дыхания. В кн.: Шик Л.Л., Канаев Н.Н. (отв. ред.). Руководство по клинической физиологии дыхания. Л.; 1980. 21–36.
4. Канаев Н.Н. Пути создания надежных нормативов и должных величин функциональных показателей легочного дыхания. В кн.: Организация и методические вопросы клинической физиологии дыхания. Л.; 1973. 22–30.
5. Канаев Н.Н., Кирюхин А.Б. Воспроизводимость и повторяемость показателей дыхания. Тер. арх. 1974; 5: 97–102.
6. Кирюхина Л.Д., Кузнецова В.К., Аганезова Е.С. и др. Метод импульсной осциллометрии и его возможности в диагностике нарушений механических свойств аппарата вентилиции. Пульмонология 2000; 2: 31–36.
7. Van de Woestijne K.P., Desager K.N., Duiverman E.J., Marchal F. Recommendations for measurement of respiratory input impedance by means of the forced oscillation method. Eur. Respir. Rev. 1994; 4: 235–237.
8. Vogel J., Smidt U. Impulse oscillometry: analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiological and experimental research. Frankfurt am Main; Moskau; Sennwald; Wien: pmi — Verl. Gruppe.; 1994. 149–160.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с. англ. М.: Практика; 1999. 47–63.
10. Клемент Р.Ф., Аганезова Е.С., Комегов Ю.М. Критерии отклонения от нормы некоторых параметров кривой форсированного выдоха. В кн.: Современные проблемы клинической физиологии дыхания. Л.; 1987. 20–27.
11. Landser F.J., Clement J., Van de Woestijne K.P. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1980; 16 (5): 186–187.
12. Дьяченко А.И. Анализ точности определения дыхательного импеданса: измерения на трубках и у человека. Мед. техника 1993; 3: 32–35.

Поступила 18.09.02



*Е.А.Вострикова, Л.О.Багрова, А.Г.Осипов, И.Т.Ветлугаева, А.В.Тихонова,  
Т.Ю.Грачева, А.К.Стрелис*

## **ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ СПИРОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ СКРИНИНГОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ РЕСПИРАТОРНОЙ ФУНКЦИИ**

ГОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, городской пульмонологический центр, Кемерово

### **THE SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF SPIROMETRY AS A SCREENING METHOD IN COPD**

*E.A.Vostrikova, L.O.Bagrova, A.G.Osipov, I.T.Vetlugaeva, A.V.Tikhonova,  
T.Yu.Gracheva, A.K.Strelis*

#### **Summary**

The data on COPD spread in various regions are extremely inconsistent. One of the most accessible methods to define the COPD prevalence is screening. Spirometry is a gold standard for COPD detection. The purpose of the present research was to study sensitivity and specificity of spirometry in diagnosing COPD. We examined 3 129 persons aged 17 to 80 yrs. (1 867 males and 1 262 females), pensioners and workers of various enterprises at the Kemerovo city. A great number of persons with reduced respiratory function parameters were found during the screening. After more detailed examination the diagnosis of COPD was verified in 5.4 % of the males and 1.1 % of the females. The disease was detected more often in drivers, railway workers and healthcare workers. According to the screening results the most sensitive diagnostic criterion was  $FEV_1 < 80 \%$  and the most specific parameter was  $FEV_1 / FVC < 70 \%$ . Being highly specific  $PEF < 80 \%$  had low sensitivity. The increase in PEF higher than 90 % enhanced its sensitivity up to 88.6 % and its drop less than 70 % augmented its specificity up to 95.5 %. The results allow to recommend the  $PEF < 70 \%$  parameter as a diagnostic criterion of COPD in everyday outpatient work and  $PEF < 90 \%$  as an indication for more detailed examination.

#### **Резюме**

Данные о распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в различных регионах крайне противоречивы. Одним из наиболее доступных методов определения распространенности заболевания является скрининг. Целью исследования является определение чувствительности и специфичности инструментальных методов диагностики ХОБЛ, используемых в процессе скрининга. Обследованы 3 129 мужчин и женщин в возрасте от 17 до 80 лет (1 867 мужчин и 1 262 женщины) — работники различных предприятий и пенсионеры г. Кемерово. На скрининге выявляется высокий процент лиц со сниженными показателями бронхиальной проходимости. Диагноз ХОБЛ верифицирован у 5,4 % мужчин и 1,1 % женщин. Заболевание чаще всего встречается у водителей и работников железнодорожного транспорта. Наиболее чувствительным диагностическим критерием ХОБЛ по результатам скрининга является  $ОФВ_1 < 80 \%$ , а наиболее специфичным —  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ . ПСВ  $< 80 \%$  при высокой специфичности имеет низкую чувствительность. Увеличение критерия до ПСВ  $< 90 \%$  повышает чувствительность теста, а снижение до ПСВ  $< 70 \%$  увеличивает его специфичность. Это позволяет рекомендовать для повседневной работы амбулаторной службы использование в качестве диагностического критерия ХОБЛ уровень ПСВ  $< 70 \%$  от должных величин, а уровень ПСВ  $< 90 \%$  как показание для дообследования.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являясь одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, представляет собой важную медицинскую и социальную проблему. Имеющиеся данные о распространенности ХОБЛ не отражают истинного положения в связи с тем, что болезнь, как правило, распознается на поздних стадиях [1]. Общемировая распространенность ХОБЛ на 1990 г. составила 9,34 случая на 1 000 мужчин и 7,33 случая

— на 1 000 женщин, однако этот расчет произведен для всех возрастов в общем, и для старшего и пожилого возраста эти цифры явно занижены [2]. Российские данные по распространенности хронического бронхита (ХБ) в различных регионах широко варьируются. Так, на 2002 г. в Алтайском крае распространенность ХБ составила 6 249 случаев на 100 000 населения, а в Ингушетии — 487 на 100 000 жителей [3]. Работа по изучению распространенности



ХОБЛ имеет большое практическое значение, поскольку определяет стратегию здравоохранения и всю программу профилактики, включая первичную.

Наиболее доступным и объективным методом раннего выявления больных с ХОБЛ является скрининг респираторной функции организованного населения в рамках периодических медицинских осмотров, проводимых на предприятиях. Данные, представленные отечественными исследователями, демонстрируют весьма высокий уровень распространенности ХОБЛ при проведении скрининга среди промышленных работников: 35,1 % — на металлургическом производстве в Свердловской области, 25,4 % — на Челябинском тракторном заводе, 38,9 % — на горно-химическом комбинате [4–6].

ХОБЛ является заболеванием, возникновение и развитие которого детерминировано неблагоприятным воздействием природных и антропогенных факторов окружающей и производственной среды [7]. В настоящее время в России насчитывается более 40 городов с уровнем загрязненности воздушного бассейна, в несколько раз превышающим допустимые гигиенические нормы [8]. К их числу относится областной центр Кузбасса — Кемерово. Кемерово является вторым в России городом по объему химического производства; кроме того, это крупный центр энергетической, металлургической, топливной промышленности и стройиндустрии. Большая часть работающего населения занята в химической и энергетической промышленности, на транспорте, в строительстве и сфере обслуживания.

С 2001 г. при поддержке компании "Берингер Ингельхайм" в Кемерово на базе городского пульмонологического центра началось исследование особенностей формирования и течения ХОБЛ в условиях промышленного региона. К целям работы относятся определение истинной распространенности бронхообструктивных заболеваний и оптимизация диагностического поиска лиц с нарушенной бронхиальной проходимостью в условиях цеховой и амбулаторной службы. В частности, была предпринята попытка оценить чувствительность и специфичность спирометрических методов диагностики ХОБЛ, используемых при скрининге организованного и неорганизованного населения г. Кемерово.

## Материалы и методы

Обследованы 3 129 мужчин и женщин в возрасте от 17 до 80 лет (1 867 мужчин и 1 262 женщины), из них 1 137 человек работают на химическом комбинате "Азот", 175 — на ГРЭС, 170 — на автотранспортном предприятии (АТП), 298 — на железнодорожном транспорте (ЖД), 400 — в системе ГУИНа, 143 — в клинической больнице № 3; 806 человек среди неорганизованного населения (НН) — работники различных профессий и пенсионеры — обследованы путем поквартирного обхода. Средний возраст обследуемых составил  $40,7 \pm 0,21$  лет.

Согласно санитарно-гигиенической характеристике условий работы, основными вредными производственными факторами были следующие:

- на химическом комбинате — контакт с промышленными поллютантами (аммиак, диоксид азота, диоксид серы, капролактан, циклогексан, бензол, сероуглерод), вибрация, электромагнитное излучение, высокая или низкая температура, шум;
- на ГРЭС — фиброгенные аэрозоли (пыль), вибрация, нагревающий микроклимат, шум, физические нагрузки;
- на ЖД — фенол и его производные, асбест, смесь углеводородов, вибрация, пониженная температура, физические нагрузки, шум;
- на АТП — смесь углеводородов, акролеин, диоксид азота, окись углерода, тетраэтилсвинец, вибрация, физические перегрузки, шум, вождение транспорта.

Дизайн исследования представлен 2 этапами. На 1-м этапе проводился одномоментный скрининг, включающий в себя анкетирование с оценкой респираторных симптомов по балльной шкале, физикальное обследование, пикфлоуметрию (*Mini-Wright AIR Zone*), скрининговую спирометрию (*Micro DL Micro Medical*). Бронхиальная проходимость оценивалась по следующим параметрам: объем форсированного выдоха за 1-ю с ( $ОФВ_1$ ), пиковая скорость выдоха (ПСВ). За бронхиальную обструкцию принимались показатели  $ОФВ_1$  и ПСВ ниже 80 % от должных величин,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70$  %. На 2-м этапе для верификации диагноза лицам с подозрением на бронхообструктивное заболевание проводилось дообследование: осмотр пульмонолога, бронходилатационный тест (БДТ) с использованием стационарного компьютерного спирографа *Master Screen Pneumo "Erich Jaeger"*. При проведении БДТ в качестве бронхорасширяющего средства использовался раствор фенотерола (Беротек) 2 мл, подаваемый через небулайзер, с последующим исследованием бронходилатационного ответа через 30 мин.

Полученные данные были обработаны с помощью t-критерия Стьюдента после проверки на нормальность распределения в пакете программ *Microsoft Excel*, встречаемость исследуемого фактора характеризовалась частотой, выраженной в процентах (в скобках указан 95%-ный доверительный интервал — ДИ). Сравнение частот проводилось с использованием критерия Пирсона  $\chi^2$ . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Расчетным методом определяли индекс пачко-лет (ИПЛ) как произведение количества сигарет, выкуриваемых за сутки, и стажа курения.

Чувствительность рассчитывали как процентное соотношение количества истинно положительных результатов теста (при наличии заболевания) к общему количеству больных ХОБЛ, специфичность — как процентное соотношение количества истинно отрицательных результатов теста (у здоровых лиц) к общему количеству здоровых [6].



## Результаты

Частота табакокурения среди мужчин составила 70,1 % (ДИ: 64,1–76,2 %) и среди женщин — 25,7 % (ДИ: 18,0–33,3 %). Среди мужчин чаще курят водители (80 %), работники ЖД (73,6 %) и химического комбината (72,8 %), реже — медицинские работники (58,8 %) и энергетики (68,2 %). У женщин статистически не значимых различий между обследованными группами не выявлено.

Частота респираторных симптомов, таких как кашель, мокрота и одышка, существенно различается у представителей различных профессиональных групп (табл. 1).

Среди мужчин кашель чаще встречается у водителей и медиков, они же чаще предъявляют жалобы на мокроту, а на одышку — водители, медики и энергетики. Среди женщин различия менее выражены, обращают на себя внимание частые жалобы на одышку у работниц ГРЭС, здравоохранения и ЖД.

Результаты скрининговой спирометрии также выявили существенные различия в соотношении лиц с нормальными и сниженными показателями ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (табл. 2). Среди мужчин досто-

верно больше число лиц с нарушениями бронхиальной проходимости у водителей, железнодорожников и химиков. Среди женщин достоверно больше лиц с нарушениями бронхиальной проходимости у работниц ЖД и ГРЭС, химики занимают промежуточное положение.

Чтобы определить истинные показатели распространенности ХОБЛ и выяснить, насколько точно результаты скрининга соответствуют реальным значениям, проведено дополнительное обследование, включающее в себя следующие этапы:

- проведение БДТ лицам со сниженными показателями бронхиальной проходимости;
- из 612 человек с подозрением на бронхообструкцию тест проведен 598 (97,7 %);
- повторное исследование по программе скрининга через 1 год в рамках периодического профосмотра на предприятиях или поквартирного обхода (602 человека);
- углубленное клинико-функциональное обследование лиц с подозрением на бронхообструктивную патологию.

Показания для дообследования на 2-м этапе (по итогам скрининга):

Таблица 1

Частота респираторных симптомов у обследуемых различных профессиональных групп (в % от общего количества в группе)

| Пол     | Показатель | АТП (А)                                                                                                                                                             | ГУИН (Б)                                                                                                 | ЖД (В) | Медики (Г) | Химики (Д) | ГРЭС (Е) | НН (Ж) | Всего (95 % ДИ)     |
|---------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------|------------|----------|--------|---------------------|
| Мужчины | Количество | 170                                                                                                                                                                 | 316                                                                                                      | 208    | 34         | 778        | 132      | 229    | 1867                |
|         | Кашель     | 52,4                                                                                                                                                                | 33,9                                                                                                     | 38,9   | 55,9       | 42,5       | 38,6     | 47,6   | 44,3<br>(36,9–51,7) |
|         | $\chi^2$   | А–Б $p < 0,001$ ; А–В $p = 0,009$ ; Б–Д $p = 0,008$ ; Б–Ж $p = 0,012$ ; А–Е $p = 0,018$ ; А–Д $p = 0,019$                                                           |                                                                                                          |        |            |            |          |        |                     |
|         | Мокрота    | 42,9                                                                                                                                                                | 25,6                                                                                                     | 27,9   | 47,1       | 33,8       | 21,2     | 17,9   | 30,9<br>(20,8–41,0) |
|         | $\chi^2$   | А–Б, А–Е, А–Ж, Г–Ж, Д–Ж, Е–Ж $p < 0,001$ ; А–В, Г–Е $p = 0,002$ ; Д–Е $p = 0,004$ ; Б–Г, Б–Д $p = 0,008$ ; В–Ж $p = 0,013$ ; А–Д, В–Г $p = 0,025$ ; Б–Ж $p = 0,033$ |                                                                                                          |        |            |            |          |        |                     |
|         | Одышка     | 44,1                                                                                                                                                                | 17,4                                                                                                     | 27,1   | 35,3       | 13,3       | 36,4     | 11,8   | 26,5<br>(14,8–38,2) |
| Женщины | Количество |                                                                                                                                                                     | 84                                                                                                       | 91     | 110        | 355        | 43       | 579    | 1 262               |
|         | Кашель     |                                                                                                                                                                     | 17,9                                                                                                     | 31,1   | 29,4       | 25,4       | 23,3     | 13,2   | 23,4<br>(16,2–30,6) |
|         | $\chi^2$   |                                                                                                                                                                     | В–Ж, Г–Ж, Д–Ж $p < 0,001$ ; Б–В $p = 0,043$                                                              |        |            |            |          |        |                     |
|         | Мокрота    |                                                                                                                                                                     | 14,3                                                                                                     | 21,1   | 24,1       | 14,7       | 11,6     | 5,5    | 15,2<br>(8,2–22,2)  |
|         | $\chi^2$   |                                                                                                                                                                     | В–Ж, Г–Ж, Д–Ж $p < 0,001$ ; Б–Ж $p = 0,003$ ; Г–Д $p = 0,010$ ; В–Д $p = 0,014$                          |        |            |            |          |        |                     |
|         | Одышка     |                                                                                                                                                                     | 25,0                                                                                                     | 47,8   | 47,7       | 27,7       | 53,5     | 7,1    | 34,8<br>(16,0–53,6) |
|         | $\chi^2$   |                                                                                                                                                                     | Б–Ж, В–Ж, В–Д, Г–Ж, Д–Ж, Д–Е, Е–Ж $p < 0,001$ ; Б–Г, Б–Е $p = 0,001$ ; Б–В $p = 0,002$ ; Г–Д $p = 0,006$ |        |            |            |          |        |                     |



**Удельный вес лиц со сниженными показателями бронхиальной проходимости в различных профессиональных группах (в % от общего количества в группе)**

| Пол     | Симптомы                       | АТП (А)                                                                                                                       | ГУИН (Б) | ЖД (В) | Медики (Г) | Химики (Д) | ГРЭС (Е) | НН (Ж) | Всего (95 % ДИ)     |
|---------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|------------|------------|----------|--------|---------------------|
| Мужчины | ОФВ <sub>1</sub> < 80 %        | 39,4                                                                                                                          | 15,5     | 31,7   | 17,6       | 22,3       | 15,2     | 16,2   | 21,3<br>(11,4–31,2) |
|         | $\chi^2$                       | А–Б, А–Г, А–Д, А–Е, А–Ж, Б–В, В–Е, В–Ж $p < 0,001$ ; В–Д $p = 0,005$ ;<br>В–Ж $p = 0,006$ ; Б–Д $p = 0,011$ ; Д–Ж $p = 0,043$ |          |        |            |            |          |        |                     |
|         | ПСВ < 80 %                     | 11,8                                                                                                                          | 12,0     | 18,3   | 5,9        | 5,7        | 17,4     | 6,1    | 11,0<br>(6,0–16,0)  |
|         | $\chi^2$                       | Б–Д, В–Д, В–Ж, Д–Е, Е–Ж $p < 0,001$ ; А–Д $p = 0,005$ ; Б–Ж $p = 0,020$ ; А–Ж $p = 0,046$ ;<br>А–Д $p = 0,048$                |          |        |            |            |          |        |                     |
| Женщины | ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ < 70 % | 4,1                                                                                                                           | 1,3      | 7,7    | 5,9        | 3,2        | 3,0      | 2,2    | 3,9<br>(1,9–6,0)    |
|         | $\chi^2$                       | Б–В $p < 0,001$ ; В–Д $p = 0,004$ ; В–Ж $p = 0,007$ ; Б–Г $p = 0,049$                                                         |          |        |            |            |          |        |                     |
|         | ОФВ <sub>1</sub> < 80 %        |                                                                                                                               | 9,5      | 38,9   | 14,7       | 18,9       | 20,9     | 10,6   | 11,3<br>(7,6–30,2)  |
|         | $\chi^2$                       | Б–В, В–Г, В–Д, В–Ж, Д–Ж $p < 0,001$ ; В–Е $p = 0,040$ ; Б–Е $p = 0,042$ ; Б–Д $p = 0,045$                                     |          |        |            |            |          |        |                     |
|         | ПСВ < 80 %                     |                                                                                                                               | 6,0      | 15,6   | 9,2        | 5,6        | 18,6     | 9,7    | 10,8<br>(5,3–16,3)  |
|         | $\chi^2$                       | В–Д, Д–Е $p = 0,002$ ; Б–Е $p = 0,026$ ; Д–Ж $p = 0,028$ ; Б–В $p = 0,042$                                                    |          |        |            |            |          |        |                     |
|         | ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ < 70 % |                                                                                                                               | 0,0      | 5,6    | 0,9        | 2,5        | 4,7      | 0,5    | 2,4<br>(0–4,8)      |
|         | $\chi^2$                       | В–Ж $p < 0,001$ ; Е–Ж $p = 0,004$ ; Д–Ж $p = 0,008$ ; Б–В $p = 0,028$                                                         |          |        |            |            |          |        |                     |

- жалобы на постоянный кашель, мокроту или одышку в течение последних 2 лет;
- ОФВ<sub>1</sub> и/или ПСВ менее 80 % от должных величин, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менее 70 %;
- наличие факторов риска ХОБЛ (ИПЛ > 10, химический стаж > 7 лет, подземный стаж > 5 лет при наличии респираторных жалоб).

Приглашение на дообследование получили 945 человек, из них полностью прошли программу 2-го этапа 314 пациентов (33,2 % от числа приглашенных или 10,0 % от участников скрининга). Верификация диагноза ХОБЛ основывалась на анамнестических данных, оценке симптомов и объективного статуса, результатах измерения ограничения воздушного потока [2]. Приоритетным критерием при постановке диагноза было снижение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менее 70 %. Учитывалось отсутствие нормализации показателей бронхиальной проходимости после БДТ — постбронходилатационное снижение ОФВ<sub>1</sub> и/или ПСВ менее 80 % от должных величин. При постановке диагноза ХБ как нулевой стадии ХОБЛ руководствовались эпидемиологическими критериями, предложенными комитетом экспертов ВОЗ [9], т. е. наличие у человека кашля и/или мокроты в течение 3 и более мес. в году на протяжении не менее 2 лет, при условии, что этот кашель не связан с другими заболеваниями.

У мужчин распространенность ХБ значительно выше у химиков и водителей, особенно в сравнении с

работниками ГУИНа (табл. 3). Еще больше различаются показатели распространенности ХОБЛ: заболевание чаще встречается у водителей и работников ЖД; реже у работников ГУИНа и среди НН. У женщин распространенность ХБ не зависит от профессиональной принадлежности, а вот частота ХОБЛ выше у работниц ЖД.

В результате обследования подтверждена решающая роль табакокурения в развитии ХБ и ХОБЛ. При анализе структуры бронхообструктивной патологии у курящих и некурящих лиц (рис.) выявлено, что по мере увеличения интенсивности курения (по ИПЛ) удельный вес здоровых лиц резко снижается ( $p < 0,001$ ). У женщин даже низкие значения ИПЛ (до 10) сопряжены с увеличением частоты ХБ и ХОБЛ ( $p < 0,001$ ), причем столь выраженные различия у женщин сохраняются между всеми группами. Количество больных ХБ увеличивается по мере интенсификации курения, причем если между некурящими и малокурящими мужчинами эта разница еще не столь сильно выражена ( $p = 0,049$ ), то в группе с ИПЛ 10–25 и с ИПЛ > 25 различия становятся значительными ( $p < 0,001$ ), как в сравнении с некурящими, так и между собой. У женщин удельный вес ХБ резко увеличивается по мере усиления курения ( $p < 0,001$ ). Как у мужчин, так и у женщин с ИПЛ > 10 частота ХОБЛ достоверно выше в сравнении с некурящими и малокурящими лицами ( $p < 0,001$ ).



Таблица 3

Распространенность ХБ и ХОБЛ в различных профессиональных группах (в % от общего количества в группе)

| Пол     | Нозология | АТП (А)                                                                                 | ГУИН (Б) | ЖД (В) | Медики (Г) | Химики (Д) | ГРЭС (Е) | НН (Ж) | Всего (95 % ДИ)     |
|---------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|------------|------------|----------|--------|---------------------|
| Мужчины | ХБ        | 22,4                                                                                    | 12,0     | 15,4   | 8,8        | 24,3       | 18,9     | 18,8   | 17,2<br>(12,1–22,3) |
|         | $\chi^2$  | Б–Д $p < 0,001$ ; А–Б $p = 0,003$ ; В–Д $p = 0,006$ ; Б–Ж $p = 0,029$ ; Г–Д $p = 0,038$ |          |        |            |            |          |        |                     |
|         | ХОБЛ      | 8,8                                                                                     | 0,6      | 8,2    | 4,4        | 5,4        | 4,5      | 1,3    | 5,4<br>(2,2–8,6)    |
|         | $\chi^2$  | А–Б, А–Ж, Б–В, Б–Г, Б–Д, В–Ж $p < 0,001$ ; В–Е $p = 0,004$ ; Д–Ж $p = 0,008$            |          |        |            |            |          |        |                     |
| Женщины | ХБ        |                                                                                         | 6,0      | 7,7    | 3,6        | 7,3        | 4,7      | 6,9    | 6,0<br>(4,4–7,7)    |
|         | $\chi^2$  | $P > 0,05$                                                                              |          |        |            |            |          |        |                     |
|         | ХОБЛ      |                                                                                         | 0,0      | 3,3    | 0,9        | 2,3        | 0,0      | 0,3    | 1,1<br>(0–2,6)      |
|         | $\chi^2$  | Д–Ж $p = 0,006$                                                                         |          |        |            |            |          |        |                     |

Одной из основных задач проводимой работы была оптимизация выявления ХОБЛ в условиях работы первичного амбулаторного звена. В повседневной работе цеховых и участковых терапевтов важно знание надежности используемых диагностических методик. Скрининговая спирометрия является доступным и эффективным методом раннего выявления ХОБЛ среди работающего контингента. Результаты скрининга, с одной стороны, позволяют выявить группу лиц, нуждающихся в дообследовании, или с явной патологией, с другой — отображают болезненность и предрасположенность к заболеванию исследуемой популяции. Однако, не умаляя достоинств скрининга, следует отметить, что как клинические, так и инструментальные тесты, проводимые в массовом порядке, не всегда точно соответствуют истинному состоянию здоровья обследуемых. На результаты скрининговой спирометрии влияют многие обстоятельства, не связанные с проходимость дыхательных путей, начиная с психологического состояния обследуемых и заканчивая условиями проведения тестов. Так, инструментальные показатели обследуемых лиц после рабочей смены, оказывались на 5–10 % ниже, чем в начале рабочих суток. Дополнительное обследование показало, что из 383 мужчин со сниженным ОФВ<sub>1</sub> диагноз ХОБЛ верифицирован лишь у 87 (22,7 %), а из 158 женщин — у 14 (8,9 %); из 250 мужчин со сниженным ПСВ — у 45 (18 %), а из 94 женщин — у 7 (7,4 %).

С позиций доказательной медицины, одними из основных характеристик диагностических тестов являются их чувствительность и специфичность. Чувствительность (Se) теста определяется как доля лиц с положительным результатом в популяции с изучаемым заболеванием и отражает вероятность положительного результата при наличии болезни, специфичность (Sp) — это доля лиц с отрицательным

результатом теста в популяции без изучаемой болезни, она отражает вероятность отрицательного результата теста при отсутствии болезни [6].

Значения чувствительности, специфичности, а также прогностической ценности положительных и отрицательных результатов (ПЦПР и ПЦОР) спирометрических показателей на скрининге при выявлении ХОБЛ приведены в табл. 4.

Определение ОФВ<sub>1</sub> на скрининге имеет высокие характеристики, однако низкая ПЦПР, особенно у женщин, заставляет дифференцировано относиться к

## Мужчины

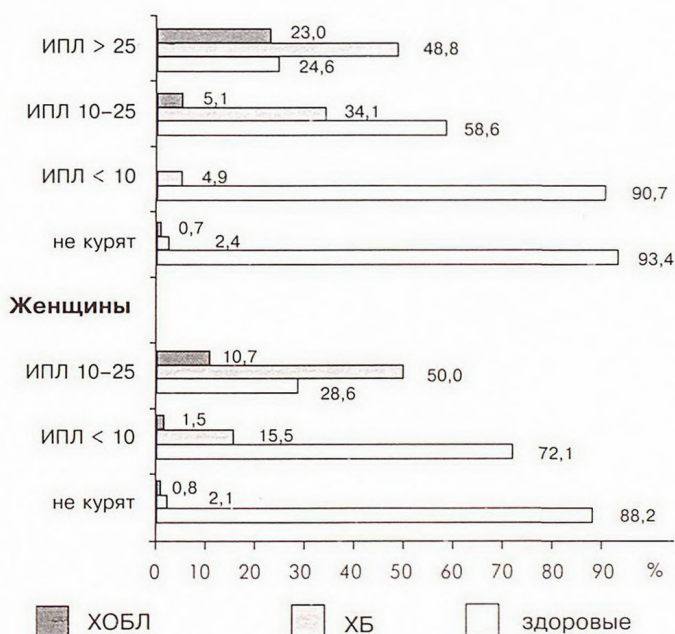


Рис. Соотношение здоровых лиц и пациентов с ХБ и ХОБЛ среди некурящих и курящих в зависимости от ИПЛ



## Операционные характеристики скрининговой спирометрии (в %)

| Диагностические критерии       | Мужчины |       |       |      | Женщины |      |      |       |
|--------------------------------|---------|-------|-------|------|---------|------|------|-------|
|                                | Se      | Sp    | ПЦПР  | ПЦОР | Se      | Sp   | ПЦПР | ПЦОР  |
| ОФВ <sub>1</sub> < 80 %        | 98,9    | 86,0  | 31,6  | 99,9 | 100,0   | 88,4 | 10,1 | 100,0 |
| ПСВ < 80 %                     | 51,1    | 89,4  | 24,1  | 96,5 | 50,0    | 92,4 | 7,9  | 99,3  |
| ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ < 70 % | 53,4    | 100,0 | 100,0 | 97,0 | 42,9    | 99,9 | 85,7 | 99,3  |
| ПСВ < 70 %                     | 28,4    | 95,5  | 29,1  | 95,3 | 28,6    | 98,1 | 16,0 | 99,1  |
| ПСВ < 90 %                     | 88,6    | 77,8  | 20,7  | 99,1 | 78,6    | 70,6 | 3,4  | 99,6  |

низким значениям показателя — достаточно большая часть здоровых обследуемых на скрининге демонстрирует результаты ниже нормальных значений. ПСВ < 80 % при высокой специфичности оказался не достаточно чувствительным методом, то же можно отметить и для ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 70 % — часто пациенты с явной ХОБЛ имели нормальные значения этого индекса.

С учетом того, что основная задача скрининга — это выявление лиц с явной или скрытой патологией, высокая чувствительность диагностического теста является абсолютно необходимым условием исследования. Наиболее доступным инструментом в работе цехового или участкового терапевта является пикфлоуметр, однако для критерия ПСВ < 80 % чувствительность теста не высока (при очень хорошей специфичности). При увеличении критерия отбора до ПСВ < 90 % чувствительность теста возрастает до 88,6 % у мужчин и 78,6 % у женщин. Снижение критерия до ПСВ < 70 % увеличивает его специфичность до 95,5 % у мужчин и 98,1 % у женщин. Вышеизложенное позволяет рекомендовать для повседневной работы амбулаторной службы использовать в качестве диагностического критерия ХОБЛ уровень ПСВ < 70 % от должных величин, а уровень ПСВ < 90 % как показание для определения ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.

## Выводы

На скрининге различных групп населения выявляется высокий процент лиц со сниженными показателями бронхиальной проходимости (среди мужчин ОФВ<sub>1</sub> < 80 % — у 21,3 %, ПСВ < 80 % — у 11 %, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 70 % — у 3,9 % обследуемых, среди женщин — 11,3, 10,8 и 2,4 % соответственно). Среди мужчин число лиц с нарушениями бронхиальной проходимости выше у водителей, железнодорожников и химиков, среди женщин — у работниц железной дороги.

При дополнительном обследовании диагноз ХОБЛ верифицирован у 5,4 % мужчин и 1,1 % женщин, хронический бронхит выявлен у 17,2 % мужчин и

6 % женщин. ХОБЛ намного чаще встречается у водителей и работников железнодорожного транспорта. Среди женщин частота ХОБЛ достоверно выше у работниц железнодорожного транспорта. Частота ХБ и ХОБЛ значительно выше у курящих и резко увеличивается по мере интенсификации курения.

Наиболее чувствительным диагностическим тестом по результатам скрининга является ОФВ<sub>1</sub> < 80 %, а наиболее специфичным ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 70 %. ПСВ < 80 % при высокой специфичности имеет низкую чувствительность. Увеличение критерия до ПСВ < 90 % повышает чувствительность теста до 88,6 %, а снижение до ПСВ < 70 % увеличивает его специфичность до 95,5 %. Это позволяет рекомендовать для повседневной работы амбулаторной службы использование в качестве диагностического критерия ХОБЛ уровень ПСВ < 70 % от должных величин, а уровень ПСВ < 90 % — как показание для исследования ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хронические обструктивные болезни легких: Практическое руководство для врачей. М.; 2004. 9.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication № 2701, April 2001.
3. Чучалин А.Г. Белая книга Пульмонология. Россия 2003. М.; 2003. 47.
4. Игнатова Г.Л., Степанищева Л.А., Микрюкова Ю.А. и др. Распространенность ХОБЛ на крупном промышленном предприятии (Челябинском тракторном заводе). Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2003; 3: 29–31.
5. Терещенко Ю.А., Кан И.Н. Распространенность ХОБЛ среди работников горно-химического комбината и эффективность лечебно-профилактических мероприятий. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2003; 2: 37–39.
6. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Пер. с англ. М.: Медиа Сфера; 1998.
7. Шмелев Е.И. ХОБЛ: ключевые проблемы. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2003; 2: 5–9.
8. Михайлуц А.П., Зайцев В.И., Иванов С.В., Зубицкий Б.Д. Эколого-гигиенические проблемы городов с развитой химической промышленностью. Новосибирск; 1997. 5–16.
9. MRS Committee on the aetiology of chronic bronchitis. Lancet 1965; 1: 775–789.



*Н.А.Стогова, Н.С.Тюхтин*

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПАРАПНЕВМОНИЧЕСКОГО И ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ЭКССУДАТИВНОГО ПЛЕВРИТА

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко, Воронеж

### DIAGNOSTIC FEATURES OF PARAPNEUMONIC AND TUBERCULOUS PLEURISY

*N.A.Stogova, N.S.Tyukhtin*

#### Summary

We have analyzed time of diagnosis of pneumonia complicated by exudative pleurisy and of tuberculous pleurisy at general care facilities. Causes of long diagnosis of lung inflammation and pleural effusion were revealed. Most often misdiagnosis was found. We emphasized the epidemiological danger of patients with tuberculous pleurisy pleurisy and MBT in sputum. Organization of pleural pathology department using modern diagnostic techniques is thought to be reasonable to improve the diagnostic work-up.

#### Резюме

Представлены результаты анализа сроков диагностики пневмонии, осложненной экссудативным плевритом (ЭП), и туберкулезного экссудативного плеврита в учреждениях общей лечебной сети. Выявлены причины длительных сроков диагностики воспалительных процессов в легких и ЭП. Установлены наиболее частые диагностические ошибки в процессе обследования больных. Обращено внимание на эпидемиологическую опасность для окружающих больных туберкулезным плевритом при наличии в мокроте микобактерий туберкулеза. Для повышения эффективности диагностики высказано мнение о целесообразности организации отделения плевральной патологии и использования современных методов верификации диагноза.

В нозологической структуре пульмонологических больных пневмония в последние годы составляет 21,2–41,9 % случаев и стоит на 2-м месте после обструктивных заболеваний легких [1–3]. Несмотря на совершенствование методов дифференциальной диагностики заболеваний органов дыхания своевременное выявление больных с плевральной патологией остается актуальной проблемой [4]. В структуре плевральных выпотов доля парапневмонического экссудативного плеврита составляет 22,0–34,0 % [5, 6]. Больные с синдромом плеврального выпота выявляются, как правило, при обращении к врачу учреждений общей лечебной сети [7]. Диагностика плеврального выпота требует незамедлительного решения вопроса о верификации этиологии заболевания и, прежде всего, исключения его туберкулезной природы. Длительность верификации и ошибочная этиологическая диагностика туберкулезного и парапневмонического плевритов отмечается в 30,0–40,0 % случаев [8, 9].

Целью настоящего исследования явилось изучение своевременности и особенностей диагностики пневмонии, осложненной экссудативным плевритом, и туберкулезного экссудативного плеврита в учреждениях общей лечебной сети.

Проведен анализ структуры плевральных выпотов у 7 718 взрослых больных, поступивших на обследова-

ние и лечение в отделение плевральной патологии Клинического противотуберкулезного диспансера Воронежа в течение 1979–2002 гг. Для верификации этиологии плеврального выпота проводились клиническое, лабораторное, рентгеномографическое обследования, туберкулиновые пробы, бактериологические исследования мокроты, экссудата, биоптата плевры на микобактерии туберкулеза (МБТ), обнаружение антигенов и антител МБТ в сыворотке крови и экссудате (ИФА, ПЦР), бронхоскопия, плевральная пункция. Пункционная биопсия париетальной плевры выполнена у 6 127 (79,39 %) больных, при необходимости проводилась торакоскопия с прицельной биопсией плевры в условиях легочно-хирургического отделения.

Диагноз пневмонии, осложненной экссудативным плевритом, был установлен у 2 514 (32,58 %) больных, туберкулезный экссудативный плеврит (ТЭП) — у 2 381 (30,85 %), опухолевый выпот — у 1 536 (19,90 %), застойный выпот — у 873 (11,31 %), посттравматический — у 238 (3,08 %), и у 176 (2,28 %) больных были редкие причины плеврального выпота (диффузные болезни соединительной ткани, панкреатит, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, микседема и др.).

Больные парапневмоническим и туберкулезным экссудативным плевритом составили более половины



(63,43 %) всех больных с плевральными выпотами. При дифференциальной диагностике плевральных выпотов следует учитывать изменение их этиологической структуры в различных возрастных группах. У взрослых в возрасте до 30 лет доля ТЭП составляет 72,76 % случаев. При парапневмоническом экссудативном плеврите (ППЭП) наибольшая частота приходится на возрастной период 41–50 лет (41,80 %) и 51–60 лет (35,42 %), при опухолевом выпоте — на 51–60 лет (28,99 %), 61–70 лет (31,70 %) и 71–80 лет (33,52 %), при застойном выпоте наибольшая частота приходится на возраст 81–90 (33,77 %) и 91 и более лет (66,67 %).

Как ППЭП, так и ТЭП чаще встречается у лиц мужского пола. Среди 2 514 больных ППЭП было 1 811 (72,04 %) мужчин и 703 (27,96 %) женщины в возрасте от 18 до 92 лет. При ТЭП мужчин было 1 548 (65,02 %) и женщин — 833 (34,98 %) в возрасте от 18 до 96 лет. Из 2 381 пациента с ТЭП у 1 648 (69,22 %) экссудативный плеврит был самостоятельной формой туберкулеза органов дыхания и у 733 (30,78 %) больных он сочетался с активным туберкулезом легких.

У 175 пациентов с ППЭП и 275 с ТЭП, поступивших в отделение плевральной патологии в 1998–2000 гг. для уточнения наличия и верификации этиологии плеврального выпота, проведен анализ своевременности диагностики заболевания в учреждениях общей лечебной сети. По направлению поликлиник поступили 5,71 % больных ППЭП, по скорой помощи — 6,29 %, после консультации фтизиатра в поликлиническом отделении городского и областного противотуберкулезных диспансеров — 57,14 %, переведены из общесоматических стационаров 30,86 % пациентов.

В результате обследования, с учетом данных учреждений общей лечебной сети, были установлены следующие клинико-анатомические варианты пневмонии, осложненной экссудативным плевритом: тотальная односторонняя пневмония наблюдалась у 1,71 %, долевая — у 5,14 %, очаговая — у 88,01 % больных. У 5,14 % пациентов при поступлении в отделение рентгенологические признаки пневмонии отсутствовали, что, по-видимому, было обусловлено предшествующей антибактериальной терапией. У 166 больных с рентгенологически подтвержденной пневмонией воспалительные изменения локализовались в верхней доле только у 10,84 %, в верхней и средней долях — у 1,81 %, в средней доле — у 1,81 %, в средней и нижней долях — у 10,24 %, в нижней доле — у 73,49 % и тотальная односторонняя пневмония имела место у 1,81 % пациентов. У 4 (2,29 %) из 175 больных наблюдалась деструктивная пневмония. Серозный экссудат диагностирован у 68,57 %, серозно-геморрагический — у 4,57 %, серозно-гнойный — у 19,43 % и гнойный экссудат — у 7,43 % больных.

В отделение плевральной патологии в течение первых 2 недель от начала заболевания поступили 25,71 % больных ППЭП, на 3-й и 4-й нед. — 32,58 %, т. е. в течение 1-го мес. поступили 58,29 %

пациентов. В течение 2-го месяца поступили — 29,14 % больных, в течение 3-го мес. — 6,86 % и более 3 мес. — 5,71 %.

Учитывая, что не все больные ППЭП обращаются к врачу в первые дни от начала заболевания, проведен анализ времени поступления больных в отделение плевральной патологии от их 1-го обращения к врачу. Так, в течение первых 2 недель поступили 41,14 %, на 3-й и 4-й нед. — 26,29 % больных, т. е. в течение 1-го мес. госпитализированы 67,43 % пациентов. В течение 2-го мес. поступили — 22,86 %, в течение 3-го — 5,71 % и более чем через 3 мес. — 4,0 % больных. При первом обращении к врачу диагноз пневмония был установлен у 60 (34,29 %) из 175 пациентов. У остальных 115 (65,71 %) больных первыми врачебными диагнозами были: ОРВИ — у 20,0 %, острый или обострение хронического бронхита — у 13,15 %, тромбоэмболия ветвей легочной артерии — у 0,57 %, плеврит неясной этиологии — у 12,0 %, миозит межреберных мышц — у 1,71 %, межреберная невралгия — у 1,71 %, ишемическая болезнь сердца — у 4,0 %, гипертонический криз — у 1,71 %, ревматизм — у 0,57 % больных, пояснично-крестцовый радикулит — у 1,14 %, остеохондроз позвоночника — у 0,57 % больных. У 11 (6,30 %) пациентов предполагалась патология органов брюшной полости: острый холецистит, панкреатит, аппендицит, гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, сальмонеллезный энтерит, "острый живот" (при лапаротомии патология в брюшной полости не обнаружена). У 1,14 % больных были подозрения на острый пиелонефрит. В 1,14 % случаев пациенты были госпитализированы с диагнозом алкогольная интоксикация. Первое рентгенологическое обследование после обращения больного к врачу проведено в течение 1-й нед. 101 (57,71 %) пациенту.

В результате последующего обследования в учреждениях общей лечебной сети диагноз пневмонии был установлен у 63,43 % больных, в т. ч. в течение 1-й нед. от первого обращения к врачу — у 46,87 %, в течение 2-й нед. — у 8,0 %, 3–4-й нед. — у 5,14 %, т. е. в течение 1-го мес. от обращения к врачу диагноз пневмонии установлен у 60,0 % больных; в течение 2-го мес. — у 1,71 %, через 3 мес. и более — у 1,71 % пациентов. У 36,57 % больных диагноз пневмония до поступления в отделение плевральной патологии не был установлен, т. е. имела место гиподиагностика пневмонии. Больные были направлены с диагнозом экссудативный плеврит неясной этиологии.

Наличие экссудата в плевральной полости при пневмонии не всегда диагностируется своевременно. Тень плеврального выпота часто трактуется как нижнедолевая пневмония. Так, от первого обращения к врачу синдром плеврального выпота установлен в течение 1-й нед. у 39,43 %, в течение 2-й нед. — у 14,86 %, 3–4-й нед. — у 27,43 % больных, т. е. в течение 1-го мес. плевральный выпот выявлен у 81,72 % пациентов. В течение 2-го мес. наличие пле-



врального выпота установлено у 8,57 %, в течение 3-го мес. — у 1,71 % и более чем через 3 мес. — у 2,29 % больных. У 5,71 % больных наличие плеврального выпота не было установлено до поступления в отделение плевральной патологии.

Таким образом, остается актуальной проблема своевременного выявления пневмонии, парапневмонического плеврита и проведения дифференциальной диагностики широкого круга плевральных выпотов различной этиологии.

Больные туберкулезным плевритом в начале заболевания, как правило, обращаются за медицинской помощью в учреждения общей лечебной сети, где верификация диагноза также остается трудновыполнимой задачей. По данным литературы, в первые 2 нед. от начала заболевания в туберкулезный стационар поступают лишь 5,8 % больных ТЭП, у 30,0–50,0 % продолжительность заболевания до поступления в туберкулезную клинику превышает 3 мес., некоторые больные не представляются на консультацию фтизиатру [5,10].

Клиническая картина ТЭП часто имеет сходство с пневмонией, осложненной экссудативным плевритом. Так, у 41,09 % больных туберкулезным плевритом наблюдалось острое начало заболевания, у 10,18 % — отрицательная и у 8,0 % — сомнительная проба Манту с 2 ТЕ РРД-Л. Однако при ТЭП постепенное и малосимптомное начало заболевания наблюдается значительно чаще (27,64 %), чем при пневмонии (4,57 %), нередко первым симптомом является боль в грудной клетке.

Среди 275 больных туберкулезным экссудативным плевритом, поступивших в отделение плевральной патологии, у 182 (66,18 %) ТЭП был самостоятельной формой туберкулеза органов дыхания, у 93 (33,82 %) ТЭП сочетался с активным туберкулезом легких. У 18 (9,89 %) пациентов с ТЭП без видимых туберкулезных изменений в легких в мокроте выделены микобактерии туберкулеза (МБТ). При сочетании ТЭП с активным туберкулезом легких (93 больных) диагностированы следующие клинко-рентгенологические формы: диссеминированный туберкулез — у 9,68 %, очаговый — у 10,75 %, инфильтративный — у 77,42 % и фиброзно-кавернозный туберкулез — у 2,15 % пациентов. У 36,56 % больных туберкулезный процесс в легких был в фазе распада, у 49,46 % в мокроте выявлены МБТ. Активные туберкулезные изменения в легких локализовались, в отличие от пневмонической инфильтрации, главным образом в верхней доле (78,50 %). Кроме того, у 9,68 % больных туберкулезный процесс имел диссеминированный характер. Только у 1,07 % пациентов туберкулезный инфильтрат определялся в средней доле правого легкого и у 10,75 % — в нижней доле (6-й и 10-й сегменты).

При туберкулезном плеврите экссудат, в отличие от парапневмонического, чаще имеет серозный характер. Серозный экссудат установлен у 248 (92,88 %) из 267 больных, серозно-геморрагический — у 15

(5,62 %) и гнойный — у 4 (1,50 %) пациентов. У 42 (15,73 %) больных в экссудате обнаружены МБТ. У 8 (2,91 %) пациентов экссудат не был получен в связи с его ранней организацией.

Анализ сроков поступления больных ТЭП в отделение плевральной патологии показал, что в течение 1-й нед. от начала заболевания поступили 4,0 %, 2-й нед. — 10,55 %, 3-й недели — 14,55 %, 4-й нед. — 22,18 % больных. Таким образом, в течение 1-го мес. от начала заболевания поступили 51,28 % пациентов, в т. ч. лишь 31 (48,44 %) из 64 больных — с бактериовыделением в мокроте. На 2-м мес. от появления первых симптомов заболевания поступили 27,27 %, на 3-м мес. — 9,09 % и в сроки более 3 мес. — 2,36 % больных.

Только 73 (26,55 %) пациента были направлены в противотуберкулезный диспансер сразу после рентгенологического выявления синдрома плеврального выпота без предварительного лечения, 28,71 % лечились в амбулаторно-поликлинических учреждениях, 50,50 % — в общесоматических стационарах и 20,79 % — последовательно в указанных учреждениях. Из 202 (73,45 %) больных ТЭП получали лечение по поводу ОРВИ 18,81 %, острого бронхита — 6,44 %, пневмонии — 21,29 %, пневмонии, осложненной плевритом, — 1,19 %, остеохондроза — 4,45 %, миозита — 1,98 %, межреберной невралгии — 0,99 %, пиелонефрита — 1,98 %, холецистита — 2,48 %, сердечной недостаточности — 1,98 % и др. Только 35 (17,33 %) пациентам были произведены плевральные пункции.

Больные туберкулезным плевритом, находясь на лечении в учреждениях общей лечебной сети, представляли эпидемиологическую опасность и являлись потенциальным источником нозокомиального и семейного туберкулеза. Кроме того, использование в ряде случаев монотерапии противотуберкулезными препаратами с широким спектром действия (стрептомицин, канамицин, рифампицин, фторхинолоны) могло вести к появлению лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и снижению эффективности последующей комбинированной противотуберкулезной терапии. При неустановленном диагнозе туберкулезного плеврита возможно прогрессирование туберкулезного процесса. Так, в анамнезе у 12 (4,01 %) из 299 опрошенных больных туберкулезом органов дыхания, находившихся на стационарном лечении в противотуберкулезном диспансере, имелись указания на перенесенный в прошлом "нетуберкулезный" экссудативный плеврит.

## Выводы

1. В учреждениях общей лечебной сети у больных с симптомами заболевания органов дыхания и окончательным диагнозом пневмония, осложненная экссудативным плевритом, воспалительные изменения в легких в течение 1-й нед. выявляются лишь в 46,87 % случаев, а парапневмонический экссудативный плеврит — в 39,43 %. В 48,72 %



случаев больные ТЭП переводятся в противотуберкулезный диспансер через 1 мес. и более от времени поступления в стационар, в т. ч. 38,55 % из них лечатся по поводу пневмонии.

2. Для повышения эффективности диагностики пневмонии, осложненной плевритом, и ТЭП необходимо раннее рентгенологическое обследование больных и повторная рентгенография после эвакуации экссудата, использование дополнительных методов выявления и верификации патологии легких и плевры (компьютерная томография, УЗИ, игловая биопсия парietальной плевры, исследование мокроты методом бактериоскопии на кислотоустойчивые микобактерии).
3. При трактовке данных рентгенологического обследования следует учитывать более частую локализацию пневмонии в нижних долях, средней доле, в 3, 4 и 5-м сегментах легких. Туберкулезные изменения локализуются преимущественно в 1, 2, 6, 9 и 10-м сегментах легкого. Но следует иметь в виду возможность более частого варианта ТЭП как самостоятельной формы туберкулеза органов дыхания без внутрилегочных изменений (66,18 % больных с туберкулезным плевритом).
4. При сходной рентгенологической картине, в отличие от пневмонии при плевральном выпоте, дыхание резко ослаблено, нет хрипов, есть смещение средостения в противоположную сторону, на латерограмме отмечается растекание экссудата.
5. При дифференциальной диагностике парапневмонического и туберкулезного экссудативного плеврита отличительными признаками в пользу парапневмонического плеврита является более острое начало заболевания, кашель — чаще с гнойной мокротой желтого или зеленого, иногда ржавого цвета, может выслушиваться бронхиальное дыхание, нередко — крепитация или влажные хрипы, в крови — высокий нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, в мокроте — большое количество лейкоцитов и отсутствие МБТ, на рентгенограмме — наличие пневмонической инфильтрации, при плевральной пункции — часто серозно-гнойный (19,43 %) или гной-

ный (7,43 %) экссудат, в биоптате плевры — наложения фибрина и инфильтрация плевры нейтрофильными гранулоцитами.

6. При отсутствии признаков пневмонии и патологии других органов у больных с плевральным выпотом их следует направлять в противотуберкулезный диспансер (желательно — в специализированное отделение плевральной патологии) для проведения обследования (туберкулиновые пробы, ИФА, игловая биопсия плевры, при необходимости — компьютерная томография, торакоскопия с прицельной биопсией плевры, посевы мокроты и экссудата на туберкулезные микобактерии) и подтверждения или исключения диагноза туберкулез.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Соболева Л.Р., Коровина О.В., Мищенко О.В., Шулепова Н.Г. Нозологическая структура больных пульмонологического отделения в различных регионах страны. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 8-й: Сборник резюме. М.: 1998. 293.
2. Коркус Е.Н., Абушенко М.И., Турчик Р.Н., Пащенко Л.В. Сравнительная характеристика контингента больных пульмонологического отделения. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 10-й: Сборник резюме. СПб.: 2000. 389.
3. Типикин В.А., Сергеева В.П., Череп Е.Б. Динамика заболеваемости и смертности от болезней органов дыхания в г. Пенза за 1989–1998 гг. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 10-й: Сборник резюме. СПб.: 2000. 342.
4. Чучалин А.Г. Плевра: патофизиологические и клинические аспекты. Тер. арх. 1999; 3: 5–9.
5. Соколов В.А. Плевриты. Екатеринбург: Баско; 1998.
6. Тюхтин Н.С. Болезни плевры. В кн.: Палеев Н.Р. (ред.). Болезни органов дыхания. М.: Медицина; 2000; гл. 35: 673–704.
7. Розенфельд Н.Я., Рабко Т.А., Тяк Е.П. и др. Роль общей лечебной сети в выявлении туберкулеза. В кн.: Съезд Научно-медицинской ассоциации фтизиатров, 4-й. Йошкар-Ола; 1999. 38.
8. Соколов В.А., Красноборова С.Ю., Савельев А.В., Попов В.А. Организационные и методологические аспекты поздней диагностики туберкулеза и рака легких. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й: Сборник резюме. М.: 1997. 117.
9. Kim N.J., Hong S.C., Kim J.O. et al. Etiologic considerations of nonspecific pleuritis. Korean J. Intern. Med. 1991; 6 (2): 58–63.
10. Цымбаларь Г.Г., Тудос Т.П., Журжа Л.Е. Патогенетические средства в комплексном лечении больных туберкулезным плевритом. Пробл. туб. 1989; 4: 23–27.

Поступила 03.03.04



*В.Ф.Жданов, О.И.Сазонец, Т.И.Савина*

## **О ПРИМЕНЕНИИ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛА) В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ**

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского  
Государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова;  
Городская реабилитационная больница № 40, Санкт-Петербург

FENSPIRIDE (ERESPAL) IN REHABILITATION OF PNEUMONIA PATIENTS

*V.F.Zhdanov, O.I.Sazonets, T.I.Savina*

### **Summary**

Results of examination of 41 patients with pneumonia (23 patients in the study group and 17 ones in the comparative group) showed that fenspiride (Erespal) has a great positive effect in rehabilitation period. It is not a corticosteroid but it reduced cough and sputum production, improved radiological data and peripheral blood parameters more actively than non-steroid anti-inflammatory drugs. The efficacy of fenspiride was higher in 30-day treatment compared with 15-day course. Fenspiride can be recommended for rehabilitation programmes in pneumonia.

### **Резюме**

В результате исследования 41 больного пневмонией (23 человека — в основной группе и 17 — в группе сравнения) показано, что фенспирид (Эреспал) оказывает существенное положительное влияние на больных на этапах восстановительного лечения и реабилитации. Не являясь кортикостероидным препаратом, он более активно, чем препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), приводил к уменьшению кашля и выделения мокроты, к положительным сдвигам рентгенологических показателей и нормализации анализов крови. Эффективность препарата была более высокой при 30-дневном курсе, по сравнению с 15-дневным. Фенспирид (Эреспал) может быть рекомендован для включения его в программы восстановительного лечения и реабилитации при пневмониях.

На протяжении многих лет как у нас в стране, так и за рубежом цифры медицинской статистики свидетельствуют о неблагоприятной ситуации, связанной с пневмонией. В Европе заболеваемость пневмонией колеблется от 2 до 15 случаев на 1 000 человек в год [1]. В нашей стране этот показатель среди взрослого населения составляет 5–8 случаев на 1 000, в Москве в среднем — 3,65 на 1 000 человек в год [2]. По данным Бюро медицинской статистики Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, среди взрослых жителей Петербурга в течение последнего 10-летия наблюдается отчетливый рост числа больных пневмонией: в 1991 г. — 3,40; 1996 г. — 3,59; 1999 г. — 4,74; 2000 г. — 4,54; 2001 г. — 3,85 (на 1 000 человек).

Показатель смертности от этого заболевания в Санкт-Петербурге составлял 8,1 на 100 тыс. населения — в 1987 г., 29,4 и 26,6 — в 1993 и 1999 гг. соответственно (увеличение более чем в 3 раза), причем отмечен значительный рост смертности у лиц трудоспособного возраста [3]. В настоящее время пневмония занимают 1-е место среди причин летальности от инфекционных болезней и 6-е — среди всех причин летальности. Наиболее серьезную проблему

представляет внегоспитальная пневмония у лиц пожилого и старческого возраста, заболеваемость у которых в 2 раза, а летальность в 10 раз выше, чем у молодых [4].

Немалая часть пневмоний (10–25 %) приобретает затяжной характер, когда рентгенологические признаки инфильтрации в легких остаются 4 и более нед. ("неразрешившаяся пневмония"), а также длительно сохраняются некоторые симптомы заболевания [5].

Приведенные данные свидетельствуют, что в современной медицине, в т. ч. и в российском здравоохранении, пневмония представляет собой весьма актуальную проблему. На сегодняшний день она остается серьезным заболеванием, с высоким риском развития осложнений, длительным периодом биологического выздоровления, которое может затягиваться на 6 и даже 12 мес. [6]. Это заболевание является причиной массовых потерь трудоспособности населением в наиболее активном возрасте.

Главные вопросы, решение которых может способствовать изменению ситуации, — это улучшение качества диагностики, мониторинг возбудителей пневмоний, фармако-экономические программы для выработки рациональных схем терапии больных пнев-



мониями, освоение и внедрение современных методов интенсивной пульмонологии. В качестве одного из приоритетных направлений выступает разработка реабилитационных программ для этих больных [7].

Как известно, целью медицинской реабилитации пневмонии является не столько восстановление морфологической структуры пораженных легких, сколько их функциональное восстановление и максимально быстрое функциональное восстановление организма в целом. Воздействуя в основном немедикаментозными средствами, реабилитация тесно смыкается с восстановительным лечением, предусматривающим, как правило, использование комплекса медикаментозных средств.

Безусловно, в фазу бактериальной агрессии основой лечения пневмонии составляет дифференцированная этиотропная антибактериальная терапия. При этом главные задачи, которые должен решить врач — это адекватный подбор лекарственного средства, оптимальная дозировка, схемы введения (в т. ч. по принципу "ступенчатой методики" — последовательной смены парентеральной и пероральной терапии избранным антибиотиком) и своевременная оценка эффективности антибактериального лечения. Рекомендуются современными стандартами методики лечения пневмонии и имеющийся арсенал антибиотиков в большинстве случаев позволяют решать эти задачи. Обычная продолжительность антибиотикотерапии бактериальных пневмоний составляет 7–10 дней.

На следующем после окончания антибактериального лечения этапе особую значимость приобретает терапия противовоспалительными нестероидными, а при показаниях — и стероидными лекарственными средствами, а также бронхолитическими, муколитическими препаратами и различными методами немедикаментозного воздействия (физиотерапия, общий и вибрационный массаж, дренажная гимнастика и др.), т. е. всем тем комплексом, который составляет программу реабилитации. Однако вопросы выбора противовоспалительных средств, их эффективности, сроков и доз применения до сих пор разработаны мало. Использование для этой цели препаратов, относящихся к группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), — Индометацина, Ибупрофена, Ортофена и др., хотя и рекомендуется в ряде работ [8–10], но, в отличие от ревматических заболеваний, на практике далеко не всегда дает однозначно положительный результат при легочной патологии.

Вместе с тем в известной нам литературе практически не освещен вопрос о возможности использования при пневмониях фенспирида (Эреспала) в качестве противовоспалительного средства на этапе восстановительной терапии и реабилитации. Если учесть, что в настоящее время уже накоплено немало данных о положительном противовоспалительном влиянии этого препарата при различных заболеваниях бронхолегочной системы и ЛОР-органов (острые и хронические бронхиты, синуситы, отиты, острые респираторные ви-

русные заболевания) [11–14], изучение нового аспекта возможного применения фенспирида, безусловно, представляет немалый интерес.

В данной работе мы поставили перед собой цель изучить клиническую эффективность фенспирида (Эреспала) в процессе реабилитации больных пневмонией, а также провести сравнительную оценку действия фенспирида и препаратов группы НПВС.

## Материал и методы

Всего были обследованы 41 пациент с внегоспитальной пневмонией, поступившие для реабилитации в отделение восстановительного лечения пациентов с заболеваниями органов дыхания Городской реабилитационной больницы № 40 (Санкт-Петербург).

Путем рандомизации все пациенты были разделены на 2 группы: основную — 1-ю группу — 24 человека (11 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 22 до 68 лет (средний возраст  $46,4 \pm 14,3$  года) и группу сравнения (2-я группа) — 17 человек (8 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 22 до 67 лет (средний возраст  $46,1 \pm 12,8$  лет). По половому, возрастному составу, числу курящих, наличию у ряда больных отягощенного аллергологического анамнеза, сопутствующих хронического бронхита, бронхиальной астмы или патологии сердечно-сосудистой системы сколько-нибудь значимых различий между этими группами не было (табл. 1).

По первоначальному объему пораженной пневмонией легочной ткани (долевая или очаговая (1–2 сегмента) больные в группах также были идентичны.

Из исследования были исключены пациенты с проявлениями респираторной вирусной инфекции, с сопутствующей патологией в фазе декомпенсации, получающие антибактериальную терапию в условиях реабилитационного отделения, а также имеющие сопутствующие заболевания, которые могли бы повлиять на всасываемость препаратов (хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, гастрэктомия в анамнезе, синдром мальабсорбции и др.).

Методически важным представлялось сходство сравниваемых групп по исходным (стартовым) позициям. Больные предварительно проходили стационарное или амбулаторное лечение и поступали на реабилитацию с остаточными явлениями пневмонии или в фазе реконвалесценции после проведенного курса антибактериального лечения в одном из стационаров города или амбулаторно. На предыдущем этапе лечения у всех пациентов пневмония была подтверждена рентгенологически (у 12 человек (29,3 %) — долевая, у 29 (70,7 %) — сегментарная). У 25 пациентов (61 %) пневмония развилась на фоне длительно существующей хронической легочной патологии (у 20 больных имелся хронический обструктивный бронхит, у 5 — бронхиальная астма). На момент включения в исследование сопутствующие легочные заболевания находились вне фазы обострения. Ранее пневмонией болели 27 человек (65,9 %), 16 пациентов (39 %) имели



Таблица 1

## Сравнительная характеристика исследованных больных на этапе рандомизирования групп

|                                                | Больные, получающие<br>Эреспал | Больные, получающие<br>НПВС |
|------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Всего обследовано                              | 24                             | 17                          |
| Мужчины                                        | 11 (45,8 %)                    | 8 (47,1 %)                  |
| Женщины                                        | 13 (54,2 %)                    | 9 (52,9 %)                  |
| Минимальный<br>возраст (лет)                   | 22                             | 22                          |
| Максимальный<br>возраст (лет)                  | 68                             | 67                          |
| Средний<br>возраст (лет)                       | 46,4 ± 14,3                    | 46,1 ± 12,8                 |
| Долевая пневмония                              | 7 (29,2 %)                     | 4 (23,5 %)                  |
| Очаговая пневмония                             | 17 (70,8 %)                    | 13 (76,5 %)                 |
| Пневмонии в анамнезе                           | 15 (62,5 %)                    | 12 (70,5 %)                 |
| Фоновые заболевания<br>бронхолегочной системы: | 13 (54,2 %)                    | 11 (64,7 %)                 |
| в т. ч. ХОБ                                    | 10 (41,7 %)                    | 8 (47,1 %)                  |
| в т. ч. БА                                     | 3 (12,5 %)                     | 3 (17,6 %)                  |
| Сопутствующие<br>заболевания ССС               | 9 (37,5 %)                     | 7 (41,2 %)                  |
| Отягощенный алерго-<br>логический анамнез      | 14 (58,2 %)                    | 10 (58,8 %)                 |
| Курящие                                        | 11 (45,8 %)                    | 9 (52,9 %)                  |

Примечание: различия между группами по всем показателям статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы. По своим клиническим, функциональным и лабораторным показателям, характеру начальных проявлений пневмонии достоверных различий между группами также не было (табл. 2).

В соответствии с программой реабилитации в обеих группах всем больным проводилась практически одинаковая комплексная терапия, включавшая в себя ингаляции или прием муколитических (Амброксол, Бизолвон, Бромгексин) и бронхолитических (Эуфиллин, Беродуал) средств, витаминотерапию, физиотерапевтические методы (электрофорез с кальцием, ДМВ, лазеротерапию) и лечебную гимнастику.

Больные основной (1-й) группы получали дополнительно в течение 30 дней препарат Эреспал (фирма "Сервье") по 1 таб. (80 мг фенспирида) 2 раза в день. Пациенты группы сравнения (2-й) получали также в течение 30 дней препарат Ибупрофен по 1 таб. (200 мг) 3 раза в день или Ортофен (диклофенак) по 1 таб. (25 мг) 3 раза в день, относящиеся к группе НПВС.

Больным было проведено общеклиническое обследование, включающее в себя оценку основных симптомов, исследование клинического анализа крови и рентгенологическое исследование легких, выполненные в динамике. Изменения клинических проявлений заболевания оценивали по длительности сохранения у больных следующих симптомов: общей слабости, потливости, кашля, выделения мокроты, хрипов в легких, одышки (по числу и проценту больных в группе, имеющих данный симптом). Исследования выполняли в первые 2 дня после поступления больных в отделение реабилитации, на 14–15-й день и на 30-й день от начала лечения.

Динамика рентгенологических данных оценивалась в исходном состоянии и через 30 дней по наличию инфильтрации в легких, усилению легочного рисунка и формированию локального пневмосклероза.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием Критерия  $\chi^2$ , Т-теста для связанных выборок, критерия Вилкоксона–Манна–Уитни.

## Результаты и обсуждение

На момент 1-го осмотра (в исходном состоянии) в обеих группах у части больных отмечались субфебрильная температура, слабость, потливость, кашель различной интенсивности, выделение слизистой или слизисто-гнойной мокроты, одышка смешанного характера при физической нагрузке. Причем ни по одному из этих симптомов в исходном состоянии достоверно значимых различий между группами не было выявлено.

Таблица 2

## Характеристика начального этапа заболевания

|                                         | Больные, получающие<br>Эреспал ( $n = 24$ ) | Больные, получающие<br>НПВС ( $n = 17$ ) |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|
| Острое начало                           | 15 (62,5 %)                                 | 9 (52,9 %)                               |
| Начало на фоне ОРВИ                     | 9 (37,5 %)                                  | 8 (47,1 %)                               |
| Кровохарканье                           | 4 (16,6 %)                                  | 3 (11,6 %)                               |
| Интоксикация                            | 19 (79,2 %)                                 | 12 (70,6 %)                              |
| Сухой кашель                            | 7 (29,2 %)                                  | 2 (11,8 %)                               |
| Влажный кашель                          | 11 (45,8 %)                                 | 11 (64,7 %)                              |
| Сухой, переходящий<br>во влажный кашель | 6 (25,0 %)                                  | 4 (23,5 %)                               |
| Одышка в покое                          | 9 (37,5 %)                                  | 9 (52,9 %)                               |
| Одышка при<br>физической нагрузке       | 7 (29,2 %)                                  | 4 (23,5 %)                               |
| Одышки не было                          | 8 (33,3 %)                                  | 4 (23,5 %)                               |

Примечание: различия между группами по всем показателям статистически недостоверны.



Уже к 15-му дню восстановительного лечения в отделении реабилитации у пациентов обеих групп отмечалась общая тенденция к положительным сдвигам клинических симптомов: уменьшилось число больных, имеющих кашель, выделение мокроты, одышку; у большинства пациентов нормализовалась температура тела.

Вместе с тем у 13,1 % больных 1-й группы и у 11,8 % 2-й группы сохранялся субфебрилитет. Одышка при физической нагрузке — у 47,9 % и 58,8 % пациентов соответственно. Сухие хрипы выслушивались у 21,7 % больных, принимавших Эrespал, и у 23,5 %, получавших НПВС. Слабость оставалась у 73,9 % пациентов 1-й группы и у 76,5 % 2-й группы; потливость — у 26,1 % и 35,3 % пациентов соответственно. Достоверных различий между группами по динамике этих показателей не было. Однако уже на этом этапе (на 15-й день лечения) можно было отметить, что Эrespал активнее, чем НПВС, влиял на уменьшение кашля и изменение его характера. Кашель сохранялся у 43,5 % больных 1-й группы и у 64,7 % больных 2-й группы ( $\chi^2 = 2,42$ ,  $p < 0,11$ ), причем влажный кашель с небольшим количеством слизистой мокроты отмечался в 1-й группе только у 5 из 10 кашляющих больных (21,7 %), тогда как во 2-й группе влажный кашель сохранялся у всех 11 пациентов (64,7 %, различие статистически достоверное:  $\chi^2 = 7,52$ ,  $p < 0,01$ ). Это свидетельствовало о более активном влиянии Эrespала на данный показатель по сравнению с НПВС (рис. 1, 2).

На следующем этапе контрольного обследования (через 30 дней от начала лечения) выраженная положительная динамика кашля была еще более отчетливо (достоверно) связана с приемом Эrespала. Кашель сохранялся у 13,5 % больных, получавших Эrespал, и у 35,3 %, получавших НПВС ( $\chi^2 = 10,9$ ,  $p < 0,002$ ). При этом влажный кашель с выделением слизистой мокроты наблюдался у 9,1 % больных, получавших Эrespал, и у 35,3 %, лечившихся НПВС ( $\chi^2 = 4,04$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, сравнение клинических симптомов в группах, получавших различную противовоспалительную терапию, показало, что применение Эrespала более интенсивно влияет на уменьшение кашля и выделения мокроты у больных пневмонией, что косвенно может свидетельствовать о его более выраженном положительном влиянии на бронхопульмональный воспалительный процесс.

Динамика рентгенологических показателей через 30 дней от начала лечения была отмечена в обеих группах (рис. 3). Инфильтративных изменений в легочной ткани уже не было выявлено (исходно инфильтрация в легочной ткани в 1-й группе была у 3 больных и во 2-й — у 4). Число больных с усилением легочного рисунка в группе принимавших Эrespал уменьшилось с 14 (60,9 %) до 3 (15,8 %, различие статистически достоверно:  $t = 2,96$ ,  $p < 0,05$ ), тогда как в группе сравнения это уменьшение было всего с 9 (52,9 %) до 6 человек (35,3 %,  $p > 0,1$ ).

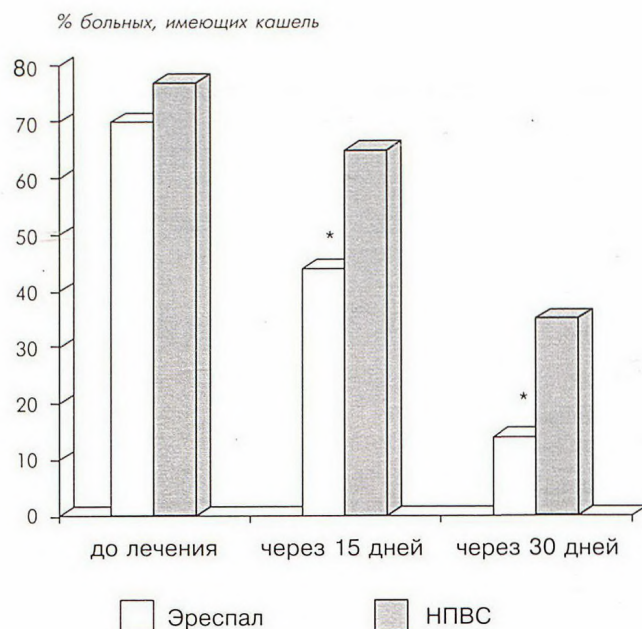


Рис. 1. Динамика уменьшения кашля у больных пневмониями

В клинических анализах крови в обеих группах до начала восстановительного лечения отмечались умеренно выраженные изменения, отражающие имеющийся воспалительный процесс в легких. Причем различия между обеими группами были несущественными (недостоверными). По окончании курса лечения можно было отметить не только общую тенденцию к нормализации в крови, но и более выраженные положительные сдвиги в 1-й группе (нормализация лейкоцитарной формулы с достоверными сдвигами ряда форменных элементов). В группе больных, получавших Эrespал, происходило более значительное, чем в группе сравнения, уменьшение СОЭ: соответственно на 61 % — в 1-й

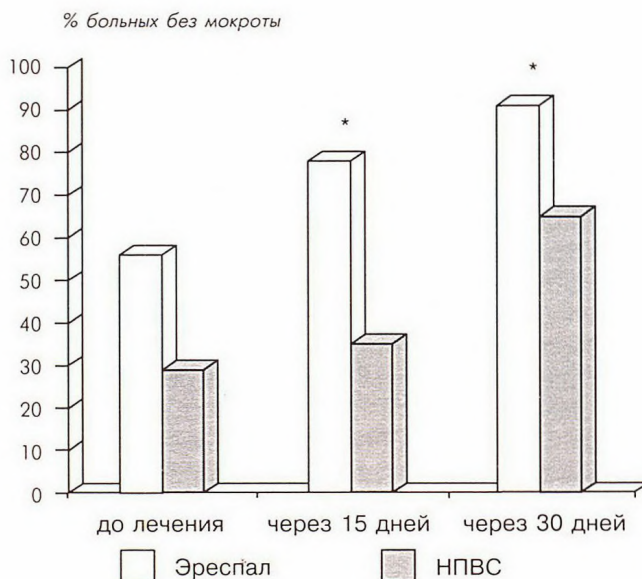


Рис. 2. Динамика прекращения выделения мокроты у больных пневмониями



% больных, имеющих усиление легочного рисунка на рентгенограммах

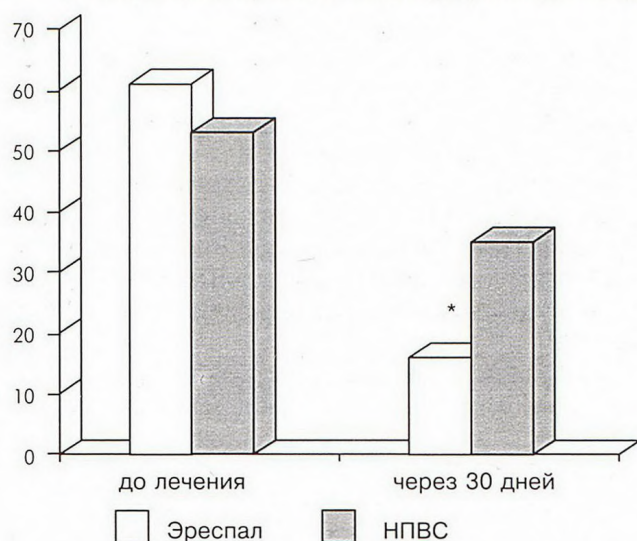


Рис 3. Динамика уменьшения изменений на рентгенограммах у больных пневмониями

группе (достоверный сдвиг,  $p < 0,008$ ) и на 29 % — во 2-й (недостоверно,  $p > 0,1$ ) (рис. 4).

Приведенные данные достаточно убедительно, на наш взгляд, доказывают целесообразность использования фенспирида (Эrespала) на этапе восстановительного лечения при пневмонии и включения этого препарата в комплексные реабилитационные программы. Об этом свидетельствует сравнительный анализ положительной динамики клинических симптомов, рентгенологических данных и сдвигов в крови, характеризующих состояние воспалительного процесса в легких больных исследуемых групп.

Надо сказать, мы сознательно усложнили себе задачу и не стали в группе сравнения традиционно отказываться от применения испытываемого препарата на фоне проводимой, так же как и в основной группе, стандартной терапии, а провели его сопоставление с известными противовоспалительными препаратами из НПВС. Тем самым был дан ответ на вопрос о возможной приоритетности использования Эrespала, по сравнению с НПВС, при выборе противовоспалительного средства для данной патологии легких. Такой подход в процессе исследования в условиях обычно работающего реабилитационного отделения был и более этичен в отношении больных группы сравнения: в своей реабилитационной программе они не лишались полностью противовоспалительного препарата.

Разница в эффективности воздействия на воспалительный процесс при респираторной патологии заложена в различной природе и механизмах действия фенспирида и препаратов группы НПВС.

Как известно, НПВС, не обладая гормональной активностью кортикостероидов (сочетание противовоспалительных и иммунодепрессивных свойств), вместе с тем способны оказывать неспецифичное противовоспалительное действие, т. е. тормозящее влияние на любой воспалительный процесс независимо от его этиологических и нозологических особенностей. Кро-

ме того, они сочетают противовоспалительные свойства с болеутоляющими и жаропонижающим действием и оказывают тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов [15]. НПВС нашли широкое применение при лечении ревматических заболеваний, при травматических и послеоперационных болях, дисменореях, при некоторых патологиях ЛОР-органов, однако довольно ограниченно применяются при патологии легких.

Основной путь их противовоспалительного действия — ингибирование циклооксигеназы в процессе метаболизма арахидоновой кислоты и снижение тем самым продукции простагландинов  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$ , тромбоксана  $A_2$ , простациклина. Однако, как было показано, эти препараты, ингибируя циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, могут одновременно вызывать гиперпродукцию провоспалительных лейкотриенов  $C_4$ ,  $D_4$  и  $E_4$ , которые идентифицируются как медленно действующая субстанция анафилаксии, ответственная за бронхоспазм, усиление выделения слизи, увеличение сосудистой проницаемости и другие патологические проявления при заболеваниях легких [14].

Фенспирид по механизму своего действия не относится ни к группе стероидных гормонов, ни к нестероидным противовоспалительным средствам. По данным экспериментальных исследований было установлено, что фенспирид путем торможения транспорта ионов кальция внутрь клеток уменьшает выработку всех метаболитов арахидоновой кислоты: как простагландинов, так и лейкотриенов [14]. Это приводит к угнетению экссудации и развитию отека в первой фазе воспаления, а за счет ингибиции хемотаксиса и высвобождения цитокинов препятствует переходу воспалительного процесса в клеточную фазу. Этот же механизм лежит в основе спазмолитического действия фенспирида в отношении гладкой мускулатуры бронхов и нормализации процесса секреции слизи.

Но не только путем активного воздействия на метаболизм арахидоновой кислоты происходит снижение остроты воспаления. Фенспирид влияет также и на ряд других участвующих в воспалительном процессе факторов. Он проявляет антигистаминные

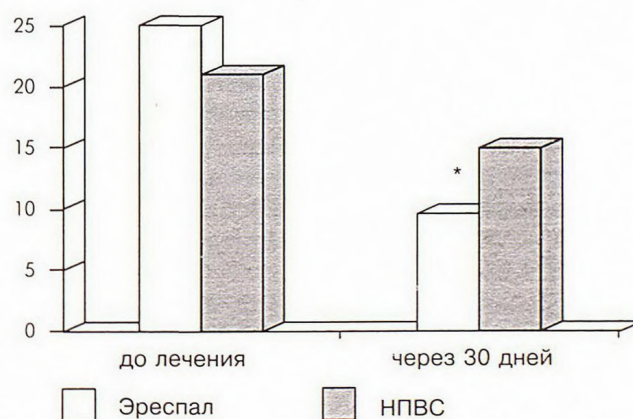


Рис 4. Изменения скорости оседания эритроцитов (мм \ ч)



свойства посредством блокады Н1-рецепторов, оказывая тем самым противоотечное действие, как умеренный спазмолитик действует на гладкую мускулатуру бронхов. Снижает объем бронхиального секрета, что связано со свойством препарата блокировать  $\alpha_1$ -адренергические рецепторы, через которые стимулируется секреция вязкой слизи.

Очень важным звеном противовоспалительного действия фенспирида является его ингибирующее влияние на синтез и секрецию цитокинов — соединений, играющих ключевую роль в клеточной фазе воспаления. Было показано, что наиболее выраженное действие этот препарат оказывает на высвобождение фактора некроза опухолей- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  — TNF- $\alpha$ ). Этому фактору принадлежит существенная роль в формировании хронического воспаления в легких. В процессе воспаления TNF- $\alpha$  усиливает цитотоксичность макрофагов, что, с одной стороны, имеет защитную направленность и ведет к удалению патогена, а с другой — вызывает деструкцию тканей в очаге воспаления. Представляя собой важный медиатор воспаления, TNF- $\alpha$  стимулирует выработку простагландина с образованием свободных цитотоксических радикалов, обладает пирогенным действием, является активатором молекул адгезии и др. Уменьшению отека и избыточной выработке слизи способствует также и прямое действие фенспирида на рецепторные нервные окончания.

Таким образом, фенспирид (Эреспал) оказался средством патогенетического воздействия на основные ключевые звенья воспалительного процесса. В настоящее время он активно изучается в пульмонологической и ЛОР-практике, поскольку показывает явный тропизм в отношении респираторной системы. Выполнена серия исследований, показавшая положительный эффект препарата при хронических бронхитах [11, 13, 16–18]. В частности, G.Akoun *et al.* провели исследование двойным слепым методом 212 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 106 из которых в течение 6 мес. получали фенспирид в дозе 2 таб. (80 мг) ежедневно, остальные — плацебо. Было показано, что в результате 6-месячного лечения у больных ХОБЛ происходило уменьшение кашля и отхождения мокроты, улучшение функции дыхания, о чем свидетельствовали увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), а также улучшение показателей газообмена. Отмечено, что при приеме препарата, по сравнению с плацебо, у больных ХОБЛ происходит замедление снижения вентилиционной функции легких — ведущего критерия прогрессирования этого заболевания [14].

D.Olivieri *et al.* в плацебо-контролируемом исследовании 20 больных бронхитом продемонстрировали положительное влияние фенспирида на мукоцилиарный клиренс. В результате лечения больных препаратом по 3 таб. в день в течение 30 дней показатель скорости мукоцилиарного транспорта увеличился на 29,1 % [19]. Имеются данные о значительном улучшении состояния с положительной динамикой симп-

томов после 30-дневного курса лечения препаратом по 3 таб. в сутки (по 80 мг в 1 таб.) у 64 % из 42 исследованных больных хроническим воспалением придаточных пазух носа. При этом клиническое улучшение имело и рентгенологическое подтверждение [14]. В недавно выполненном в нашей стране многоцентровом исследовании с охватом 9 регионов России (у 2 582 детей) было показано, что своевременное назначение больным детям Эреспала при острых заболеваниях верхних дыхательных путей позволяет получить положительные результаты у 87,8 % больных [20].

Таким образом, проведенное изучение механизмов действия и имеющиеся клинические наблюдения свидетельствуют о разносторонних влияниях фенспирида (Эреспала) при патологии органов дыхания, основные из которых — это патогенетическое воздействие на различные звенья воспалительного процесса, уменьшение отека слизистой оболочки, уменьшение гиперсекреции мокроты и улучшение ее отхождения, противодействие бронхоконстрикции и улучшение мукоцилиарного клиренса. При этом все авторы исследований указывают на безопасность, хорошую переносимость и редкие побочные действия препарата.

### Заключение

1. Полученные нами положительные результаты от применения Эреспала (фенспирида) в процессе восстановительного лечения и реабилитации больных пневмонией дают основание рекомендовать его использование в реабилитационных программах при данной патологии.
2. 30-дневный курс лечения Эреспалом является более результативным, чем 15-дневный.
3. У больных пневмонией применение Эреспала для восстановительного лечения и реабилитации является более эффективным, чем использование препаратов группы НПВС.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ewig S. Community-acquired pneumonia. Epidemiology, risk, and prognosis. Eur. Respir. Mon. 1997; 3: 13–35.
2. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии. Рус. мед. журн. 2000; 8 (17): 727–729.
3. Илькович М.М., Игнатъев В.А., Шкляревич Н.А., Акользин В.А. Болезни органов дыхания в Санкт-Петербурге: характеристика, проблемы и организация специализированной медицинской помощи. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2001; 4 (18): 10–13.
4. Верткин Ф.Л., Прохорович У.А., Намазова Л.С. Оптимизация эмпирической терапии внебольничной пневмонии у больных пожилого и старческого возраста. Рус. мед. журн. 2002; 10 (16): 708–712.
5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. Пневмония. М.: Экономика и информатика; 2002.
6. Казанцев В.А., Удальцов Б.Б. Пневмония. Руководство для врачей. СПб.; 2002.
7. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. Пульмонология 1998; 4: 7–10.
8. Клячкин Л.М., Щегольков А.М., Ярошенко В.И. Реабилитация больных острой пневмонией. Пульмонология 1997; 1: 149–151.



9. Коровина О.В. Пневмония: лечение. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 1998; 4: 35–39.
10. Хадарцев А.А. Реабилитационные мероприятия как составная часть медицинских технологий. Пульмонология 1994; 1: 10–12.
11. Волкова Л.И., Букреева Е.Б., Боряко В.В., Польша Н.Г. Опыт применения фенспирида (эреспала) при обострении хронического бронхита. Клин. фармакол. и тер. 2000; 9 (5): 65–66.
12. Жданов В.Ф. Противовоспалительная терапия при хронических бронхитах — актуальная проблема. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2001; 3: 79–83.
13. Овчаренко С.И. Противовоспалительная терапия хронического бронхита. Рус. мед. журн. 2001; 9 (5): 201–204.
14. Эреспал (фенспирид). Лечение заболеваний дыхательных путей. М: Мед. изд. Сервье; 2000.
15. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей. М.; 1993.
16. Жданов В.Ф. О противовоспалительном лечении хронических бронхитов. Пульмонология 2002; 5: 102–107.
17. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. М; 2003.
18. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (rev. 2): 111–125.
19. Olivieri D., Del Donno M. Efficacy of fenspiride on mucociliary transport. Double — blind with placebo trial. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1987; 23 (suppl. 12): 12–16.
20. Самсыгина Г.А., Фитилев С.Б., Левин А.М. Результаты многоцентрового исследования препарата фенспирид гидрохлорид (Эреспал) при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. Педиатрия 2002; 2: 81–85.

Поступила 15.09.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004  
УДК 616.24-002-053.2-06:616-018.2

*Г.И.Нечаева, М.В.Вершинина, И.А.Викторова, С.И.Викторов, И.В.Друк*

## ПОВТОРНЫЕ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Омская государственная медицинская академия; ДГКБ № 3, Омск

REPEATED PNEUMONIAS IN CHILDREN WITH DYSPLASIA OF THE CONNECTIVE TISSUE:  
RETROSPECTIVE CLINICAL-AND-MORPHOLOGICAL TRIAL

*G.I.Nechaeva, M.V.Vershinina, I.A.Viktorova, S.I.Viktorov, I.V.Druk*

### Summary

An analysis of medical documents and morphological examination of resected lung samples was done in 25 children had been operated for repeated pneumonias. All the children (100 %) were diagnosed undifferentiated connective tissue dysplasia (CTD) with marked clinical features. Morphological substrate of the repeated pneumonias was various defects of the lung growth. The results showed that the CTD as a genetic systemic pathology provided repeated pneumonias in structural abnormalities of the lungs. This fact should be taken into account in the diagnostic work-up.

### Резюме

Проведен анализ медицинской документации и результатов морфологического исследования резецированных участков легких у 25 детей, оперированных по поводу повторных пневмоний. У 100 % детей во время осмотра диагностирована недифференцированная дисплазия соединительной ткани (ДСТ) с выраженными клиническими проявлениями. Морфологическим субстратом повторных пневмоний явились различные варианты порочного развития легких. Результаты исследования свидетельствуют, что ДСТ как генетически детерминированный системный процесс предрасполагает к возникновению повторных пневмоний на фоне структурных аномалий легких, что необходимо учитывать в диагностическом процессе.

Проблема частых и рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей, в т. ч. повторных пневмоний, остается весьма актуальной и в педиатрической и в терапевтической практике. Исследования последних лет свидетельствуют, что под маской повторных пневмоний, особенно в тех случаях, когда пневмонии

возникают на фоне хронических заболеваний органов дыхания, могут скрываться не диагностированные врожденные пороки развития легких. К сожалению, до сих пор не существует единых классификационных подходов, не разработаны критерии диагностики и не определена тактика ведения таких пациентов, вклю-



чая определение показаний к оперативному лечению. Между тем своевременная диагностика врожденных пороков развития существенно влияет на результаты лечения пациентов [1, 2]. При дисплазии соединительной ткани (ДСТ) генетически предопределенное снижение стромальной устойчивости бронхов и альвеол приводит к повышению растяжимости и нарушению архитектоники легочной ткани, в результате чего у лиц с признаками ДСТ часто диагностируются различные варианты пороков развития легких [3, 4]. Можно предположить, что выявление фенотипических признаков и клинических симптомов ДСТ будет способствовать своевременной диагностике врожденных пороков органов дыхания у пациентов с частыми и рецидивирующими пневмониями.

Целью исследования явилось изучение распространенности фенотипических признаков ДСТ, выявление морфологического субстрата и оценка клинического течения заболевания у детей, оперированных по поводу рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей.

### Материалы и методы

Проведен анализ историй болезни 25 детей, оперированных по поводу рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей в возрасте 5–18 лет на базе торакального отделения ДГКБ № 3 г. Омска. Оперативное вмешательство проведено в объеме пневмонэктомии в 16 % ( $n = 4$ ), лобэктомии в 56 % ( $n = 14$ ), сегментарной резекции в 28 % ( $n = 7$ ) случаев.

На 2-м этапе исследования пациенты и их родители были приглашены для клинического обследования, включающего в себя расспрос, уточнение генеалогического анамнеза, осмотр и, при необходимости, лабораторно-инструментальное обследование. Срок от момента оперативного вмешательства до осмотра составил  $1,2 \pm 0,6$  года. Вопрос о наличии ДСТ решали на основании диагностических таблиц, разработанных в нашей клинике [5]. Также анализировались результаты гистологического исследования послеоперационного материала на парафиновых срезах по стандартной методике. Общая гистоархитектоника оценивалась по гематоксилин-эозиновым препаратам. Для изучения стромальных компонентов использова-

лась окраска пикрофуксином, для выявления эластических волокон применялась докраска фуксин-фуксеином и резорцином по Вейгерту.

### Результаты

При анализе медицинской документации и уточнении анамнеза было установлено, что 80 % больных ( $n = 20$ ) впервые перенесли пневмонию в возрасте 6–12 мес. В дальнейшем клинические признаки пневмонии появлялись несколько раз в год, требуя рентгенологического обследования ребенка и госпитализации в стационар. Распределение больных в зависимости от частоты госпитализаций по поводу пневмонии представлено на рис. 1.

Несмотря на массивную антибактериальную терапию у 60 % детей ( $n = 15$ ) не наблюдалось полного клинического выздоровления. В дальнейшем у всех обследуемых нами детей между эпизодами рентгенологически подтвержденной пневмонии сохранялся кашель, часто с гнойной мокротой, нарастающая одышка, слабость, которые, по данным медицинской документации, расценивались как проявления хронического бронхита ( $n = 8$ ), хронического гнойно-обструктивного бронхита ( $n = 5$ ), чаще всего диагностировалась хроническая пневмония ( $n = 12$ ). У 3 детей наблюдались эпизоды спонтанного пневмоторакса.

Неэффективность стандартной терапии и прогрессирующее течение заболевания послужили поводом для бронхологического обследования. Средние сроки проведения диагностической фибробронхоскопии составили  $6,5 \pm 1,3$  года от момента 1-й пневмонии, бронхографического исследования —  $7,9 \pm 2,4$  года. В большинстве случаев именно бронхологическое обследование позволило уточнить диагноз и определить показания для оперативного вмешательства.

Структура диагнозов обследуемых пациентов при направлении в торакальное отделение была проанализирована на основании данных медицинской документации пациентов (рис. 2). Обращало на себя внимание, что формулировки диагнозов не соответствовали каким-либо общепринятым классификациям, что, с нашей точки зрения, отражает как недостаточную осведомленность врачей первичного звена, так и несовершенство классификационных подходов.

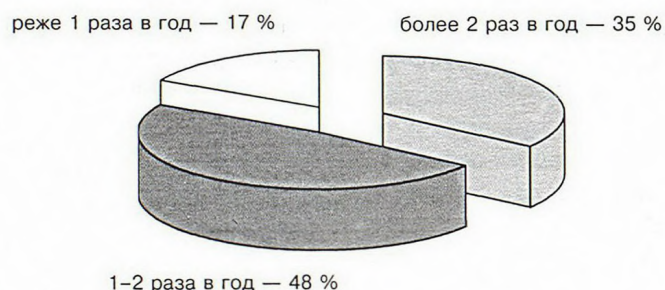


Рис. 1. Частота госпитализаций по поводу внебольничных пневмоний у детей обследуемой группы

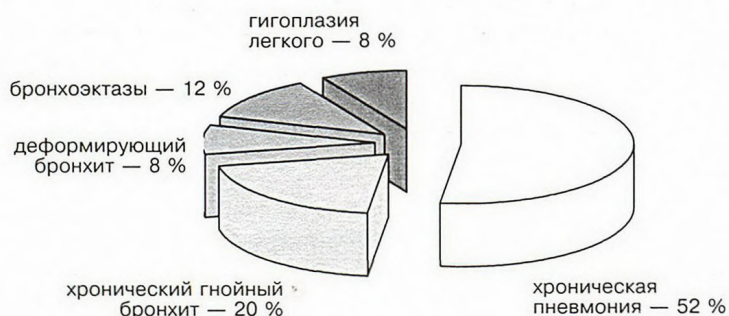


Рис. 2. Структура диагнозов при направлении больных повторными пневмониями на оперативное лечение



Через 1–1,5 года после оперативного вмешательства пациенты были приглашены для клинического обследования. Результаты оперативного лечения были неоднозначны и определялись длительностью заболевания, объемом поражения, характером консервативной терапии в послеоперационном периоде, а также степенью выраженности диспластических изменений. Однако у 100 % больных сохранялись жалобы на кашель с гнойной мокротой и одышку. Инфекции нижних дыхательных путей, требующие антибактериальной терапии, регистрировались у 25 % детей 4–5 раз в год. Выраженные вентиляционные нарушения по смешанному типу наблюдались у 68 % детей. Таким образом, ни в одном случае оперативное вмешательство ни привело к выздоровлению пациента, а у 60 % детей при контрольном бронхологическом исследовании были выявлены прогрессирующие структурные изменения в нерезецированных участках легких.

При тщательном клиническом обследовании у 100 % детей данной группы были обнаружены фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани. Как следует из данных, приведенных в таблице, у пациентов выявлялся различный набор количественных и качественных фенотипических и клинических симптомов, обусловленных системным характером диспластического процесса. Поскольку признаки ДСТ не укладывались ни в один из известных гене-

тических синдромов, во всех случаях был диагностирован вариант недифференцированной дисплазии соединительной ткани с выраженными клиническими проявлениями.

Генеалогический анамнез позволил установить, что в семьях обследуемых пациентов признаки ДСТ у ближайших родственников встречались с различной степенью пенетрантности в 100 % случаев.

На основании результатов морфологического исследования резецированных участков легких весь анализируемый материал был разделен на 2 основные группы: с преимущественным поражением альвеолярной паренхимы ( $n = 15$ ) и с порочным развитием стенки бронхов ( $n = 10$ ). В 1-ю группу были отнесены случаи с кистозной ( $n = 9$ ) и простой гипоплазией ( $n = 6$ ) легкого или его долей. В препаратах, отнесенных нами ко 2-й группе, основные изменения касались структуры воздухопроводящих путей. В 5 случаях наблюдалась резкая деформация и эктазия бронхов с формированием бронхоэктатических полостей. Аплазия и гипоплазия хрящей сегментарных и субсегментарных бронхов и их ветвей, несоответствие хрящевого каркаса калибру бронхов с выпадением нескольких генераций позволило диагностировать синдром Вильямса–Кемпбелла у трех пациентов. В 2 случаях имелись морфологические признаки синдрома Мунье–Куна в виде патологического расширения крупных (в т. ч. долевых) бронхов. Недоразвитие мышечных и эластических волокон в стенках мелких бронхов и бронхиол характеризовало структурную основу эмфиземы ( $n = 2$ ), при которой формируется клапанный механизм с образованием эмфизематозных булл. Структурные аномалии сочетались с воспалительными изменениями со стороны слизистых и носили характер хронического гнойно-гранулирующего процесса, сопровождались аденоматозными разрастаниями эпителия, утолщением слизистой за счет развития склероза.

Однако подобное деление на группы кажется нам весьма условным, так как при изучении перечисленных гистопрепаратов 2-й группы практически во всех случаях отмечены очаги гипоплазии легочной ткани.

Окраска на эластические волокна в препаратах обеих групп позволила выявить значительную гипоплазию эластического каркаса дренирующих брон-

**Распространенность признаков дисплазии соединительной ткани у детей, оперированных по поводу повторных пневмоний ( $n = 25$ )**

| Фенотипические признаки и клинические проявления ДСТ | $n$ | %  |
|------------------------------------------------------|-----|----|
| Астенический тип конституции                         | 23  | 92 |
| Гипермобильность суставов                            | 18  | 72 |
| Деформации позвоночника                              | 15  | 60 |
| Воронкообразная деформация грудной клетки            | 17  | 68 |
| Килевидная деформация грудной клетки                 | 5   | 20 |
| Арахнодактилия                                       | 9   | 36 |
| Долихостеномелия                                     | 12  | 48 |
| Поперечное плоскостопие                              | 19  | 76 |
| Продольное плоскостопие                              | 14  | 56 |
| Кожные проявления                                    | 17  | 68 |
| Гипотония мышц, грыжи                                | 20  | 80 |
| Нарушения рефракции                                  | 16  | 64 |
| Варикозное расширение вен                            | 12  | 48 |
| Пролапсы клапанов сердца                             | 17  | 68 |
| Нефроптоз, висцероптоз                               | 12  | 48 |
| Малые аномалии развития > 5                          | 22  | 88 |

Таблица

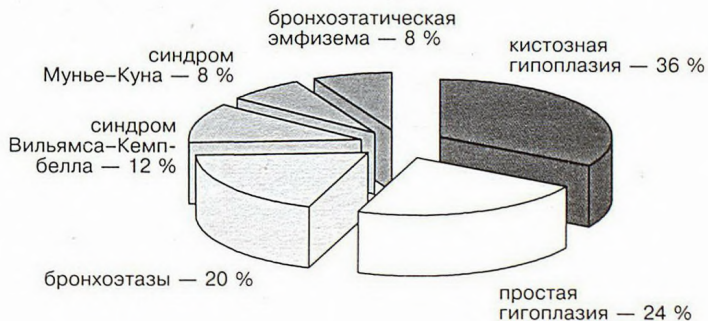


Рис. 3. Результаты морфологического исследования послеоперационного материала



хов, заключающуюся в неравномерной толщине эластических волокон, их фрагментации и очаговом замещении пучками коллагеновых волокон.

Таким образом, морфологическое исследование послеоперационного материала позволило диагностировать различные варианты пороков развития легких у всех больных обследуемой группы (рис. 3).

### Обсуждение

Полученные нами результаты подтверждают тесную патогенетическую связь системного диспластического процесса и тех вариантов пороков развития легких, в основе которых лежат дефекты соединительнотканых структур. Существующие классификационные концепции ДСТ относят бронхоэктатическую болезнь, поликистоз, трахеобронхомегалию, первичную эмфизему, трахеобронхиальную дискинезию и спонтанный пневмоторакс к фенотипическим признакам наследственной дисплазии соединительной ткани. Несмотря на то, что все обследованные нами пациенты имели разнообразные внешние признаки ДСТ, ни в одном случае клинические симптомы бронхолегочной патологии не были расценены как проявление системного процесса. Не вызывает сомнения, что в случае лучшей информированности практических врачей сроки бронхологического обследования ребенка с повторными пневмониями и яркими внешними признаками наследственного поражения соединительной ткани были бы сокращены, что привело бы к своевременной диагностике порочного развития легких, к изменению тактики ведения паци-

ента и к более благоприятным отдаленным результатам лечения.

### Выводы

1. У детей, подвергшихся оперативному вмешательству по поводу повторных пневмоний, в 100 % случаев диагностирован недифференцированный вариант дисплазии соединительной ткани с выраженными клиническими проявлениями.
2. Морфологическим субстратом повторных пневмоний явились различные варианты пороков развития легких.
3. Наличие у больного фенотипических признаков ДСТ необходимо учитывать для правильной интерпретации особенностей клинического течения поражения бронхолегочной системы и своевременной диагностики пороков развития органов дыхания.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Оганезова Г.С. Особенности течения инфекционных воспалительных заболеваний легких у детей и подростков на фоне пороков развития органов дыхания: Дис. ... канд. мед. наук. М.: 1998.
2. Черняев А.Л. Хроническая пневмония с позиций патологоанатома. Рос. мед. журн. 2000; 4: 34–36.
3. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). СПб.: Невский диалект; 2000.
4. Grahame R. Heritable disorders of connective tissue. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2000; 14: 345–361.
5. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани (патогенез, клиника, диагностика и лечение). Омск: ОГМА; 1994. 217.

Поступила 05.12.03

### Комментарий

к статье Г.И.Нечаевой и соавт.

#### "Повторные пневмонии у детей с дисплазией соединительной ткани: ретроспективное клинико-морфологическое исследование"

Проблема, которую затрагивают авторы статьи, представляется крайне интересной и актуальной для пульмонологии. Довольно часто наличие врожденной патологии является значимым преморбидным фоном для воспалительных заболеваний легких, с одной стороны, и местом приложения бактериальной инфекции или воздействия факторов внешней среды, с другой. В то же время большинство клиницистов плохо осведомлены об этих дефектах развития и не придают им должного значения при диагностике заболеваний легких.

По данным разных авторов, врожденная патология легких разной степени выраженности колеблется от 0,15 до 50 % и в 45,8 % может проявляться в возрасте 11–30 лет, как правило, после перенесенных вирусных инфекций. Известно также, что пороки раз-

вития легких в 1–30 % сочетаются с врожденными аномалиями других органов и систем.

Если для грубой врожденной патологии существует несколько клинико-морфологических классификаций, в частности классификация V.Monaldi, то для очаговой дисплазии легочной ткани классификации практически отсутствуют.

На мой взгляд, авторы статьи увлекаются вопросом дефектов (дисплазии) соединительнотканых структур врожденного характера, не имея тому достаточных доказательств. Так, приводимые авторами изменения эластических структур при специфической окраске на эластические волокна не всегда являются врожденным дефектом, но наиболее частото возникают при экссудативном и продуктивном воспалениях, нося при этом гораздо более выраженный характер. В



# 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

 **SERVIER**



чем и заключается трудность диагностики на операционном и аутопсийном материалах, если не используется реконструкция органа по серийным срезам или с помощью специальных методик налива жидкости и пластических материалов через сосуды и бронхи. Поэтому следует очень осторожно разграничивать врожденную дисплазию и воспалительные изменения, накладывающиеся на врожденные дефекты легочной ткани и ее отдельных структур, особенно это касается стенок бронхов и бронхиол.

Несомненно, к врожденной патологии нужно относить кистозную и простую гипоплазию всего легкого или его части, выпадение нескольких генераций бронхов, отсутствие альвеол или их неправильное формирование, эмбриональный тип альвеол, наличие подплеврально расположенных хрящевых и терминальных бронхиол.

Большие трудности возникают при определении врожденного или приобретенного характера бронхоэктазов. Согласно данным исследований *И.К.Есиновой и соавт.*, с морфологической точки зрения, бронхоэктаз является врожденным, если в стенке бронха отсутствует или атрофирована мышечная оболочка, эпителий не изменен, возможна атрофия хрящевых пластинок, а в окружающей легочной ткани перибронхиально и периваскулярно отсутствует отложение угольного пигмента. По нашим наблюдениям, к врожденным дисплазиям также относятся неправильное расположение хрящевых пластинок в стенке бронха (перпендикулярно к просвету бронха или 2 пластинки одна за другой), отсутствие хрящевых пластинок в бронхах соответствующих генераций, нахождение хрящевой пластинки вне стенки бронха в легочной ткани (хористия), отсутствие альвеол и эмбриональный тип альвеол у детей старше 1 года.

Все остальные изменения в бронхах в виде бронхо- или бронхиолоэктазов, окостенения хрящевых пластинок, метаплазии и дисплазии эпителия бронхов, гипертрофии и гиперплазии желез подслизистого слоя, эмфиземы, очагов фиброзирующего альвеолита, организирующейся пневмонии, респираторного и облитерирующего бронхиолита, образование лимфоидных фолликулов под эпителием и в стенках бронхоэктазов являются следствием разной степени воспаления при наличии врожденной очаговой дисплазии.

С учетом вышеописанных структурных изменений, на мой взгляд, в комментируемой статье нет прямых доказательств, что "деформация и эктазия бронхов с формированием бронхоэктатических полостей" есть

врожденная патология (дисплазия). При таких изменениях в легких в значительной степени помогает тщательный сбор анамнеза о наличии искусственной вентиляции у новорожденных и частоты респираторной вирусной или бактериальной инфекции с момента рождения ребенка.

Вызывает сомнение термин "бронхоэктатическая эмфизема". Если авторы имели в виду расширение бронхов на уровне респираторных бронхиол, то это входит в понятие центрилобулярной эмфиземы. С другой стороны, известно, что при бронхоэктазах эмфизема или отсутствует, или носит очаговый иррегулярный характер, но бронхоэктазы не превращаются в эмфизему, так как структурно это два совершенно разных процесса на уровне стенки бронха и на уровне стенки альвеолы. Было бы интересно, если бы авторы статьи продемонстрировали "структурные аномалии с воспалительными изменениями", поскольку воспаление может резко деформировать структуру бронха, и разграничить врожденную дисплазию и приобретенные изменения в большинстве наблюдений практически не представляется возможным.

Авторы ссылаются на мою статью по хронической пневмонии, однако из текста непонятно, что они понимают под этим диагнозом у детей с врожденной патологией легких.

Представляются интересными данные о том, что оперативное лечение не привело к существенному улучшению здоровья пациентов, но связывать этот факт только с врожденной патологией легких, не указывая объема их поражения до операции, несколько смело. Ведь если описанный процесс был распространенным диффузным, то операция была практически бесполезна, а если он носил локальный характер (даже захватывая одно легкое), то это скорее свидетельствует о том, что в послеоперационный период не была проведена адекватная антибактериальная терапия, что и способствовало прогрессированию процесса в легких, независимо от врожденной патологии.

Несмотря на дискуссионность некоторых выводов авторов статьи можно приветствовать попытку классификации врожденных дисплазий легочной ткани. Следует поблагодарить *Г.И.Нечаеву и соавт.* за то, что они обратили внимание пульмонологов на важный раздел патологии легких. Это тем более важно, что в клинической практике врожденные дисплазии могут скрываться за разными масками, такими как пневмония, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, содовая дегенерация легких.

*Доктор мед. наук, профессор А.Л.Черняев*



*Н.А.Мокина*

## ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ-АСТМАТИКОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ КРОМОНЫ

Самарский государственный медицинский университет

### IMPROVEMENT OF TREATMENT OF ASTHMATIC CHILDREN RECEIVED CROMONES

*N.A.Mokina*

#### Summary

Recent guidelines on bronchial asthma treatment in children recommend early administration of anti-inflammatory drugs. But most asthmatic children in spite of following this recommendation do not reach the full asthma control that manifests as daily need in short-acting  $\beta_2$ -agonists. A randomized open trial in parallel groups was performed to investigate efficacy and safety of regular taking of formoterol (Foradyl) in children 5 to 11 yrs with mild to moderate asthma during 12 weeks compared with salbutamol as needed against the background of sodium cromoglycate 20 mg daily. Twenty-one mild to moderate asthma children finished the study. The long-term taking of formoterol (Foradyl) 24 mcg daily was found to improve morning and evening peak expiratory flow rate, to reduce daytime and nighttime asthma symptoms, to improve delayed outcome, to diminish direct expenses for a patient's treatment and was also safe.

#### Резюме

Современные руководства по лечению бронхиальной астмы (БА) у детей рекомендуют раннее назначение противовоспалительной терапии. Однако у многих детей с БА несмотря на соблюдение этой рекомендации наблюдается недостаточный контроль над заболеванием, что выражается в ежедневной потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах. Было проведено рандомизированное открытое исследование в параллельных группах по изучению эффективности и безопасности регулярного приема формотерола (Форадила) у детей 5–11 лет с легкой персистирующей и среднетяжелой астмой, по сравнению с Сальбутамолом, используемым по потребности в течение 12 нед., на фоне регулярного приема кромогликата натрия в дозе 20 мг в сутки. Исследование завершил 21 ребенок с легкой персистирующей и со среднетяжелой БА. Установлено, что длительное применение формотерола (Форадила) в суточной дозе 24 мкг для поддерживающей бронхолитической терапии приводит к улучшению как утренней, так и вечерней пиковой скорости выдоха, к уменьшению дневных и ночных симптомов БА, к улучшению отдаленных исходов лечения, к значительной экономии прямых затрат на лечение пациента и является безопасным.

В международных и национальных руководствах по лечению бронхиальной астмы (БА) определено, что при легком персистирующем и часто при среднетяжелом течении БА у детей препаратами выбора для противовоспалительной терапии являются кромоны [1, 2]. Современные руководства рекомендуют раннее назначение противовоспалительных средств [2]. Однако у многих детей с БА все еще наблюдаются функциональные расстройства и недостаточный контроль над заболеванием, несмотря на терапию кромонами, антилейкотриенами либо низкими и средними дозами ингаляционных глюкокортикоидов, и они нуждаются в частом применении ингаляционных агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов короткого действия для облегчения симптомов, особенно в ночное время [3, 4]. В то же время продолжительность действия таких препаратов, как Фенотерол или Сальбутамол, огра-

ничено 4–6 ч. Приходится давать ребенку с собой в школу или детский сад ингалятор, прося персонал учреждения контролировать его использование, что часто неудобно. Поэтому применение длительно действующих адреномиметиков при лечении легкой и среднетяжелой БА у детей дошкольного и школьного возраста является оправданным [5].

Длительно действующий  $\beta_2$ -агонист формотерол не только вызывает пролонгированный бронхолитический эффект, но и обладает быстрым началом действия [6], что позволяет и использовать его для предупреждения приступов БА во время обострения, перед физической нагрузкой и контактом с аллергеном, и назначать его для быстрого снятия проявлений бронхиальной обструкции. Согласно литературным данным, пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты имеют преимущества с точки зрения регулярного применения, по



# 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  $\beta_2$ -агонист длительного действия), а именно: пациентам, состояние которых недостаточно контролируется приемом ингаляционных кортикостероидов и ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, используемых в качестве препаратов неотложной помощи "по необходимости" а также пациентам, состояние которых уже адекватно контролируется ингаляционными кортикостероидами и  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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 АстраЗенек.

113054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 1. Тел: (095) 799 56 99 Факс: (095) 799 56 99



# Lassamed

Москва, ул. М. Трубецкая, д.8 (здание ММА им. Сеченова), левое крыло, эт.12  
Тел./факс: (095) 956-26-88; E-mail: sales@lassamed.com, www.lassamed.ru

## НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРИБОРОВ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Спирометры  
Пикфлоуметры  
Газоанализаторы

- Ручные и портативные
- Модели для детей и взрослых
- Простые в эксплуатации
- Отображают все основные показатели до и после приема бронходилататоров
- Оснащены турбинным датчиком, не требующим калибровки
- Возможность сохранения и архивации данных на ПК
- Доступные цены



Micro Medical Limited  
PO Box 6, Rochester, Kent, ME1 2AZ, UK  
www.micromedical.co.uk

Micro  
Medical



широкому спектру физиологических, клинических и экономических исходов [7, 8].

Цель исследования — сравнить клиническую и экономическую эффективность и безопасность регулярного приема Форадилы в течение 12 нед. по 12 мкг 2 раза в день у детей 5–11 лет с легкой персистирующей и среднетяжелой БА на фоне противовоспалительной терапии кромогликатом натрия в дозе 20 мг в сутки.

### Материал и методы исследования

Обследуемой группой пациентов были дети в возрасте 5–11 лет с легкой персистирующей и среднетяжелой БА. Все дети были амбулаторными пациентами, чьи родители или законные представители дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исходный объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) у них был в пределах от 80 % от должного и выше, а прирост через 30 мин после ингаляции 200 мкг Сальбутамола с помощью дозированного аэрозольного ингалятора составлял 12 % или более.

Исследуемые препараты: формотерол (Форадил), назначаемый ежедневно по 12 мкг 2 раза в день в виде сухой пудры (Аэролайзер), и Сальбутамол, принимаемый пациентами по потребности, в разовой дозе 200 мкг, но не более 4 раз в день. Базисная противовоспалительная терапия в обеих группах пациентов проводилась Инталом в суточной дозе 20 мг.

#### Критерии включения

В исследование включались мальчики и девочки 5–11 лет с легкой и среднетяжелой БА, у которых диагноз БА установлен не менее чем за 12 мес. до начала исследования, регулярно получающие кромогликат натрия в постоянной дозе в течение не менее месяца до начала исследования; дети, имеющие любые симптомы БА (приступы удушья, тяжесть в грудной клетке, чувство нехватки воздуха, приступообразный кашель, одышка, свистящее дыхание, одышка при физической нагрузке) — дневные более 1–2 раз в нед., но не менее 1 раза в день, ночные более 2 раз в мес., но не менее 1 раза в нед.; дети, использующие короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты для купирования приступов БА не менее 1 раза в нед.

#### Критерии исключения

В исследование не включались дети, принимавшие пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты, ингаляционные кортикостероиды и теofilлины в течение месяца до 1-го визита; дети, имеющие декомпенсированные сопутствующие заболевания; дети, имеющие гиперчувствительность к любому из компонентов препаратов; используемых в исследовании; дети с инфекцией верхних дыхательных путей в течение последних 2 нед. до 1-го визита.

Препараты, разрешенные к применению: кромогликат натрия в виде дозирующего аэрозольного инга-

лятора, антигистаминные препараты симптоматически менее 3 дней в нед., назальные спреи кромогликата натрия. Препараты, запрещенные к применению: любые ингаляционные кортикостероиды, назальные спреи кортикостероидов,  $\beta_2$ -агонисты длительного действия (кроме формотерола в исследуемой группе), пролонгированные теofilлины, антигистаминные препараты длительного действия, ингибиторы лейкотриенов.

#### Дизайн исследования

Проведено рандомизированное открытое исследование в параллельных группах по изучению эффективности и безопасности регулярного приема Форадилы у детей 5–11 лет с легкой персистирующей и среднетяжелой БА, по сравнению с Сальбутамолом, используемым по потребности, на фоне регулярного приема кромогликата натрия в дозе 20 мг в сут. Исследование длилось 12 нед. Всего на этапе рандомизации в исследование были включены 22 ребенка: 13 пациентов — со среднетяжелой БА и 9 — с легкой персистирующей БА. Дизайн исследования предусматривал визиты: визит 0 — скрининг; визит 1 — рандомизация; визит 2 — через 5 нед. — промежуточный контроль лечения; визит 3 — через 12 нед. — заключительный контроль лечения. По истечении 1-й нед. после скрининга по дневникам оценивалось состояние детей на фоне их прежней терапии, после чего проводилась рандомизация путем простой выборки. В ходе рандомизации были сформированы 2 сопоставимые по возрасту, полу и степени тяжести БА группы детей. Пациентам одной группы (10 человек) был назначен Сальбутамол, который использовался по потребности для купирования приступов затрудненного дыхания в разовой дозе 200 мкг. Детям другой группы (12 человек) был назначен Форадил по 12 мкг 2 раза в день утром и вечером. Обе группы в качестве базисной противовоспалительной терапии получали кромогликат натрия (Интал) в суточной дозе 20 мг. Пикфлоуметрия проводилась пациентами дома утром и вечером до приема лекарств, приблизительно в одно и то же время. В дневник заносился лучший показатель.

#### Показатели безопасности

Частота пульса регистрировалась при скрининге, перед приемом утренней дозы исследуемого препарата и после приема в 1-й день, а также на 3-м и 4-м визитах. Регистрация электрокардиограмм проводилась в начале, перед назначением исследуемых препаратов и в конце исследования, через 12 нед. лечения. При каждом визите регистрировались новые и продолжающиеся нежелательные явления.

#### Дневники пациентов

В дневники была включена регистрация дневных симптомов (отмечаемых перед сном), частота ночных симптомов (отмечаемых утром после пробуждения), физическая активность. Помимо этого, объем терапии



$\beta_2$ -агонистами по потребности регистрировался ежедневно как количество вдохов препарата. Дневные и ночные симптомы БА оценивались субъективно ребенком вместе с родителями по следующей шкале: 0 — отсутствие симптомов; 1 — легкие кратковременные эпизоды; 2 — симптомы отмечаются большую часть дня, но не изменяют активность и сон; 3 — симптомы отмечаются большую часть дня и влияют на повседневную активность и сон. Для оценки физической активности, применялась такая шкала: 0 — активность ребенка резко снижена; 1 — активность несколько снижена, симптомы астмы возникают при нагрузке; 2 — физическая активность в норме; 3 — физическая активность выше обычной с отсутствием симптомов астмы. В дневниках также регистрировались дни пропуска детского учреждения, работы родителями, дни посещений врача, вызова врача на дом, госпитализации, вызова скорой помощи из-за астмы ребенка. Это позволяло впоследствии оценивать долгосрочные исходы лечения. Родителями отмечались в дневниках дополнительные (кроме назначенных) лекарственные препараты, медицинские процедуры, немедикаментозные методы, используемые в лечении ребенка, а также все затраты, связанные с астмой, за период исследования (на дорогу к врачу, из-за пропусков работы по уходу за ребенком и т. п.). Исследование функции внешнего дыхания.

Для измерения ОФВ<sub>1</sub> применялся спирометр Флуоскрин ("Erich Jaeger"), и контрольные величины подсчитывались в соответствии с рекомендациями стандартов Американского торакального общества.

## Результаты исследования

Исследование завершили 21 ребенок: 11 пациентов (9 мальчиков, 2 девочки) — в группе Форадила и 10 (8 мальчиков, 2 девочки) — в группе Сальбутамола. 1 девочка из группы Форадила была исключена из исследования по причине неявки на 3-й и 4-й визиты. Средний возраст детей в группе Форадила составил 8,6 лет, в группе Сальбутамола — 8,8 лет.

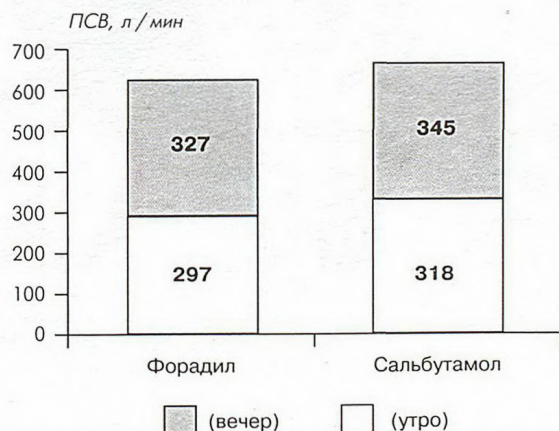


Рис. 1. Характеристика пиковой скорости выдоха (ПСВ) в течение вводного периода, по группам

Нами установлено, что в течение вводного периода данные пикфлоуметрии были сходными в обеих группах пациентов (рис. 1).

Единообразие дневных, ночных симптомов БА, а также физической активности было также характерно для обеих наблюдаемых групп (рис. 2). Через 12 нед., по окончании лечебного периода, при оценке пиковой скорости выдоха (ПСВ) в анализируемых группах установлено, что ПСВ была выше при использовании Форадила. Утреннее значение + 35 мл, вечернее — + 43 мл (рис. 3).

У детей, получавших Сальбутамол по потребности, обнаружено заметно большее проявление частоты и выраженности клинических симптомов БА, по сравнению с детьми, получавшими Форадил. Дневные симптомы БА были хуже в группе Сальбутамола на 0,34 балла (разница достоверна). Ночные проявления БА были хуже также в группе Сальбутамола на 0,44 балла. Физическая активность детей в обеих группах достоверно не различалась (рис. 4). С точки зрения экономической эффективности нами были проанализированы прямые и косвенные затраты за период исследования в обеих группах. Установлено, что в группе детей, получавших Форадил, прямые затраты были в 3 раза ниже, по сравнению с группой, получавшей Сальбутамол по потребности (рис. 5).

По данным литературы, применение ингаляционного формотерола для длительной терапии приводит к меньшему количеству обострений БА. Наши результаты подтверждают это. В группе формотерола было выявлено существенное улучшение отдаленных исходов лечения: количество дней вызова скорой помощи на дом, госпитализации, вызова врача на дом, посещений врача, пропуска родителями работы из-за астмы ребенка, пропуска детского учреждения по причине обострений было достоверно выше в группе Сальбутамола. В это же время, в группе Форадила совершенно отсутствовали случаи вызова скорой помощи, госпитализации, вызова врача на дом, пропуска работы родителями из-за БА ребенка (рис. 6).



Рис. 2. Сравнительная характеристика симптомов БА и физической активности пациентов в течение вводного периода по группам





# 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:  
ипратропия 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](mailto:info@mos.boehringer-ingelheim.com)



Boehringer  
Ingelheim





# БЕКЛАЗОН ЭКО

## ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ

**БЕКЛАЗОН ЭКО 100 и 250 мкг/1 доза**

Беклометазона дипропионат в бесфреоновом аэрозольном ингаляторе (200 доз)

Per № П № 013291/01-2001

**БЕКЛАЗОН ЭКО ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ 100 и 250 мкг/1 доза**

Беклометазона дипропионат в бесфреоновом аэрозольном ингаляторе,

активируемом вдохом (200 доз)

Per № П № 014096/01-2002

- 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, I 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 рекомендованных 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



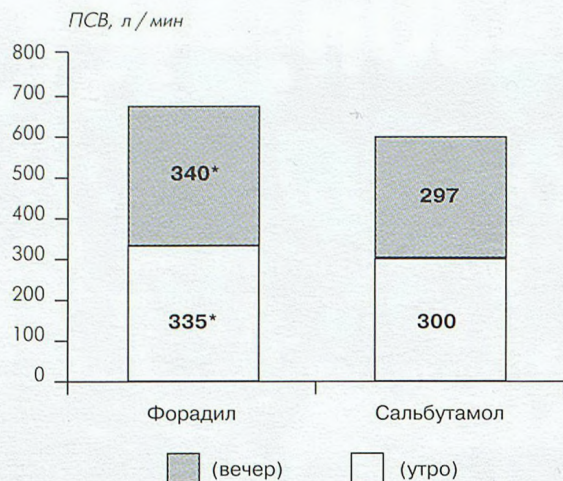


Рис. 3. Характеристика пиковой скорости выдоха (ПСВ) в конце лечебного периода в зависимости от получаемого препарата

\* —  $p < 0,05$

Рассматривая вопрос о безопасности применения Форадил в условиях протокола, мы не зафиксировали серьезных нежелательных явлений ни в одной из групп. В то же время у 2 пациентов, получавших Форадил, была однократно отмечена тахикардия на 1-м визите, которая при повторном осмотре не была обнаружена. При анализе электрокардиографического интервала QT в исследуемых группах и в начале, и в конце исследования различия были недостоверны.

## Обсуждение

Наши результаты соответствуют данным литературы [1–10]. Исследование продемонстрировало, что добавление в качестве длительной профилактической терапии ингаляционного Форадил к кромогликату натрия у детей 5–11 лет с легкой персистирующей и среднетяжелой БА, действительно, существенно улучшает функцию легких, уменьшает ночные симп-

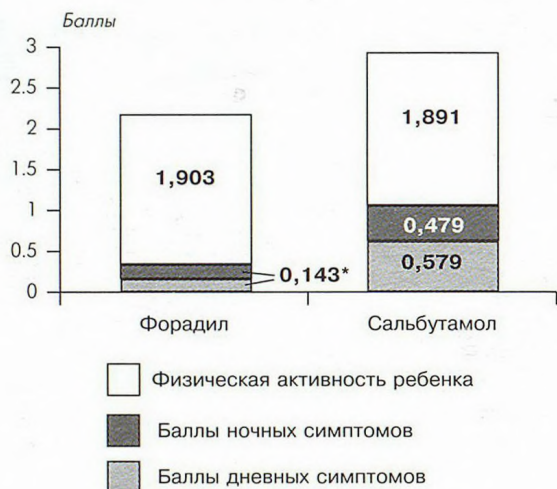


Рис. 4. Характеристика дневных и ночных симптомов и физической активности пациентов в конце лечебного периода в зависимости от получаемого препарата в баллах

\* —  $p < 0,05$ .

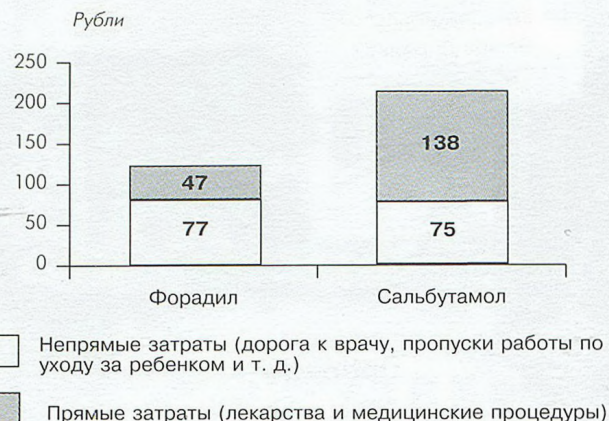


Рис. 5. Характеристика прямых и непрямых затрат в процессе исследования в зависимости от получаемого препарата

томы и сокращает сопутствующее применение препаратов для облегчения симптомов. И это сочетание является более эффективным, с клинической точки зрения, по сравнению с добавлением к Инталу Сальбутамол по потребности. Существенным моментом, подтверждающим указанную в литературе экономическую эффективность Форадил [8], являлось то, что в группе детей, получавших Форадил, прямые затраты были в 3 раза ниже, чем в группе, получавшей Сальбутамол по потребности. Профиль безопасности Форадил также не отличается, что демонстрируют, как наше исследование, так и данные отечественной и зарубежной литературы [2, 4, 5, 7, 9, 10]. Серьез-

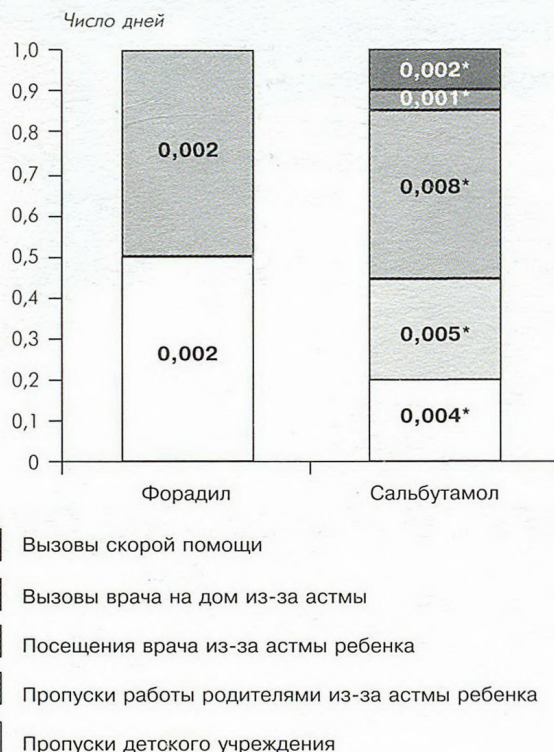


Рис. 6. Сравнение отдаленных исходов лечения в зависимости от получаемого препарата

\* —  $p < 0,05$



ных нежелательных явлений нами отмечено не было, только у 2 пациентов, получавших Форадил, была отмечена тахикардия на 1-м визите, которой при повторном осмотре обнаружено не было. При анализе электрокардиографического интервала *QT* в исследуемых группах и в начале, и в конце исследования различия были недостоверны. Согласно литературным данным, применение ингаляционного формотерола приводит к уменьшению реактивности дыхательных путей, что при длительном лечении в сочетании с бронходилатацией может привести к меньшему количеству обострений БА [2–4, 10]. Наши результаты подтвердили это заключение. В группе формотерола было выявлено существенное улучшение отдаленных исходов лечения (количество дней вызова скорой помощи на дом, госпитализации, вызова врача на дом, посещений врача, пропуска родителями работы, пропуска детского учреждения по причине обострения астмы). Данные показатели заметно были выше в группе Сальбутамола. Одновременно в группе Форадила совершенно отсутствовали случаи вызова скорой помощи, госпитализации, вызова врача на дом из-за астмы и пропуска работы родителями из-за БА ребенка за весь период исследования.

### Выводы

Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что длительное применение Форадила по 12 мкг 2 раза в день в сочетании с кромоном значительно эффективнее, как с клинической, так и с экономической точки зрения, по сравнению с Саль-

бутамолом, используемым по потребности. Добавление Форадила к кромонам приводит к улучшению показателей функции легких, уменьшению дневных и ночных проявлений БА, улучшению отдаленных исходов лечения, значительной экономии прямых затрат на лечение ребенка с БА. Длительное применение Форадила у детей от 5 до 11 лет является безопасным.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков К.Ю., Сахарова Г.М., Чучалин А.Г. Респираторный статус у больных хроническим бронхитом во время отказа от табакокурения. Пульмонология 2002; 4: 78–81.
2. Grembale R.D., Pelaia G., Naty S. et al. Pulmonary Pharm. Ther. 2002; 15: 463–466.
3. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report issued 1995 and revised 2002. Adapted from National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Publication 2002; 02: 3659.
4. Stelmach L., Gorski P., Jerzynska J. et al. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002; 89: 67–73.
5. Генне Н.А., Карпушкина А.В., Малышев В.С. Педиатр. Фармакол. 2003; 1 (1): 9–14.
6. Калманова Е.Н., Айсанов З.Р. Форадил и его место в терапии бронхиальной астмы. Пульмонология 2001; 1: 65–72.
7. Walters E.H., Walters J.A., Gibson P.W. Cochrane Database Syst. Rev. 2002; (4): CD003901.
8. Wilton L.V., Shakir S.A. Post-marketing surveillance study of formoterol (Foradil). Its use in general practice in England. Drug Safety 2002; 25 (3): 213–223.
9. Генне Н.А., Гребенева И.В., Эрдес С.И. и др. Фармакоэкономические аспекты применения недокромила натрия у детей и взрослых — больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2001; 1: 73–76.
10. Hogg D. Evid. Based Nurs. 2003; 6 (3): 76.

Поступила 17.11.03



СВОБОДНОЕ ДЫХАНИЕ - ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ!

# Биастен

Комбинация глюкокортикостероида и бронхолитика для базисной терапии бронхиальной астмы

2 в 1



УДОБНО  
И  
ЭФФЕКТИВНО

- показан в тех случаях, когда клинически обосновано использование комбинации ингаляционного глюкокортикостероида и  $\beta_2$ -агониста
- высокое местное противовоспалительное и бронхолитическое действие
- рациональная схема применения по 2-3 ингаляции в день (доза подбирается индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и рассчитывается по дозе будесонида)
- возможность снижения дозы глюкокортикостероида и бронхолитика при полном контроле симптомов бронхиальной астмы
- улучшение качества жизни больных бронхиальной астмой
- улучшение взаимопонимания врача и пациента
- снижение стоимости базисной терапии по сравнению с раздельным применением двух ингаляторов

Бенакорт® Сальгим® Биастен® Сальтос® Бенарин®  
Небулайзер ВОЯЖ Пульмотест®



**ПУЛЬМОМЕД**

Производство лекарственных препаратов для базисной терапии бронхиальной астмы

119071, Москва, Ленинский проспект, дом 33, строение 3, этаж 3. Тел/факс (095) 954-65-50.  
[www.pulmomed.ru](http://www.pulmomed.ru)





**УВЕРЕННАЯ  
ПОБЕДА НАД  
БРОНХОСПАЗМОМ!**

**Форадил** формотерол®  
**МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие**

**Краткое описание:** селективный бета2-адреномиметик. **Состав и форма выпуска:** формотерола фумарат. Порошок для ингаляций в капсулах. 1 капсула – 12 мкг. **Показания:** профилактика и лечение бронхоспазма у больных с обратимым обструктивным заболеванием дыхательных путей, таким, как бронхиальная астма. Профилактика бронхоспазма, вызванного вдыхаемыми аллергенами, холодным воздухом или физической нагрузкой. Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с обратимым или необратимым хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), в том числе хроническим бронхитом и эмфиземой. **Дозирование:** для взрослых доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в день. Детям в возрасте 5 лет и старше для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12 мкг два раза в день. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или лактозе. **Предостережения:** после начала терапии Форадилем больным бронхиальной астмой следует продолжать противовоспалительную терапию, в частности, глюкокортикоидами, без изменения режима дозирования. Необходимо соблюдать осторожность у больных ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, тяжелой сердечной недостаточностью, идиопатическим подклапанном аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Избегать применения в периоды беременности и кормления грудью. **Взаимодействия:** хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты дигиталиса, бета-адреноблокаторы. **Побочные действия:** иногда: тремор, сердцебиение, головная боль. Редко: судороги в мышцах, миалгии, тахикардия, возбуждение, головокружение, нервозность, бессонница, усиление бронхоспазма, раздражение ротоглотки. В отдельных случаях: реакции гиперчувствительности, в том числе тяжелая артериальная гипотензия, ангионевротический отек. **Упаковка:** 30 капсул в упаковке в комплекте с Аэролайзером®. **Примечание:** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, внимательно прочитайте полную информацию о препарате.

 **NOVARTIS**

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ® можно получить в представительстве компании **Новartis Фарма Сервисез Инк.:**  
103104 Москва, Б. Палашевский пер., 15; тел.: (095) 967-1270, 969-2175; факс: (095) 967-1268.



*Н.А.Геппе<sup>1</sup>, А.В.Карпушкина<sup>1</sup>, Е.Г.Кондюрина<sup>2</sup>, Д.С.Коростовцев<sup>3</sup>,  
А.Б.Малахов<sup>4</sup>, Н.А.Мокина<sup>5</sup>, В.А.Ревякина<sup>6</sup>, М.М.Чепурная<sup>7</sup>*

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЛУТИКАЗОНА/САЛЬМЕТЕРОЛА ПО СРАВНЕНИЮ С БЕКЛОМЕТАЗОНОМ И ФЛУТИКАЗОНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

<sup>1</sup> Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова;

<sup>2</sup> Новосибирская академия постдипломного образования;

<sup>3</sup> Кафедра аллергологии ЦИУ, Санкт-Петербург;

<sup>4</sup> Кафедра педиатрии и пульмонологии,

Ивановская медицинская академия, Владимир;

<sup>5</sup> Областная детская больница, Ростов-на Дону;

<sup>6</sup> Областной детский санаторий, Самара;

<sup>7</sup> Научный центр здоровья детей и подростков, Москва

## **CLINICAL EFFICACY OF SALMETEROL/FLUTICASONE COMPARED WITH BECLOMETHASONE AND FLUTICASONE IN CHILDREN WITH MODERATE TO SEVERE BRONCHIAL ASTHMA**

*N.A.Geppe, A.V.Karpushkina, E.G.Kondyurina, D.S.Korostovtsev, A.B.Malakhov,  
N.A.Mokina, V.A.Revyakina, M.M.Chepurnaya*

### **Summary**

The aim was to compare effects of salmeterol/fluticasone propionate 50/100 µg bd (FSL) via Discus™ device with fluticasone propionate (FP) 100 µg bd via Dischaler or beclomethasone dipropionate (BDP 200 µg bid) via Dischaler in 12-week multicentre randomised controlled trial involved 250 symptomatic children aged 4 to 10 yrs with moderate to severe asthma who had previously received beclomethasone dipropionate less than 400 µg daily or cromones. The treatment effectiveness was assessed using a diary card including measurement of asthma symptoms, peak expiratory flow (PEF), need in short-acting β<sub>2</sub>-agonists, and a patient's consideration of treatment. The patients receiving FSL had significantly more symptom-free days ( $64.8 \pm 21.8$ ) versus the patients receiving FP ( $55 \pm 23.9$ ,  $p < 0.05$ ) or BDP ( $52 \pm 24.8$ ,  $p < 0.05$ ). The FSL patients had fewer days with rescue medication ( $10.2 \pm 12.6$ ) in comparison with the FP ( $24.9 \pm 21.7$ ,  $p < 0.001$ ) and the BD patients ( $23.8 \pm 20.1$ ,  $p < 0.001$ ). During first 4 weeks of the treatment the morning PEF rates were slightly higher in the FSL patients ( $114 \pm 7$  % pred.) versus the FP ones ( $107 \pm 8$  %) and BDP ( $106 \pm 8$  %). Significantly more FSL children and their parents were satisfied with the treatment (97 %) compared with 82 % of the FP and 68 % of the BDP patients ( $p < 0.001$ ). Children did not have problems using the dry powder inhalers Discus and Dischaler. Adverse events were found in 4 FSL, 7 FP and 12 BDP patients (cold, cough after inhalation, sore throat). These effects were not severe. Thus, the combined treatment with low-dose FP and SL was more effective than two-fold higher dose BDP and the single therapy with low-dose FP in pediatric asthma patients.

### **Резюме**

Цель исследования — сравнить эффективность комбинированной терапии низкими дозами флутиказона в сочетании с пролонгированным β<sub>2</sub>-агонистом сальметеролом (Серетид 100/50 дважды в день — 1-я группа) с монотерапией флутиказона пропионатом в той же дозе (Фликсотид Ротадииск 100 мкг дважды в день — 2-я группа) или беклометазона дипропионатом в 2 раза большей дозе (Бекодиск 200 мкг дважды в день — 3-я группа) у детей 4–10 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой (БА).

Метод — многоцентровое открытое рандомизированное исследование в 3 параллельных группах в течение 12 нед. Все пациенты до включения в исследование имели симптомы БА и получали ингаляционные кортикостероиды (ИКС) или кромоны.

Результаты: за 12 нед. лечения у детей 1-й группы было достоверно больше дней без симптомов БА ( $64,8 \pm 21,8$ ), чем во 2-й ( $52 \pm 24,8$ ,  $p < 0,05$ ) и 3-й ( $55 \pm 23,9$ ,  $p < 0,05$ ) группах; в 1-й группе было меньше дней, когда требовался прием короткодействующих β<sub>2</sub>-агонистов для купирования симптомов БА (1-я группа —  $10,2 \pm 12,6$  дней, по сравнению со 2-й —  $24,9 \pm 21,7$ , и 3-й —  $23,8 \pm 20,1$ ,  $p < 0,001$ ). К концу лечения в 1-й группе, получавшей комбинированную терапию, показатели утренней ПСВ были выше ( $114 \pm 7$  % от должного, по сравнению со 2-й и 3-й группами —  $107 \pm 8$  % и  $106 \pm 8$  % соответственно). Значительно



больше родителей пациентов с БА были удовлетворены лечением Серетидом (97 %), чем в 2 других группах (во 2-й — 82 %, в 3-й — 68 %). За время лечения нежелательных явлений, возможно, связанных с приемом лекарств, в группе детей, получавших Серетид, не отмечено. Несерьезные нежелательные явления отмечены у 4 пациентов из 1-й группы, у 7 — из 2-й, у 12 — из 3-й группы (ОРЗ, кашель, першение в горле после ингаляции, усиление атопического дерматита). Отмены препаратов не потребовалось. Использование порошковых ингаляторов не вызывало трудностей у детей 4–10 лет.

Заключение: у детей с со среднетяжелой и тяжелой БА лечение комбинированным препаратом флутиказон пропионат + сальметерол в низкой дозе более эффективно, чем лечение одним флутиказоном в той же дозе или беклометазоном в 2 раза большей дозе.

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей. Целью лечения БА у детей является отсутствие нарушений сна, пропусков школы или другого детского учреждения, нормальный уровень активности, отсутствие необходимости в неотложной медицинской помощи и госпитализации, минимальная потребность в бронхолитиках для купирования приступов бронхоспазма, нормальная функция легких и удовлетворенность больных проводимым лечением [1].

В национальных и международных руководствах по лечению БА у детей [1–3] определено, что длительное непрерывное применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) является основной терапией больных тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. Кортикостероиды — наиболее эффективные противовоспалительные средства. Они уменьшают воспаление дыхательных путей, подавляя клетки воспаления, клеточную пролиферацию, предупреждают повреждение эпителия и истончение базальной мембраны [4].

При лечении БА у детей преимущество отдается использованию средних доз иГКС (табл. 1), т. к. использование высоких доз может привести к возникновению системных побочных эффектов, наиболее серьезными из которых являются влияние на функцию надпочечников и рост ребенка [4–6].

Для повышения эффективности противоастматической терапии при лечении тяжелой и среднетяжелой

БА у детей, а также для предупреждения системного действия высоких доз иГКС в современных руководствах по лечению БА у детей рекомендуется комбинированная терапия иГКС совместно с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДД  $\beta_2$ -агонистами) [1–3], к которым относятся сальметерол и формотерол.

Длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты воздействуют на клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей, вызывая расширение бронхов, уменьшают бронхиальную гиперреактивность, гиперплазию гладкой мускулатуры, а также выброс медиаторов воспаления [7].

Увеличение эффективности лечения при комбинации длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов с кортикостероидами достигается благодаря их индивидуальным механизмам и синергизму действия этих препаратов. Для достижения выраженного противовоспалительного действия требуется меньшее количество кортикостероида [8–10]. С другой стороны, добавление иГКС к  $\beta_2$ -агонисту обеспечивает эффективное длительное бронхорасширяющее действие [11–13].

Целью настоящего исследования было изучение эффективности комбинированной терапии сальметеролом и флутиказона пропионатом (50/100 мкг дважды в день) в сравнении с использованием беклометазона дипропионата (400 мкг в сут.) или флутиказона пропионата (200 мкг в сут.) в порошковых ингаляторах в течение 3 мес. у детей 4–10 лет со среднетяжелой и тяжелой БА.

Таблица 1

**Суточные дозы ингаляционных кортикостероидов, использующихся в лечении детей с БА в зависимости от возраста [3]**

| Препарат / дозы (мкг)                                                   | Низкие   |          | Средние  |          | Высокие  |          |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                                                         | > 12 лет | < 12 лет | > 12 лет | < 12 лет | > 12 лет | < 12 лет |
| Беклометазон-ХФК-пропеллент<br>42 или 84 мкг / вдох                     | 168–504  | 84–336   | 504–840  | 336–672  | > 840    | > 672    |
| Беклометазон-ГФК-пропеллент<br>40 или 80 мкг / вдох                     | 80–320   | 80–160   | 240–480  | 160–320  | > 480    | > 320    |
| Флутиказон ДАИ* 44, 110, 200 мкг / вдох<br>ПИ** 50, 100, 250 мкг / вдох | 88–264   | 88–176   | 264–660  | 176–440  | > 660    | > 440    |
| Будесонид ПИ** 200 мкг / вдох                                           | 200–600  | 100–400  | 600–1200 | 400–800  | > 1200   | > 800    |

Примечание: \*ДАИ — дозирующий аэрозольный ингалятор; \*\*ПИ — порошковый ингалятор.





# 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 двухкратное 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  $\beta_2$ -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,  
Новочеремушkinsкая ул., 61  
Тел.: +7 (095) 777-8900



## Материалы и методы

Проведено многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование в 3 параллельных группах у 205 детей со среднетяжелой и тяжелой БА. Продолжительность лечения составила 3 мес. Исследование проводилось в 8 центрах 6 российских городов: Владимира, Москвы, Новосибирска, Самары, Санкт-Петербурга, Ростова-на-Дону.

В статистический анализ были включены результаты исследования у 205 детей со среднетяжелой и тяжелой БА. Серетид Мультидиск (далее по тексту — Серетид) получали 69 детей (1-я группа — 34 %), Бекодиск — 70 детей (2-я группа — 34 %), Фликсотид Ротадиск (далее по тексту — Фликсотид) — 66 детей (3-я группа — 32 %). Закончили исследование 200 детей.

Серетид Мультидиск — комбинированный препарат в порошковом ингаляторе, в состав которого входят флутиказона пропионат и ДД  $\beta_2$ -агонист сальметерол (в одной ингаляционной дозе 50/100 мкг). Бекодиск — порошковый ингалятор, содержащий в одной ингаляционной дозе 200 мкг беклометазона дипропионата. Фликсотид Ротадиск — также порошковый ингалятор, в одной ингаляционной дозе которого содержится 100 мкг флутиказона пропионата. Независимо от используемого ингалятора, все дети осуществляли ингаляции 2 раза в день: утром и вечером.

Статистические расчеты показали, что число больных в группах было достаточным для сравнения эффективности лекарственных препаратов. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, средней продолжительности заболевания и выраженности клинических проявлений БА. Средние баллы дневных и ночных симптомов БА, показатели пикфлоуметрии, а также потребность в бронхолитиках не различались в 3 группах (табл. 2).

В исследование включались дети 4–10 лет (средний возраст детей в 3 исследуемых группах —  $7,3 \pm 2$  года). Мальчики составляли большинство пациентов во всех группах (в среднем 70 %). Средняя продолжительность заболевания БА в исследуемых группах достоверно не различалась и составляла  $4,07 \pm 2,1$  года.

Критериями включения в исследование являлись: наличие любых симптомов БА в дневные часы более 3 дней в неделю более 2 раз в день и любые симптомы БА в ночные часы. Терапия на момент включения в исследование: ингаляционные кортикостероиды (беклометазон/будесонид < 400 мкг/сут., флутиказона пропионат < 200 мкг/сут.), кромоны в любых дозах или отсутствие базисной терапии, использование короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов для купирования приступов БА не менее 3 дней в неделю. Ввод-

ный период, в течение которого пациенты продолжали получать терапию, использовавшуюся до скринингового визита, составил 2 нед.

Критериями исключения являлись тяжелые обострения БА, требовавшие лечения пероральными кортикостероидами в течение последних 3 мес. до включения в исследование, а также прием пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов и теофиллинов в течение 1 мес. до начала исследования.

Пациенты 4 раза посещали врача (исходно, в день назначения лечения, через 3 мес. лечения и спустя 2 нед. после окончания лечения) (рис. 1).

Сравниваемыми показателями клинической эффективности были следующие:

- число дней без симптомов БА;
- число дней, когда требовался короткодействующий  $\beta_2$ -агонист для купирования приступов;
- показатели пикфлоуметрии;
- число обострений БА;
- удовлетворенность семей пациента проводимым лечением;
- частота обращения за медицинской помощью;
- частота и выраженность нежелательных явлений за время лечения.

За время исследования удалось оценить также возможность использования порошковых ингаляторов у детей дошкольного возраста (4–6 лет).

Визиты к врачу и любая другая потребность в медицинской помощи, связанная с БА, фиксировались в дневнике наблюдения.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы *Statistica 6.0* ("StatSoft", USA).

## Результаты

Изучение динамики баллов утренних симптомов БА за 3 мес. исследования показало достоверное уменьшение симптомов БА на фоне приема ингаляционных кортикостероидов и Серетид (табл. 2). Средний балл утренних симптомов БА\* на фоне Серетид снизился с  $1,2 \pm 0,2$  до  $0,12 \pm 0,1$ , на фоне Бекодиска — с  $1,18 \pm 0,2$  до  $0,22 \pm 0,13$ , Фликсотид — с  $1,21 \pm 0,2$  до  $0,2 \pm 0,14$  ( $p < 0,05$  во всех 3 группах).

Выявлена достоверная разница в снижении баллов утренних симптомов между 3 исследуемыми группа-

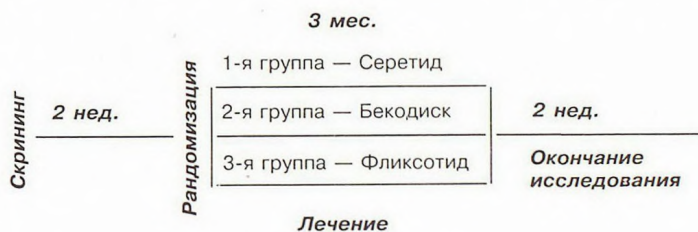


Рис. 1. Дизайн исследования

\* Шкала баллов дневных и ночных симптомов БА: 0 — отсутствие симптомов; 1 — легкие кратковременные эпизоды; 2 — симптомы отмечаются большую часть дня/ночи, но не изменяют характера активности и сна; 3 — симптомы отмечаются большую часть дня/ночи и влияют на повседневную активность и сон.



Характеристика пациентов в исследуемых группах с демографическими и исходными клиническими данными

|                                         | 1-я группа (Серетид) | 2-я группа (Бекодиск) | 3-я группа (Фликсотид) |
|-----------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| Количество детей                        | 69 (34 %)            | 70 (34 %)             | 66 (32 %)              |
| Средний возраст (годы)                  | 7,2 ± 2              | 7,6 ± 2,1             | 7,1 ± 2,2              |
| Мальчики                                | 64 %                 | 69 %                  | 79 %                   |
| Средняя длительность заболевания (годы) | 4,2 ± 2,1            | 3,8 ± 1,9             | 4,1 ± 2,2              |
| Средний балл утренних симптомов БА      | 1,2 ± 0,2            | 1,18 ± 0,2            | 1,21 ± 0,2             |
| Средний балл ночных симптомов БА        | 0,7 ± 0,2            | 0,65 ± 0,2            | 0,9 ± 0,2              |
| ПСВ утром (л / мин)                     | 212 ± 17             | 232 ± 20              | 215 ± 20               |
| ПСВ к предсказанным значениям (%)       | 85 ± 10              | 89 ± 11               | 86 ± 10                |
| Число ингаляций бронхолитиков в день    | 1,5 ± 0,3            | 1,5 ± 0,4             | 1,8 ± 0,4              |

ми со 2-й по 8-ю нед. лечения (рис. 2). Серетид оказывал более быстрый эффект в снижении этого показателя. К концу лечения практически ни у кого из пациентов утренних симптомов БА не отмечалось.

Подобная тенденция выявлена и при исследовании динамики ночных симптомов БА. Средние баллы ночных симптомов быстрее снижались в группе больных, получавших Серетид. В конце лечения не было достоверной разницы между группами, средние баллы ночных симптомов в 3 группах приближались к 0 (рис. 3).

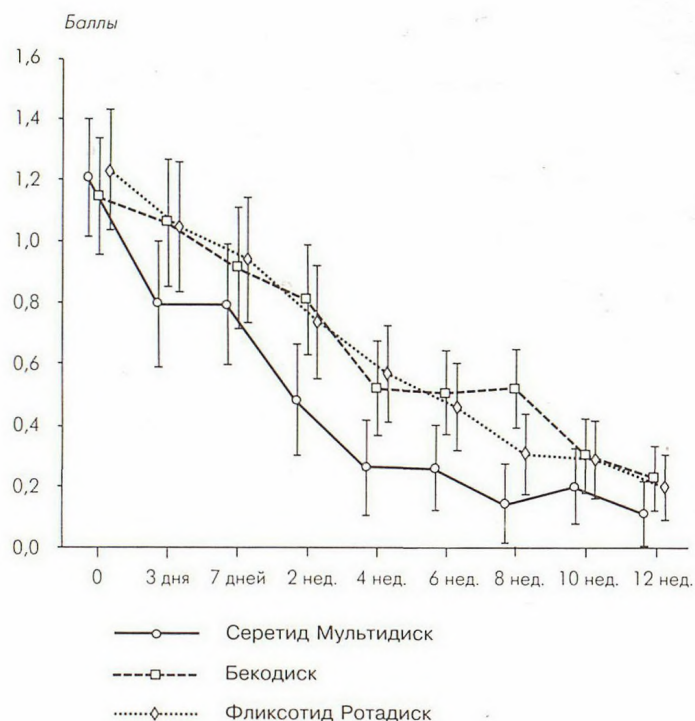


Рис. 2. Динамика дневных симптомов БА за 3 мес. лечения Серетидом Мультидиск 100/50 мкг х 2, Бекодиском 200 мкг х 2, Фликсотидом Ротадиском 100 мкг х 2

Сравнение числа дней без симптомов БА показало, что лечение детей Серетидом было достоверно более эффективным, чем лечение в 2 других группах. В 1-й группе отмечено наименьшее число дней без любых симптомов БА — 65 (достоверный интервал 21,9,  $p < 0,05$ ); во 2-й группе — 52 дня (достоверный интервал 24,8,  $p < 0,05$ ); в 3-й группе — 55 дней (достоверный интервал 23,8,  $p < 0,05$ ). Не было достоверной разницы в числе дней без симптомов БА между 2-й и 3-й группами, получавшими Бекодиск и Фликсотид (рис. 4).

За 3 мес. лечения Серетидом детям достоверно реже требовался прием сальбутамола для купирования приступов БА (рис. 5). Так, в 1-й группе число дней,

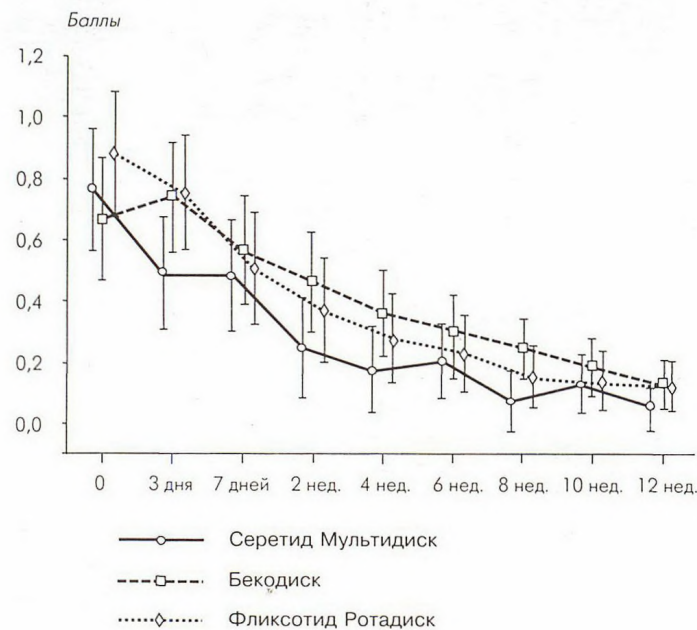


Рис. 3. Динамика ночных симптомов БА за 3 мес. лечения Серетидом Мультидиск 100/50 мкг х 2, Бекодиском 200 мкг х 2, Фликсотидом Ротадиском 100 мкг х 2



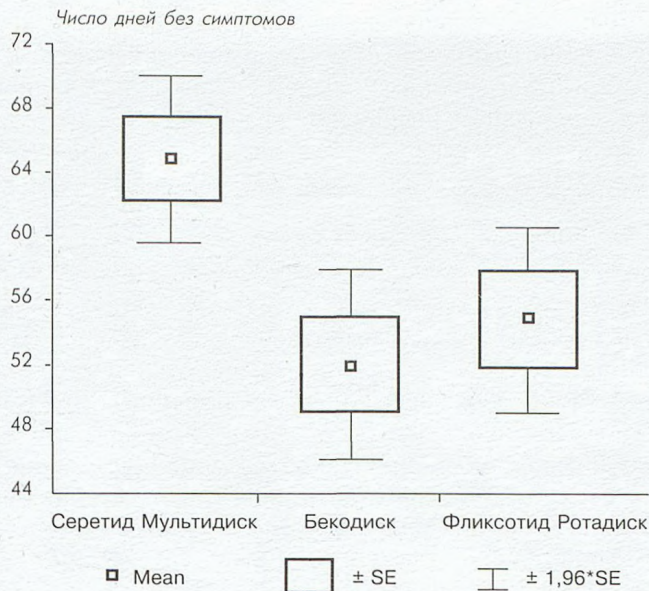


Рис. 4. Число дней без любых симптомов бронхиальной астмы за 3 мес. лечения Серетидом Мультидиск 100/50 мкг x 2, Бекодиском 200 мкг x 2, Фликсотидом Ротадиском 100 мкг x 2

когда требовался бронхолитик, было  $10 \pm 12,6$ , во 2-й —  $23,8 \pm 20,1$ , в 3-й —  $24,9 \pm 21,7$  ( $p < 0,001$  между 1-й и двумя другими группами).

У пациентов, получавших Серетид, по сравнению с группами пациентов, получавших Бекодиск и Фликсотид, отмечался более высокий и более быстрый от начала терапии прирост утренней ПСВ (рис. 6).

За время исследования изучалась частота возникновения обострений БА. Основным провокатором обострений заболевания являлась респираторная инфекция. На фоне лечения Серетидом было достовер-

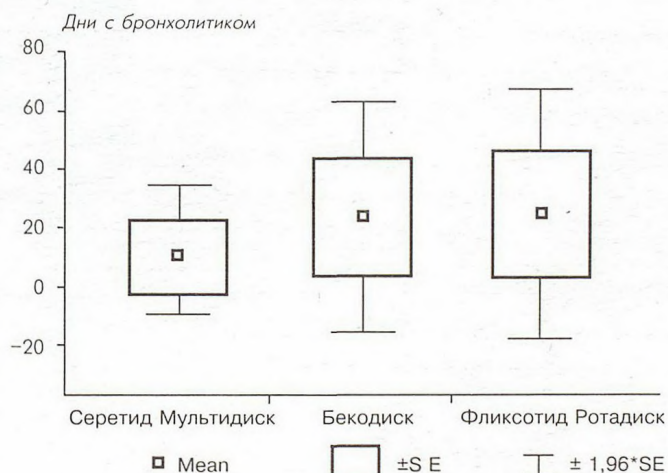


Рис. 5. Число дней, когда требовался бронхолитик, за 3 мес. лечения Серетидом Мультидиск 100/50 мкг x 2, Бекодиском 200 мкг x 2, Фликсотидом Ротадиском 100 мкг x 2

\* Шкала баллов активности ребенка: 0 — активность ребенка резко снижена; 1 — активность несколько снижена, симптомы астмы возникают при нагрузке; 2 — физическая активность в норме; 3 — физическая активность выше обычной, с отсутствием симптомов астмы.

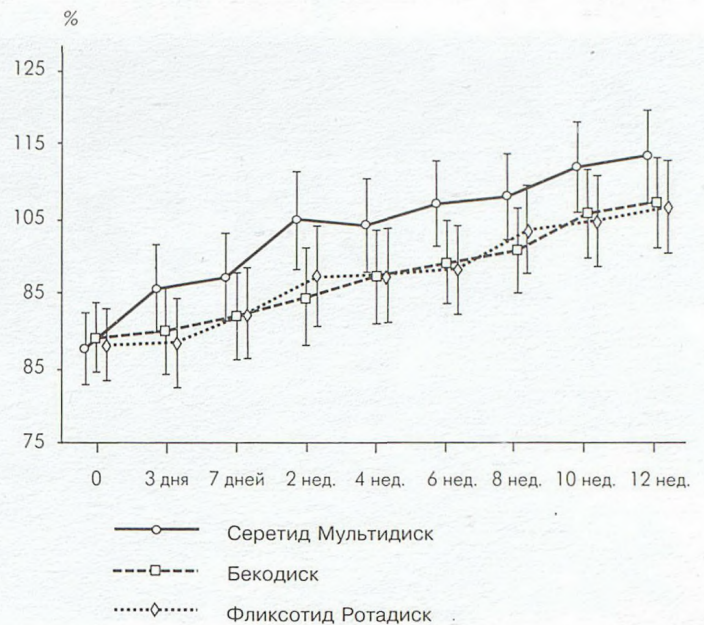


Рис. 6. Показатели утренней ПСВ по отношению к норме (%) за 3 мес. лечения Серетидом Мультидиск 100/50 мкг x 2 (1), Бекодиском 200 мкг x 2 (2), Фликсотидом Ротадиском 100 мкг x 2 (3)

но меньше пациентов, имевших обострения заболевания (37 %), чем в 2 других группах (во 2-й — 72 %, в 3-й — 65 %) (рис. 7). Если пациент переносил более 2 обострений БА, он исключался из исследования. По этой причине 1 пациент, получавший Бекодиск, был исключен из исследования в связи с необходимостью пересмотра терапии.

Для исследования эффективности лечения исследуемыми препаратами в дневник наблюдения был включен субъективный показатель, оцениваемый родителями — физическая активность ребенка в баллах\*. В начале лечения у большинства детей, включенных в исследование, физическая активность была резко снижена. На фоне терапии Серетидом, Бекодиском и Фликсотидом отмечен достоверный прирост баллов



0 — нет обострений; 1 — одно обострение; 2 — два обострения; 3 — три обострения

Рис. 7. Распределение пациентов с обострениями БА, получавших в течение 3 мес. Серетид Мультидиск, Бекодиск, Фликсотид Ротадиск



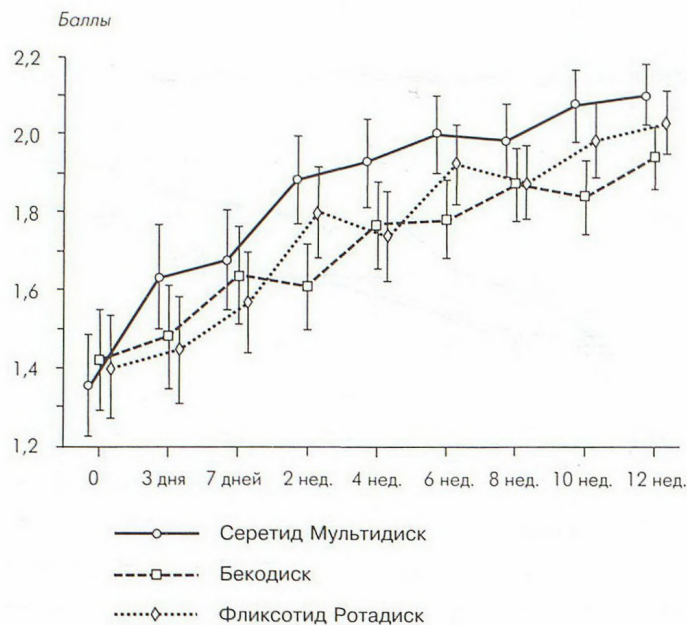


Рис. 8. Баллы физической активности ребенка за 3 месяца лечения Серетидом Мультидиск 100/50 мкг x 2 (1), Бекодиском 200 мкг x 2 (2), Фликсотидом Ротадиском 100 мкг x 2 (3)

физической активности (рис. 8). Физическая активность детей на фоне лечения Серетидом была выше, чем в двух других группах. На 2-й нед. лечения баллы физической активности детей в 1-й группе были достоверно выше, чем во 2-й группе ( $p < 0,05$ ).

#### Сравнение потребности в медицинской помощи

При опросе родителей было установлено, что за 3 мес. до включения в исследование больше половины детей нуждались в госпитализации. На фоне лечения исследуемыми препаратами были госпитализированы лишь 3 ребенка из 2-й группы. Средняя продолжительность госпитализации составляла  $16,2 \pm 1,9$  дня. Госпитализации были связаны с обострением БА на фоне гриппа.

Почти каждый пациент из 1-й группы за 3 мес. до включения в исследование имел симптомы БА, требующие экстренной медицинской помощи. За время лечения исследуемыми препаратами только 5 пациен-

тов нуждались в скорой помощи. Разница между исследуемыми группами была недостоверной (табл. 3).

Во 2-й и 3-й группах больше пациентов нуждались в дополнительном посещении врача, чем в 1-й группе (табл. 3). Вызывали врача на дом по поводу БА также чаще в группе больных, получавших Бекодиск.

#### Пропуски детьми детских школьных и дошкольных учреждений и работы их родителями

Анкетирование показало, что не посещают детские школьные или дошкольные учреждения из-за астмы 20 % детей, 76 % детей ходят в школу или детский сад (4 % не посещают по другой причине). Показателем эффективности 3 исследуемых препаратов служило низкое число пропусков детских учреждений из-за БА. Лечение привело к значительному снижению пропусков по болезни. В 1-й группе из-за астмы было пропущено  $7 \pm 1,9$  дня, во 2-й группе —  $7,5 \pm 2,5$ , в 3-й —  $5 \pm 2,5$  дня.

Не могут работать из-за астмы ребенка 11 % матерей, у 81 % детей матери работают (8 % не работают по другой причине). Статистический анализ показал, что не было разницы в пропусках работы родителями в 3 исследуемых группах. В 1-й группе пропуски составили  $9,2 \pm 9,4$  дня, во 2-й —  $9,1 \pm 12,1$  дня, в 3-й —  $8,9 \pm 10,4$  дня. В более чем половине случаев с ребенком, пропускающим по болезни детское учреждение, дома остается кто-либо из неработающих родственников (чаще всего бабушка).

Были удовлетворены лечением Серетидом 97 % больных и их родителей, во 2-й группе этот показатель был существенно ниже — 68 %, в 3-й группе — 82 %. Этот показатель достоверно не отличался от оценки эффективности лечения врачом.

Окончили исследование 200 больных. 5 детей были из исследования. Из 1-й группы пациентов, получавших Серетид, выбыл 1 ребенок. Родители ребенка в начале исследования отказались в нем участвовать. Во 2-й группе из исследования исключены 2 больных: 1-й — в связи с отсутствием эффекта и возникновением 3-го обострения БА, у 2-го — родители отказались давать лекарство на фоне тяжелой

Таблица 3

#### Потребность в медицинской помощи за время исследования

| Медицинская помощь  | 1-я группа (Серетид) |             | 2-я группа (Бекодиск) |             | 3-я группа (Фликсотид) |             |
|---------------------|----------------------|-------------|-----------------------|-------------|------------------------|-------------|
|                     | Число обращений      | % пациентов | Число обращений       | % пациентов | Число обращений        | % пациентов |
| Посещение врача     | 53                   | 28 %        | 77                    | 39 %        | 43                     | 33 %        |
| Вызовы врача на дом | 6                    | 9 %         | 24                    | 19 %        | 19                     | 14 %        |
| Скорая помощь       | 2                    | 3 %         | 2                     | 3 %         | 1                      | 2 %         |
| Госпитализации      | 0                    | 0           | 3                     | 4 %         | 0                      | 0           |



## Нежелательные явления на фоне приема исследуемых препаратов

| Группы          | ОРЗ       |          | Кашель после ингаляции |        | Першение в горле |        | Зуд, высыпания на коже |        |
|-----------------|-----------|----------|------------------------|--------|------------------|--------|------------------------|--------|
|                 | Кол-во    | Выбыли   | Кол-во                 | Выбыли | Кол-во           | Выбыли | Кол-во                 | Выбыли |
| 1-я             | 4         | 0        | 0                      | 0      | 0                | 0      | 0                      | 0      |
| 2-я             | 11        | 1        | 1                      | 0      | 0                | 0      | 0                      | 0      |
| 3-я             | 4         | 2        | 1                      | 0      | 1                | 0      | 1                      | 0      |
| <b>Всего 23</b> | <b>19</b> | <b>3</b> | <b>2</b>               |        | <b>1</b>         |        | <b>1</b>               |        |

респираторной инфекции (грипп). В 3-й группе также выбыли 2 пациента из-за ОРВИ. В обоих случаях родители самостоятельно решили прекратить прием препарата. Разница в числе выбывших пациентов между 3 группами не достоверна.

Нежелательные явления отмечены у 23 детей (11 %): в 1-й группе — 4 ребенка (6 %), во 2-й — 12 (17 %), в 3-й — 7 детей (11 %). Более половины пациентов, имевших нежелательные явления, были из 2-й исследуемой группы (Беккодиск). Наиболее распространенным нежелательным явлением во всех 3 группах (18 случаев) было возникновение острой респираторной инфекции. У 2 пациентов возник кашель после ингаляции (1 — из 2-й группы, 1 — из 3-й); 1 больной из 3-й группы жаловался на першение в горле после ингаляции; у 1 больного с атопическим дерматитом из этой группы отмечалось усиление высыпаний и зуда кожи в первые дни приема препарата, исчезнувшие самостоятельно (табл. 4).

Установить связь респираторной инфекции с приемом препарата достаточно трудно, т. к. исследование проводилось в эпидемический период заболеваемости гриппом. За исключением 3 вышеописанных случаев, когда родители самостоятельно отменили препарат на фоне ОРЗ, что привело к исключению пациентов из исследования, в остальных ситуациях отмены препаратов не потребовалось. Ни одно из описанных нежелательных явлений не было расценено как серьезное.

#### Эффективность лечения в 2 возрастных группах

Представляется интересным сравнение эффективности результатов лечения в 2 возрастных группах — детей 4–6 лет и 7–10 лет. Все исследуемые препараты назначались в порошковой форме в виде ингаляторов, активируемых вдохом (Ротадиск и Мультидиск). В Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, 2002) отмечается сложность использования порошкового ингалятора у детей 4–6 лет, и эта форма ингалятора рекомендуется к применению детям старше 6 лет. Однако полученные обобщенные данные результатов назначения порошковых ингаляторов у детей дошкольного возраста убедительно показали, что использование Мультидиска и

Ротадисков не вызывало сложностей у детей 4–6 лет, включенных в исследование. В обеих возрастных группах отмечено значительное снижение симптомов БА начиная с 1-й нед. лечения. Суммарные средние баллы симптомов БА в течение дня у детей 4–6 лет до лечения были  $1,36 \pm 0,2$ , после лечения —  $0,2 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ).

Отмечен значительный прирост показателей пикфлоуметрии у детей младше 7 лет. Процент утренней ПСВ по отношению к норме до лечения составил  $90 \pm 7$ , после лечения —  $117 \pm 5$  ( $p < 0,001$ ).

Некоторые родители отмечали значительно большую эффективность препарата в порошковой форме по сравнению с аэрозольной, которую они использовали перед включением в исследование. Всем детям нравились ингаляционные устройства.

#### Обсуждение

Беклометазона дипропионат и флутиказона пропionate — ингаляционные глюкокортикостероиды, наиболее часто используемые в настоящее время в лечении БА. Для достижения одинакового клинического эффекта достаточно в 2 раза меньшей дозы флутиказона, чем при лечении будесонидом и беклометазоном [4]. Это было подтверждено нашим исследованием: не по одному из сравниваемых показателей назначение беклометазона 400 мкг/сут. не превосходило по эффективности назначение флутиказона 200 мкг/сут. у детей со среднетяжелой и тяжелой БА. Это важно учитывать, т. к., по-видимому, у беклометазона имеется наиболее высокий риск системного действия, что объясняется его фармакологическими характеристиками [14].

Доза назначения флутиказона 200 мкг/сут. является минимально эффективной. Наиболее эффективным подходом к терапии тяжелой БА является назначение с самого начала адекватной дозы ингаляционных кортикостероидов (более 400 мкг для беклометазона дипропионата), и в случае достижения полного длительного контроля над астмой доза может быть снижена до поддерживающей [2, 4, 15]. Однако повышение дозы ингаляционных кортикостероидов влечет за собой увеличение риска системных эффектов, поэтому наи-



более целесообразный путь — добавление к терапии длительно действующих бронхолитиков.

В настоящем исследовании был установлен превосходящий клинический эффект комбинации сальметерола и флутиказона по сравнению с монотерапией беклометазоном и флутиказоном. Это объясняется молекулярным механизмом действия, основанном на синергизме этих препаратов [7, 16].

Очень важно объяснение техники ингаляции противоастматических препаратов. Известно, что даже при максимально правильно выполненной ингаляции из дозирующего аэрозольного ингалятора в легкие проникает не более 14–20 % ингалируемого вещества, остальное — оседает в ротоглотке или выносится в глотку из бронхов мерцательным эпителием и проглатывается [17]. Для повышения эффективности ингаляции из дозирующего аэрозоля используется спейсер [18–19].

Порошковые ингаляторы Мультидиск и Ротадиск активируются вдохом, так что поступление лекарственного вещества в легкие сопоставимо с использованием спейсера при дозирующем аэрозольном ингаляторе [20]. Более того, отмечено, что применение порошковых ингаляторов уменьшает риск системных побочных эффектов [21]. В нашем исследовании ни у кого из пациентов, включая детей 4–6-летнего возраста, не выявлено трудностей с использованием порошковых ингаляторов.

Лечение БА с помощью Мультидиска обеспечивает правильное выполнение предписаний врача за счет простоты использования ингаляционного устройства (лекарство находится в ингаляторе), легкости контроля приема лекарства (наличие счетчика доз) и удобства схемы лечения (назначение препарата 2 раза в день — утром и вечером). Кроме того, всем детям нравилось использовать ингалятор, поэтому они часто сами напоминали родителям о необходимости приема лекарства.

### Заключение

Проведенное исследование показало, что назначение ингаляционных кортикостероидов детям со среднетяжелой и тяжелой БА приводит к исчезновению симптомов БА и улучшению функции внешнего дыхания, что повышает физическую активность ребенка, снижает обращение за медицинской помощью и количество госпитализаций. За 3 мес. лечения исследуемыми препаратами удалось достигнуть целей лечения БА, поставленных GINA, 2002.

Исследование показало, что Серетид (100/50 мкг дважды в сут.) превышает по эффективности Фликсотид (100 мкг дважды в сут.) и Бекодиск, использованный в 2 раза более высокой дозе (200 мкг дважды в сут.), по наиболее важным индикаторам эффективности лечения: числу дней без симптомов БА и дней, когда требовался бронхолитик, а также по количеству обострений. В группе больных, получавших Серетид, был отмечен более быстрый эффект в снижении дневных и ночных симптомов БА.

Применение ингаляционных кортикостероидов в порошковой форме не вызывало трудностей у детей 4–6 лет. Лечение в этой группе было так же эффективно, как и у более старших детей.

Не выявлено серьезных нежелательных явлений во время приема препаратов. Наиболее распространенным нежелательным явлением было возникновение респираторной инфекции, которое чаще отмечалось в группе детей, принимавших Бекодиск.

Удовлетворенным проведенным лечением пациентов и их родителей было значительно больше в 1-й группе, чем в двух других.

Все 3 препарата эффективно снижали потребность в медицинской помощи.

### Выводы

1. Лечение детей 4–10 лет со среднетяжелой и тяжелой БА при использовании комбинации флутиказона с сальметеролом (Серетид Мультидиск 50/100 мкг дважды в сут.) было более эффективным, чем флутиказоном в той же дозе (Фликсотид Ротадиск 100 мкг дважды в сут.) и беклометазоном в 2 раза более высокой дозе (Бекодиск 200 мкг дважды в сут.).
2. Большая клиническая эффективность при лечении комбинацией флутиказона с сальметеролом привела к меньшей потребности в медицинской помощи, по сравнению с двумя другими препаратами.
3. Использование порошковых ингаляторов, таких как Мультидиск и Ротадиск, возможно у детей начиная с 4-летнего возраста.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы (GINA, 2002). Институт сердца, легких и крови. Пересмотр 2002.
2. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". Рус. мед. журн. 1998; 6 (2, прил.): 3–48.
3. National Asthma Education and Prevention Program Quick Reference: NAEPP Expert Panel Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Update on Selected Topics 2002. NIH Publication No 02–5075.
4. Barnes P., Pederson S, Busse W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids new developments. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (3): S1–S53.
5. Sorva R., Turpeinen M., Juntunen K. et al. Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1992; 90: 808–815.
6. Sim D., Griffiths A. Armstrong D. et al. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. Eur. Respir. J. 2003; 21 (4): 633–636.
7. Johnson M., Butchers P.R., Coleman R.A. et al. The pharmacology of salmeterol. Life Sci. 1993; 52 (26): 2131–2147.
8. Eickelberg O., Roth M. et al. Ligand-independent activation of glucocorticoid receptor by  $\beta_2$ -adrenergic receptor antagonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. J. Biol. Mol. Chem. 1999; 274 (2): 1005–1010.
9. Oddera S., Silvestri M., Testi R., Rossi G.A. Salmeterol enhances the inhibitory activity of dexamethasone on allergen-induced blood mononuclear cell activation. Respiration 1998; 65 (3): 199–204.



10. Anenden V., Egemba G., Kessel B. et al. Salmeterol facilitation of fluticasone-induced apoptosis in eosinophils of asthmatics pre- and post-antigen challenge. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 157s.
11. Tan K.S., Grove A., McLean A. et al. Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subselectivity induced by formoterol in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 28–35.
12. Bouquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. et al. Asthma from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1720–1745.
13. Collins S., Caron M.G., Lefkowitz R.J.  $\beta$ -Adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids. *J. Biol. Chem.* 1988; 263: 9067.
14. Barnes P.J. Inhaled glucocorticoids: new developments relevant to updating the Asthma Management Guidelines. *Respir. Med.* 1996; 90: 379–384.
15. Dahl R., Lundback B., Malo J.L. et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. *Chest* 1993; 104: 1352–1358.
16. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M. Addend salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroids. *Lancet* 1994; 344: 219–224.
17. Newman S.P. Deposition and effects of inhalation aerosol (thesis). Lund: Rahms Trycken; 1983.
18. Dolovich M., Ruffino R.E., Roberts R. et al. Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest* 1981; 80 (suppl. 65): 911–915.
19. O'Callaghan C., Barry P. Delivering inhaled corticosteroids to patients. *Br. Med. J.* 1999; 318: 410–411.
20. Brocklebank D., Wright J., Cates C. Systematic review of clinical effectiveness of pressurized metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. *Br. Med. J.* 2001; 323: 896.
21. Williams J. Efficacy and ease of use of the fluticasone propionate multi-dose powder inhaler compared with the budesonide reservoir powder device in asthmatic children. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (suppl. 19): 469s.

Поступила 01.11.04

© ЛИВЕРКО И.В., УБАЙДУЛЛАЕВ А.М., 2004

УДК 616.248-07:616-008.934.5-074

*И.В.Ливерко, А.М.Убайдуллаев*

## НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ФАКТОРЫ РИСКА

НИИ фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз, г. Ташкент

DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA:  
INCIDENCE, DIAGNOSIS, RISK FACTORS

*I.V.Liverko, A.M.Ubaydullaev*

### Summary

We interviewed 312 patients with diabetes mellitus and 545 patients with bronchial asthma to determine association frequency of asthma and diabetes mellitus in probands. The peak flowmetry monitoring was performed in the diabetes patients to assess daily bronchial lability, and the glycosylated protein level and the glucose tolerability test were made in the asthma patients. The results of the investigations did not show negative correlation between these two multifactorial diseases. The genetic predisposition to diabetes or metabolic syndrome in families appears to be a resolving factor for carbohydrate metabolic disorders developing in bronchial asthma patients.

### Резюме

С целью выявления частоты сочетаемости бронхиальной астмы (БА) и сахарного диабета (СД) у пробандов и установления наличия между ними корреляционных взаимоотношений были опрошены 312 больных СД и 545 больных БА. Больным СД также проводилось пикфлоуметрическое мониторирование с оценкой суточной лабильности бронхов, больным БА — исследование уровня гликолизированных белков, тест толерантности к глюкозе. Результатами исследования не установлено отрицательной корреляции между этими 2 мультифакториальными заболеваниями, и, вопреки существующему мнению о том, что диабетики не болеют астмой, а астматики не болеют диабетом, выяснилось, что пробанды-диабетики и пробанды-астматики болеют, и не реже, чем в общей популяции. Разрешающим фактором развития углеводных нарушений у больных БА, получающих стероидную терапию, является генетическая отягощенность в семьях либо по СД, либо по метаболическому синдрому.



Бронхиальная астма (БА) и сахарный диабет (СД), являясь по своей природе мультифакториальными заболеваниями (МФЗ), представляют серьезную проблему современной медицины. Неуклонное увеличение числа больных БА (по оценке экспертов ВОЗ, 100–150 млн в 1998 г. при приросте в 1–2 % от всего населения в каждом последующем десятилетии) и больных СД (по оценке экспертов ВОЗ, около 100 млн в 2000 г.) указывает на рассмотрение СД и БА не только как медицинской, но и социально-экономической проблемы, представляющей реальную угрозу экономике многих стран мира. СД — заболевание, по мнению некоторых авторов, крайне редко (от 0,6 % до 2,1 %) встречающееся у больных БА [1, 2]. Другие исследователи отмечают, что пробанды-диабетики болеют астмой, а пробанды-астматики — диабетом не реже, чем в общей популяции [3, 4], отмечая частоту сопряженных состояний до 8,9 % [5, 6]. Хорошо известная современная концепция о взаимном антагонизме, препятствующем одновременному появлению этих двух мультифакториальных заболеваний, объясняется изменением сродства инсулиновых рецепторов в результате изменения липидного состава мембран и жидкостности липидной фазы, повышением их аффинности [7, 8]. Однако нарушения углеводного обмена различной степени тяжести и СД часто наблюдаются при стероидной терапии неэндокринных заболеваний, в том числе и при БА. Высокие дозы ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов также могут быть причиной развития системных метаболических эффектов [9, 10]. Причины нарушения углеводного обмена у больных БА остаются недостаточно изученными, а вопрос о корреляционных взаимоотношениях между двумя мультифакториальными заболеваниями — БА и СД — спорным, требующим серьезного научного осмысления.

Целью исследования явилось изучение частоты сочетаемости БА и СД у пробандов и установление наличия между ними корреляционных взаимоотношений.

### Материал и методы

Методом случайной выборки, по специально разработанной анкете были опрошены 312 больных СД (СД I — 63 человека и СД II — 249 человек), проживающих в разных районах г. Ташкента, на наличие у них БА или каких-либо проявлений атопии. Лицам, ответившим положительно на 1 и более вопросов, проводилось пикфлоуметрическое мониторирование с оценкой суточной бронхиальной вариабельности. У 545 больных астматиков, наблюдавшихся в пульмонологическом отделении НИИ ФП МЗ РУз, выяснялось наличие в анамнезе СД, случаев повышения сахара в крови, ожирения, гипертензии, таких симптомов нарушенного углеводного обмена как жажда, сухость во рту, полиурия, полидипсия, проводилось исследование уровня гликолизированных белков (гликолизированный гемоглобин HbA<sub>1c</sub> по методу *R. Fluckiger* в модификации *E. Abraham* (1978) и гликолизированный ке-

ратин волос по методу *R. Paisey* (1984) в модификации *Г.Н. Рахимовой*, 1996). При необходимости проводился тест толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы, что подтверждало или исключало наличие патологии углеводного обмена у больного БА. В своей работе мы пользовались критериями, предложенными Комитетом ВОЗ по СД (1999) и Европейского соглашения общества диабетологов — *EASD* (1999).

### Результаты исследования

Результаты популяционно-генетического исследования лиц, страдающих СД, показали, что 28 из 312 опрошенных больных СД ( $8,97 \pm 1,6$  %) имеют ранее установленный диагноз БА. Сочетание СД II с БА установлено в  $10 \pm 1,9$  % случаев (25 больных), а сочетание СД I с БА — в  $4,8 \pm 2,7$  % (3 больных) ( $p < 0,1$ ). Сопоставление длительности заболевания БА и СД II выявило, что у 57,1 % опрошенных больных БА предшествовала развитию СД, у 32,1 % больных БА сформировалась на фоне СД и 10,8 % больных отмечали одновременное развитие этих заболеваний. Среди больных СД I БА в 66,7 % случаев развивалась на фоне имеющегося заболевания.

У 13,5 % опрошенных больных СД отмечался кашель, свистящие хрипы в груди и одышка сезонно или при встрече с триггерами (животными, табачным дымом, парфюмерией и др.), у 3,5 % больных — кашель, свистящие хрипы в груди в ночное время, у 3,2 % больных — кашель, свисты в груди ранним утром. 7,1 % больных СД для "облегчения дыхания" использовали бронхолитические препараты: Эуфиллин, Теофедрин. Пикфлоуметрическое мониторирование позволило у 15 % опрошенных больных СД выявить суточное колебание показателя пиковой скорости выдоха (ПСВ), превышающее 20 %. Эти данные позволили заподозрить у 15 % больных СД наличие БА.

Наличие внелегочных аллергических заболеваний отмечено у 28,8 % опрошенных больных СД, с достоверной разницей в частоте встречаемости среди больных СД II, по сравнению с больными СД I, —  $30,5 \pm 9$  % и  $22,2 \pm 5,2$  % соответственно. В структуре внелегочных аллергических заболеваний больные СД наиболее часто отмечали наличие крапивницы (61,1 %), аллергического ринита (14,4 %), анафилактических реакций (13,3 %) и экземы (2,2 %). Среди опрошенных больных СД высок процент лекарственной (55,6 %) и пищевой (5,5 %) аллергии. 9,3 % опрошенных больных СД отмечали наследственную отягощенность по БА среди кровных родственников.

Сравнив полученные нами показатели частоты встречаемости БА у больных СД с частотой встречаемости БА в некоторых популяциях [11, 12], мы выяснили, что пробанды-диабетики имеют проявления неспецифической гиперреактивности, внелегочные аллергические заболевания и астму не реже, чем в общей популяции.



Сочетаемость БА с СД при анкетировании 545 больных астматиков отмечена в  $2,6 \pm 0,7 \%$  (у 14 из 545 больных БА). У 10 больных из 14 СД развился на фоне имеющейся БА, у 2 больных БА развилось на фоне СД, и 2 больных отмечали их одновременное развитие. Анализ клинико-анамнестических данных больных БА позволил выделить 154 случая нарушений углеводного обмена, что составило 28,3 %. Причем клинические проявления (жажда, сухость, полиурия, полидипсия) отмечали только 56 % больных БА. Установлено, что 1 симптом нарушенного углеводного обмена имели 18,6 % астматиков, 2 симптома — 15,8 %, 3 симптома — 11 %, 4 симптома — 10,6 % больных БА. Необходимо отметить, что диагностическая ценность клинических проявлений повышается от их сочетаемости — с увеличением количества сочетаемых симптомов увеличивается вероятность выявления нарушения углеводного обмена (НУО). Так, наличие 1 клинического симптома, жажды или полидипсии, повышает вероятность выявления НУО в 1,5 и 1,75 раз соответственно; сочетание 2 клинических симптомов (сухость-полидипсия и сухость-полиурия) — в 2,5 раза; сочетание 3 клинических симптомов (сухость, полидипсия и полиурия) — в 5 раз, а наличие 4 клинических симптомов — в 2,7 раз.

Выявлено, что 15,8 % больных БА имели избыточное неферментативное гликозилирование гемоглобина, являющееся ретроспективным интегральным показателем гипергликемии в течение последних 2 мес., 12 % больных БА — высокий уровень гликозилированного кератина волос, свидетельствующий о нарушениях углеводного обмена за период до 12 мес. Проведение глюкозотолерантного теста позволило у 30,1 % больных БА диагностировать НУО, из них 4,6 % составили больные БА с впервые выявленным СД, 8,9 % — с нарушенной толерантностью к глюкозе и 16,6 % — с нарушением гликемии натощак. Необходимо отметить, что процессы избыточного неферментативного гликозилирования белков выявлялись у больных данных групп с частотой 50, 23,8 и 28,2 % соответственно, что отражало состояние напряженности компенсации углеводных нарушений. Установлено, что в 100 % случаев больные БА имели СД II типа, т. е. инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД).

Сравнение полученных нами результатов с последними популяционными данными по Узбекистану [13] выявило, что больные астматики страдают диабетом даже несколько чаще, чем в общей популяции.

Нашими исследованиями отмечено, что отягощенную наследственность в семьях у родственников I и II степени родства имели 15,2 % больных БА по ИНСД и 37,6 % больных БА по метаболическому синдрому (МС) (гипертоническая болезнь, ожирение). Установлено, что наличие у больных БА наследственной отягощенности по СД, по линии матери или по линии обоих родителей, увеличивает риск формирования НУО в 2–2,3 раза, по метаболическому синдрому, при наследовании по матери, повышает риск формирования НУО в 1,4 раза. У астматиков

с СД, возникшим до начала БА, в семье встречались повторные случаи диабета с той же частотой, что и у астматиков с СД, развившимся после развития БА.

Анализ зависимости развития НУО у больных БА от проводимой базисной терапии выявил, что постоянный совместный прием системных глюкокортикоидов (сГК) и ингаляционных симпатомиметиков увеличивает риск формирования углеводных нарушений в 1,8 раз. Риск формирования НУО увеличивается в 4 раза при стаже постоянного приема сГК более 15 лет вне зависимости от поддерживающих доз. Применение сГК только в период обострения БА более 10 лет в дозах, превышающих 60 мг/сут. увеличивает риск формирования нарушений углеводного обмена в 3,0 раза. Прием ингаляционных  $\beta$ -агонистов более 5 лет в дозах, превышающих 800 мкг/сут., увеличивает риск формирования НУО в 2,1 раза.

Результатами исследования также установлено, что больные БА, имеющие СД, возникший до ее начала, и больные БА, имеющие СД, возникший на ее фоне, имели практически одинаковую наследственную отягощенность по ИНСД. У больных, не имеющих наследственной отягощенности по СД, у которых БА предшествовала СД, как правило, выявлялась наследственная отягощенность по метаболическому синдрому — предшественнику ИНСД. Эти данные позволили нам предположить, что разрешающим фактором развития углеводных нарушений у больных БА является генетическая отягощенность в семьях либо по СД, либо по метаболическому синдрому. Установлена положительная корреляция ( $r = 0,84$ ) между отягощенностью по СД в семье и развитием углеводных нарушений и диабета у больных БА.

## Выводы

1. Не установлено отрицательной корреляции между двумя мультифакториальными заболеваниями, и, вопреки существующему мнению о том, что диабетики не болеют астмой, а астматики не болеют диабетом, пробанды-диабетики и пробанды-астматики болеют и не реже, чем в общей популяции.
2. Разрешающим фактором развития углеводных нарушений у больных БА, длительно и в больших дозах получающих симпатомиметики и сГК, является генетическая отягощенность в семьях либо по СД, либо по метаболическому синдрому.
3. При выявлении у больных БА, длительно и в больших дозах получающих симпатомиметики и сГК, клинических проявлений НУО (жажда, сухость, полиурия, полидипсия) необходимо их углубленное обследование на наличие углеводных нарушений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Милева Ж., Димитров В., Герзилова С. Частота и характер на протичането на захарния диабет при болните от бронхиална астма. Вътрешни бол. 1989; 28 (4): 67–70.



2. Щербак А.В. Патология органов и систем при сахарном диабете. Киев: Здоровья; 1989.
3. Бабаджанова Г.Ю. Популяционно-генетический подход к прогнозированию развития сахарного диабета у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2000; 4: 80–82.
4. Нагорный А.Б., Бабаджанова Г.Ю., Царевский О.В., Чучалин А.Г. Особенности нарушения углеводного обмена у больных бронхиальной астмой. В кн.: 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 2003; XII 2, 110.
5. Гагарин В.И., Дордина С.Г., Кожевников А.А. Болезни органов дыхания у больных сахарным диабетом. В кн.: 12-й Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. М.; 2002; IV 6, 25.
6. Колычев А.П., Минеев В.Н., Булатова Н.Ю., Федосеев Г.Б. Особенности инсулин-рецепторных взаимодействий при бронхиальной астме. Пульмонология 1994; 2: 48–51.
7. Вытрищак В.В. Эндокринные и иммунные аспекты формирования клинических вариантов бронхиальной астмы, возможности рациональной терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1993.
8. Клестер Е.Б., Трубников Г.В., Козлов Б.И. Бронхиальная астма у больных при условии множественности заболеваний. В кн.: 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 2003; V 10, 37.
9. Burgess C., Ayson M., Rajasingham S., Crane J. The cardiovascular and metabolic effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma. Eur. Respir. J. 1994; 7 (suppl. 18): P0937, 204.
10. Man C.Y., Palmer H.E., Squassante L.S., Ventresca G.P. Tachyphylaxis to the metabolic systemic effects of inhaled salmeterol in healthy subjects. Eur. Respir. J. 1994; 7 (suppl. 18): P0572, 114.
11. Аралов Н.Р. Распространенность болезней органов дыхания в табачководческом Ургутском районе республики Узбекистан. Вестн. Ассоц. Пульмонол. Центр. Азии 2000; 4: 15–19.
12. Убайдуллаева К.М., Якимова М.А. Распространенность и особенности течения бронхиальной астмы у молодых. В кн.: Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии в Узбекистане. Ташкент; 2001. 89–91.
13. Шагазатова Б.Х., Акбаров З.С., Исмаилов С.И. Организационные вопросы профилактики сахарного диабета в Узбекистане. Мед. журн. Узбекистана 2001; 1: 93–94.

Поступила 17.08.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК [616.248-02:615.212.4]-085.27

*Н.А.Дидковский, А.В.Караулов, В.К.Трескунов, О.Б.Святкина,  
Н.Н.Погомий, А.М.Вахнин, Н.И.Сухова*

## ВЛИЯНИЕ АКОЛАТА НА ПРОДУКЦИЮ ЛЕЙКОТРИЕНОВ У БОЛЬНЫХ АСПИРИНОВОЙ АСТМОЙ

НИИ ФХМ МЗ России, Москва; ММА им. И.М.Сеченова;  
НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ России, Москва

### INFLUENCE OF ACCOLATE ON LEUKOTRIENE PRODUCTION IN PATIENTS WITH ASPIRIN-INDUCED ASTHMA

*N.A.Didkovsky, A.V.Karaulov, V.K.Treskunov, O.B.Svyatkina,  
N.N.Pogomiy, A.M.Vakhnin, N.I.Sukhova*

#### Summary

We studied preventive effect of leukotriene receptors' antagonist Accolate on aspirin-induced bronchoconstriction in 18 patients with aspirin-induced asthma (AA) proved by a challenge test. The drug prevented the aspirin-induced bronchospasm in 14 patients and was ineffective in 4 ones having severe course of the disease including 2 of them with combination of AA and atopic asthma. Clinical efficacy of 4-week therapy with Accolate correlated with the test results: 4 patients had not experienced the preventive effect of the drug did not show positive shifts in their asthma course. The asthma attack rate significantly reduced in 14 patients, need in sympathomimetics dropped in 1.5 times. These findings allowed the predictive test to select patients for long-term therapy with Accolate. A significant increase in the supernatant C4, E4, and B4 leukotrienes outbreak was shown in all the AA patients after incubation of the leukocytes with aspizole initially and in 1 hour after taking Accolate.

#### Резюме

Исследовали профилактическое действие антагониста лейкотриеновых рецепторов препарата Аколат на аспирин-индуцированный бронхоспазм при проведении теста *in vivo* у 18 больных с аспириновой формой бронхиальной астмы (АА), подтвержденной провокационным тестом. У 14 пациентов Аколат предотвратил развитие аспирин-индуцированного бронхоспазма, у 4 больных эффект не был выраженным (у всех 4 имело место тяжелое течение заболевания; у 2 из них АА сочеталась с atopической



формой болезни). Клиническая эффективность последующей 4-недельной терапии Аколатором коррелировала с результатами теста: у 4 больных, у которых не наблюдалось профилактического действия препарата, не было положительной динамики симптомов бронхиальной астмы, у 14 пациентов существенно снизилась частота приступов удушья, в 1,5 раза уменьшилось потребление симпатомиметиков; на основании чего предложен прогностический тест дифференцированного отбора больных для длительной терапии Аколатором. При исследовании надосадочной жидкости, полученной после инкубации лейкоцитов больных АА с аспизолом исходно и через 1 ч после приема Аколата у всех больных отмечено значительное снижение выхода лейкотриенов C4, E4, B4 под воздействием аспизола.

Аспириновая астма (АА) является особым клинико-патогенетическим вариантом бронхиальной астмы, который клинически характеризуется развитием бронхоспастического синдрома после приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). По данным различных авторов, удельный вес АА среди других форм БА составляет от 10 до 40 %. АА характеризуется тяжелым течением, приводящим к ранней инвалидизации больных и глюкокортикостероидной зависимости, поэтому возникает необходимость в изучении не только механизмов развития непереносимости НПВП, но и особенностей патогенеза данной формы заболевания.

В основе патогенетического механизма развития АА и формирования хронического воспаления лежит дисбаланс метаболизма арахидоновой кислоты. Несмотря на то, что конкретный биохимический дефект у больных АА до настоящего времени не обнаружен, известно, что при приеме аспирина или других НПВП, являющихся ингибиторами циклооксигеназы (ЦО), происходит "переключение" метаболизма арахидоновой кислоты преимущественно на липооксигеназный путь. Установлено, что интенсивность приступа удушья, вызванного приемом НПВП в значительной степени обусловлена выраженностью антициклооксигеназного действия данного препарата [1, 2].

Недавно было обнаружено, что существует, по крайней мере, две различные изоформы циклооксигеназы, обозначенные как ЦО-1 и ЦО-2, кодируемые различными генами. Основная изоформа, ЦО-1, экспрессирована во многих тканях и отвечает за продукцию простагландинов в физиологических условиях. ЦО-2 образуется под действием провоспалительных стимулов в различных клетках, включая легочные эпителиальные клетки, альвеолярные макрофаги, моноциты крови. Аспирин и другие НПВП, вызывающие бронхоспастическую реакцию у лиц с повышенной чувствительностью, в большей степени ингибируют ЦО-1, чем ЦО-2 (например, аспирин почти в 150 раз активнее в отношении ЦО-1, чем ЦО-2). Предполагается, что развитие бронхоспазма может быть объяснено предпочтительной экспрессией или ингибацией НПВП одной из изоформ ЦО на органах-мишенях больных, чувствительных к аспирину. В целом, в метаболизме арахидоновой кислоты принимают участие три группы ферментов: циклооксигеназы (ЦО), липооксигеназы (ЛО) и монооксигеназы (МО). Продуктами циклооксигеназного пути расщепления являются простагландины (Pg) G2, H2, F2 $\alpha$ , E2, I2, тромбоса-

ны и другие, часть из которых (E2 и I2) обладает бронхорасширяющим действием. Продуктами 5-липооксигеназного пути расщепления арахидоновой кислоты являются лейкотриены (LT).

По химической структуре LT — это биологически активные жирные кислоты. Их источником является арахидоновая кислота, образующаяся из фосфолипидов клеточных мембран. Липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты представлен на рис. 1.

LTE4 — конечный метаболит, который подвергается распаду с образованием неактивных продуктов или экскретируется в неизмененном виде почками. Определение его концентрации в моче у больных используется для оценки общей продукции LT. Пациенты, чувствительные к аспирину, выделяют повышенное количество LTE4 с мочой, а также LTC4 с назальным секретом после приема аспирина [3].

Источниками LT являются многие клетки крови, легких и других тканей и органов: перитонеальные, альвеолярные макрофаги и моноциты крови, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, а также другие клетки респираторного тракта чувствительных к аспирину больных.

Из-за наличия в молекуле пептидов, содержащих серу и аминокислоту цистеин, LTC4, D4 и E4 называют сульфидопептидными или цистениловыми. Их действие осуществляется через мембранные рецепторы двух типов. 1-й тип рецепторов представлен в дыхательных путях (гладких мышцах, эндотелиальных клетках), 2-й — в венах малого круга кровообращения [3]. Наибольшее значение при астме имеют рецепторы 1-го типа. Считается, что все сульфидопептидные LT реализуют свое воздействие через единый рецептор LTD4 (рецептор 1-го типа) [4].

Патофизиологическое влияние LT $\beta$ 4 осуществляется через рецепторы другого класса. Они находятся в нейтрофилах, эозинофилах, лимфоцитах и эндотелиоцитах [5].

LTC4, D4, E4 являются мощными бронхоконстрикторами (в совокупности они составляют медленно реагирующую субстанцию анафилаксии), увеличивают



Рис. 1. Липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты



сосудистую проницаемость, усиливая отек слизистой бронхов, вызывают повышенную секрецию слизи бронхиальными железами с нарушением клиренса бронхиального содержимого.

Поэтому наиболее патогенетически обоснованным подходом к лечению АА может стать применение препаратов, способных ингибировать продукцию лейкотриенов или антагонистов их действия.

Препарат Аколлат (зафирлукаст), производимый фирмой "AstraZeneca" (Великобритания), является одним из первых препаратов-антагонистов лейкотриеновых рецепторов 1-го типа. Эффективность применения Аколлата у больных АА показана в ряде исследований [6, 7]. В нашем исследовании кроме оценки клинической эффективности определяли профилактическое действие Аколлата на аспирин-индуцированный бронхоспазм при проведении теста *in vivo* и изменение продукции лейкотриенов в надосадочной жидкости после инкубации лейкоцитов больных АА с аспирином до и через час после приема 20 мг Аколлата.

### Материал и методы

Были обследованы 18 больных АА (10 женщин и 8 мужчин). Средний возраст которых составил 49,8 лет. Средняя продолжительность заболевания — 9,3 лет. У 8 больных была диагностирована АА тяжелого течения, у 9 — среднетяжелого течения, у 1 — легкого течения.

Всем больным диагноз АА ставился на основании данных анамнеза и положительного провокационного теста с приемом аспирина внутрь. (Методика проведения провокационного теста подробно описана в "Пособии для врачей-аллергологов по аспириновой астме", Москва, 1997). Провокационный тест всем больным проводился в одинаковое время суток; антигистаминные препараты, симпатомиметики и препараты теофиллина отменялись в зависимости от их фармакокинетических свойств (например, сальбутамол — за 6 ч, а сальметерол — за 24 ч, антигистаминные 1-го поколения — не менее чем за 48 ч до начала теста). В процессе проведения теста вычислялся коэффициент чувствительности к аспирину (КЧА).

$$КЧА = \lg \frac{\% \text{ падения ОФВ}_1}{\text{доза аспирина (г)}}$$

Использование этого коэффициента позволяет объективно оценить чувствительность бронхов к аспирину. При низкой степени чувствительности наблюдается КЧА < 2,0, при средней — от 2,1 до 3,0, при высокой — > 3.

При положительном результате (снижение ОФВ<sub>1</sub> более 20 % от исходного значения), тест повторяли через 2–3 дня с плацебо. В дальнейшем, при условии отрицательной плацебо-пробы, через 1–2 дня проводили тест с предварительной премедикацией препаратом Аколлат (20 мг за час до приема аспирина), доза аспирина была идентична дозе, вызвавшей бронхоспазм в

первоначальном тесте, при этом также повторно вычисляли КЧА.

В начале исследования у всех больных производился забор крови для определения продукции лейкотриенов В<sub>4</sub>, С<sub>4</sub>, Е<sub>4</sub> в пробе с аспизолом *in vitro*.

У 5 больных АА определяли продукцию лейкотриенов лейкоцитами крови после инкубации с аспизолом *in vitro* как исходно, так и через час после приема Аколлата (забор крови производился в одно и то же время суток).

ЛТ определяли в надосадочной жидкости, полученной после инкубации лейкоцитов периферической крови с аспизолом методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, при градиентном делении на колонках *Ultraspheré ODS C18* (Peters et al., 1983).

### Результаты исследования

При проведении провокационного теста с аспирином у всех 18 больных наблюдалось бронхоконстрикторное действие препарата. Исходный КЧА составил  $2,52 \pm 0,18$ . Тест с плацебо у всех больных был отрицательный.

Повторный тест с премедикацией Аколлатом у 14 больных был отрицательный — прием Аколлата предотвращал развитие бронхоспазма, и лишь у 4 больных эффекта от приема препарата не наблюдалось. Средний КЧА после премедикации составил  $0,9 \pm 0,36$  ( $p < 0,001$ ). Изменение основных показателей функции внешнего дыхания при проведении пробы с аспирином исходно и с премедикацией Аколлатом представлено на рис. 2.

Далее всем больным был назначен Аколлат по 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед. Клинический эффект от приема препарата коррелировал с результатами провокационных тестов. У 4 больных, у которых не наблюдалось профилактического действия Аколлата, положительной динамики симптомов бронхиальной астмы не было отмечено (у всех 4 имело место тяжелое течение заболевания; у 2 из них АА сочеталась с atopической формой болезни). У 14 больных значительно сократилась частота приступов удушья, в среднем в 1,5

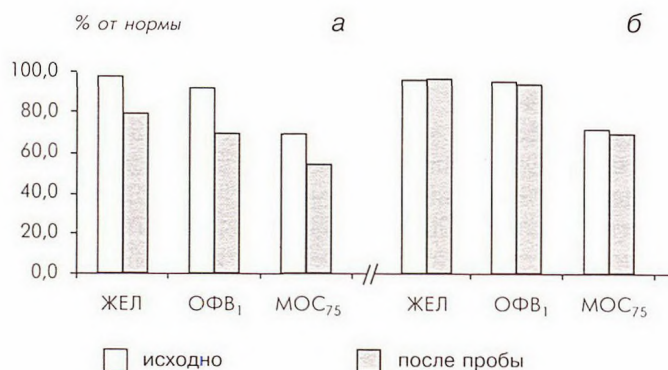


Рис. 2. Изменение основных показателей функции внешнего дыхания при проведении пробы с аспирином: а) проба с аспирином без премедикации Аколлатом; б) проба с аспирином с премедикацией Аколлатом



## Влияние терапии Аколатам на продукцию лейкотриенов

| № больного | До приема Аколата (нг / 10 <sup>7</sup> лейкоцитов) |       |       | Через 1 ч после приема Аколата (нг / 10 <sup>7</sup> лейкоцитов) |       |       |
|------------|-----------------------------------------------------|-------|-------|------------------------------------------------------------------|-------|-------|
|            | LT C4                                               | LT B4 | LT E4 | LT C4                                                            | LT B4 | LT E4 |
| 1          | 14,90                                               | 14,17 | 0     | 5,49                                                             | 3,75  | 0     |
| 2          | 6,67                                                | 0     | 0     | 3,59                                                             | 0     | 0     |
| 3          | следы                                               | 0     | 2,67  | 0                                                                | 0     | 0     |
| 4          | 1,76                                                | 0     | 6,33  | 0                                                                | 0     | 0     |
| 5          | 6,70                                                | 36,50 | 11,10 | 5,10                                                             | 0     | 5,0   |

раза снизилось потребление симпатомиметиков, уменьшились проявления полипозной риносинусопатии.

При исследовании надосадочной жидкости, полученной после инкубации лейкоцитов больных АА ( $n = 18$ ) с аспизолом, обнаружены высокие концентрации LT (LTC4 —  $5,38 \pm 3,61$  нг/10<sup>7</sup> лейкоцитов; LTE4 —  $3,4 \pm 3,43$  нг/10<sup>7</sup> лейкоцитов; LTB4 —  $3,12 \pm 2,66$  нг/10<sup>7</sup> лейкоцитов). Контрольные пробы (без добавления аспизола) были отрицательные.

У 5 больных забор крови для изучения продукции лейкотриенов производился как исходно, так и через час после приема 20 мг Аколата.

После приема Аколата у всех больных было отмечено значительное снижение выхода лейкотриенов под воздействием аспизола, в т. ч. и лейкотриена В4 (данные представлены в таблице).

Как видно из таблицы, у больных с исходно высокими цифрами продукции лейкотриенов (больные № 1, 5) под влиянием аспизола отмечалось отчетливое снижение выхода LT после предварительного приема Аколата. У больных с менее выраженным исходным уровнем LT (больные № 2, 3 и 4) в пробах с премедикацией Аколатам во всех случаях (за исключением LTC4 у больного № 2) наблюдалось полное блокирование выхода LT при инкубации с аспизолом.

Таким образом, на основании вышеприведенных данных, можно предположить, что эффективность Аколата у больных АА связана не только с его антагонистическим действием на лейкотриеновые рецепторы, но и, по-видимому, со стабилизирующим действием на мембраны клеток к воздействию провоцирующих факторов, например к аспизолу.

## Выводы

1. Предварительный прием Аколата предотвращает развитие аспирина-индуцированного бронхоспазма у большинства больных АА (у 14 из 18 больных).
2. Тест с аспирином *in vivo* с премедикацией препаратом Аколатам позволяет объективно прогнозировать эффективность антилейкотриеновой терапии у больных с АА. Наличие профилактического действия Аколата в провокационном тесте сочетается с его высокой эффективностью при длительном назначении.
3. Прием Аколата значительно снижает выброс лейкотриенов лейкоцитами больных АА при инкубации *in vitro* с аспизолом, что наряду с известным действием препарата как антагониста ЛТ-рецепторов является дополнительным обоснованием для его назначения больным АА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kuehl F.A., Dougherty H.W., Ham E.A. Biochem. Pharmacol. 1984; 33 (1): 1–5.
2. Maccloufe J., Fruteau de Laclous D., Borgeat P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1982; 79 (19): 6042–6046.
3. Hay D.W.P., Griswold D.E. In: Cunningham F., ed. Handbook of immunopharmacology: Lipid Mediators. Vol. 10. New York: Academic Press; 1994. 117–179.
4. Spector S.L. Ann. Allergy, Asthma Immunol. 1995; 75: 463–474.
5. Diamant Z., Hiltermann J.T., van Resen E.L. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155: 1247–1253.
6. Spector S.L. Drugs 1996; 52 (suppl.): 27–37.
7. Barnes N.C., Black B., Syrett N., Cohn J. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154 (4, pt 2): A802.

Поступила 17.05.2000



*А.Ф.Колпакова, С.В.Кузьмина*

## ДОСТИЖЕНИЕ КОНТРОЛЯ НАД БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ТЕРАПИИ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ КОМБИНИРОВАННЫМ ПРЕПАРАТОМ БИАСТЕНОМ

Красноярская государственная медицинская академия

### ACHIEVEMENT OF BRONCHIAL ASTHMA CONTROL AND IMPROVEMENT OF QUALITY OF LIFE USING THE RUSSIAN COMBINED DRUG BIASTEN

*A.F.Kolpakova, S.V.Kuzmina*

#### Summary

The aim of the study was to assess abilities for achieving the control of the disease and to improve quality of life in moderate bronchial asthma using the Russian combined drug Biasten ("Pulmomed") containing budesonid and salbutamol hemisuccinate. A comparative randomized open study involved 43 patients with moderate uncontrolled bronchial asthma (13 men and 30 women), of them 22 patients were treated with Biasten 2 inhaled doses twice a day, and 22 patients received equal doses of Benacort (budesonid) and Salben (salbutamol) during 12 weeks. Dynamics of clinical symptoms, peak flowmetry and flow-volume curve parameters, and daily need in  $\beta_2$ -agonists were evaluated during the treatment. Quality of life was assessed using the AQLQ questionnaire. Results demonstrated high clinical efficacy, safety, possibility of optimal asthma control, and improvement in quality of life in moderate asthmatic patients while taking the combined drug Biasten.

#### Резюме

Целью исследования была оценка возможности достижения контроля над заболеванием и улучшения качества жизни больных бронхиальной астмой (БА) средней тяжести при лечении отечественным комбинированным препаратом Биастен ("Пульмомед"), содержащим будесонид и сальбутамола гемисукцинат. В открытом рандомизированном исследовании приняли участие 43 больных БА средней тяжести с неконтролируемым течением (13 мужчин и 30 женщин). 22 больных получали лечение Биастеном по 2 ингаляции в день, 1 больной — эквивалентные дозы Бенакорта (будесонида) и Сальбена (сальбутамола) в течение 12 нед. В процессе лечения оценивали динамику клинических симптомов, пикфлоуметрии, показателей кривой поток-объем, суточной потребности в  $\beta_2$ -агонистах. Для оценки качества жизни использовали вопросник AQLQ. Полученные результаты показали высокую клиническую эффективность, безопасность, возможность оптимального контроля над астмой и улучшения качества жизни у большинства больных среднетяжелой БА при лечении комбинированным препаратом Биастеном.

Известно, что основной целью лечения больных бронхиальной астмой (БА) является достижение контроля над симптомами заболевания. Эпидемиологическими исследованиями AIRE, AIA, AIRCEE показано, что, несмотря на внедрение новых противоастматических препаратов, приблизительно у 70 % больных симптомы заболевания остаются. В настоящее время доказана высокая эффективность комбинированной терапии ингаляционными кортикостероидами (иГКС) и пролонгированными  $\beta_2$ -агонистами [1–5]. Изучается эффективность и безопасность лечения БА отечественным препаратом Биастеном, содержащим будесонид, сальбутамола гемисукцинат, бензоат натрия в одном ингаляторе и разработанным Всероссийским научным

центром по безопасности биологически активных веществ и ЗАО "Пульмомед" под руководством академика А.Г.Чучалина [6–8]. Однако пока ряд аспектов терапии больных БА Биастеном не совсем ясен.

Целью настоящего исследования является сравнительное изучение возможности достижения контроля и изменения качества жизни (КЖ) пациентов с неконтролируемой БА среднетяжелого течения при лечении отечественным препаратом Биастеном, содержащим 200 мкг будесонида и 100 мкг сальбутамола гемисукцината и комбинированным назначением отечественного будесонида — Бенакорта и сальбутамола гемисукцината — Сальбена в виде порошковых ингаляторов ("Пульмомед").



## Материалы и методы

В исследование включены 43 больных (13 мужчин и 30 женщин) неконтролируемой БА средней степени тяжести. Диагностика БА проводилась согласно критериям GINA [9] и Руководству для врачей России "Бронхиальная астма. Формулярная система" [10]. Все пациенты, включенные в исследование, дали согласие на участие в исследовании, были обучены пользованию порошковыми ингаляторами. Отбор, общеклиническое лабораторное и инструментальное обследование проводились в соответствии с расширенной Программой клинического изучения новых отечественных препаратов для лечения БА. До включения в группу исследования пациенты получали базисную терапию ИГКС в дозе 800–1 000 мкг по беклометазону дипропионату в сутки. Однако при этом не был достигнут контроль над БА. После 2-недельного вводного периода, когда больные получали "привычное", неизменное в течение последних 4 нед., лечение, для проведения основного курса лечения пациенты были разделены рандомизированным способом на 2 группы (табл. 1).

1-я группа пациентов получала терапию Биастеном в суточной дозе 800 мкг по будесониду в 2 приема, 2-я — Бенакорт в адекватной дозировке (800 мкг/сут.) в сочетании с Сальбеном 400 мкг в сутки (2 вдоха 2 раза в день) в течение 12 нед. Кроме того, всем больным разрешалось пользоваться  $\beta_2$ -агонистами короткого действия по требованию. Больные, включенные в исследование, ежедневно вели дневник наблюдения, где отражалась динамика дневных и ночных симптомов астмы, суточная потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия, утренние и вечерние показатели пикфлоуметрии. В дневниках также отмечали нежелательные явления, связанные с лечением, если они были.

На этапах 4, 8 и 12 нед. от начала лечения проводилась оценка:

Таблица 1

### Характеристика больных

| Показатель                         | Общая характеристика | 1-я группа (Биастен) | 2-я группа (Бенакорт + Сальбен) |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|
| Всего пациентов                    | 43                   | 22                   | 21                              |
| Средний возраст, годы              | 35,6 ± 1,9           | 34,3 ± 3,7           | 35,8 ± 3,8                      |
| Мужчины                            | 13                   | 7                    | 6                               |
| Женщины                            | 30                   | 15                   | 15                              |
| Средняя давность заболевания, годы | 8,9                  | 8,63                 | 9,13                            |
| Форма:                             |                      |                      |                                 |
| экзогенная                         | 21                   | 10                   | 11                              |
| эндогенная                         | 22                   | 12                   | 10                              |

- эффективности лечения по шкале *Bateman* [11];
- безопасности по субъективным и объективным критериям, мониторингованию АД, ЧСС, ЭКГ, функции внешнего дыхания по программе поток-объем;
- КЖ пациентов по результатам русскоязычной версии специализированного вопросника AQLQ, свободно предоставленного авторами [12].

## Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что уже к концу 8-й недели, как в 1-й, так и во 2-й группе больных наблюдалась достоверная положительная динамика: уменьшилось количество дневных и ночных симптомов БА, снизилась потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия, уменьшилась вариабельность и увеличились среднесуточные значе-

Таблица 2

### Динамика клинико-функциональных показателей на фоне терапии Биастеном

| Критерии E. Bateman                   | Хороший контроль | Исходно    | Через 4 нед. | Через 8 нед. | Через 12 нед. |
|---------------------------------------|------------------|------------|--------------|--------------|---------------|
| Дневные симптомы, баллы               | 0–1              | 2,1 ± 0,29 | 1,76 ± 0,43  | 1,2 ± 0,3*   | 0,48 ± 0,13*  |
| Ночные симптом, баллы                 | < 0,05           | 1,3 ± 0,33 | 0,8 ± 0,36   | 0,31 ± 0,09* | 0,13 ± 0,04*  |
| Потребность в бронхолитиках, доз/сут. | < 2              | 4,1 ± 0,67 | 2,3 ± 0,45   | 1,5 ± 0,34*  | 1,02 ± 0,10*  |
| Обращение за неотложной помощью       | Нет              | Нет        | Нет          | Нет          | Нет           |
| Среднесуточное значение ПСВ, %        | > 80             | 68,9 ± 2,8 | 73,3 ± 4,1   | 82,3 ± 3,5*  | 89,4 ± 3,8*   |
| Вариабельность ПСВ, %                 | < 20             | 26,1 ± 1,8 | 17,6 ± 1,2   | 14,6 ± 1,1*  | 10,8 ± 0,9*   |
| ОФВ <sub>1</sub> , % должного         |                  | 65,2 ± 4,9 | 73,2 ± 4,1   | 85,8 ± 3,5*  | 87,1 ± 3,4*   |

Примечание: здесь и в табл. 3: \* — показатели, достоверно ( $p < 0,05$ ) отличающиеся от исходных.



Динамика клинико-функциональных показателей на фоне терапии Бенакортм и Сальбеном

| Критерии E.Bateman                      | Хороший контроль | Исходно        | Через 4 нед.   | Через 8 нед.      | Через 12 нед.     |
|-----------------------------------------|------------------|----------------|----------------|-------------------|-------------------|
| Дневные симптомы, баллы                 | 0–1              | $2,0 \pm 0,33$ | $1,6 \pm 0,22$ | $1,1 \pm 0,37^*$  | $0,54 \pm 0,12^*$ |
| Ночные симптом, баллы                   | $< 0,05$         | $1,2 \pm 0,29$ | $0,78 \pm 0,5$ | $0,35 \pm 0,08^*$ | $0,19 \pm 0,11^*$ |
| Потребность в бронхолитиках, доз / сут. | $< 2$            | $4,6 \pm 0,87$ | $2,9 \pm 0,25$ | $1,36 \pm 0,1^*$  | $1,36 \pm 0,1^*$  |
| Обращение за неотложной помощью         | Нет              | Нет            | Нет            | Нет               | Нет               |
| Среднесуточное значение ПСВ, %          | $> 80$           | $67,8 \pm 2,2$ | $83,6 \pm 4,5$ | $84,9 \pm 2,1^*$  | $88,6 \pm 3,3^*$  |
| Вариабельность ПСВ, %                   | $< 20$           | $28,4 \pm 2,1$ | $19,5 \pm 1,2$ | $17,5 \pm 1,22^*$ | $11,3 \pm 0,87^*$ |
| ОФВ <sub>1</sub> , % должного           |                  | $66,2 \pm 4,4$ | $72,4 \pm 3,5$ | $83,5 \pm 2,22^*$ | $84,9 \pm 2,6^*$  |

ния пиковой скорости выдоха (ПСВ) (табл. 2, 3). Через 12 нед. у 81,8 % больных 1-й группы и 80,9 % — 2-й группы удалось достичь хорошего контроля симптомов БА: практически полностью отсутствовала потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия, значительно уменьшилась частота дневных симптомов, исчезли приступы удушья в ночное время, а значения ПСВ к концу лечения выросли до нормальных величин. Уже к концу 4-й нед. основного курса у всех больных отмечалась достоверная ( $p < 0,05$ ) положительная динамика показателей функции дыхания. Однако наилучшие клинико-функциональные показатели в обеих группах были получены в конце 12-й нед., что свидетельствует о необходимости длительного применения комбинированной терапии БА.

Учитывая, что при проведении основных курсов терапии использовали салбутамола гемисукцинат, у пациентов оценивали состояние сердечно-сосудистой системы. Жалоб на сердцебиение, головокружение, головную боль, связанных с ингаляционной терапией, больные не отмечали. Нарушений гемодинамики по показателям ЧСС, АД, нарушений ритма, изменений комплекса Q-T по ЭКГ зарегистрировано не было. У 3 больных 1-й группы и 2 — 2-й группы отме-

чались побочные эффекты: першение в горле и кратковременный кашель после ингаляций, которые прошли в процессе дальнейшего лечения за 3–5 дней и не потребовали дополнительных назначений.

В результате проводимой терапии как в 1-й, так и во 2-й группах пациентов отмечалось улучшение исходно сниженных показателей во всех сферах КЖ: сфера активности, симптомов, влияние факторов окружающей среды, эмоциональных факторов (рис. 1, 2). Но при лечении Биастеном отмечалось достоверно ( $p < 0,05$ ) более выраженное улучшение показателей в эмоциональной сфере, что, возможно, связано с наиболее удобной формой ингалятора (2-разовый прием) и более регулярным его использованием.

### Выводы

1. Лечение комбинированным препаратом Биастеном дает такой же хороший контроль над симптомами БА, как и комплексное применение препаратов Бенакорт и Сальбен.
2. Лечение Биастеном и Бенакортм в сочетании с Сальбеном приводит к достоверному улучшению качества жизни пациентов, но более выраженная



Рис. 1. Влияние лечения Биастеном на качество жизни больных БА

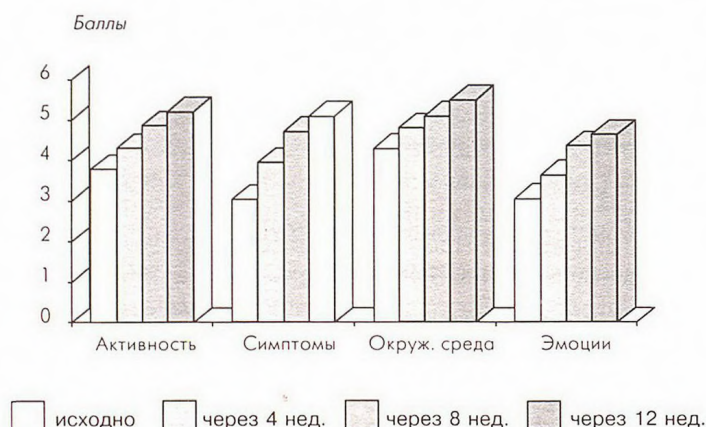


Рис. 2. Влияние лечения Бенакортм + Сальбен на качество жизни больных БА



положительная динамика отмечается при лечении Биастеном за счет улучшения эмоционального тонуса пациентов.

3. Терапевтические дозы Биастена хорошо переносятся больными и не вызывают серьезных нежелательных реакций.

Данное исследование поддержано грантом РФФИ 04-04-49826-а

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Емельянов А.В., Елизарова Т.В. Оценка эффективности и безопасности комбинированной ингаляционной терапии у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2003; 1: 63–66.
2. Ильина Н.И., Ханова Ф.М., Червинская Т.А. и др. Серетид: достижение контроля бронхиальной астмы и улучшение качества жизни пациентов. Пульмонология 2002; 4: 58–66.
3. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. и др. Эффективность и безопасность использования различных режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой. Пульмонология 2003; 1: 75–79.
4. Barnes P. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting  $\beta_2$ -agonists and corticosteroids. Eur. Respir. J. 2002; 19 (1): 1235–1241.
5. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. A meta-analysis of increasing inhaled steroid or adding salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). Br. Med. J. 2000; 320: 1368–1372.
6. Кузьмина С.В., Колпакова А.Ф. Качество жизни больных бронхиальной астмой при лечении биастеном. В кн.: 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 190.
7. Скачилова С.Я., Гирева Н.Н. и др. Новый противоастматический препарат с комбинированным механизмом действия. В кн.: 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 2001. 184.
8. Соколов А.С., Горкавая Т.Н. Биастен — комбинированный отечественный препарат для базисной терапии бронхиальной астмы. Пульмонология 2003; 5: 97–99.
9. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention — NHLBI/WHO workshop report. National Heart Lung Blood Institute, Publication number 95–3659, revised 2002.
10. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (формулярная система). Пульмонология 1999; Прил. 1: 40.
11. Bateman E. Simplifying asthma treatment. Berlin; 1999.
12. Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrie P.J., Criffith L.E. Measurement quality of life in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 147 (4): 832–838.

Поступила 05.05.04



С.Ю. Чикина

## ВНЕЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ОДЫШКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ (обзор литературы)

ГУ НИИ пульмонологии Минздрава РФ

Одышка — термин, применяемый для описания субъективных неприятных ощущений, возникающих при дыхании [1].

Одышка является основной причиной, ограничивающей физическую активность пульмонологических больных [2], и наиболее важным фактором, влияющим на их качество жизни [3, 4].

Часто одышка более выражена при физической нагрузке на руки (например подъем тяжестей), чем при ходьбе, поскольку такой тип активности увеличивает как работу дыхания, так и механическую работу вспомогательных дыхательных мышц [5].

При разных заболеваниях одышка по-разному воспринимается пациентами и отличается от обычного учащения дыхания при физической нагрузке у здоровых лиц. Так, в исследовании *P.M.Simon et al.* [6] больные хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) из целого списка характеристик одышки выбирали описание одышки как дыхания с усилием и чувства нехватки воздуха. Напротив, больные астмой описывали одышку как затруднение выдоха и стеснение в груди, а больные с застойной сердечной недостаточностью жаловались на учащенное дыхание, ощущение удушья и нехватку воздуха. В другом исследовании при проведении тестов с возрастающей физической нагрузкой на велоэргометре больные ХОБЛ определяли одышку как затруднение вдоха [7].

Одышка — это субъективное ощущение, но и при этом ее можно измерить. В пульмонологии существует несколько наиболее часто используемых методов измерения одышки. При этом различают методы измерения одышки во время физической нагрузки, например при проведении нагрузочных тестов, и методы оценки одышки при повседневной активности.

Одышку при физической нагрузке можно измерить по дискретным шкалам, таким как шкала Борга [8], в которой ощущение одышки оценивается от 0 до 10 баллов (рис. 1), либо визуально-аналоговая шкала (ВАШ), в которой пациент обозначает тяжесть своей одышки точкой на линии высотой 100–200 мм, обыч-

|                          |     |                      |
|--------------------------|-----|----------------------|
| <i>Maximal</i>           | 10  | Максимальная         |
| <i>Very, very severe</i> | 9   | Очень, очень тяжелая |
|                          | 8   |                      |
| <i>Very severe</i>       | 7   | Очень тяжелая        |
|                          | 6   |                      |
| <i>Severe</i>            | 5   | Тяжелая              |
| <i>Somewhat severe</i>   | 4   | Несколько тяжелая    |
| <i>Moderate</i>          | 3   | Умеренная            |
| <i>Slight</i>            | 2   | Легкая               |
| <i>Very slight</i>       | 1   | Очень легкая         |
| <i>Very, very slight</i> | 0,5 | Очень, очень легкая  |
| <i>No</i>                | 0   | Нет одышки           |

Рис. 1. Шкала Борга

но вертикальной. Часто на противоположные концы шкалы наносят словесные описания, например, "отсутствие одышки" и "тяжелейшая одышка" (рис. 2). В пульмонологии часто измеряют одышку до, во время и непосредственно после тестов с физической нагрузкой, а также через определенные интервалы времени при проведении тестов с возрастающей нагрузкой.

### Наиболее часто используемые шкалы для измерения одышки

#### При физической нагрузке

- Шкала Борга (1–10 баллов);
- Визуально-аналоговая шкала;
- Диаграмма "кислородной цены".

#### При повседневной активности

- Шкала MRC (*Medical Research Council*) [9];
- Исходные и динамические показатели одышки [10];
- Опросник для хронических заболеваний органов дыхания (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire*) — часть, посвященная одышке [11];



- Шкала одышки Американского Торакального общества (*American Thoracic Dyspnoea*) [12];
- Модифицированный опросник по легочному функциональному статусу и одышке (*PFSDQ-M*) [13];
- Опросник по нарушению дыхания университета Калифорнии, Сан-Диего [14].

### Исходные и динамические индексы одышки

Исходные показатели одышки (*baseline dyspnoe indexes — BDI*) и динамические индексы одышки (*transitional dyspnoe indexes — TDI*) [10] являются достаточно полезными в определении исходного уровня одышки при повседневной активности и динамики одышки на фоне лечения. Исходные показатели оценивают одышку по 3 составляющим (функциональное ухудшение, трудность выполнения задачи, величина усилия при дыхании) по шкале от 0 (тяжелая одышка) до 4 (нет ухудшения дыхания) для каждой составляющей. Итоговая шкала, суммирующая все 3 части, имеет разброс от 0 (наибольшая одышка) до 12 (нет одышки). Динамика одышки определяется по *TDI*, при этом изменения в тех же показателях (функциональные ухудшение, трудность выполнения задачи, величина усилия при дыхании) имеют градацию от -3 (наибольшее ухудшение) до 0 (нет изменений). Суммарная шкала *TDI* имеет разброс от -9 (наибольшее возрастание одышки) до 9 (наибольшее улучшение дыхания) баллов. Оценка одышки по этой шкале занимает 3-4 мин [15].

### Опросник для хронических заболеваний органов дыхания

Опросник для хронических заболеваний органов дыхания (*CRDQ*) [16] используется для определения качества жизни. Для оценки одышки пациента просят выбрать 5 видов активности, вызывающих одышку, и затем оценить каждый по шкале от 1 до 7 баллов. Вероятно, потому, что пациенты обычно выбирают только те виды деятельности, которые наиболее важны для них и часто вызывают одышку, этот опросник реагирует на минимальные изменения этого симптома.

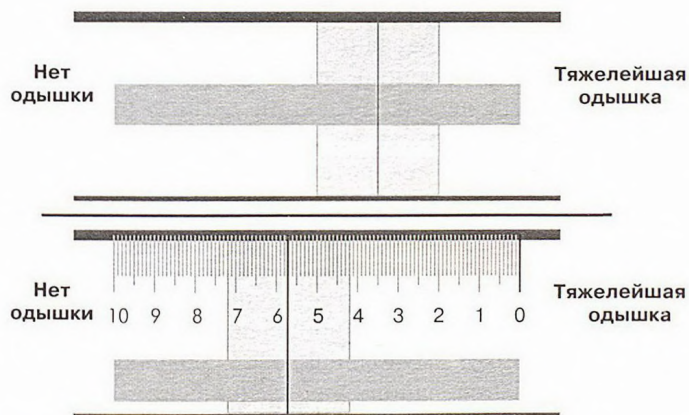


Рис. 2. Визуально-аналоговая шкала

### Шкала MRC

Шкала MRC применяется в течение многих лет для оценки влияния одышки на повседневную активность. Она проста в использовании и позволяет определить, в какой степени одышка ограничивает активность пациента.

0 — одышка только при энергичной (напряженной) физической нагрузке;

1 — одышка при быстрой ходьбе по ровной местности или при подъеме на небольшую возвышенность;

2 — из-за одышки пациент ходит по ровной местности медленнее, чем люди такого же возраста, либо он вынужден останавливаться при ходьбе по ровной местности в своем обычном темпе;

3 — пациент останавливается из-за одышки через 100 м или после нескольких минут ходьбы по ровной местности;

4 — пациент из-за одышки не выходит из дома либо задыхается при одевании и раздевании.

Шкала MRC рекомендована для оценки респираторной симптоматики у больных ХОБЛ [17].

Выявлена корреляция между выраженностью одышки по шкале MRC и результатами внелабораторных нагрузочных тестов: 6-минутного теста [18, 19] и шаттл-теста [20].

Измерение легочных объемов и скорости воздушных потоков в дыхательных путях не дает полной оценки функционального состояния пациента и, тем более, — выраженности его одышки. Руководство *GOLD* определяет тяжесть ХОБЛ по степени снижения ОФВ<sub>1</sub>, но этот показатель весьма умеренно коррелирует с выраженностью одышки [2, 21]. Несмотря на то, что патофизиологической особенностью ХОБЛ является увеличение работы дыхания за счет бронхиальной обструкции и гиперинфляции легких, одышка у таких больных зависит еще и от эмоциональных и ситуационных факторов. Следовательно, на нее могут влиять волнение, депрессия, огорчения, страх и т. д. [22]. Таким образом, одышка при физической нагрузке также может частично обуславливаться беспокойством и утомлением [23].

*J.C.Bestall et al.* [20] изучали взаимосвязь выраженности одышки, оцененной по шкале MRC, легочной функции, переносимости физической нагрузки и некоторых показателей качества жизни у 128 больных стабильной тяжелой ХОБЛ в возрасте от 44 до 81 года. Авторы получили выводы, что одышке различной тяжести соответствовали ее разные корреляции с другими факторами. Так, при оценке одышки в 3-4 балла выявлена ее корреляция с переносимостью физической нагрузки и показателями качества жизни, в то время как у больных с одышкой 4-5 баллов она коррелировала с возрастом и переносимостью физической нагрузки, но ни в одной подгруппе не было получено достоверной связи между выраженностью одышки и величиной ОФВ<sub>1</sub>. Следовательно, для оценки одышки и функционального состоя-



ния больного с патологией легких недостаточно провести традиционное исследование функции внешнего дыхания, а требуются более специфичные методы.

Оценку физических возможностей пациента можно провести традиционным расспросом: "На сколько этажей или ступенек Вы можете подняться?" либо "Сколько кварталов Вы можете пройти?". Однако у всех больных разная самооценка и они могут завышать либо занижать свои физические возможности, поэтому объективная оценка предпочтительнее.

В литературе часто встречаются термины "*functional status*", "*functional ability*", "*functional capacity*", "*functional tolerance*". Ряд авторов определяет эти понятия как способность переносить физические нагрузки, необходимые в повседневной жизни [24, 25], другие используют их в более широком смысле применительно не только к физической, но и к умственной и социальной деятельности [26]. Все эти термины взаимозаменяемы, и их можно объединить понятием "поведение пациента в повседневной жизни" [27, 28].

Переносимость физической нагрузки можно еще определить как способность организма обеспечивать максимальное поступление кислорода во время нагрузки [29].

Существует несколько методик для объективной оценки физического состояния пациента. Некоторые (кардиологический стресс-тест и кардиопульмональное нагрузочное тестирование) представляют собой полный анализ деятельности всех систем, вовлеченных в выполнение физической работы, и поэтому требуют сложного оборудования, в то время как другие (тест с подъемом на ступеньку, или степ-тест; тест с 6-минутной ходьбой, шаттл-тест) предназначены для получения только основных данных, они менее информативны, но просты в исполнении. Выбор методики зависит от клинической задачи и технических возможностей врача.

Во время нагрузочных тестов обычно измеряют частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания, артериальное давление (АД), сатурацию кислорода ( $SpO_2$ ), а также выраженность одышки по шкалам. При исследовании в условиях лаборатории с применением велоэргометра либо бегущей дорожки (тредмила) можно также провести анализ газов выдыхаемого воздуха, рассчитать минутную вентиляцию, потребление кислорода, концентрацию углекислого газа в выдыхаемом воздухе, анаэробный порог и объем мертвого пространства [30].

В пульмонологической практике наибольшее распространение получил тест с 6-минутной ходьбой. По сравнению с полным кардиопульмональным тестированием на эргометре либо на тредмиле, 6-минутный тест, во-первых, не требует сложного лабораторного оборудования, во-вторых, имеет гораздо меньше противопоказаний, поскольку пациенты сами регулируют скорость ходьбы в зависимости от самочувствия. Среди других видов внелабораторного нагрузочного тестирования длительность ходьбы в течение 6 мин признана оптимальной, поскольку, в отличие от 1- и

2-минутных тестов, более длительная нагрузка позволяет более объективно оценить функциональный статус пациента; а с другой стороны, в отличие от 12-минутного теста, пациент лучше переносит нагрузку в течение 6 мин как в физическом, так и в моральном аспекте. Некоторые исследователи пользуются степ-тестом, или тестом с подъемом на ступеньку, но он не получил широкого распространения в клинической практике, так как обычная ходьба более привычна и легче выполнима для большинства пациентов.

### 6-минутный тест

Это простой в практическом плане тест, не требующий специального оборудования и специальной подготовки персонала. Результат тестирования — расстояние, которое больной может пройти быстро по ровной твердой поверхности в течение 6 мин. Как и другие внелабораторные нагрузочные тесты, 6-минутный тест оценивает интегральную реакцию всех систем, участвующих в выполнении физической работы (дыхательной, сердечно-сосудистой, системной и периферической циркуляции, крови, нервно-мышечной системы и мышечного метаболизма), и не дает специфической информации о функции каждого органа в отдельности или о механизмах ограничения переносимости физической нагрузки, в отличие от кардиопульмонального тестирования с максимальной нагрузкой. Тест оценивает субмаксимальный уровень физических возможностей. Большинство больных за 6 мин не достигают максимальной нагрузки, а наоборот, сами выбирают ее интенсивность; им разрешается останавливаться и отдыхать во время тестирования. В то же время, большинство ежедневных видов физической активности выполняются на субмаксимальном уровне нагрузки, поэтому 6-минутный тест лучше отражает функциональные возможности пациента в плане повседневной жизни. 6-минутный тест можно проводить в функциональной пульмонологической лаборатории, лаборатории по кардиопульмональному тестированию, клинике, отделениях пульмонологической реабилитации, поликлиниках.

### Показания

Самым главным показанием для 6-минутного теста является определение эффективности лечения (трансплантации легких, резекции легких, оперативного уменьшения объема легочной ткани, реабилитационных программ, лекарственной терапии у больных со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ, легочной гипертензией, сердечной недостаточностью) [31].

Кроме того, 6-минутный тест используется для одномоментной оценки функционального состояния пациента при ХОБЛ, муковисцидозе, сердечной недостаточности, заболеваниях периферических сосудов, фибромиалгии, у пожилых пациентов, которым противопоказано кардиопульмональное тестирование [31].



Результаты 6-минутного теста можно расценивать как показатели прогноза при сердечной недостаточности, ХОБЛ, у больных с легочной гипертензией. *Miyamoto et al.* показали, что расстояние, пройденное за 6 мин в группе из 43 пациентов с первичной легочной гипертензией, тесно коррелировало с выживаемостью: пациенты, проходившие менее 332 м, проживали достоверно меньше, чем пациенты с результатом, превышающим эту величину [32]. Отрицательная корреляция между смертностью и расстоянием, пройденным за 6 мин, получена и в работе *V.Pinto-Plata et al.* [33], которые наблюдали 198 больных ХОБЛ в течение года. Эти исследователи также показали, что если ОФВ<sub>1</sub> является прогностическим маркером выживаемости у больных ХОБЛ в целом, то 6-минутное расстояние лучше прогнозирует выживаемость у больных тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ. Аналогичные результаты получили и *J.B.Bowen et al.* [34] при анализе 4-летней выживаемости среди 149 больных с ХОБЛ, бронхиальной астмой, легочным фиброзом, заболеваниями грудной стенки.

При 6-минутном тестировании невозможно определить максимальное потребление кислорода во время нагрузки, установить причину одышки при нагрузке или определить причины и механизмы сниженной толерантности к физической нагрузке [35, 36]. Однако, несмотря на различия этих видов нагрузочного тестирования, описаны некоторые корреляции между их результатами. Так, во многих исследованиях была выявлена тесная взаимосвязь между результатом 6-минутного теста и максимальным потреблением кислорода, измеренным во время тестирования на велоэргометре либо тредмиле [18, 24, 32, 37–40].

В некоторых клинических ситуациях 6-минутный тест лучше отражает способность пациента выполнять повседневные нагрузки, поэтому результаты 6-минутного теста тесно коррелируют с показателями качества жизни [41]. Увеличение на фоне терапии расстояния, пройденного пациентом за 6 мин, коррелирует с субъективным уменьшением одышки [42, 43]. Долговременная воспроизводимость 6-минутного теста (около 8 %) сопоставима с таковой для маневра определения ОФВ<sub>1</sub> у больных ХОБЛ [11, 39, 44, 45], а воспроизводимость в течение короткого периода лучше, чем для большинства опросников по функциональному статусу (22–23 %) [41].

В то же время существует немало клинических ситуаций, для которых показания к проведению 6-минутного теста окончательно не определены и требуют дальнейших исследований.

#### Противопоказания

ATS рассматривает в качестве абсолютных противопоказаний к проведению 6-минутного теста только нестабильную стенокардию в течение предыдущего мес. и инфаркт миокарда в течение предыдущего мес. [31].

В то же время Американская ассоциация специалистов в области респираторной медицины (AARC) распространяет на 6-минутный тест противопоказания,

установленные для полного кардиопульмонального тестирования: тяжелые аритмии (брадиаритмия, тахикардия, синдром слабости синусового узла, полиморфные желудочковые экстрасистолы с клиническими проявлениями или гемодинамически значимые), миокардит, аневризма сердца или аорты, неконтролируемая артериальная гипертензия, острый тромбофлебит или тромбоз глубоких вен голени, атриовентрикулярная блокада II и III степеней, недавняя тромбоэмболия легочной артерии, острый перикардит, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжелый аортальный стеноз с клиническими проявлениями, неконтролируемая или нелеченная астма, отек легких, острые некардиогенные и внелегочные нарушения, усугубляемые нагрузкой [35, 46–49].

К относительным противопоказаниям для проведения 6-минутного теста относят ЧСС в покое более 120 в 1 мин, систолическое артериальное давление в покое более 180 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление более 100 мм рт. ст. [31], а также неспособность пациента выполнить тест из-за слабости, боли, лихорадки, одышки, дискоординации или психоза, легочное сердце, электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagneмизация), нервно-мышечные или ревматоидные нарушения, обостряющиеся после нагрузки, неконтролируемые метаболические расстройства (диабет, тиреотоксикоз, гипотиреоз и т. д.). SpO<sub>2</sub> в помещении менее 85 %, осложненная беременность либо беременность большого срока, гипертрофическая кардиомиопатия либо другие формы обструкции выносящего тракта сердца, неконтактность пациента либо его неспособность выполнять указания медперсонала при проведении теста [47, 48, 50, 51].

Теоретически больные с относительными противопоказаниями имеют повышенный риск развития аритмий и острой сердечно-сосудистой недостаточности во время тестирования [52], поэтому для пациентов с любыми из этих состояний функционалист и лечащий врач должны индивидуально решать вопрос о проведении теста. Перед тестированием также необходим анализ электрокардиограмм в покое за последние 6 мес., а больным со стабильной стенокардией тест следует проводить после приема антиангинальных средств. Также необходимо иметь наготове нитраты для оказания срочной помощи при необходимости [31].

Существует немало исследований, доказавших безопасность 6-минутного теста как у пожилых людей [53–57], так и у больных с различными формами патологии [25, 57–59]. В этих работах установлено, что 6-минутный тест не вызывает нежелательных эффектов и не требует мер неотложной помощи, что позволяет рекомендовать проведение его в ситуациях, когда противопоказано полноценное кардиопульмональное тестирование.

#### Меры предосторожности

1. Тестирование следует проводить в месте, где возможно быстрое оказание экстренной помощи в случае необходимости.



2. Необходимое дополнительное оборудование включает в себя кислород, сублингвальную форму нитроглицерина, аспирин и  $\beta_2$ -агонист в виде дозированного ингалятора либо небулизированного раствора. Врач, проводящий тестирование, должен иметь возможность воспользоваться телефоном для вызова помощи.

3. Согласно рекомендациям ATS, обычно 6-минутный тест проводится средним медицинским персоналом, который должен быть обучен соответствующему протоколу тестирования и до начала самостоятельной работы провести несколько тестов под наблюдением опытного специалиста. Медицинский работник, проводящий тестирование, должен иметь сертификат по полноценной кардиологической реаниматологии или как минимум — по реанимационным мероприятиям и неотложной помощи в достаточном объеме. Должна быть легко доступна помощь квалифицированного специалиста.

4. Если пациент находится на длительной кислородотерапии, ингаляции кислорода во время тестирования продолжают в прежнем режиме.

Тест немедленно прекращают при появлении следующих симптомов: 1) боли в грудной клетке; 2) удушья либо резкого усиления одышки; 3) судорог в мышцах ног; 4) шаткости походки; 5) выраженной потливости; 6) резкой бледности [31], а также опасных нарушений сердечного ритма, снижения  $Sat$  менее 80 % или на 10 % от исходного значения, гипотонии или снижении систолического АД более чем на 20 мм рт. ст., головокружения, нарушений сознания, цианоза, тошноты, рвоты, подъема АД более 250 (систолическое) и 120 (диастолическое), требовании пациента завершить тест [52].

При прекращении тестирования по любой из этих причин следует посадить пациента либо положить на спину в зависимости от тяжести его состояния и риска потери сознания. Следует измерить артериальное давление, частоту пульса,  $SpO_2$  и провести клинический осмотр. При необходимости следует дать кислород.

#### *Технические аспекты 6-минутного теста*

Шестиминутный тест следует проводить в длинном ровном прямом закрытом коридоре с твердым полом, по которому легко ходить. В хорошую погоду тест можно проводить на открытом воздухе. Коридор маркируется через каждые 3 м. Места поворотов отмечаются конусами (аналогичными оранжевым конусам, используемым при ремонте дорог). Стартовая линия отмечается на полу яркой лентой. Более короткий коридор требует большего времени на повороты и более частой смены направления движения, что уменьшает общее расстояние, пройденное за 6 мин. Рекомендуются длина дистанции — 30 м, хотя некоторые исследователи используют 20- или 50-метровые коридоры [59–62]. Недавно проведенное многоцентровое исследование не выявило существенного влияния на результаты 6-минутного теста измене-

ния длины дистанции от 15 до 100 м, но траектория движения пациентов при этом приближалась к овалу со средней длиной окружности 28 м [61].

Не существует единого мнения, надо ли использовать тредмил при проведении 6-минутного теста. Многие авторы считают, что при ходьбе по коридору и на тредмиле пациенты получают разную нагрузку и, следовательно, затрачивают разную энергию [94–96], другие же находят их вполне сопоставимыми [63, 64]. Тем не менее у каждой из этих методик есть свои преимущества: использование тредмила требует меньшего пространства и позволяет проводить постоянный мониторинг состояния пациента во время нагрузки (газообмена, ЭКГ и др.), в то время как ходьба по коридору привычнее для больного, не требует сложного оборудования и в большей степени отражает повседневные нагрузки [64, 65]. Использование тредмила не рекомендуется еще и потому, что на бегущей дорожке пациенты не могут самостоятельно регулировать скорость шага. В одном исследовании с участием больных с тяжелой легочной патологией среднее расстояние, пройденное за 6 мин на бегущей дорожке (со скоростью, соответствующей состоянию больных), было короче в среднем на 14 %, по сравнению с результатом стандартного 6-минутного теста в 30-метровом коридоре [66].

#### **Необходимое оборудование для 6-минутного теста**

1. Хронометр либо секундомер.
2. Два небольших конуса для обозначения точек поворота.
3. Кресло, которое легко двигается вдоль дистанции.
4. Источник кислорода.
5. Сфигмоманометр.
6. Телефон.
7. Портативный дефибриллятор.

#### **Подготовка пациента к 6-минутному тесту**

1. Удобная одежда.
2. Обувь, удобная для ходьбы.
3. Пациенту разрешается использовать привычные приспособления для ходьбы (трость и т. д.).
4. Сохраняется обычный для больного режим приема медикаментов.
5. Перед проведением теста пациенту разрешается принять легкий завтрак (обед).
6. Не рекомендуются энергичные физические нагрузки в течение 2 ч до проведения теста.

#### **Тестирование**

1. Перед началом тестирования следует провести разминку.
2. До начала исследования пациент должен спокойно посидеть в кресле около стартовой линии как минимум 10 мин. В течение этого времени необходимо оценить противопоказания к исследованию, измерить пульс и давление и убедиться, что одежда и обувь пациента подходят для выполнения теста.
3. Целесообразность измерения  $SpO_2$  состоит в том, что толерантность к физической нагрузке определяется не только пройденным расстоянием, но и симптомами заболевания на фоне нагрузки [42].



Пульсоксиметрию желательно проводить в течение всего тестирования [66, 67]. Перед регистрацией показаний следует убедиться, что они стабильны, а также обратить внимание на регулярность пульса и приемлемое качество сигнала пульсоксиметра.

Исследователю не следует проходить с пациентом всю дистанцию для наблюдения за  $\text{SpO}_2$ . Пульсоксиметр должен крепиться к одежде пациента и быть достаточно легким (не более 900 г) и удобной формы, чтобы пациенту не приходилось удерживать его и чтобы он не мешал ходьбе. Многие пульсоксиметры существенно меняют показания при движении, что не позволяет производить точные измерения при ходьбе [66].

4. Шкалу Борга следует напечатать на твердой бумаге (желательно ламинированной) крупным шрифтом. Перед началом теста с 6-минутной ходьбой нужно показать шкалу пациенту и попросить по ней определить степень затруднения дыхания и общего утомления [8]. В конце тестирования следует напомнить пациенту выбранные им до исследования баллы выраженности одышки и усталости и попросить вновь оценить эти симптомы.

5. Исследователь должен проинструктировать пациента следующим образом: "Цель этого исследования — ходить настолько быстро, насколько возможно, в течение 6 мин. Это достаточно большое время для ходьбы, поэтому Вы сами определяете интенсивность своей нагрузки. Возможно, у Вас усилится одышка либо Вы устанете. При этом Вы можете замедлить темп ходьбы, а если нужно, остановиться и отдохнуть. Во время отдыха можно прислониться к стене, но затем Вам следует продолжать ходьбу. Ходить нужно вперед и назад по коридору, обходя конусы. Поворачивать вокруг конусов нужно быстро и затем продолжать движение в обратном направлении без задержки".

Рекомендуется продемонстрировать пациенту, как надо ходить, пройдя один круг.

6. В течение всего тестирования исследователь должен стоять рядом со стартовой линией. Не следует ходить вместе с пациентом. Когда пациент начнет ходьбу, нужно включить таймер.

7. Не следует разговаривать с пациентом во время ходьбы. Можно лишь использовать стандартные ободряющие фразы. Каждый раз, когда пациент поворачивает на стартовой линии, исследователь однократно нажимает на кнопку счетчика либо отмечает пройденный круг на листе бумаги. Рекомендуется делать это так, чтобы пациент это видел.

Нельзя требовать от больного даже жестами увеличения скорости ходьбы.

Если пациент во время исследования остановился и нуждается в отдыхе, не надо останавливать на это время таймер. Если пациент отказывается продолжать ходьбу (или исследователь считает, что тест следует прекратить), следует подвинуть ему кресло, чтобы он мог сесть в него, и отметить в протоколе пройденное расстояние, время и причину преждевременного прекращения тестирования.

За 15 с до завершения теста следует предупредить пациента, чтобы после просьбы остановиться он остановился там, где будет находиться в этот момент, а исследователь сам подходит к пациенту.

Если пациент выглядит усталым, нужно подкатить к нему кресло. Точку остановки пациента отмечают на полу куском яркой ленты либо другим маркером.

8. После завершения теста измеряют  $\text{SpO}_2$  и частоту пульса, одышку и степень усталости по шкале Борга, а также указывают причины, из-за которых пациент не мог идти быстрее.

9. Для подсчета пройденного расстояния используют показания шагомера и разметку на стене для подсчета неполных кругов.

10. Повторное тестирование следует проводить в то же время дня во избежание внутрисуточной вариабельности результатов [31].

#### *Особенности пульсоксиметрии во время нагрузочного тестирования*

Пульсоксиметрия является важной составляющей 6-минутного теста, поскольку  $\text{SpO}_2$  может сохраняться на нормальном уровне в покое и снижаться в значительной степени на фоне физической нагрузки, обуславливая появление либо усиление одышки. При проведении пульсоксиметрии во время 6-минутного теста следует учитывать некоторые технические и физиологические особенности:

Не все пульсоксиметры на фоне физической нагрузки дают результаты, сопоставимые с газовым анализом артериальной крови [68].

При использовании некоторых моделей пульсоксиметров снижение тканевой перфузии при сердечно-сосудистых заболеваниях, спазме сосудов или гипотермии может исказить результат [69, 70]. При этом рекомендуется использовать для измерения другие места (например, ухо, лоб) либо разогреть пальцы рук.

Снижение  $\text{SpO}_2$  менее 83 % может уменьшить точность измерения из-за калибровки большинства пульсоксиметров по 85 % уровню  $\text{SpO}_2$  [71, 72].

Возможно появление артефактов, связанных с движением. Некоторые пульсоксиметры снабжены устройством, устраняющим такие артефакты [53, 68, 73, 74].

Пульсоксиметры имеют некоторую инертность и не сразу отражают изменения  $\text{SpO}_2$ .

Некоторые пульсоксиметры реагируют на пигментацию кожи, хотя специальных исследований этой проблемы не проводилось [72, 75].

На точность пульсоксиметрии влияют изменения концентрации гемоглобина [68, 72, 76]. У пациентов с гемоглобином ниже 8 г/дл происходит существенное занижение результатов пульсоксиметрии [77].

На результат пульсоксиметрии может влиять окружающее освещение [72].

#### *Причины вариабельности результатов теста*

Существует множество причин вариабельности результатов 6-минутного теста. Причины, вызванные техникой проведения теста, следует устранять, на-



сколько это возможно, используя стандарты и программы контроля качества.

В большинстве ситуаций не требуется повторное тестирование пациента, но если такая необходимость возникает, то интервал между исследованиями должен быть не менее 1 ч, при этом регистрируют лучший из полученных результатов. Повторное тестирование день спустя обычно не дает существенного улучшения результата. По данным литературы, пройденное расстояние при повторных тестированиях увеличивается в среднем до 17 % [43, 45, 61, 78–80]. Многоцентровое исследование, проведенное среди 470 больных тяжелой ХОБЛ, имеющих сильную мотивацию в получении лучшего результата, состояло в проведении двух 6-минутных тестов с интервалом в 1 день и показало, что при повторном тестировании пройденное расстояние увеличилось всего на 20,12 м, или 5,8 % [61].

После 2 тестов, проведенных с интервалом в 1 нед., результат, как правило, уже не меняется (при отсутствии терапевтических вмешательств) [44, 81]. Тренирующий эффект может быть обусловлен улучшением координации, выбором оптимальной длины шага и исчезновением волнения. Возможность тренирующего эффекта при повторном тестировании через 1 мес. и более не исследовалась. Скорее всего, тренирующий эффект исчезает через несколько нед.

#### *Факторы, уменьшающие пройденное в 6-минутном тесте расстояние*

Маленький рост  
Пожилой возраст  
Избыточный вес тела  
Женский пол  
Снижение интеллекта  
Короткий коридор (большее число поворотов)  
Бронхолегочная патология (ХОБЛ, астма, муковисцидоз, интерстициальные легочные заболевания)

Сердечно-сосудистая патология (стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, инсульт, тяжелые нарушения сердечного ритма)

Заболевания опорно-двигательного аппарата (артриты, повреждения коленных, голеностопных либо тазобедренных суставов и т. д.).

#### *Факторы, увеличивающие расстояние, пройденное в 6-минутном тесте*

Высокий рост (более длинные ноги)  
Мужской пол  
Сильный стимул выполнить исследование  
Повторное тестирование  
Лекарственные препараты, принятые непосредственно перед тестированием

Кислородотерапия у пациентов с гипоксемией, индуцированной физическими нагрузками.

#### *Кислородотерапия*

Для больных с ХОБЛ или интерстициальными заболеваниями легких кислородотерапия увеличивает

расстояние, пройденное ими за 6 мин [80, 82, 83]. Перенос больными портативного контейнера с кислородом без ингаляций кислорода снижает результаты 6-минутного теста в среднем на 14 % у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью, но перенос того же контейнера на фоне ингаляции кислорода во время нагрузки увеличивает пройденное расстояние в среднем на 20–35 % [80].

Если кислородотерапия необходима пациенту во время тестирования и планируются повторные исследования (для оценки эффекта других видов лечения), при проведении всех тестов пациент должен получать кислород в одном и том же режиме. Если скорость подачи кислорода во время последующих тестирований увеличивают из-за ухудшения газообмена, это должно быть отмечено в протоколе и учитываться при интерпретации результатов. Также в протоколе следует указать тип прибора для длительной кислородотерапии: например, пациент получает жидкий кислород либо тянет за собой или толкает впереди себя емкость с кислородом, либо медицинский работник идет за пациентом с источником кислорода (что не рекомендуется); доставка кислорода постоянная либо в пульсовом режиме. Измерения пульса и  $SpO_2$  делают в этом случае спустя как минимум 10 мин после изменения режима подачи кислорода.

#### *Лекарственные препараты*

В нескольких исследованиях было отмечено значительное увеличение пройденного расстояния либо уменьшение одышки после назначения бронходилататоров у больных ХОБЛ [84, 85], а также сердечно-сосудистых препаратов у больных с сердечной недостаточностью [86].

Вид лекарственных препаратов, дозы и сроки их приема до начала исследования следует принимать во внимание при оценке результатов теста.

#### *Интерпретация результатов 6-минутного теста*

Чаще всего 6-минутный тест выполняется до и после лечебных мероприятий, и главный вопрос состоит в том, получено ли у данного больного клинически значимое улучшение. При использовании стандартизованного протокола и проведении повторных тестов одним и тем же исследователем воспроизводимость теста достаточно хорошая [24]. На сегодняшний день нет достоверных сведений о том, что лучше коррелирует с клиническим улучшением: увеличение пройденного расстояния в абсолютных величинах, либо в процентах от исходного уровня, либо в процентах от должных значений. ATS рекомендует оценивать динамику пройденного расстояния в абсолютных величинах (например, пациент прошел на 50 м больше) [31].

Статистически достоверное увеличение расстояния в 6-минутном тесте в группе пациентов в среднем зачастую гораздо меньше, чем клинически значимое улучшение у каждого отдельного пациента. В одном исследовании с участием 112 больных стабильной



тяжелой ХОБЛ, половину из которых составляли женщины, наименьшая разница в пройденном за 6 мин расстоянии, которая коррелировала с клинически значимым повышением толерантности к физической нагрузке, составила 54 м (95%-ный доверительный интервал: 37–71 м) [87]. Таким образом, согласно этим результатам, для каждого конкретного больного ХОБЛ необходимо на фоне терапии увеличить пройденное за 6 мин расстояние более чем на 70 м для того, чтобы быть уверенным на 95 %, что это улучшение достоверное. В обсервационном исследовании с участием 45 больных пожилого возраста с сердечной недостаточностью наименьшая разница в результатах 6-минутного теста, которая ассоциировалась с заметным замедлением скорости прогрессирования их заболевания, была в среднем 43 м [88]. Вместе с тем замечено, что для пациентов с сердечной недостаточностью расстояние, пройденное в 6-минутном тесте, в большей степени реагирует на отрицательную динамику в состоянии больного, чем на положительную.

Многие исследователи отмечают, что результаты как 6-минутного, так и других нагрузочных тестов не соответствуют тяжести бронхиальной обструкции [2, 18, 21, 89, 90].

#### Динамика результатов 6-минутного теста на фоне лечения

*R.M.Leach et al.* и соавт. [80] показали, что ингаляция кислорода (4 л/мин) во время нагрузки у больных с ХОБЛ или с интерстициальными заболеваниями легких увеличивает расстояние, пройденное за 6 мин, примерно на 95 м (36 %). В другом исследовании [91] больные ХОБЛ, получавшие ингаляционные стероиды, улучшили свои результаты 6-минутного теста в среднем на 33 м (8 %).

В исследовании *P.Weiner et al.* [92] в результате физической реабилитации и тренировки диафрагмальных мышц больные ХОБЛ стали проходить за 6 мин в среднем на 50 м больше (20 %).

Операция по уменьшению объема легочной ткани у больных крайне тяжелой ХОБЛ в исследовании

*G.J.Criner et al.* [93] привела к увеличению 6-минутной дистанции в среднем на 55 м (20 %).

Физическая реабилитация больных с различной сердечной патологией в исследовании *V.Bittner et al.* [58] привела к улучшению результатов 6-минутного теста в среднем на 170 м (15 %). У 25 пожилых больных с сердечной недостаточностью лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (50 мг Каптоприла в день) увеличило пройденное за 6 мин расстояние в среднем на 64 м (39 %) по сравнению с улучшением всего на 8 % у больных, получавших плацебо [86].

#### Должные результаты 6-минутного теста

Оптимальные должные величины для стандартизованного 6-минутного теста на основании исследования здоровой популяции пока не разработаны. Проведенные в этом направлении исследования охватывают недостаточно большие выборки либо не все возрастные группы (табл.).

На основании полученных результатов *P.L.Enright* и *D.L.Sherrill* [94] вывели формулы для вычисления должных величин:

для мужчин:

$$(7,57 \times \text{рост в см}) - (5,02 \times \text{возраст}) - (1,76 \times \text{вес в кг}) - 309 \text{ м,}$$

$$\text{или } 1\,140 \text{ м} - (5,61 \times \text{ИМТ}) - (6,94 \times \text{возраст}),$$

где ИМТ — индекс массы тела.

для женщин:

$$(2,11 \times \text{рост в см}) - (2,29 \times \text{возраст}) - (5,78 \times \text{возраст}) + 667 \text{ м,}$$

$$\text{или } 1\,017 \text{ м} - (6,24 \times \text{ИМТ}) - (5,83 \times \text{возраст}),$$

где ИМТ — индекс массы тела.

В 2003 г. *P.L.Enright et al.* [57] вывели другую формулу для определения должного расстояния у пациентов старше 65 лет: для женщин  $493 + (2,2 \times \text{рост в см}) - (0,93 \times \text{вес в кг}) - (5,3 \times \text{возраст})$ ; для мужчин должное расстояние вычисляли по той же формуле + 17 м, при этом нижняя граница нормы составила 75 % от должной величины. Для 315 здоровых мужчин это расстояние составило в сред-

Таблица

#### Должные результаты 6-минутного теста

| Авторы                                | Год  | Размер выборки          | Возраст, лет | Результат                                 | Особенности исследования                                                                                            |
|---------------------------------------|------|-------------------------|--------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>P.L.Enright, D.L.Sherrill</i> [94] | 1998 | 17 мужчин и 173 женщины | 40–80        | для мужчин — 576 м<br>для женщин — 494 м  | Исследование на практически здоровых добровольцах<br>Пройденное расстояние зависело от возраста, веса, роста и пола |
| <i>R.E.Rikli, C.J.Jones</i> [95]      | 1999 | 7 183 человека          | старше 60    | для мужчин — 689 м,<br>для женщин — 624 м |                                                                                                                     |
| <i>D.Stevens et al.</i> [62]          | 1999 | 51 человек              |              | 630 м                                     |                                                                                                                     |
| <i>P.L.Enright et al.</i> [57]        | 2003 | 2 281 человек           | старше 68    | для мужчин — 400 м<br>для женщин — 367 м  | Практически здоровые лица и лица с различной патологией                                                             |



нем 400 м (95%-ный доверительный интервал: 280–532 м), для 437 здоровых женщин — 367 м (95%-ный доверительный интервал: 249–479 м).

Различия в приведенных средних значениях 6-минутного расстояния для здоровых лиц могут объясняться разницей в размерах обследованных выборок, в типе и частоте ободрающих фраз, в форме траектории (круг, прямая линия, прямоугольник), в поставленной перед участниками исследования задаче и кратности повторного тестирования.

Пройденная за 6 мин дистанция зависела от роста (у более высоких людей большая длина шага), веса (избыточный вес тела увеличивает нагрузку; пациенты с ИМТ более 30 проходили примерно 85 % от расстояния, пройденного пациентами со средним весом). В возрасте старше 85 лет расстояние укорачивалось за счет снижения мышечной массы и силы. Пожилые чернокожие пациенты проходили более короткое расстояние, чем представители белой расы [57], а японские мужчины и женщины — такое же [94]. Следовательно, эти факторы следует учитывать при интерпретации результатов однократного тестирования, проведенного с целью оценки функционального состояния пациента.

Низкие величины 6-минутного расстояния неспецифичны и не имеют диагностического значения. При получении низкого результата 6-минутного теста необходим тщательный анализ возможных причин этого снижения. При этом могут дать полезную информацию исследование легочной и сердечной функций, мышечной силы, состояния питания и опорно-двигательного аппарата, интеллекта, индекса голеностоп — предплечье и т. д.

Таким образом, 6-минутный тест, как и другие внелабораторные тесты, занимает немаловажное место в исследовании функционального статуса пульмонологических пациентов. Им отдают предпочтение при оценке физических возможностей у тяжелых больных, которым нельзя провести полноценное лабораторное тестирование. В то же время нельзя рассматривать эти тесты как альтернативу полноценной лабораторной оценке физического состояния пациентов, поскольку полное кардиопульмональное нагрузочное тестирование дает всеобъемлющую оценку ответной реакции организма на физическую нагрузку, объективно определяет функциональные резервы организма, количественно характеризует факторы, ограничивающие переносимость физической нагрузки, и патофизиологические механизмы, лежащие в их основе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 321–340.
2. Killian K.J., Leblanc P., Martin D.H. et al. Exercise capacity and ventilatory, circulatory and symptom limitation in patients with chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 935–940.
3. Shoup R., Dalsky G., Warner S. et al. Body composition and health-related quality of life in patients with chronic obstructive airway disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1576–1580.
4. Siafakas N.M., Schiza S., Xirouhaki N., Bouros D. Is dyspnoea the main determinant of quality of life in the failing lung? A review. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7: 53–56.
5. Celli B., Rassulo J., Make B. Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 1485–1490.
6. Simon P.M., Schwartzstein R.M., Weiss J.M. et al. Distinguishable types of dyspnoea in patients with shortness of breath. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 1009–1014.
7. O'Donnel D.E., Bertley J.C., Chau L.K.L., Webb K.A. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 109–115.
8. Borg G.A.V. Psycho-physical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982; 14: 377–381.
9. Wedzicha J.A., Bestall J.C., Garrod R. et al. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur. Respir. J.* 1999; 12: 363–369.
10. Mahler D.A., Weinberg D.H., Wells C.K. et al. The measurement of dyspnoea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlations of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751–758.
11. Guyatt G.H., Pugsley O., Sullivan M.J. et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984; 39: 818–822.
12. Brooks S.M. Task group on surveillance for respiratory hazards in the occupational setting. Surveillance for respiratory hazards. *ATS News* 1982; 8: 12–16.
13. Lareau S., Carrieri-Kohlman V., Janson-Bjerkle S., Roos P. Development and testing of the pulmonary functional status and dyspnoea questionnaire (PFSDQ). *Heart & Lung* 1994; 23: 242–250.
14. Ries A.L., Kaplan R.M., Limberg T.M., Prewitt L.M. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 823–832.
15. Mahler D.A., Tomlinson D., Olmstead E.M. et al. Changes in dyspnoea, health status, and lung function in chronic airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 61–65.
16. Guyatt G.H., Berman L.B., Townsend M. et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42: 773–778.
17. Global initiative for chronic obstructive lung disease. NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2001.
18. McGavin C.R., Arvinli M., Naoe H. et al. Dyspnoea, disability and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. *Br. Med. J.* 1978; 2: 241–243.
19. 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.
20. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581–586.
21. Morgan A.D., Peck D.F., Buchannan D.R. et al. Effect of attitude and beliefs on exercise tolerance in chronic bronchitis. *Br. Med. J.* 1983; 286: 171–173.
22. Sweer L., Zwillich C.W. Dyspnoea in the patients with chronic obstructive pulmonary disease. Etiology and management. *Clin. Chest Med.* 1990; 11: 417–439.
23. Carrieri-Kohlman V., Gormley J.M., Douglas M.K. et al. Differentiation between dyspnoea and its affective components. *West. J. Nurs. Res.* 1996; 18: 626–642.
24. Guyatt G.H., Thompson P.J., Berman L.B. et al. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? *J. Chron. Dis.* 1985; 38: 517–524.
25. Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J. et al. The 6-min walk: a new measure of exercise capacity in chronic heart failure. *Br. Med. J.* 1986; 292: 653–655.



26. Rubenstein L.V., Calkins D.R., Greenfield S. et al. Health status assessment for elderly patients: report of the society of general internal medicine task force on health assessment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1988; 37: 562-569.
27. Weaver T.E., Narsavage G.L. Physiological and psychological variables related to functional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs. Res.* 1992; 41: 286-291.
28. Leidy N.K. Functional performance in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Image J. Nurs. Sch.* 1995; 27: 23-34.
29. Hardman A.E. Exercise training. In: Morgan M.D.L., Singh S.J., eds. *Practical pulmonary rehabilitation*. London: Chapman and Hall; 1997. 63-80.
30. Rampulla C., Baiocchi S., Dacosto E., Ambrosino N. Dyspnoea on exercise. Pathophysiologic mechanisms. *Chest* 1992; 101: 248s-252s.
31. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 111-117.
32. Miyamoto S., Nagaya N., Satoh T. et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 487-492.
33. Pinto-Plata V.M., Cote C., Cabral H. et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 28-33.
34. Bowen J.B., Votto J.J., Thrall R.S. et al. Functional status and survival following pulmonary rehabilitation. *Chest* 2000; 118 (3): 697-703.
35. Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y. et al. *Principles of exercise testing and interpretation*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.
36. Weisman I.M., Zeballos R.J. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. *Clin. Chest Med.* 1994; 15: 421-445.
37. Bassey E.J., Fentem P.H., MacDonald I.C. et al. Self-paced walking as a method for exercise testing in elderly and young men. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1976; 51: 609-612.
38. Cahalin L.P., Mathier L.A., Semigran M.J. et al. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996; 110: 325-332.
39. Leger L.A., Lambert J. A maximal multistage 20-m shuttle run test to predict VO<sub>2</sub>max. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1982; 49: 1-12.
40. Lewis M.E., Newal C., Townend J.N. et al. Incremental shuttle walk test in the assessment of patients for heart transplantation. *Heart* 2001; 86: 183-187.
41. Guyatt G.H., Townsend N., Keller J. et al. Measuring functional status in chronic lung disease: conclusions from a random control trial. *Respir. Med.* 1991; 85 (suppl. B): 17-21.
42. Niederman M.S., Clemente P.H., Fein A.M. et al. Benefits of a multidisciplinary pulmonary rehabilitation program: improvements are independent of lung function. *Chest* 1991; 99: 798-804.
43. Nosedá A., Carpioux J., Prigogine T., Schmerber J. Lung function, maximum and submaximum exercise testing in COPD patients: reproducibility over a long interval. *Lung* 1989; 167: 247-257.
44. Butland R.J.A., Pang J., Cross E.R. et al. Two-, six-, 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br. Med. J.* 1982; 284: 1607-1608.
45. Knox A.J., Morrison J.F., Muers M.F. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1988; 43: 388-392.
46. Britton M.G., Apps M.C.P., Maxwell D.L. et al. The value of ear lobe oximetry in the assessment of disability in asbestos-related disease. *Respir. Med.* 1989; 83: 43-49.
47. American College of Sports Medicine. *Guidelines for graded exercise testing and exercise prescription*. Pennsylvania: Williams & Wilkins; 1995.
48. Gibbons R.J., Balady G.J., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: a report of the American College of Cardiology and the American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Exercise Testing). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30 (1): 260-311.
49. Pina I.L., Balady G.J., Hanson P. et al. Guidelines for clinical exercise testing laboratories. A statement for healthcare professionals from the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation, American Heart Association. *Circulation* 1995; 91 (3): 912-921.
50. American Association for Respiratory Care. AARC Clinical Practice Guideline: Pulse oximetry. *Respir. Care* 1991; 36 (12): 1046-11048.
51. American Association for Respiratory Care. AARC Clinical Practice Guideline: Arterial blood analysis 2001 revision & update. *Respir. Care* 2001; 46 (5): 498-505.
52. AARC clinical practice guideline. Exercise testing for evaluation of hypoxemia and/or desaturation: 2001 revision & update. *Respir. Care* 2001; 46: 514-522.
53. Warley A.H., Mitchell J.H., Stradling J.R. Evaluation of the Ohmeda 3700 pulse oximeter. *Thorax* 1987; 42: 892-896.
54. American Association for Respiratory Care. AARC Clinical Practice Guideline: Sampling for arterial blood gas analysis. *Respir. Care* 1992; 37 (8): 913-917.
55. Godfrey S., Wozniak E.R., Courtney-Evans R.J., Samuels C.S. Ear lobe blood samples for blood gas analysis at rest and during exercise. *Br. J. Dis. Chest* 1971; 65: 58-65.
56. Matrin D., Powers S., Cicale M. et al. Validity of pulse oximetry during exercise in elite endurance athletes. *J. Appl. Physiol.* 1992; 72 (2): 455-458.
57. Enright P.L., McBurnie M.A., Bittner V. et al. The 6-min walk test. A quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003; 123 (2): 387-398.
58. Bittner V., Weiner D.H., Yusuf S. et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6 minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *J.A.M.A.* 1993; 270: 1702-1707.
59. Lipkin D.P., Scrivon A.J., Crake T., Poole-Wilson P.A. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *Br. Med. J.* 1986; 292: 653-655.
60. Troosters T., Gosselink R., Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 270-274.
61. Weiss R.A. et al. Six minute walk test in severe COPD: reliability and effect of walking course layout and length. Paper presented at ACCP Conference. San Francisco; 2000. Цит. по: *Am.J. Respir. Crit Care Med.* 2002; 166: 111-117.
62. Stevens D., Elpern E., Sharma K. et al. Comparison of hallway and treadmill six-minute walk tests. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1540-1543.
63. Peeters P., Mets T. The 6-min walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 1996; 51: M147-M151.
64. Beaumont A., Cockcroft A., Guz A. A self paced treadmill walking test for breathless patients. *Thorax* 1985; 40: 459-464.
65. Swerts P.M.J., Mostert R., Wouters E.F.M. Comparison of corridor and treadmill walking in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Phys. Ther.* 1990; 70: 439-442.
66. Barthelemy J.C., Geyssani A., Riffat J. et al. Accuracy of pulse oximetry during moderate exercise: a comparative study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1990; 50: 533-539.
67. Jensen L.A., Onyskiw J.E., Prasad N.G.N. Meta-analysis of arterial oxygen saturation monitoring by pulse oximetry in adults. *Heart Lung* 1998; 27: 387-408.
68. Clark J.S., Votteri B., Ariagno R.L. et al. Noninvasive assessment of blood gases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (1): 220-232.
69. Powers S.K., Dodd S., Woodyard J., Beadle R.E. Haemoglobin saturation during incremental arm and leg exercise. *Br. J. Sports Med.* 1984; 18 (3): 212-216.
70. Morris R.W., Nairn M., Torda T.A. A comparison of fifteen pulse oximeters. Part I: a clinical comparison; Part II: a test of performance under conditions of poor perfusion. *Anaesth. Intensive Care* 1989; 17: 62-82.
71. Ries A.L., Fedullo P.E., Clausen J.L. Rapid changes in arterial blood gas levels after exercise in pulmonary patients. *Chest* 1983; 83 (3): 454-456.
72. Moyle J.T.B. *Principles and practice series: pulse oximetry*. London: BMJ Books; 1998.



73. Blonshine S. Pulse oximetry technology advances. AARC Times 1999; 23 (2): 45–48, 89.
74. Poets C.F., Stebbens V.A. Detection of movement artifact in recorded pulse oximeter saturation. Eur. J. Pediatr. 1997; 156 (10): 808–811.
75. Carone M., Patessio A., Appendini L. et al. Comparison of invasive and noninvasive saturation monitoring in prescribing oxygen during exercise in COPD patients. Eur. Respir. J. 1997; 10 (2): 446–451.
76. Wood R.J., Gore C.J., Hahn A.G. et al. Accuracy of two pulse oximeters during maximal cycling exercise. Austral. J. Sci. Med. in Sport 1997; 29 (2): 47–50.
77. Severinghouse J.W., Koh S.O. Effect of anemia on pulse oximeter accuracy at low saturation. J. Clin. Monit. 1990; 6: 85–88.
78. Gulmans V.A.M., vanVeldhoven N.H.M.J., deMeer K., Helders P.J.M. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. Pediatr. Pulmonol. 1996; 22: 85–89.
79. Zugck C., Kruger C., Durr S. et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy. Eur. Heart J. 2000; 21: 540–549.
80. Leach R.M., Davidson A.C., Chinn S. et al. Portable liquid oxygen and exercise ability in severe respiratory disability. Thorax 1992; 47: 781–789.
81. Mungall I.P.F., Hainsworth R. Assessment of respiratory function in patients with chronic obstructive airways disease. Thorax 1979; 34: 254–258.
82. Legget R.J., Flenley D.C. Portable oxygen and exercise tolerance in patients with chronic hypoxic cor pulmonale. Br. Med. J. 1977; 2: 84–86.
83. Roberts C.M., Bell J., Wedzicha J.A. Comparison of the efficacy of a demand oxygen delivery system with continuous low flow oxygen in subjects with stable COPD and severe oxygen desaturation on walking. Thorax 1996; 51: 831–834.
84. Hay J.G., Stone P., Church S. et al. Bronchodilator reversibility and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 1992; 5: 659–665.
85. Grove A., Lipworth B.J., Reid P. et al. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with COPD. Thorax 1996; 51: 689–693.
86. DeBock V., Mets T., Romagnoli M., Derde M.P. Captopril treatment of chronic heart failure in the very old. J. Gerontol. 1994; 49: M148–M152.
87. Redelmeier D.A., Bayoumi A.M., Goldstein R.S., Guyak G.H. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155: 1278–1282.
88. O'Keefe S.T., Lye M., Donnellan C., Carmichael D.N. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. Heart 1998; 80: 377–382.
89. Revill S.M., Morgan M.D.L., Singh S.J. et al. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54: 213 — 222.
90. Ortega F., Toral J., Cejudo P. et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 669–674.
91. Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with COPD. Lancet 1998; 351: 773–780.
92. Weiner P., Mangde R., Berar-Yanay N. et al. The cumulative effect of long-acting bronchodilators, exercise, and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with advanced COPD. Chest 2000; 118: 672–678.
93. Criner G.J., Cordova F.C., Furukawa S. et al. Perspective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 2018–2027.
94. Enright P.L., Sherrill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1384–1387.
95. Rikli R.E., Jones C.J. Functional fitness normative scores for community-residing older adults, ages 60 — 94. J. Aging Phys. Activity 1999; 7: 162–181.
96. Pearce M.E., Cunningham D.A., Donner A.P. et al. Energy cost of treadmill and floor walking at self-selected paces. Eur. J. Appl. Physiol. 1983; 52: 115–119.

Поступила 29.10.04

© ЕМЕЛЬЯНОВ А.В., 2004

УДК 616.248-085.234

А.В.Емельянов

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ УЛЬТРАМЕЛКОДИСПЕРСНОГО БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (Обзор литературы)

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

Ингаляционные глюкокортикоиды занимают центральное место в лечении бронхиальной астмы (БА). Они относятся к числу лекарственных средств, обладающих наиболее выраженной противовоспалительной активностью. В отличие от системных стероидов, ингаляционные глюкокортикоиды характеризуются высоким сродством к рецепторам, более низкими терапевтическими дозами и минимальным числом побочных эффектов.

Ингаляционные стероиды эффективны у больных любого возраста и тяжести течения БА [1]. Они уменьшают выраженность клинических симптомов заболевания, повышают качество жизни больных, улучшают бронхиальную проходимость и снижают гиперреактивность бронхов к аллергенам и неспецифическим раздражителям (физической нагрузке, холодному воздуху, поллютантам и др.), предупреждают обострения БА и снижают частоту госпитализаций, предупреждают раз-



витие необратимых изменений дыхательных путей и уменьшают летальность от астмы [2–4].

Эффективность ингаляционных глюкокортикоидов зависит от их дозы, системы доставки в дыхательные пути, техники ингаляции и дисциплины пациентов. Оптимальное сочетание этих факторов позволяет успешно контролировать течение БА.

Эффективность лечения во многом зависит от систем, используемых для ингаляционного введения топических стероидов. Размер генерируемых ими частиц определяет легочную депозицию препарата, т. е. его отложение в проксимальных и дистальных бронхах (табл. 1), являющихся местом локализации воспаления при БА [5]. В настоящее время в клинической практике используются дозированные ингаляторы (ДИ), ДИ со спейсерами, порошковые ингаляторы (Турбухалер, Дискус, Циклохалер и др.) и небулайзеры.

ДИ являются наиболее распространенными ингаляционными устройствами. Они были введены в клиническую практику в середине 1950-х гг. ДИ состоят из контейнера и системы клапанов, позволяющих дозировать строго определенное количество лекарственных средств. Препарат находится в баллоне под давлением, в 3–5 раз превышающем атмосферное. Он смешан с пропеллентом хлорфторуглеродом, или фреоном (CFC), и поверхностно-активными веществами (олеиновой кислотой, лецитином, триолеатом сорбитана и др.). Фреон обеспечивает быстрое (> 100 км/ч) поступление лекарственного средства в дыхательные пути, вызывая их охлаждение. Поверхностно-активные вещества предупреждают агрегацию его частиц, придавая характерный вкус аэрозолю.

Преимущества ДИ заключаются в том, что они хорошо знакомы больным и выпускаются с большим числом лекарственных средств, которые используются при лечении обструктивных заболеваний легких. ДИ имеют небольшой размер, могут легко переноситься и применяться пациентами вне дома. Недостатки этих устройств обусловлены необходимостью

Таблица 1

**Распределение частиц аэрозоля в дыхательных путях [23]**

| Размер частиц                        | Место преимущественного отложения частиц |
|--------------------------------------|------------------------------------------|
| > 5 мкм                              | Полость рта и глотка                     |
| 1–5 мкм<br>("респираторная фракция") | Бронхи и легкие                          |
| 3–5 мкм                              | Проксимальные бронхи                     |
| 1–3 мкм                              | Проксимальные и дистальные бронхи        |
| < 1 мкм                              | Удаляются с выдыхаемым воздухом          |

Таблица 2

**Эффективность доставки ингаляционных глюкокортикоидов в легкие с помощью различных дозирующих устройств [24, 25]**

| Препарат                                        | Дозирующее устройство         | % отложения препаратов в легких при ингаляции одной дозы |
|-------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Беклометазон дипропионат                        | Ф-ДИ                          | 4–10 %                                                   |
| Ультрамелко дисперсный беклометазон дипропионат | HFA134a-ДИ                    | 40–58 %                                                  |
| Беклометазон дипропионат                        | Изихейлер                     | 20–25 %                                                  |
| Триамцинолон ацетонид                           | Ф-ДИ + спейсер                | 22 %                                                     |
| Флунизолид                                      | Ф-ДИ                          | 17 %                                                     |
| Флунизолид                                      | БФ-ДИ                         | 23 %                                                     |
| Флунизолид                                      | БФ-ДИ + спейсер (AeroHaler)   | 40 %                                                     |
| Будесонид                                       | Ф-ДИ                          | 15 %                                                     |
| Будесонид                                       | Ф-ДИ + спейсер (Nebuhaler)    | 34 %                                                     |
| Будесонид                                       | Небулайзер (Pari LC-Jet Plus) | 14 %                                                     |
| Будесонид                                       | Турбухалер                    | 32 %                                                     |
| Флутиказон пропионат                            | Ф-ДИ                          | 25 %                                                     |
| Флутиказон пропионат                            | БФ-ДИ                         | 28 %                                                     |
| Флутиказон пропионат                            | Дискхалер                     | 11 %                                                     |
| Флутиказон пропионат                            | Аккухалер (Дискус)            | 16 %                                                     |

Примечание: Ф-ДИ — дозированный ингалятор, содержащий хлорфторуглерод (CFC); HFA134a-ДИ — дозированный ингалятор, содержащий в качестве пропеллента норфлуран.

строгого соблюдения техники ингаляции (в частности, координация вдоха и нажатия на баллончик). Показано, что 33–75 % больных неправильно используют обычные ДИ [6–8]. При использовании ДИ не менее 90 % дозы ингаляционного глюкокортикоида откладывается в полости рта (табл. 2). Это снижает эффективность препарата и является причиной развития у больных местных побочных эффектов (кандидоза полости рта, осиплости голоса). Высокая скорость движения фреона вызывает раздражение верхних дыхательных путей ("холодовой эффект"), что проявля-



ется кашлем, ларингоспазмом и приступами затрудненного дыхания. Кроме того, накопление фреона в атмосфере может нарушать озоновый слой Земли.

Недостатки СФС-содержащих ДИ частично преодолеваются при использовании спейсеров — дополнительных устройств (трубок или контейнеров), помещаемых между загубником ингалятора и полостью рта больного. Они облегчают координацию вдоха и нажатия на аэрозольный баллон, а также повышают эффективность доставки лекарственных средств в легкие, уменьшая их отложение в полости рта (табл. 2). Этим достигается снижение количества местных и системных побочных эффектов. Спейсеры уменьшают раздражающее действие пропеллента на дыхательные пути за счет некоторого повышения температуры аэрозоля.

Недостатки спейсеров обусловлены тем, что они выпускаются с ограниченным количеством лекарственных средств, иногда имеют большой размер и неудобны при использовании больными вне дома.

В последние годы в соответствии с международным соглашением ("Субстанции, вызывающие истощение озонового слоя земли", Монреаль, 1987) налажено производство ДИ с новым пропеллентом норфлураном (гидрофторалканом, HFA 134a). Предполагается, что к 2005 г. они полностью заместят аэрозоли, содержащие СФС.

Сравнительная характеристика различных ДИ, содержащих беклометазон дипропионат (БДП), приведена в табл. 3. Из таблицы видно, что в ДИ с норфлураном активное вещество находится в виде раствора, в то время как в СФС-содержащих аэрозолях — в виде суспензии. В ультрамелкодисперсном (УМД) аэрозоле респираторная фракция частиц имеет меньшие размеры, за счет чего увеличивается легочная депозиция лекарственного средства. Этим объясняется возможность снижения дозы БДП у

больных при смене ДИ. В немелкодисперсном ДИ размер частиц близок к таковому в аэрозолях, содержащих хлорфторуглерод. Поэтому при переходе с одного ДИ на другой доза БДП остается прежней. Норфлуран оказывает меньшее раздражающее действие на верхние дыхательные пути, чем фреон. Это может приводить к снижению частоты местных побочных эффектов у больных.

Эквивалентность доз ингаляционных глюкокортикоидов при использовании СФС-содержащих и ДИ с норфлураном является предметом интенсивных исследований. Показано, что эффективность УМД БДП (в дозах 400 и 800 мкг/сут.) и СФС-БДП (в дозах соответственно 800 и 1 600 мкг/сут.), назначаемых в течение 10–12 нед., у больных БА одинакова [9, 10]. Лечение пациентов со средней тяжести и тяжелой астмой УМД БДП в дозах 100, 400 и 800 мкг/сут. в течение 6 нед. приводило к более значительному приросту бронхиальной проходимости (ОФВ<sub>1</sub>), чем СФС-БДП в аналогичных дозах [11].

В нескольких исследованиях установлено, что у больных стабильной БА возможен переход с СФС-БДП (400–1 600 мкг/сут.) на вдвое меньшую дозу УМД БДП (200–800 мкг/сут.) без потери контроля за течением болезни [12, 13]. Показано, что у пациентов, получавших УМД БДП в течение 12 мес., отмечалась более значимая положительная динамика качества жизни, чем у лечившихся СФС-БДП [14].

В сравнительных исследованиях доказано, что эффективность 800 мкг/сут. УМД БДП при лечении больных БА средней тяжести и тяжелого течения эквивалентна таковой при использовании 1 600 мкг/сут. порошкового ингалятора Будесонида (Турбухалер) и 1 000 мкг HFA-флутиказона пропионата [15, 16].

При наблюдении за 1 429 больными астмой в течение 12 нед. оказалось, что частота местных побочных

Таблица 3

**Характеристика фреонсодержащих и бесфреоновых дозированных ингаляторов, содержащих беклометазон дипропионат [5, 26]**

| Свойства                                                           | Обычные ДИ              | Ультрамелкодисперсный ДИ* | Немелкодисперсный ДИ** |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------|
| Пропеллент                                                         | Хлорфлюоркарбон (фреон) | HFA 134a (норфлуран)      | HFA 134a (норфлуран)   |
| Растворитель                                                       | —                       | Этанол                    | Этанол и глицерол      |
| Физические свойства                                                | Суспензия               | Раствор                   | Раствор                |
| Средний размер частиц                                              | 3,5 (65 %)              | 1,1 мкм (60 %)            | 3,3 мкм (65 %)         |
| % легочной диспозиции                                              | 4–10 %                  | 40–58 %                   | —                      |
| Температурный эффект пропеллента                                   | до –30 °С               | до 3 °С                   | до 3 °С                |
| Наличие спейсера                                                   | Отсутствует             | Имеется (оптимайзер)      | Имеется (Jet-система)  |
| Необходимость координации вдоха и нажатия на аэрозольный баллончик | Имеется                 | Отсутствует               | Отсутствует            |

Примечание: \* — на примере Беклазона Эко; \*\* — на примере Беклоджета.



эффектов при использовании УМД БДП достоверно ниже, чем при применении СФС-БДП [17]. При лечении пациентов в течение 1 года переносимость УМД БДП в дозах 200–800 мкг/сут. оказалась такой же, как и СФС-БДП в дозах 400–1 600 мкг/сут. [12]. Не выявлено достоверных различий между концентрациями кортизола в плазме крови больных в обследованных группах. Профиль безопасности УМД БДП, назначаемого в суточных дозах 400 и 800 мкг в течение 6–8 нед., оказался сопоставимым с таковым Будесонида Турбухалера в дозах 800 и 1 600 мкг [16, 18]. Аналогичные данные получены при сравнении УМД БДП (800 мкг/сут.) и флутиказона пропионата (1 000 мкг/сут.) в течение 8 нед. [15].

Следует отметить, что эффективность и безопасность БДП в виде немелкодисперсного ДИ с норфлураном (в дозах 250–1 500 мкг/сут.) эквивалентны аналогичным дозам СФС-БДП [19].

Таким образом, результаты цитируемых выше исследований свидетельствуют о возможности использования УМД БДП в дозе, в 2 раза меньшей, чем доза СФС-содержащих и немелкодисперсных ингаляторов БДП. Это, по-видимому, обусловлено более высокой легочной депозицией активного вещества за счет уменьшения размера частиц генерируемого аэрозоля (табл. 3).

Какова же тактика врача при переводе больных с одной системы доставки на другую? У больных с хорошо контролируемой астмой, вероятно, можно использовать более низкую дозу БДП (в 1,5–2 раза) при замене ДИ, содержащего фторхлоруглерод, ультрамелкодисперсным ингалятором. Это позволяет без ущерба для контроля над течением астмы уменьшить вероятность развития побочных эффектов и сократить стоимость лекарств, что особенно актуально при длительном лечении пациентов. У больных с плохо контролируемой БА в аналогичной ситуации целесообразно сохранить прежнюю дозу БДП. В дальнейшем при стабилизации состояния (не менее чем через 3 мес.) возможно ее снижение до минимально необходимой.

Примером ультрамелкодисперсного ДИ является Беклазон Эко, выпускаемый с системой "Легкое дыхание", которая активируется вдохом больного, т. е. не требует дополнительной координации дыхания и нажатия на аэрозольный баллончик. Низкая скорость инспираторного усилия, необходимая для эффективной ингаляции, позволяет использовать систему большинством больных, включая пациентов с тяжелой астмой, пожилых людей и детей. Она выпускается со спейсером небольшого объема (оптимайзером), который увеличивает легочную депозицию БДП и смягчает воздействие норфлурана на верхние дыхательные пути.

Таким образом, использование нового пропеллента и системы "Легкое дыхание" обеспечивает появление у ДИ дополнительных преимуществ, облегчающих их использование в клинической практике.

Исследование техники использования 7 различных дозирующих устройств (обычного ДИ, ДИ со спейсе-

ром Волюматик, ингалятора "Легкое дыхание", Аутохалера, Турбухалера, Аккухалера, Кликхалера) показало, что после обучения больные астмой в 91 % случаев могли правильно применять систему "Легкое дыхание". При использовании обычного ДИ аналогичный показатель составлял 79 %. Большинство пациентов отдали предпочтение ингалятору "Легкое дыхание" [20]. Показано, что его использование при лечении ингаляционными глюкокортикоидами, по сравнению с обычным ДИ, в течение года приводило у 5 556 больных БА к снижению частоты назначения таблетированных стероидов,  $\beta_2$ -агонистов и уменьшению числа обращений пациентов за медицинской помощью [21]. Установлено, что использование ингалятора "Легкое дыхание" существенно снижает стоимость лечения больных БА [22]. Улучшение течения астмы и, соответственно, затрат на лечение, вероятно, обусловлено более простой техникой ингаляции и большей легочной депозицией ингаляционных стероидов при применении системы "Легкое дыхание", по сравнению с обычным ДИ.

Таким образом, появившиеся в последние годы ультрамелкодисперсные ингаляторы, содержащие норфлуран, являются эффективными системами доставки ингаляционных глюкокортикоидов. Хочется надеяться, что их широкое внедрение в клиническую практику позволит повысить эффективность лечения больных БА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for asthma. — NHLB/WHO Workshop report. — National Heart Lung Blood Institute, Publication number 02-3659, 2002.
2. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New development. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (3, pt 2): 1S–53S.
3. Suissa S., Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107 (6): 937–944.
4. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose of inhaled corticosteroids and prevention of death from asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (5): 332–336.
5. Leach C.L. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. *Respir. Med.* 1998; 92 (suppl. A): 3–8.
6. Goodman D., Israel E., Rosenberg M. et al. The influence of age, diagnosis and gender on proper use of metered dose inhalers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1256–1261.
7. Kamps A.W., van Ewijk B., Roorda R.J. et al. Poor inhalation technique even after inhalation instructions, in children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29 (1): 39–42.
8. Shrestha M., Parupia H., Andrews B. et al. Metered dose inhaler technique of patients in urban ED: prevalence of incorrect technique and attempt at education. *Am. J. Emerg. Med.* 1996; 14 (4): 380–384.
9. Davies R.J., Stampone P., O'Conner B.J. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol provides equivalent asthma control to chlorofluorocarbene beclomethasone dipropionate at approximately half the total dose. *Respir. Med.* 1998; 92 (suppl. A): 23–31.
10. Gross G., Thompson P.J., Chervinsky P. et al. Hydrofluoroalkane-134a Beclomethasone Dipropionate, 400 mg, is as effective as chlorofluorocarbon Beclomethasone Dipropionate, 800 mg, for the treatment of moderate asthma. *Chest* 1999; 115 (2): 343–351.



11. Busse W., Brazinsky S., Jacobson K. et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (6): 1215–1222.
12. Firemann P., Prenner B.M., Vinsken W. et al. Long term safety and efficacy of chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate extrafine aerosol. *Ann. Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2001; 86 (5): 557–565.
13. Magnussen H. E quivalent asthma control after dose reduction with HFA 134a beclomethasone solution aerosol. Comparative Inhaled Steroid Investigation Group (CISIG). *Respir. Med.* 2000. 94: 561–567.
14. Juniper E., Price D., Stampone P.A. et al. Clinically important improvement in asthma-specific quality of life, but no difference in conventional clinical indexes in patients changed from conventional beclomethasone dipropionate to approximately half the dose of extrafine beclomethasone dipropionate. *Chest* 2002; 121 (6): 1824–1832.
15. Aubier M., Wettenger R., Gans S.J. Efficacy of HFA-beclomethasone dipropionate extra-fine aerosol (800 mcg/day) versus HFA-fluticasone propionate (1 000 mcg/day) in patients with asthma. *Respir. Med.* 2001; 95 (1): 212–220.
16. Worth H., Muir J.F., Pieters W.R. Comparison of Hydrofluoroalkane-Beclomethasone Dipropionate Autohaler™ with Budesonide Turbuhaler™ in asthma control. *Respiration* 2001; 68: 517–526.
17. Thompson P., Davies R.J., Yong W.F. et al. Safety of hydrofluoroalkane-134 a beclomethasone propionate extrafine aerosol. *Respir. Med.* 1998; 92 (suppl.A): 33–39.
18. Reichel W., Dahl R., Ringdal N. et al. Extrafine beclomethasone dipropionate breath actuated inhaler (400 mcg/day) versus budesonide dry power inhaler (800 mcg/day) in asthma. *Int. J. Clin. Pract.* 2001; 55 (1): 100–106.
19. Rocca-Serra J.P., Vicaute E., Lefrançois G., Umile A. Efficacy and tolerability of new non-extrafine formulation of beclomethasone HFA-134a in patients with asthma. Comparison with Beclomethasone CFC. *Clin. Drug Invest.* 2002; 22 (10): 653–665.
20. Lenney J., Innes J., Cropton G.K. Inappropriate inhaler use: assessment of use and preference of seven inhalation devices. *Respir. Med.* 2000; 94: 496–500.
21. Price D., Thomas M., Mitchell G. et al. Improvement of asthma control with breath-actuated pressurized metered dose inhaler (BAI); a prescribing claims study of 5556 patients using a traditional pressurized metered dose inhaler (MDI) or breath-actuated device. *Respir. Med.* 2003; 97 (1): 12–19.
22. Haycox A., Mitchell G., Nizol C. et al. Cost effectiveness of asthma treatment with breath-actuated pressurized metered dose inhaler (BAI)-a prescribing claim study of 1856 patients using a traditional pressurized metered dose inhaler (MDI) or breath-actuated device. *J. Med. Econom.* 2002; 5 (1): 65–77.
23. Lipworth B.J. Targets for inhaled treatment. *Respir. Med.* 2000; 94 (suppl. D): S13–S16.
24. Edbarker S. Pharmacological factors that influence the choice of inhaled corticosteroids. *Drugs* 1999; 58 (suppl 4): 7–16.
25. Kelly H.W. Establishing a therapeutic index for the inhaled corticosteroids: Part I. Pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison of the inhaled steroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102 (4, pt 2): S36–S51.
26. Ganderton D., Lewis D., Davies R. Modulite®: a mean of designing the aerosol generated by pressurized metered dose inhalers. *Respir. Med.* 2002; 96 (suppl. D): S3–S8.

Поступила 29.10.04

© СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., КЛЯЧКИНА И.Л., 2004

УДК 616.24-036.12-085.243.032.23

А.И.Синопальников, И.Л.Клячкина

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ СТАБИЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, Кафедра пульмонологии ГИУВ МО РФ, Москва

В последние годы отмечен едва ли не повсеместный рост популярности системных и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Так, например, в Канаде в структуре пациентов, получающих гормональную терапию, более 40 % составляют больные ХОБЛ [1]; врачи общей практики во Франции и в Великобритании при ведении больных ХОБЛ прибегают к помощи иГКС в 70–76 % случаев [2, 3]. Здесь важно отметить, что приемлемая аргументация подобного "терапевтического максимализма" присутствует только у 10–30 % больных.

Побудительными мотивами к широкому назначению иГКС больным ХОБЛ явились их высокая противовоспалительная активность, продемонстрированная на

примере больных бронхиальной астмой (БА), формальная близость патофизиологии ХОБЛ и БА (хроническое воспаление дыхательных путей) [4, 5], а также в части случаев неудовлетворенность эффективностью бронхолитической терапии. Складывается впечатление, что клиницисты "неизбежно" должны были прийти к использованию иГКС при лечении ХОБЛ.

Между тем до настоящего времени необходимость применения такого лечения очевидна не для всех специалистов, что, в частности, находит отражение на страницах многочисленных национальных и международных руководств, авторы которых весьма осторожно ставят вопрос о целесообразности применения иГКС при стабильном течении ХОБЛ (табл. 1).

Так, при анализе 41 рекомендаций/руководств по диагностике и лечению ХОБЛ (включая и *Global*



## Современный взгляд на роль и место ИГКС в лечении пациентов со стабильным течением ХОБЛ

| Показания                                                                                  | GOLD, 2003 [4]                                                                                                                                                                                                                                        | ATS/ERS, 2004 [6]                                                                                                                                                                                                                                                    | BTS, 2004 [7]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| к назначению ИГКС                                                                          | Конкретные показания отсутствуют                                                                                                                                                                                                                      | Комбинированная терапия более эффективна, чем монотерапия каждым из лекарственных средств в отдельности во влиянии на частоту обострений и самочувствие пациента. Наиболее демонстративно это терапевтическое превосходство у пациентов со снижением $ОФВ_1 < 50 \%$ | Комбинированная терапия показана в тех случаях, когда при монотерапии ИГКС или ингаляционными $\beta_2$ -агонистами длительного действия сохраняется одышка. Клиническая эффективность комбинированной терапии — обратное развитие симптомов заболевания — оценивается в течение ближайших 4 нед.                                                 |
| к назначению ИГКС в комбинации с ингаляционными $\beta_2$ -агонистами длительного действия | ИГКС показаны больным ХОБЛ тяжелого / крайне тяжелого течения со снижением $ОФВ_1 < 50 \%$ от должных значений, переносящим повторные обострения, у которых несмотря на регулярную терапию бронхолитиками сохраняются выраженные симптомы заболевания | ИГКС показаны больным с тяжелым/крайне тяжелым течением ХОБЛ ( $ОФВ_1 < 50 \%$ ), повторными обострениями заболевания и ухудшением самочувствия                                                                                                                      | ИГКС показаны пациентам с $ОФВ_1 \leq 50 \%$ , переносящим в течение года, по крайней мере, 2 обострения, требующие назначения антибиотиков или системных глюкокортикостероидов. Задачи лечения ИГКС — снижение частоты обострений, замедление темпов ухудшения самочувствия, но не улучшение показателей бронхиальной проходимости <i>per se</i> |

Примечание: ATS/ERS — рекомендации Американского торакального общества / Европейского респираторного общества; BTS — рекомендации Британского торакального общества.

*Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*) оказывается, что авторы только 2 из них рекомендуют применение ИГКС в качестве базисной терапии (терапии I линии) ХОБЛ (табл. 2). Значительно чаще гормональная терапия рассматривается в качестве дополнения к применяемым бронхолитикам короткого и/или длительного действия (табл. 3). При этом формальным показанием для назначения ИГКС является необходимость проведения симптоматической терапии больных ХОБЛ тяжелого/крайне тяжелого течения со снижением  $ОФВ_1 < 50 \%$  от должных значений, переносящих повторные обострения, у которых выраженные симптомы заболевания сохраняются, несмотря на регулярную терапию бронхолитиками [4].

Итак, насколько оправдано применение ИГКС у больных со стабильным течением ХОБЛ? Показательно, что в медицинской периодической печати, на представительных пульмонологических форумах мы находим диаметрально противоположные ответы на этот вопрос — *pro et contra*, — аргументируемые результатами одних и тех же исследований [9, 10].

Так следует ли назначать ИГКС больным ХОБЛ?

Исходя из известного определения ХОБЛ<sup>1</sup>, логично предположить, что главными целями лечения заболевания должны быть модификация воспаления дыхательных путей и легочной ткани, замедление темпов падения бронхиальной проходимости и увеличение обратимости бронхиальной обструкции.

Маркером прогрессирования ХОБЛ является уменьшение  $ОФВ_1$  в течение календарного года: у практически здоровых людей в возрасте  $\geq 25$  лет снижение  $ОФВ_1$  составляет менее 30 мл/год, у так называемых чувствительных курильщиков табака — около 40–50 мл/год, а у больных ХОБЛ — 60 мл/год и более.

Одним из ведущих признаков ХОБЛ является отсутствие обратимости/ограниченная обратимость бронхиальной обструкции, документируемая результатами бронходилатационной пробы [4]. Однако до настоящего времени не установлены пределы увеличения  $ОФВ_1$  при ХОБЛ, что делает дифференциацию между ХОБЛ и БА по этому показателю практичес-

<sup>1</sup> ХОБЛ — заболевание, характеризующееся прогрессирующей бронхиальной обструкцией, обратимой лишь частично. Прогрессирующая бронхиальная обструкция обусловлена патологическим воспалительным ответом легких на ингаляционную экспозицию повреждающих частиц и газов [4].



Таблица 2  
Рекомендации по применению глюкокортикостероидов  
в качестве базисной терапии (терапии I линии) [8]

| Глюкокортикостероиды        | Монотерапия | Комбинация<br>с другими<br>препаратами | Монотерапия<br>или<br>комбинация |
|-----------------------------|-------------|----------------------------------------|----------------------------------|
| Системные, <i>n</i> (%)     | 0 (0)       | 2 (5)                                  | 0 (0)                            |
| Ингаляционные, <i>n</i> (%) | 0 (0)       | 2 (5)                                  | 0 (0)                            |

Примечание: здесь и в табл. 3: *n* — число рекомендаций; в скобках — % от общего числа рекомендаций.

ки невозможной [11]. Между тем оценка степени прироста ОФВ<sub>1</sub> крайне важна для интерпретации результатов лечения иГКС как у больных ХОБЛ, так и у больных БА.

Согласно результатам отдельных исследований, непродолжительный прием системных глюкокортикостероидов сопровождается существенным увеличением ОФВ<sub>1</sub> (> 15 % по сравнению с исходным уровнем) у 10 % больных ХОБЛ; как правило, у этих же пациентов положительной оказывается и бронходилатационная проба [12]. При этом без ответа остается один принципиальный вопрос, имеется ли у данной категории больных ХОБЛ сопутствующая БА, поскольку зачастую отсутствуют четкие различия между этими заболеваниями у пациентов, "отвечающих" на прием глюкокортикостероидов [13].

Впрочем, гораздо больший интерес вызывают результаты плацебоконтролируемых исследований по оценке эффективности и безопасности длительного приема иГКС, проведенных в Европе и США, в которых изучалась эффективность применения ГКС у больных со стабильным течением ХОБЛ. Всего в исследованиях приняли участие около 6 000 больных ХОБЛ с необратимой бронхиальной обструкцией, продолжавших курить или "экс-курильщиков"; в исследования не включались больные с клинико-анамнестическими признаками БА, наличием атопии, значительной обратимостью ОФВ<sub>1</sub> (> 10 %) <sup>2</sup>.

Главная цель этих исследований — *Copenhagen City Lung Study* [14], *EUROSCOP* <sup>3</sup> [15], *Lung Health Study* [16], *ISOLDE* <sup>4</sup> [17] — состояла в проверке предположения о том, что длительный (36–42 мес.) прием иГКС в высоких дозах больными ХОБЛ способен замедлить темпы прогрессирующего падения ОФВ<sub>1</sub> (табл. 4).

В исследовании *Copenhagen City Lung Study* приняли участие 290 больных ХОБЛ средней степени

Таблица 3  
Рекомендации по применению глюкокортикостероидов  
в качестве дополнительной терапии [8]

| Глюкокортикостероиды | Терапия<br>II линии | Терапия<br>III линии | Терапия в<br>особых случаях |
|----------------------|---------------------|----------------------|-----------------------------|
| Системные            | 3 (7)               | 6 (15)               | 17 (41)                     |
| Ингаляционные        | 4 (10)              | 9 (22)               | 19 (46)                     |

тяжести в возрасте  $59 \pm 0,5$  лет, из которых около 44 % больных продолжали курить, а еще 31 % — курили в прошлом [14]. Одним из критериев включения являлось отсутствие обратимости бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub> < 15 % после ингаляции 1,0 мг тербуталина и/или приема 37,5 мг преднизолона в течение 10 дней). Больные, включенные в лечебную группу, получали Будесонид в дозе 1 200 мкг/день в первые 6 мес. и 800 мкг/день — в последующие 30 мес. В обеих группах степень падения ОФВ<sub>1</sub> оказалась сопоставимой — 46,0 мл/год (в лечебной группе) и 49,1 мл/год (в группе плацебо), что позволило авторам высказать сомнения в целесообразности длительного применения иГКС больными ХОБЛ [14].

В исследовании *EUROSCOP*, также продолжавшемся 3 года, приняли участие 1 277 больных ХОБЛ средней степени тяжести в возрасте  $52,4 \pm 0,21$  лет, 72,8 % из числа которых продолжали курить [15]. Больные, включенные в лечебную группу, получали Будесонид в дозе 800 мкг/день. В этом исследовании, как и в исследовании *ISOLDE* [17], было отмечено небольшое, но достоверное увеличение постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> на фоне приема иГКС. Через 6 мес. от начала лечения у больных, получавших Будесонид, ОФВ<sub>1</sub> увеличился в среднем на 17,0 мл, тогда как у больных, получавших плацебо, уменьшился на 81,0 мл. В дальнейшем, однако, темпы падения ОФВ<sub>1</sub> в обеих группах сравнялись и составили: 57 мл — в лечебной группе и 69 мл — в группе, получавшей плацебо.

Сходные результаты были получены и в исследовании *Lung Health Study*, продолжавшемся 42 мес. и включавшем в себя 1 116 пациентов (средний возраст —  $56,3 \pm 0,2$  года) со среднетяжелым течением ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> < 65 %), из которых 90,2 % продолжали курить [16]. Больные, включенные в лечебную группу, получали триамсинолона ацетонид в суточной дозе 1 200 мкг. И в этом исследовании темпы ежегодного падения ОФВ<sub>1</sub> в лечебной группе и в группе

<sup>2</sup> В рамках стандартизированной бронходилатационной пробы измерения ОФВ<sub>1</sub> осуществлялись до и через 15 мин после ингаляции 400 мкг  $\beta_2$ -агониста короткого действия.

<sup>3</sup> *EUROSCOP* — *EUropean Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease*.

<sup>4</sup> *ISOLDE* — *Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe*.



## Сравнительная эффективность иГКС и плацебо у больных со стабильным течением ХОБЛ

| Исследование                           | Количество больных |                                                         | Длительность исследования | ОФВ <sub>1</sub> исходный, л (% должной) | Обратимость ОФВ <sub>1</sub> (%) | Изменение ОФВ <sub>1</sub> (мл/год) |
|----------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
|                                        | Всего              | Рандомизировано                                         |                           |                                          |                                  |                                     |
| <i>Copenhagen City Lung Study</i> [14] | 290                | Будесонид ( $n = 145$ )<br>vs. плацебо ( $n = 145$ )    | 36 мес.                   | 2,36 ± 0,06 (86,2)<br>2,39 ± 0,07 (86,9) | 8,1 ± 0,06<br>7,2 ± 0,78         | -46,0<br>-49,1                      |
| <i>EUROSCOP</i> [15]                   | 1 277              | Будесонид ( $n = 634$ )<br>vs. плацебо ( $n = 643$ )    | 36 мес.                   | 2,53 ± 0,64 (76,8)<br>2,45 ± 0,05 (76,9) | 2,9 ± 0,15<br>2,8 ± 0,12         | -57<br>-69                          |
| <i>Lung Health Study</i> [16]          | 1 116              | Триамсинолон ( $n = 559$ )<br>vs. плацебо ( $n = 557$ ) | 42 мес.                   | 2,28 ± 0,03 (68,5)<br>2,22 ± 0,03 (67,2) | 6,5 ± 7,3<br>6,8 ± 7,7           | -44,2 ± 0,12<br>-47,0 ± 0,13        |
| <i>ISOLDE</i> [17]                     | 751                | Флутиказон ( $n = 376$ )<br>vs. плацебо ( $n = 375$ )   | 36 мес.                   | 1,42 ± 0,02 (50,3)<br>1,40 ± 0,02 (50,0) | 4,4 ± 0,18<br>4,4 ± 0,18         | -50 ± 0,21<br>-59 ± 0,23            |

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю с.

плацебо оказались сравнимыми — 44,2 мл/год и 47,0 мл/год соответственно.

Своеобразием исследования *ISOLDE* [17] явилось участие в нем больных (средний возраст —  $63,8 \pm 0,26$  лет) с тяжелым течением ХОБЛ (постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> < 50 %). Подобно многим больным ХОБЛ в Великобритании, более чем половина из них ранее получала иГКС. После отмены последних (перед началом исследования) произошло небольшое, но статистически достоверное уменьшение постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub>, который вернулся к исходному уровню после назначения преднизолона внутрь. Через 3 мес. после начала лечения флутиказоном пропионатом было отмечено увеличение ОФВ<sub>1</sub> до 100 мл, в то время как в группе плацебо этот параметр продолжал уменьшаться. В последующем степень падения ОФВ<sub>1</sub> в обеих группах выравнилась и составила 50 мл/год в лечебной группе и 59 мл/год — в группе плацебо.

Исследование, проведенное *International COPD Study Group*, включало в себя 281 больного с тяжелым течением ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> < 55 %). В течение 6 мес. больные лечебной группы получали флутиказон пропионат в дозе 500 мг дважды в день. На фоне приема иГКС отчетливо уменьшились количество и тяжесть обострений заболевания, а после прекращения лечения частота обострений увеличилась в 12 раз, что оказалось сопоставимо с таковой у пациентов, получавших плацебо [18]. Этот эффект отмечен у больных с более тяжелым течением заболевания (постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> < 1,5 л).

Итак, анализ представленных выше исследований показал, что длительный прием высокой дозы иГКС не замедлил последующего прогрессирующего падения показателя бронхиальной проходимости, хотя в 2 из них — *EUROSCOP*, *ISOLDE* — в течение нескольких мес. от начала лечения отмечался незначительный прирост ОФВ<sub>1</sub>. У пациентов с тяжелым те-

чением ХОБЛ применение иГКС способствовало уменьшению числа тяжелых обострений заболевания и улучшению качества жизни.

С теоретических позиций, имелись веские основания ожидать развития нежелательных явлений при длительном приеме иГКС в высоких дозах, однако объективных подтверждений этому опасению получено не было. Уровень кортизола в плазме крови оказался ниже у пациентов, получающих флутиказон пропионат (исследование *ISOLDE*), но ни этот факт, ни возникновение синяков на коже не имели сколько-нибудь большого клинического значения. В ходе 3-летних исследований не удалось выявить негативного влияния иГКС на минеральную плотность костной ткани (МПКТ). Исключением явилось лишь исследование *Lung Health Study*, в ходе которого при денситометрии было установлено снижение МПКТ в позвоночнике (-0,38 % в лечебной группе и +9,8 % в контрольной) и проксимальном отделе бедра (-2 % и -0,22 % соответственно) [16]. Более частые и клинически значимые нежелательные явления терапии глюкокортикостероидами наблюдаются при необходимости приема гормонов внутрь в периоды обострения ХОБЛ [19].

В соответствии с современными представлениями, в патогенезе ХОБЛ главную роль играет развитие хронического воспаления в дыхательных путях и в паренхиме легкого. При этом в желании обосновать применение иГКС у больных ХОБЛ проводится аналогия с хроническим воспалением дыхательных путей у больных БА, успешно контролируемом гормональной терапией. Однако воспаление при ХОБЛ заметно отличается от такового при БА. Так, при ХОБЛ в дыхательных путях и легочной паренхиме преобладают макрофаги и CD8<sup>+</sup>-лимфоциты, а в мокроте и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа помимо макрофагов еще и нейтрофилы; в то же время цитограмма воспаления при БА представлена пре-



Количество клеток в мм<sup>3</sup> ткани слизистой дыхательных путей у больных ХОБЛ [25]

| Клетки воспаления          | Плацебо (n = 10) |               | Флутиказон (n = 14) |               |
|----------------------------|------------------|---------------|---------------------|---------------|
|                            | До лечения       | После лечения | До лечения          | После лечения |
| Фибробласты                | 36,0 (6–74)      | 30,1 (9–69)   | 23,6 (12–64)        | 20,0 (5–56)   |
| Лимфомононуклеарные клетки | 35,0 (10–145)    | 30,1 (0–182)  | 24,3 (11–196)       | 30,2 (0–179)  |
| Тучные клетки              | 10,8 (4–23)      | 8,8 (1–24)    | 7,8 (1–33)          | 2,8 (1–14)*   |
| Эозинофилы                 | 1,8 (0–11)       | 0,0 (0–10)    | 1,1 (0–75)          | 1,2 (0–30)    |
| Нейтрофилы                 | 3,0 (0–10)       | 1,7 (0–8)     | 3,2 (1–12)          | 4,0 (0–23)*   |
| Макрофаги                  | 8,8 (3–20)       | 9,3 (1–20)    | 7,0 (3–31)          | 10,1 (0–20)   |
| Плазматические клетки      | 3,9 (0–37)       | 3,6 (0–60)    | 5,0 (0–66)          | 1,8 (0–26)    |

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , флутиказон против плацебо.

имущественно эозинофилами, тучными клетками и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитами. При обоих хронических заболеваниях отмечается повышенный выброс провоспалительных цитокинов, но при ХОБЛ преобладают интерлейкин-8 (IL-8) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), а при БА — IL-4, IL-5, и IL-13 [20, 21].

Высокая эффективность глюкокортикостероидов у больных БА объясняется их уникальной способностью модифицировать эозинофильноклеточное воспаление — уменьшение образования, рекрутирования в зону воспаления, активации и, что особенно важно, продолжительности жизни эозинофильных лейкоцитов [22].

В противоположность этому, в ходе хорошо организованных плацебоконтролируемых исследований с включением больных со среднетяжелым/тяжелым течением ХОБЛ не удалось продемонстрировать, что многомесячный прием иГКС в высоких дозах приводил бы к уменьшению в содержимом дыхательных путей/легочной ткани количества клеток воспаления, концентрации цитокинов и протеаз [23, 24]. Не удалось документировать (на клеточном и гуморальном уровне) противовоспалительную активность и в высоких доз системных глюкокортикостероидов [24].

Для уточнения характера влияния иГКС на воспалительный процесс в слизистой дыхательных путей при ХОБЛ было проведено плацебоконтролируемое исследование [25], включавшее в себя 37 больных со стабильным течением ХОБЛ; больные были рандомизированы на 2 группы — получающих флутиказон пропионат (500 мкг дважды в день) и плацебо. Эндобронхиальная биопсия производилась до начала и по окончании 3-месячного лечебного периода. Как уже говорилось выше, именно в первые 3 мес. лечения флутиказоном пропионатом больных в рамках исследования ISOLDE было отмечено увеличение ОФВ<sub>1</sub>, в связи с чем одной из задач было изучение морфологического субстрата этого явления. Было установле-

но статистически достоверное увеличение количества нейтрофилов и уменьшение количества тучных клеток в биоптатах слизистой дыхательных путей у больных, получавших флутиказон пропионат (табл. 5), из чего исследователи сделали следующий вывод — иГКС оказывает селективное противовоспалительное действие, очевидно, вследствие редукции количества тучных клеток в слизистой дыхательных путей. Возможно, это и объясняет некоторое улучшение показателей бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ на фоне кратковременного приема иГКС [26], поскольку, как было установлено ранее [27], существует прямая зависимость между количеством тучных клеток в слизистой дыхательных путей и гиперсекрецией бронхиальной слизи. Несколько позже удалось продемонстрировать тесную взаимосвязь между увеличением продукции бронхиальной слизи и снижением показателей бронхиальной проходимости, особенно наглядную при сопоставлении с показателями группы больных ХОБЛ без бронхиальной гиперсекреции [28].

В попытке объяснить относительную рефрактерность больных ХОБЛ (по сравнению с больными БА) к глюкокортикостероидам *P. Barnes et al.* разработали оригинальную гипотезу [29]. Как известно, при обоих заболеваниях активизируется большое количество генов, отвечающих за развитие хронического воспаления. Эти гены функционируют через ацетилирование гистонов, вокруг которых закручивается спираль ДНК. Ацетилирование открывает доступ к структуре хроматина, запуская процесс транскрипции гена и синтез протеинов, принимающих участие в индукции и поддержании воспалительной реакции. Глюкокортикостероиды же привлекают фермент гистондеацетилазу-2 (HDACA2), в результате чего прекращается транскрипция гена воспаления. Авторы предполагают, что у больных ХОБЛ функция HDACA2 подавлена в резуль-



тате табакокурения и оксидативного стресса, что ведет к редукции ответа на глюкокортикостероиды (рис.). Так, в частности, в результате оксидативного стресса образуется пероксинитрит, подавляющий активность HDAC2.

Итак, согласно результатам многочисленных исследований [14–17], длительный прием иГКС больными ХОБЛ сопровождается уменьшением частоты и тяжести обострений, улучшением качества жизни.

Вместе с тем ни в одном из исследований не удалось продемонстрировать благоприятного влияния иГКС на темпы прогрессирующего ухудшения бронхиальной проходимости. Здесь же следует обратить внимание и на тот факт, что во всех цитируемых исследованиях [14–17] иГКС применялись как препараты I линии, хотя, согласно современным руководствам/рекомендациям, они к таковым не относятся [8].

Важно подчеркнуть, что ХОБЛ — многокомпонентное заболевание, сопровождающееся воспалением дыхательных путей, мукоцилиарной дисфункцией, структурными изменениями, системным компонентом, ограничением воздушного потока. Отсюда очевидно, что и лечение ХОБЛ не может искусственно

ограничиваться каким-либо одним классом лекарственных средств.

Необходимо отметить, что бронхолитическими препаратами длительного действия успешно контролируются многие патогенетические компоненты ХОБЛ: ограничение "воздушной ловушки" и, как следствие этого, уменьшение гиперинфляции и остаточного объема легких, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни, нормализация мукоцилиарного клиренса и облегчение экспекторации мокроты, подавление избыточной продукции бронхиальной слизи, ограничение развития перибронхиального фиброза и, наконец, уменьшение дисфункции дыхательных мышц.

Таким образом, совершенно очевидно, что монотерапия иГКС не обеспечивает существенного клинического улучшения в течение заболевания пациентам с ХОБЛ, поскольку воспалительный процесс в дыхательных путях при этом заболевании оказывается, в известном смысле, рефрактерным к гормональной терапии. И сегодня при определении места иГКС в комплексной терапии ХОБЛ следует считать целесообразным их назначение больным с тяжелым/крайне тяжелым течением заболевания (ОФВ<sub>1</sub> < 50 % от должных значений), переносящим повторные обострения, у которых, несмотря на регулярную терапию бронхолитиками, сохраняются выраженные симптомы [4].

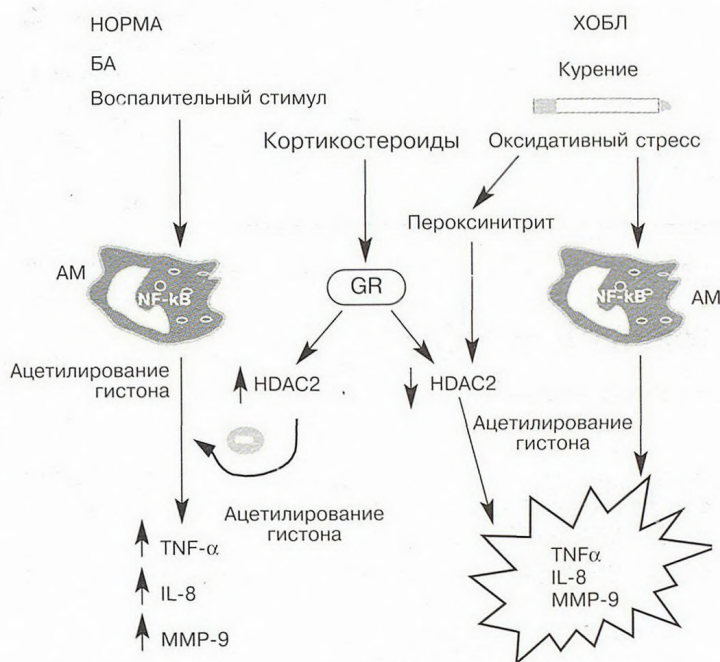


Рис. Схема стимулирования макрофагов [30]

Стимулированные макрофаги у здорового индивида или у больного БА активируют нуклеарный фактор кВ (NF-kB) и другие факторы транскрипции с тем, чтобы "включить" гистонацетилаз, что, в свою очередь, необходимо для ацетилирования гистона. Следствием этих превращений является транскрипция гена, ответственного за продукцию провоспалительных белков, например, фактора некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкина-8 (IL-8) и матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9). Глюкокортикостероиды связываются с глюкокортикоидными рецепторами (GR), привлекают гистонацетилазу-2 (HDAC2) и, изменяя ацетилирование гистона, выключают активность гена воспаления.

При ХОБЛ сигаретный дым активизирует макрофаги так же, как и у здорового человека. Однако оксидативный стресс блокирует активность HDAC2 (вероятно, через образование пероксинитрита). При этом усиливается воспалительный ответ на активацию NF-kB, но уменьшается противовоспалительный эффект глюкокортикостероидов, так как HDAC2 не может осуществить ацетилирование гистона.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Jakcevicus C.A., Chapman K.R. Prevalence of inhaled corticosteroid use among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a survey. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 160–164.
2. Roche N., Lepage T., Bourcereau J., Terrio P. Guidelines versus clinical practice in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 903–908.
3. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398–1420.
4. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute, update 2003.
5. Хроническая обструктивная болезнь легких (Федеральная программа). Практическое руководство для врачей. М.; 2004.
6. Celli B.R., MacNee W., and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS-position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
7. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 (suppl.): i1–i232.
8. Iqbal A., Schloss S., George D. et al. Worldwide guidelines for chronic obstructive pulmonary disease: A comparison of diagnosis and treatment recommendations. *Respirology* 2002; 7: 233–239.
9. Calverley P.M.A. Inhaled corticosteroids are beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 341–342.
10. Barnes P.J. Inhaled corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 342–343.
11. Nisar M., Walshaw M.J., Earis E. et al. Assessment of reversibility of airway obstruction in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1990; 45: 190–194.
12. Davies L., Nisar M., Pearson M.G. et al. Oral corticosteroid trials in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Quart. J. Med.* 1999; 92: 395–400.



13. Chanez P., Vignola A. M., O'Shaughnessy T. et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1529–1534.
14. Vestbo J., Sorensen T.P., Lange A. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819–1823.
15. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
16. The Lung Health Study Research Group, Altose M.D., Redline S. et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
17. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
18. Jarad N.A., Wedzicha J.A., Burge P.S. et al. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 1999; 93: 161–168.
19. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M.A. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456–460.
20. Jeffery P.K. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. *Thorax* 1998; 53: 129–136.
21. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M. et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 530–534.
22. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: an update. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: S1–S53.
23. Culpitt S.V., Nightingale J.A., Barnes P.J. Effect of fluticasone propionate on induced sputum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1635–1639.
24. Keatings V.M., Jatakanon A.Y., Worsdel M. et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 542–548.
25. Gzizycki M.J., Hattotuwa K.T., Barnes P.J. et al. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax* 2002; 57: 799–803.
26. Burge P.S. EUROSCOP, ISOLDE and the Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999; 54: 287–288.
27. Nadel J.A. Role of mast cell and neutrophil proteases in airway secretion. *Am. J. Respir. Care Med.* 1991; 144: 548–551.
28. Westbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV<sub>1</sub> decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. *Am. J. Respir. Care Med.* 1996; 153: 1530–1535.
29. Barnes P., Kazuhiro I., Adcock I.M. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004; 363: 731–733.
30. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 206–210.

Поступила 23.11.04

© БЕЛОВ Б.С., 2004

УДК 615.33.017:616-056.3

Б.С.Белов

## КЛАРИТРОМИЦИН: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Макролидные антибиотики применяются в клинической практике в течение 50 лет. Основу химической структуры этих препаратов составляет макроциклическое лактонное кольцо, соединенное с одним или несколькими сахарами. В зависимости от числа атомов углерода в кольце выделяют 14-членные, 15-членные и 16-членные макролиды.

Первый препарат этого класса — эритромицин — был получен в 1952 г. из почвенного грибка *Streptomyces erythreus* и явился прототипом для всех природных и полусинтетических макролидов. Широкое использование эритромицина при лечении различных инфекций у взрослых и детей позволило выявить ряд его отрицательных свойств: относительно узкий спектр антибактериального действия, нестабильность в кислой среде (что влечет за собой плохое всасывание из желудочно-кишечного тракта и низкую биодоступность), недостаточно высокие концентрации в тканях, быструю элиминацию, требующую частого дозирования, частые побочные эффекты со стороны

желудочно-кишечного тракта. В дальнейшем были синтезированы и внедрены в клиническую практику новые 14-членные макролиды с улучшенными биологическими и фармакокинетическими свойствами. К их числу относится кларитромицин.

Кларитромицин представляет собой полусинтетический антибиотик — макролид, состоящий из 14-членного лактонного кольца, связанного с двумя сахарами. Он отличается от эритромицина наличием метокси-группы в 6-й позиции лактонного кольца, что обуславливает кислотостабильность и улучшенные антибактериальные и фармакокинетические свойства. Основным метаболит кларитромицина — 14-гидроксиэпимер (14-гидроксикларитромицин — 14-ГКМ), также обладает противомикробной активностью, синергидной с основным препаратом в отношении различных бактерий *in vitro*.

По механизму действия кларитромицин не отличается от других макролидных антибиотиков. Его антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза



белка бактериальной клеткой. Кларитромицин и 14-ГКМ подавляют синтез белка, обратимо связываясь с рибосомальной 50s-субъединицей и вызывая отщепление комплекса пептидил-тРНК от рибосомы. Как следствие нарушается нормальный процесс реакции транслокации и формирования пептидной цепи.

Кларитромицин, как и другие макролиды, действует на микробную клетку бактериостатически, однако в отношении некоторых микроорганизмов может проявлять бактерицидный эффект.

По спектру антимикробной активности (табл. 1) Кларитромицин аналогичен эритромицину и другим макролидам, однако, он имеет некоторые отличия. В частности, кларитромицин превосходит 14-членные макролиды и азитромицин по действию на стрептококки (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*), пенициллин-чувствительные штаммы пневмококков и золотистых стафилококков. Препарат также высокоактивен в отношении других грам-положительных бактерий (*Bacillus spp*, *Listeria monocytogenes*). Активность кларитромицина против *H. influenzae* меньше, чем у азитромицина, но она существенно повышается в присутствии 14-ГКМ. Аналогичным образом усиливается за счет метаболита действие кларитромицина против *Legionella spp* и *M. catarrhalis*. Принципиально важен выраженный эффект кларитромицина *in vitro* и *in vivo* в отношении *H. pylori*. Показано, что по уровню антигеликобактерной активности кларитромицин превосходит другие макролиды (эритромицин, азитромицин) и метронидазол. В то же время отмечена встречаемость кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori*. Другие грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter* обладают природной резистентностью к макролидам.

Кларитромицин в несколько раз превосходит эритромицин по активности против *C. trachomatis* и *S. pneumoniae*. По действию на *M. pneumoniae* кларитромицин аналогичен эритромицину. В отношении *M. hominis* оба антибиотика не проявляют активности. В отличие от эритромицина кларитромицин действует на многие атипичные микобактерии (*M. avium*-комплекс, *M. cansassi*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*). Клинические штаммы *M. tuberculosis* резистентны к кларитромицину.

Основные фармакокинетические характеристики препарата представлены в табл. 2. Кларитромицин устойчив к действию соляной кислоты желудка. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, независимо от приема пищи. После однократного приема кларитромицина внутрь в дозе 250 и 500 мг в крови создаются максимальные концентрации, превышающие МПК для ряда патогенов.

Обладая высокой липофильностью и низкой степенью ионизации, кларитромицин хорошо проникает в различные органы и ткани. Объем распределения препарата колеблется от 115 до 266 л, а связывание сывороточными белками — от 42 до 70 %.

Концентрации кларитромицина во многих тканях и секретах в несколько раз превышают сывороточные

Таблица 1

Антимикробная активность *in vitro* кларитромицина, 14-гидроксикларитромицина и эритромицина [7, 33]

| Микроорганизмы                            | МПК <sub>90</sub> , мкг / мл |        |               |
|-------------------------------------------|------------------------------|--------|---------------|
|                                           | Кларитромицин                | 14-ГКМ | Эритромицин   |
| <b>Грамположительные</b>                  |                              |        |               |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (rp. A)     | ≤ 0,33                       | 0,07   | ≤ 0,63        |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (rp. B)   | ≤ 0,12                       | 0,09   | ≤ 0,14        |
| <i>Streptococcus equisimilis</i> (rp. C)  | 0,16                         | 0,12   | 0,21          |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> , PS      | ≤ 0,015                      | 0,015  | 0,39          |
| <i>Streptococcus bovis</i>                | 1,33                         |        | 2,6           |
| <i>Streptococcus canis</i> (rp. G)        | 1,26                         |        | 2,4           |
| <i>Enterococcus spp</i>                   | > 52                         | > 128  | > 52          |
| эритромицин-чувствительные                | 1,81                         |        | 3,6           |
| эритромицин-устойчивые                    | 20                           |        | 21            |
| <i>Staphylococcus aureus</i>              |                              |        |               |
| пенициллин-чувствительные                 | 0,3                          |        | 0,44          |
| метициллин-чувствительные                 | > 64                         | > 128  | > 64          |
| метициллин-устойчивые                     | > 81                         | > 128  | > 81          |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>         | > 69                         | > 35   | > 69          |
| <i>Corynebacterium spp</i>                | 15                           | 8      | > 39          |
| <i>Listeria monocytogenes</i>             | 0,58                         | 0,5    | 0,72          |
| <i>Bacillus spp</i>                       | 0,12                         |        | 2             |
| <b>Грамотрицательные</b>                  |                              |        |               |
| <i>Bordetella pertussis</i>               | 0,02                         | 0,06   | 0,03          |
| <i>Bordetella parapertussis</i>           | 0,13                         |        | 0,25          |
| <i>Campylobacter fetus</i>                | 2                            |        | 2             |
| <i>Campylobacter jejuni</i>               | 6                            | 1      | 2,3           |
| <i>Helicobacter pylori</i>                | 0,03                         | 0,06   | 0,25          |
| <i>Salmonella enteritidis</i>             | > 128                        |        | > 128         |
| <i>Shigella spp</i>                       | > 128                        |        | > 128         |
| <i>Haemophilus influenzae</i>             | 9                            | 3      | 8             |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i>         | 16                           |        | 8             |
| <i>Legionella spp</i>                     | ≤ 0,12                       | 0,5    | 0,49          |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>              | 0,126                        | 0,12   | 0,54          |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>              | 1,6                          | 1,32   | 0,97          |
| <i>Neisseria meningitidis</i>             | 2,7                          | 4      | 5,3           |
| <i>Pasteurella multocida</i>              | 2                            |        | 4             |
| <b>Анаэробы</b>                           |                              |        |               |
| <i>Bacteroides spp</i>                    | 18                           | 1      | 26            |
| <i>Bacteroides melaninogenicus</i>        | ≤ 0,01                       |        | 2             |
| <i>Clostridium spp</i>                    | 4,2                          | 0,5    | 9             |
| <i>Peptococcus/Peptostreptococcus spp</i> | 4                            | 4      | 4             |
| <i>Propionibacterium acnes</i>            | 0,03                         | 0,06   | 0,03          |
| <b>Прочие микроорганизмы</b>              |                              |        |               |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>              | 0,008                        |        | 0,06          |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> (rp. TWAR)    | 0,007                        |        | 0,07–1,0      |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>              | ≤ 0,031–0,5                  |        | ≤ 0,004–0,125 |
| <i>Mycoplasma hominis</i>                 | ≥ 64                         |        | ≥ 64          |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>             | 0,1–0,2                      |        | 2–4           |
| <i>Mycobacterium avium</i> – комплекс     | 4–8                          |        | 64            |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i>         | > 10                         |        | > 10          |



Фармакокинетические параметры кларитромицина, его 14-гидроксиметаболита и эритромицина после однократного приема внутрь (сводные данные) [34]

| Параметры                      | Кларитромицин |         | 14-ГКМ |        | Эритромицин —<br>основание, 500 мг |
|--------------------------------|---------------|---------|--------|--------|------------------------------------|
|                                | 250 мг        | 500 мг  | 250 мг | 500 мг |                                    |
| Биодоступность, %              | 55            | 55      | НД     | НД     | 25                                 |
| Связывание с белками плазмы, % | 65–75         | 65–75   | НД     | НД     | 74–90                              |
| $C_{\max}$ , мг / л            | 0,6–1,0       | 2,1–2,4 | 0,4    | 0,6    | 0,3–0,9                            |
| $T_{\max}$ , ч                 | 2             | 2       | 2–3    | 2–3    | 3–4                                |
| AUC, мг / л ч                  | 4–6           | 19      | 4,5    | 5,7    | 8                                  |
| $T_{1/2}$ , ч                  | 3–5           | 3–5     | 3      | 4–7    | 2–3                                |
| Экскреция с мочой, %           | 18            | 36      | 12     | 9,6    | 2,5                                |

Примечания:  $C_{\max}$  — максимальная концентрация в крови;  $T_{\max}$  — время достижения максимальной концентрации в крови; AUC — площадь под кривой "концентрация–время";  $T_{1/2}$  — период полувыведения; НД — нет данных.

и длительно сохраняются на терапевтическом уровне. Кларитромицин хорошо проникает в различные клетки макроорганизма. Концентрации препарата в альвеолярных макрофагах и мононуклеарах превышают сывороточные в 94 и 20 раз соответственно [1].

Как уже указывалось выше, кларитромицин подвергается в организме биотрансформации с образованием активного метаболита — 14-ГКМ, период полувыведения которого превышает таковой для основного препарата. Экскреция кларитромицина с мочой колеблется от 18 до 36 %, 14-ГКМ — 9,6–12 %; от 6 до 11 % препарата выводится с фекалиями. При выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) отмечается нарастание максимальной концентрации препарата в крови и удлинение периода полувыведения. В связи с этим у больных с тяжелым нарушением функции почек требуется корректировка дозы препарата.

Показания к применению кларитромицина обусловлены его антимикробным спектром, особенностями фармакокинетики, низкой токсичностью и, возможно, противовоспалительным действием (рис. 1).

Наибольший опыт применения кларитромицина накоплен при лечении инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей.

### Синусит

Примерно 0,5–2 % случаев острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) осложняются развитием бактериального синусита. Основными возбудителями острого синусита у взрослых являются *Str. pneumoniae* и *H. influenzae*, на долю которых приходится около 60 % случаев заболевания. Они же, наряду с *M. catarrhalis*, — причина острого синусита более чем у половины больных детей [2].

Поскольку ОРВИ наиболее часто предшествуют развитию острого синусита, начинать антибактери-

альную терапию рекомендуется не раньше, чем через 10 дней от начала вирусной инфекции.

Эмпирическое применение кларитромицина в дозе 500 мг дважды в день внутрь в течение 10 дней у 32 амбулаторных взрослых больных с острым верхнечелюстным синуситом позволило добиться быстрой положительной динамики клинических и рентгенологических симптомов заболевания (рис. 2). Аналогичные закономерности прослежены и в другой работе [3].



Рис. 1. Возможные показания для применения кларитромицина

\* — клинические исследования по этим нозологическим формам продолжаются по настоящее время.





Рис. 2. Динамика клинических параметров у больных острым верхнечелюстным синуситом при лечении кларитромицином [35]

Клиническая эффективность кларитромицина в упомянутых исследованиях составила 97,5 и 93,3 %, соответственно.

В ходе многочисленных сравнительных исследований положительный эффект кларитромицина, применявшегося для лечения острого синусита в дозе 1 000 мг в сутки, был отмечен у 80–100 % больных, а бактериологическая эрадикация составила при этом около 90 % случаев. Клиническая эффективность кларитромицина была аналогична таковой у препаратов сравнения (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, цефуроксим-аксетил), в т. ч. "антипневмококковых" фторхинолонов (спарфлоксацин, левофлоксацин) (рис. 3). Несмотря на это, следует принять во внимание нарастающую частоту пенициллин-резистентных пневмококков, часто устойчивых к макролидам, а также низкую активность этой группы препаратов против гемофильной палочки. Поэтому при остром синусите кларитромицин, как и другие макролиды, рассматривают в качестве альтернативных средств и используют у больных с непереносимостью  $\beta$ -лактамов.

Тонзиллит и фарингит по-прежнему остаются одними из наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний у амбулаторных больных. У 15–40 % пациентов причиной этих заболеваний являются вирусы. Однако наиболее значимая этиологическая роль отводится  $\beta$ -гемолитическому стрептококку группы А (БГСА), выделяемому в 30 % случаев. Поскольку, наряду с развитием острых гнойных осложнений, данный возбудитель обладает способностью запускать процесс иммунопатологического воспаления и приводить к развитию острой ревматической лихорадки, адекватная антибактериальная терапия является необходимым условием профилактики этого грозного заболевания.



Рис. 3. Сравнительная клиническая эффективность кларитромицина и других препаратов при лечении острого верхнечелюстного синусита [8–16]

1 — КЛАР 250 мг x 2 р / д — АМОКС 500 мг x 2 р / д;  
 2 — КЛАР 500 мг x 2 р / д — АМОКС 500 мг x 3 р / д;  
 3 — КЛАР 500 мг x 2 р / д — АМОКС 500 мг x 3 р / д;  
 4 — КЛАР 500 мг x 2 р / д — АМ/КЛ 500 мг x 3 р / д;  
 5 — КЛАР 500 мг x 2 р / д — АМ/КЛ 500 мг x 3 р / д;  
 6 — КЛАР 250 мг x 2 р / д — ЦФА 250 мг x 2 р / д;  
 7 — КЛАР 500 мг x 2 р / д — ЦФЛ 500 мг x 2 р / д;  
 8 — КЛАР 500 мг x 2 р / д — СФЛ 200 мг\* x 1 р / д;  
 9 — КЛАР 500 мг x 2 р / д — ЛФЛ 500 мг x 1 р / д;

\* — начальная доза составляла 400 мг.

Здесь и далее в табл. 3–4: КЛАР — кларитромицин, АМОКС — амоксициллин, АМ/КЛ — амоксициллин/клавуланат, ЦФА — цефуроксим-аксетил, ЦФЛ — ципрофлоксацин, СФЛ — спарфлоксацин, ЛФЛ — ломефлоксацин.

Несмотря на то, что БГСА по-прежнему сохраняет высокую чувствительность к пенициллиновым антибиотикам, проведенные в последние годы клинические исследования показали явное снижение эффективности этих препаратов с частотой клинических и бактериологических неудач, превышающей 30 % [4]. Возможной причиной данного явления (наряду с другими) может быть наличие продуцирующих  $\beta$ -лактамазы микроорганизмов-копатогенов (*H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, оральная анаэробная флора), которые, как правило, обнаруживаются при хронических процессах в миндалинах [5]. Учитывая, что макролидные антибиотики, в частности кларитромицин, обладают высокой противострептококковой активностью, хорошо проникают в ткани миндалин, создавая там терапевтические концентрации, обладают удобным дозированием и хорошей переносимостью, они рассматриваются в качестве основных или альтернативных средств при лечении БГСА-тонзиллита.

Высокая клиническая и бактериологическая эффективность кларитромицина при БГСА-тонзиллитах продемонстрирована в многочисленных, преимущественно сравнительных исследованиях (табл. 3). Несомненно, заслуживают внимания результаты выполненного в США многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования [6], включавшего в себя 525 больных в возрасте 12 лет и старше с БГСА-тонзиллитом/фарингитом. Показано, что частота бактериологических неудач в группе больных, получавших азитромицин, превышала таковую при лечении кларитромицином.



Таблица 3

**Эффективность кларитромицина и препаратов сравнения при лечении А-стрептококкового тонзиллита / фарингита**

| Препарат сравнения, доза<br>(длительность лечения<br>в днях) | Число<br>больных | Эффективность, % |                         | Ссылка |
|--------------------------------------------------------------|------------------|------------------|-------------------------|--------|
|                                                              |                  | Клини-<br>ческая | Бактерио-<br>логическая |        |
| КЛАР 250 мг х 2 (8–10)                                       | 67               | 96               | 100                     | [45]   |
| ПЕН 250 мг х 4 (10–14)                                       | 58               | 98               | 97                      |        |
| КЛАР 250 мг х 2 (≥ 7)                                        | 43               | 95               | 88                      | [46]   |
| ПЕН 250 мг х 4 (≥ 7)                                         | 47               | 91               | 91                      |        |
| КЛАР 250 мг х 2 (10)                                         | 47               | 96               | 89                      | [47]   |
| ПЕН 250 мг х 4 (10)                                          | 48               | 89               | 85                      |        |
| КЛАР 7,5 мг / кг х 2 (10)                                    | 176              | 96               | 92                      | [48]   |
| ПЕН 13,3 мг / кг х 3 (10)                                    | 191              | 94               | 81                      |        |
| КЛАР 7,5 мг / кг х 2 (10)                                    | 102              | 95               | 92                      | [49]   |
| ПЕН 8,3 мг / кг х 3 (10)                                     | 87               | 86               | 82                      |        |
| КЛАР 7,5 мг / кг х 2 (7)                                     | 98               | 98               | 88                      | [50]   |
| АМОКС 125–250 мг х 3 (7)                                     | 91               | 97               | 86                      |        |
| КЛАР 250 мг х 2 (≤ 10)                                       | 115              | 97               | 97                      | [51]   |
| ЭРИТ 500 мг х 2 (≤ 10)                                       | 115              | 94               | 92                      |        |
| КЛАР 7,5 мг / кг х 2 (10)                                    | 91               | 96               | 92                      | [52]   |
| АЗИТ 10 мг / кг х 1 (3)                                      | 91               | 84               | 78                      |        |
| ПЕН 8333 Ед х 3 (10)                                         | 91               | 85               | 82                      | [53]   |
| КЛАР 7,5 мг / кг х 2 (10)                                    | 99               | 95               | 94                      |        |
| АЗИТ 10 мг / кг х 1 (3)                                      | 112              | 80               | 80                      |        |
| КЛАР 250 мг х 2 (10)                                         | 260              | 92               | 91                      | [54]   |
| АЗИТ 250 мг х 1 (5)*                                         | 265              | 92               | 82                      |        |

Примечание: \* — 1-я доза составляла 500 мг в сут.; здесь и в табл. 4: ПЕН — феноксиметилпенициллин (пенициллин V); ЭРИТ — эритромицин; АЗИТ — азитромицин.

### Бронхит

Острый бронхит обычно развивается в осенне-зимний период, наиболее часто имеет вирусную этиологию (аденовирусы, риновирусы, грипп, парагрипп) и при условии отсутствия бактериальной суперинфекции не требует применения антимикробных препаратов.

При хроническом бронхите инфекция является причиной обострения болезни в 66 % случаев. По данным большинства эпидемиологических исследований, наиболее значимыми бактериальными возбудителями обострения хронического бронхита являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, на долю которых приходится до 85 % всех случаев заболевания. Другие микроорганизмы, в т. ч. атипичные возбудители, встречаются значительно реже.

В большинстве несравнительных исследований, включавших в себя больных острым бактериальным и хроническим рецидивирующим бронхитом, препарат назначали в обычных дозах по 250 мг дважды в сутки в течение 7–14 дней. Показатели клинического ус-

пеха (регрессирование одышки, кашля и образования мокроты) и эрадикации возбудителя колебались от 91 до 100 % [7–9]. В ходе сравнительных исследований кларитромицин не уступал по клинической и бактериологической эффективности аминопенициллинам, пероральным цефалоспорином (цефаклору, цефуроксим-аксетилу, цефиксиму, цефтибутену, цефподоксиму) и фторхинолонам (ципрофлоксацину, спарфлоксацину) [10–15]. Примечательны данные многоцентрового международного рандомизированного исследования, в котором оценивали эффективность моксифлоксацина и кларитромицина у 749 больных с обострением хронического бронхита. Моксифлоксацин назначали по 400 мг 1 раз в день в течение 5 дней (322 больных), кларитромицин — по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней. По окончании терапии клиническое выздоровление отмечено у 287 из 322 (89 %) больных, получавших моксифлоксацин, и у 289 из 327 (88 %) больных, принимавших кларитромицин. При оценке результатов лечения на отдаленном этапе (21–28 дней) показатели клинического излечения были идентичными в обеих группах (89 %): у 256 из 287 и у 257 из 289 больных. Среди возбудителей наиболее часто встречались *H. influenzae* (37 %), *S. pneumoniae* (31 %) и *M. catarrhalis* (18 %). Хотя показатели бактериологической эрадикации патогена через 7 и 14 дней после окончания лечения моксифлоксацином были выше (91,3 и 77 %), чем таковые после терапии кларитромицином (68,4 и 62,3 %), через 28–35 дней бактериологическая эффективность обоих препаратов не различалась (79,8 и 77,5 %). Через 2 недели после лечения моксифлоксацином и кларитромицином число персистирующих штаммов *H. influenzae* составило 2,3 и 32,6 %, *S. pneumoniae* — 2,6 и 2,8 %, *M. catarrhalis* — 6,3 и 0 % соответственно [16].

Таким образом, результаты многочисленных клинических исследований позволяют рассматривать кларитромицин как полноценную альтернативу аминопенициллинам при обострении хронического бронхита.

### Внебольничная пневмония

Несмотря на то, что пневмонию могут вызвать более 100 инфекционных агентов, большинство случаев заболевания вызывается достаточно ограниченным числом патогенов. Наиболее частым возбудителем болезни среди всех возрастных групп по-прежнему остается пневмококк. Два других этиологических агента — *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* — отличаются более высокой патогенностью и гораздо чаще (20–30 %) фигурируют в качестве возбудителей внебольничной пневмонии у лиц моложе 35 лет; их вклад в развитие заболевания у пациентов старших возрастных групп представляется менее значимым (1–9 %). Представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, реже — другие возбудители) встречаются в основном у больных с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, застойная недостаточность кровообращения, почечная или печеночная недостаточность и др.).



При лечении внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях предпочтение отдается назначению антибиотиков *per os*. В случаях тяжелого течения заболевания высокоэффективна ступенчатая терапия, которая предполагает 2-этапное применение антибиотиков, т. е. переход с парентерального на пероральный путь введения при стабилизации течения или улучшении клинической картины (как правило, через 2–3 дня после начала лечения). Оптимальным вариантом ступенчатой терапии является последовательное использование парентеральной и пероральной лекарственной формы одного и того же препарата, что обеспечивает преемственность лечения.

Как видно из табл. 4, эффективность кларитромицина при данной нозологической форме колеблется от 86 до 100 % и сопоставима с таковой при лечении препаратами сравнения, в т. ч. "антипневмококковыми" фторхинолонами. Так, в ходе многоцентрового международного исследования [17], включавшего в себя 531 больного с внебольничной пневмонией, сопоставляли эффективность 10-дневного курса моксифлоксацина по 200 и 400 мг в сутки и кларитромицина по 500 мг 2 раза в сутки. По окончании терапии показатели клинического успеха во всех группах были одинаковыми (94 %). При обследовании через 21–28 дней после завершения лечения клинический эффект зарегистрирован в 90,7, 92,8 и 92,2 % случаев соответственно. В целом бактериологический эффект моксифлоксацина составил 72,5 (200 мг) и 78,7 % (400 мг), кларитромицина — 70,7 %. Эрадикация *S. pneumoniae* отмечена в 95, 95,5 и 91 %, *H. influenzae* — в 100, 100 и 83,3 %, *M. catarrhalis* — в 0, 80 и 100 %, *K. pneumoniae* — по 50 % в каждой группе. Среди больных с атипичными пневмониями эффективность вышеуказанных схем составила 95, 95 и 94 %, в т. ч. при микоплазменной инфекции — 93, 92 и 94 %, при хламидийной — 87, 100 и 91 %.

В соответствии с Российскими рекомендациями, кларитромицин наряду с аминопенициллинами и другими макролидами рассматривается в качестве препарата 1-го ряда при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии у пациентов в возрасте до 60 лет без сопутствующих заболеваний. При этом макролидам следует отдавать предпочтение, в первую очередь при непереносимости β-лактамов антибиотиков или при подозрении на атипичную пневмонию (микоплазмы, хламидии). Кроме того, кларитромицин или другие макролиды могут назначаться как вместо, так и в дополнение к β-лактамам при недостаточной эффективности последних в стартовом режиме терапии внебольничной пневмонии [18].

Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. В последние годы все активнее изучается влияние макролидов, в т. ч. кларитромицина, на медиаторы, участвующие в защите макроорганизма от микробов и развитии воспаления. Эти работы являются частью исследований иммуномодулирующей активности антимикробных средств, цель которых — оптимизация терапии инфекционных заболеваний,

сопровождающихся иммунодефицитом и усилением воспалительного ответа. С другой стороны, выявлена терапевтическая эффективность некоторых противомикробных средств, к числу которых принадлежат макролиды, при воспалительных заболеваниях неинфекционной природы.

Установлено, что кларитромицин способен взаимодействовать с иммунной системой макроорганизма. Он повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, причем в большей степени, чем эритромицин и джозамицин. Выявлен синергидный бактерицидный эффект при сочетании кларитромицина с системой комплемента сыворотки. Показано увеличение активности Т-хелперов в присутствии кларитромицина, что, по всей видимости, имеет значение при лечении бактериальных инфекций, осложненных вирусными суперинфекциями. Наряду с этим кларитромицин обладает противовоспалительной активностью, влияя на продукцию цитокинов, участвующих в развитии воспаления (снижение выброса интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8 и фактора некроза опухоли-α; повышение синтеза IL-10 и, возможно, IL-4) [19–21].

Показано, что у больных с респираторными инфекциями кларитромицин подавляет образование мокроты и улучшает ее реологические свойства. Так, в ходе двойного слепого сравнительного исследования

Таблица 4

**Сравнительная эффективность кларитромицина при лечении внебольничной пневмонии**

| Препарат сравнения, доза (длительность лечения в днях) | Число больных | Эффективность, % |                    | Ссылка |
|--------------------------------------------------------|---------------|------------------|--------------------|--------|
|                                                        |               | Клиническая      | Бактериологическая |        |
| КЛАР 250–500 x 2 (14)                                  | 23            | 100              | 86                 | [38]   |
| ЭРИТ 250–500 x 4 (14)                                  | 15            | 93               | 92                 |        |
| КЛАР 500 x 2 (10)                                      | 28            | 89               | -                  | [39]   |
| РОКС 150 x 2 (10)                                      | 28            | 82               | -                  |        |
| ЭРИТ 500 x 4 (10)                                      | 22            | 73               | -                  |        |
| КЛАР 500 x 2 (≤ 14)                                    | 47            | 91               | 86                 | [40]   |
| ДЖМ 1 000 x 2 (≤ 14)                                   | 23            | 87               | 90                 |        |
| КЛАР 500 x 2 (10)*                                     | 56            | 86               | -                  | [41]   |
| АМ / КЛ 625 x 3 (10)**                                 | 56            | 84               | -                  |        |
| КЛАР 500 x 2 (10)                                      | 182           | 95               | 96                 | [42]   |
| МФЛ 400 x 1 (10)                                       | 183           | 97               | 97                 |        |
| КЛАР 250 x 2 (10)                                      | 175           | 89               | 91                 | [43]   |
| СФЛ 200 x 1 (10)***                                    | 167           | 89               | 97                 |        |
| КЛАР 500 x 2 (10)                                      | 212           | 89               | 97                 | [44]   |
| ТЛТМ 800 x 1 (10)                                      | 204           | 88               | 88                 |        |

Примечание: \* — в течение первых 3–5 дней — 500 мг x 2 раза / сут. внутривенно; \*\* — в течение первых 3–5 дней — 1 200 мг x 3 раза / сут. внутривенно; \*\*\* — 1-я доза составляла 400 мг; РОКС — рокситромицин; ДЖМ — джозамицин; ТЛТМ — телитромицин.



назначение кларитромицина пациентам с хроническим бронхитом или бронхоэктатической болезнью приводило к достоверному ( $p < 0,05$ ) снижению количества мокроты, по сравнению с исходным уровнем, в то время как при лечении амоксициллином или цефаклором подобного эффекта не наблюдалось [22]. Длительное применение низких доз кларитромицина у больных бронхиальной астмой приводит к существенной позитивной динамике показателей функциональных дыхательных тестов и улучшению качества жизни вплоть до отмены преднизолона при гормоназависимых формах заболевания [23–25].

Противовоспалительный и иммуномодулирующий потенциал кларитромицина, по всей вероятности, в большей степени будет востребован в ближайшем будущем. Об этом свидетельствуют положительные результаты применения препарата у пациентов с ревматоидным артритом, болезнью Стилла у взрослых, а также при лечении некоторых онкологических заболеваний [26–28].

#### Нежелательные реакции

В целом переносимость кларитромицина хорошая. По сводным данным, частота побочных реакций составляла 21,2 % среди взрослых больных и 29,0 % среди детей (табл. 5). Наиболее часто отмечались расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота (3,8 %), диарея (3 %), абдоминалгии (1,9 %), диспепсия (1,6 %). У детей несколько чаще наблюдалась рвота (6,3 %), кожные высыпания (2,8 %), лихорадка (2,0 %) и ринит (2,1 %). В подавляющем большинстве случаев нежелательные реакции были слабо или умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения. Серьезные побочные эффекты, повлекшие за собой отмену препарата, отмечены в 3 % случаев среди взрослого контингента пациентов и в 1,7 % среди детей.

По данным, полученным в ходе сравнительных исследований, общая частота побочных эффектов при применении кларитромицина была достоверно меньшей, чем при лечении другими макролидами (19,7 и 27,1 % соответственно,  $p < 0,001$ ). Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта также отмечались достоверно реже при лечении кларитромицином, по сравнению с эритромицином (12,6 и 22,9 % соответственно,  $p < 0,001$ ) и джозамицином (5,0 и 7,2 %, соответственно,  $p = 0,3$ ). Частота побочных реакций при применении кларитромицина, пенициллинов (феноксиметилпенициллин, ампициллин, амоксициллин) и цефадроксилы значимо не различалась [29, 30].

#### Лекарственные взаимодействия

Абсолютное большинство лекарственных взаимодействий кларитромицина обусловлено его мощным ингибирующим влиянием на окислительную ферментную систему печени путем образования неактивных комплексов с цитохромом Р 450. Таким образом, нарушается печеночная биотрансформация других

препаратов, что ведет к повышению их концентрации в крови и, как следствие, нарастанию риска токсических эффектов. Данное фармакокинетическое взаимодействие наиболее отчетливо проявляется при одновременном назначении кларитромицина с карбамазепином, тиазоламом, мидазоламом, флюоксетином, фенитоином, теофиллином, варфарином (равно и другими непрямыми антикоагулянтами), эрготамином, циклоспорином. В подобных ситуациях требуется тщательное наблюдение за больными и нередко коррекция режима дозирования указанных препаратов.

Необходимо избегать одновременного назначения кларитромицина с антигистаминными препаратами терфенадином и астемизолом, а также прокинетиком цизапридом по причине высокого риска развития угрожающих жизни нарушений сердечного ритма. Кларитромицин может повышать биодоступность дигоксина и, как следствие, усиливать его действие при приеме внутрь. Предполагаемый механизм этого взаимодействия — ингибирование микрофлоры толстой кишки, которая инактивирует дигоксин. Сочетанное применение кларитромицина и рифабутина может привести к повышению сывороточной концентрации последнего и развитию токсических реакций (увеит, нейтропения) [31, 32].

Таблица 5  
Частота побочных эффектов при лечении  
Кларитромицином [29, 30]

| Побочные реакции                       | Частота, %                |                       |
|----------------------------------------|---------------------------|-----------------------|
|                                        | Взрослые ( $n = 3\ 768$ ) | Дети ( $n = 1\ 676$ ) |
| Общие жалобы                           | 4,4                       | 8,6                   |
| Сердечно-сосудистые нарушения          | 0,8                       | 0,1                   |
| Желудочно-кишечные расстройства        | 11,7                      | 15,5                  |
| Гематологические отклонения            | 0,9                       | 0,7                   |
| Нарушения метаболизма                  | 1,6                       | 1,1                   |
| Костно-мышечные расстройства           | 0,4                       | 0,1                   |
| Неврологические симптомы               | 2,1                       | 1,1                   |
| Дыхательные расстройства               | 1,2                       | 5,0                   |
| Кожные реакции                         | 1,6                       | 3,6                   |
| Расстройства со стороны органов чувств | 2,3                       | 2,1                   |
| Урогенитальные нарушения               | 1,2                       | 0,4                   |
| Всего                                  | 21,2                      | 29,0                  |



## Заключение

Кларитромицин наряду с широким спектром антимикробной активности обладает улучшенными, по сравнению с Эритромицином, фармакокинетическими характеристиками, в т. ч. устойчивостью в кислой среде, стабильной биодоступностью, более длительным периодом полувыведения и лучшим проникновением в ткани. Мировой опыт клинического применения кларитромицина дает возможность назначать его в качестве препарата 1-го ряда или альтернативного средства при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, а также инфекциях другой локализации (кожа и мягкие ткани, урогенитальный тракт, геликобактериоз, микобактериоз у больных иммунодефицитом). В будущем применение кларитромицина, несомненно, будет расширяться, в т. ч. в соответствии с новыми показаниями, не связанными с его антибактериальным действием.

В России одним из препаратов данной группы антибиотиков является препарат Клеримед (таб. 250 и 500 мг № 14) фармацевтической компании "Медокеми" (Кипр, Греция), прошедший клинические испытания и разрешенный для широкого применения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kees F., Wellembofer M., Grobecker H. Serum and cellular pharmacokinetics of clarithromycin 500 mg o.i.d. and 250 mg b.i.d. in volunteers. *Infection* 1995; 23: 168–172.
2. Каманин Е.И., Егорова О.А. Острый средний отит у детей: клиническое значение и антибактериальная терапия. *Клин. антимикроб. химиотер.* 2000; 2 (2): 57–62.
3. Choi Y.S., Choo M.J. Evaluation of the efficacy and safety of clarithromycin in the treatment of outpatients with acute maxillary sinusitis. In: The 3rd International conference on the macrolides, azalides and streptogramins. Lisbon; 1996. abstr.13.05.
4. Holm S.E. Reasons for failures in penicillin treatment of streptococcal tonsillitis and possible alternatives. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994; 13 (suppl. 1): 66–70.
5. Brook I., Gober A.E. Role of bacterial interference and  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in the failure of penicillin to eradicate Group A streptococcal pharyngotonsillitis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1995; 121 (12): 1405–1409.
6. Kaplan E.L., Gooch W.M., Notario G.F. et al. Macrolide therapy of group A streptococcal pharyngitis: 10 days of macrolide therapy (clarithromycin) is more effective in streptococcal eradication than 5 days (azithromycin). *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32: 1798–1802.
7. Peters D.H., Clissold S.P. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1993; 44 (1): 117–164.
8. Rico Mendez F.G., Sanchez J., Abate E. et al. Efficacy and safety of clarithromycin in the treatment of ambulatory patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. In: 3rd International conference macrolides azalides streptogramins. Lisbon; 1996. abstr.11.07.
9. Adam D. Clarithromycin 250 mg b.i.d. for 5 of 10 days in the treatment of adult patients with purulent bronchitis. *Infection* 1993; 21 (4): 265–271.
10. Notario G., Reitmeier R., Hom R. Clarithromycin 250 mg BID in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis with COPD. In: 3rd International conference macrolides, azalides streptogramins. Lisbon; 1996. abstr.11.06.
11. Spiritus E. Clarithromycin in the treatment of bacterial exacerbations of chronic bronchitis in smokers. *Curr. Ther. Res.* 1995; 56: 16–23.
12. Ziering W., McElvaine P. Randomized comparison of once-daily cefbuten and twice-daily clarithromycin in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Infection* 1998; 26 (1): 68–75.
13. Leophonte P., Chauvin J.P. Safety and efficacy of clarithromycin compared with cefpodoxim proxetil in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: 3rd International conference macrolides azalides streptogramins. Lisbon; 1996. abstr. 11.05.
14. Anzueto A., Niederman M.S., Tillotson G.S. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting ciprofloxacin 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. Bronchitis study Group. *Clin. Ther.* 1998; 20 (5): 885–900.
15. Lipsky B.A., Unowsky J., Zhang H. et al. Treating acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis in patients unresponsive to previous therapy: sparifloxacin versus clarithromycin. *Clin. Ther.* 1999; 21 (6): 954–965.
16. Wilson R., Kubin R., Ballin J. et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44 (4): 501–513.
17. Hoffken G., Meyer H.P., Winter J. et al. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir. Med.* 2001; 95: 553–564.
18. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. (Пособие для врачей). *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2003; 5 (3): 198–224.
19. Labro M.T. Antiinflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? *J. Antimicrob. Chemother.* 1998; 41 (suppl. B): 37–46.
20. Labro M.T. Macrolide antibiotics: current and future uses. *Expert Opin Pharmacother.* 2004; 5 (3): 541–550.
21. Basyigit I., Yildiz F., Ozkara S.K. et al. The effect of clarithromycin on inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease: preliminary data. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38 (9): 1400–1405.
22. Tagaya E., Tamaoki J., Kondo M. et al. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion. *Chest* 2002; 122 (1): 213–218.
23. Garey K.W., Rubinstein I., Gotfried M.H. et al. Long-term clarithromycin decreases prednisone requirements in elderly patients with prednisone-dependent asthma. *Chest* 2000; 118 (6): 1826–1827.
24. Kostadima E., Tsioudras S., Alexopoulos E.I. et al. Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (5): 714–717.
25. Hatipoglu U., Rubinstein I. Low-dose, long-term macrolide therapy in asthma: An overview. *Clin. Mol. Allergy* 2004; 2 (1): 2–4.
26. Saviola G., Abdi Ali L., Rossini P. et al. Clarithromycin in rheumatoid arthritis patients not responsive to disease-modifying antirheumatic drugs: an open, uncontrolled pilot study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20 (3): 373–378.
27. Saviola G., Abdi Ali L., Shams Eddin S. et al. Clarithromycin in adult-onset Still's disease. Case report with a 1-year follow-up. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004; 22 (3): 379–379.
28. Сазыкин Ю.О., Крестьянова И.Н., Иванов В.П. Кларитромицин и химиотерапия опухолей Антибиотики и химиотер. 2000; 45 (11): 3–5.
29. Guay D.R.P., Patterson D.R., Seipman N. et al. Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical trials. *Drug Safety* 1993; 8 (5): 350–364.
30. Craft J.C., Siepman N. Overview of the safety profile of clarithromycin suspension in pediatric patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (suppl.): 142–147.
31. Bensoa C.A., Williams P.L., Cohn D.L. et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of



- Mycobacterium avium complex disease in patients with AIDS: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J. Infect. Dis.* 2000; 181: 1289–1297.
32. *Pai M.P., Graci D.M., Amsden G.W.* Macrolide drug interactions: an update. *Ann. Pharmacother.* 2000; 34: 495–513.
  33. *Яковлев В.П.* Новый макролидный антибиотик кларитромицин. *Клин. антимикроб. химиотер.* 1999; 2: 56–61.
  34. *Zhanet G.G., Dueck M., Hoban D.J. et al.* Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections. *Drugs* 2001; 61 (4): 443–498.
  35. *Yang H.S., Kim Y.J., Kim C.G.* Clinical efficacy of clarithromycin in the treatment of acute maxillary sinusitis. In: The 3rd International conference on the macrolides, azalides and streptogramins. Lisbon; 1996. abstr.13.06.
  36. *Marchi E.* Comparative efficacy and tolerability of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of outpatient with acute maxillary sinusitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 1990; 12: 19–24.
  37. *Karma P., Pukander J., Penttila M. et al.* The comparative efficacy and safety of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of outpatients with acute maxillary sinusitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 27 (suppl. A): 83–90.
  38. *Calhoun K.H., Hokanson J.A.* Multicenter comparison of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Arch. Fam. Med.* 1993; 2 (8): 837–840.
  39. *Dubois J., Saint-Pierre C., Tremblay C.* Efficacy of clarithromycin vs. amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Ear Nose Throat J.* 1993; 72 (12): 804–810.
  40. *Gehanno P., Barry B., Chauvin J.P. et al.* [Clarithromycin versus amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of acute maxillary sinusitis in adults]. *Pathol.Biol. (Paris)* 1996; 44 (4): 293–297.
  41. *Lasko B., Lau C.Y., Saint-Pierre C. et al.* Efficacy and safety of oral levofloxacin compared with clarithromycin in the treatment of acute sinusitis in adults: a multicenter, double-blind, randomized study. The Canadian Sinusitis Study Group. *J. Intern. Med.* Res. 1998; 26 (6): 281–291.
  42. *Stefansson P., Jacovides A., Jablonicky P. et al.* Cefuroxime axetil versus clarithromycin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Rhinology* 1998; 36 (4): 173–178.
  43. *Clifford K., Huck W., Shan M. et al.* Double blind comparative trial of ciprofloxacin versus clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. Sinusitis infection study group. *Ann.Otol. Rhinol. Laryngol.* 1999; 108 (4): 360–377.
  44. *Henry D.C., Moller D.J.Jr., Adelglass J. et al.* Comparison of sparflaxacin and clarithromycin in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. Sparflaxacin Multicenter AMS Study Group. *Clin. Ther.* 1999; 21 (2): 340–352.
  45. *Levenstein J.H.* Clarithromycin versus penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 27 (suppl. A): 67–74.
  46. *Bachand R.T.Jr.* Comparative study of clarithromycin and ampicillin in the treatment of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 27 (suppl. A): 91–100.
  47. *Stein G.E., Christensen S., Mummaw N.* Comparative study of clarithromycin and penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1991; 10 (11): 949–953.
  48. *Still J.G., Hubbard W.C., Poole J.M. et al.* Comparison of clarithromycin and penicillin VK suspensions in the treatment of children with streptococcal pharyngitis and review of currently available alternative antibiotic therapies. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (suppl. 3): 134–141.
  49. *Padilla N., Figueroa R., Munos M.* Analysis of clarithromycin and propicillin in the management of streptococcal pharyngotonsillitis in children. *Clin. Drug Invest.* 1999; 18 (3): 183–188.
  50. *Kearsley N.L., Campbell A., Sanderson A.A. et al.* Comparison of clarithromycin suspension and amoxicillin syrup for the treatment of children with pharyngitis and/or tonsillitis. *Br. J. Gen. Pract.* 1977; 51 (3): 133–137.
  51. *Scaglione F.* Comparison of the clinical and bacteriological efficacy of clarithromycin and erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 1990; 12: 25–33.
  52. *Padilla N., Diaz R., Munos M. et al.* Streptococcal pharyngotonsillitis in children: management with clarithromycin, azithromycin and propicillin. In: 5th International conference macrolides azalides streptogramins. Seville; 2000. abstr. 6.15.
  53. *Padilla N., Figueroa R., Del Rosario M. et al.* Management of pediatric streptococcal pharyngotonsillitis: a comparative analysis of clarithromycin. In: 2nd European congress chemotherapy 7th Biennale conference antimicrobial agents chemotherapy. Hamburg; 1998. abstr. M.201.
  54. *Craft J.C., Aynilian G., Cox S.* Clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia due to *M. pneumoniae* in adult and pediatric patients. In: 3rd International conference macrolides azalides streptogramins. Lisbon; 1996. abstr.2.15.
  55. *Hatipoglu O.N., Tasan Y.* A comparative efficacy and safety study of clarithromycin, roxithromycin and erythromycin stearate in mild pneumonia. *Yonsei Med. J.* 2000; 41 (3): 340–344.
  56. *Straneo G., Scarpazza G.* Efficacy and safety of clarithromycin versus josamycin in the treatment of hospitalized patients with bacterial pneumonia. *J. Intern. Med. Res.* 1990; 18 (2): 164–170.
  57. *Genne D., Siegrist H.H., Humair L. et al.* A comparative analysis of clarithromycin iv and amoxicillin-clavulanic acid iv in the treatment of community-acquired pneumonia. In: 4th International conference macrolides azalides streptogramins ketolides. Barcelona; 1998. abstr.10.16.
  58. *Fogarty C., Grossman C., Williams J.W. et al.* Efficacy and safety of moxifloxacin vs clarithromycin for community-acquired pneumonia. *Infect. Med.* 1999; 16 (1): 748–753.
  59. *Ramirez J., Unowsky J., Talbot G. et al.* Sparflaxacin versus clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther.* 1999; 21 (1): 103–117.
  60. *Mathers Dunbar L., Hassman J., Tellier G.* Efficacy and tolerability of once-daily oral telithromycin compared with clarithromycin for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Ther.* 2004; 26 (1): 48–62.

Поступила 23.11.04



### К 75-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА РАМН, ПРОФЕССОРА Е.И.СОКОЛОВА



21 ноября 2004 года исполнилось 75 лет со дня рождения академика РАМН, профессора Евгения Ивановича Соколова — заведующего кафедрой факультетской терапии и профболезней, научного руководителя Лаборатории пульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета.

Е.И.Соколов — выпускник 2-го Московского медицинского института им. Н.И.Пирогова. В 1956 году Евгений Иванович окончил аспирантуру на кафедре внутренних болезней II ММИ и под руководством профессора А.А.Шелагурова защитил кандидатскую диссертацию. Продолжая свою научную и педагогическую деятельность на кафедре госпитальной терапии, в 1971 году он успешно защитил докторскую диссертацию "Электролиты в миокарде при сердечной недостаточности".

С 1968 по 1971 год Евгений Иванович — старший научный сотрудник Института медико-биологических проблем МЗ СССР, где его работа была связана с предполетной подготовкой советских космонавтов, изучением компенсаторно-приспособительных механизмов кардиореспираторной системы к пребыванию в космосе.

В 1971 году Евгений Иванович возглавил кафедру факультетской терапии и профболезней ММСИ и стал одним из научных руководителей Проблемной научно-исследовательской лаборатории пульмонологии.

С 1982 по 2002 год в течение 20 лет Е.И.Соколов являлся ректором Московского медицинского стоматологического института, который в 2000 был преобразован в Московский государственный медико-стоматологический университет. Благодаря блестящим организаторским способностям Евгения Ивановича, МГМСУ стал одним из головных вузов в России. В Университете созданы новые научно-практические центры, решаются

задачи, направленные на совершенствование научно-педагогического и лечебного процессов. Прогрессивные взгляды Е.И.Соколова предопределили внедрение новых перспективных технологий в медицину.

Наряду с фундаментальными исследованиями в области кардиологии, Евгений Иванович уделяет большое внимание проблемам диагностики и лечения хронических неспецифических заболеваний легких. Под его руководством разрабатываются вопросы иммунологических и морфофункциональных аспектов пульмонологической патологии, ведутся исследования в области изыскания новых методов иммунотропной терапии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы, методов ингаляционной терапии, вспомогательной искусственной вентиляции легких, применения низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении больных хроническим бронхитом и пневмонией. Е.И.Соколов является одним из авторов изобретения нового метода лечения бронхиальной астмы ингаляциями ультранизких доз алкилирующих препаратов.

По инициативе Евгения Ивановича в Университете создана кафедра клинической иммунологии. Научные работы, проводимые под руководством Е.И.Соколова, послужили основой для создания монографии "Клиническая иммунология" (1998).

Академик Е.И.Соколов воспитал блестящую плеяду молодых ученых. Под его руководством защищено 12 докторских и более 40 кандидатских диссертаций. Он является бесспорным авторитетом в области кардиологии, космической медицины, пульмонологии, автором более 250 научных статей, изобретений и 8 монографий, которые неоднократно издавались в США, Франции, Испании, Нидерландах, Индии, Китае и т. д.

Евгений Иванович Соколов относится к той редкой категории людей, которые успешно сочетают научно-педагогическую и лечебную работу с огромной организационной деятельностью.

Е.И.Соколов является лауреатом премии имени Г.Ф.Ланга. Вклад Евгения Ивановича Соколова в отечественную науку и здравоохранение высоко оценен и отмечен правительственными наградами, в том числе — орденом "За заслуги перед Отечеством" III степени и орденом Дружбы Народов.

Ученики и коллеги искренне желают Евгению Ивановичу Соколову крепкого здоровья, большого счастья и новых творческих успехов на благо отечественной медицины, образования и науки. Редакционная коллегия журнала "Пульмонология" присоединяется к поздравлениям юбиляру.





С 17 по 21 сентября 2005 г. в одном из красивейших городов Европы — Копенгагене состоится юбилейный 15-й конгресс Европейского респираторного общества (ERS), который соберет ведущих специалистов в области респираторной медицины со всех уголков мира. В рамках этого научного форума будут рассмотрены важнейшие вопросы пульмонологии, касающиеся как клинических аспектов (бронхиальная астма, рак легкого, интерстициальные заболевания легких, ХОБЛ, заболевания плевры, редкие диффузные заболевания легких, стратегия респираторной поддержки, сердечная недостаточность и апноэ сна, ТЭЛА), так и фундаментальных исследований (роль вирусов в обострении астмы и ХОБЛ, эпителиальные дисфункции при легочной патологии, фармакоэпидемиология при обструктивных легочных заболеваниях, перестройка дыхательных путей при патологии). Планируется проведение 50 симпозиумов, 80 устных и 35 постерных сессий, а также 22 курсов последипломного образования.



тер, физиотерапевтов, студентов, работников фарминдустрии.

Регистрация участников конгресса осуществляется до 12 августа 2005 г. При регистрации после 12 июня 2005 г. сумма взноса увеличивается на 30–50 %. Посещение последипломных курсов и круглых столов оплачивается отдельно — 70 € (для членов ERS — 55 €).

## Правила оформления тезисов

Тезисы докладов на предстоящий 15-й конгресс ERS принимаются до 24 февраля 2004 г. только в электронной форме на официальном сайте ERS, по адресу [www.ersnet.org](http://www.ersnet.org), где в разделе *Abstract Submission* функционирует специальная система для подачи тезисов в режиме *on-line*. Для корректной подачи необходимо внимательно следовать рекомендациям и пояснениям, выдаваемым системой в процессе работы.

Автору предлагается заполнить ряд полей, которые будут включены в окончательный вариант тезиса: данные об авторах, институт, а также отдел или лаборатория, где они работают, название работы и текст тезиса. Следует обратить внимание на то, что существует определенный лимит по количеству печатных знаков. После ввода текста система отображает его объем в процентном отношении к предельному значению. Если этот показатель превышает 100 %, тезис не будет принят к рассмотрению. Его необходимо сократить. Автор может вернуться к редактированию текста в любое время, даже через несколько дней.

Тезис будет принят только после подтверждения окончания работы нажатием кнопки *Submit abstract*. После этого программа сформирует итоговый текст, который следует распечатать, подписать и отправить по факсу на номер, указанный в этом документе. Подпись должен поставить только первый из указанных авторов. Предполагается, что именно он будет присутствовать на конгрессе и представит доклад по работе. Факсимильное подтверждение необходимо отправить до 24 февраля 2005 г. — крайнего срока подачи тезисов.

После завершения сбора и рассмотрения тезисов научной комиссией ERS в мае 2005 г. авторам будут высланы уведомления о приеме работ. В июне 2005 г. авторы будут проинформированы о времени выступления и о том, предлагается ли им сделать устный доклад или подготовить постер.

При подготовке тезисов материалы исследований необходимо представлять по возможности кратко и в соответствии с общепринятой структурой, включающей следующие разделы: актуальность проблемы (*background*), материалы и методы (*materials and methods*), дизайн исследования (*study design*), результаты исследования (*results*), заключение (*conclusion*). Правильное оформление тезиса существенно повышает вероятность приема работы на конгресс ERS.

Материал подготовил кандидат медицинских наук Я.В.Марченков

## Место проведения

Традиция ежегодно проводить конгрессы ERS в одном из городов Европы позволяет участникам не только оценить последние достижения пульмонологии, но и познакомиться с культурой и достопримечательностями города, принимающего конгресс.

Копенгаген — столица Датского Королевства, расположенного в северной части Европы, между Северным и Балтийским морями, имеет тысячелетнюю историю, которая нашла отражение в многочисленных архитектурных памятниках. Среди них — великолепный Королевский дворец, здания Биржи и Парламента, Ньюхавн, церковь Христа Спасителя, замок Амалиенбург — резиденция датского королевского семейства, а также знаменитая Русалочка — символ Копенгагена. В 2005 г. Копенгаген отпразднует 200-летний юбилей знаменитого датского сказочника Ганса Христиана Андерсена, что придает особый интерес посещению этого города.

## Регистрация

Первичная регистрация участников конгресса будет проводиться начиная с апреля 2005 г. на сайте ERS, по адресу [www.ersnet.org](http://www.ersnet.org). Размер регистрационного взноса для разных категорий участников не одинаков.

**Полный регистрационный взнос** — 485 € (для членов ERS — 330 €) — предусматривает возможность посещения выставки, церемонии открытия, научных симпозиумов, получение портфеля участника конгресса с финальной программой и сборником тезисов, а также единой транспортной карты для пользования всеми видами городского транспорта во время проведения конгресса.

**"Молодежный" регистрационный взнос** — 265 € (для членов ERS — 190 €) — предназначен для лиц, родившихся после 1 января 1970 г.

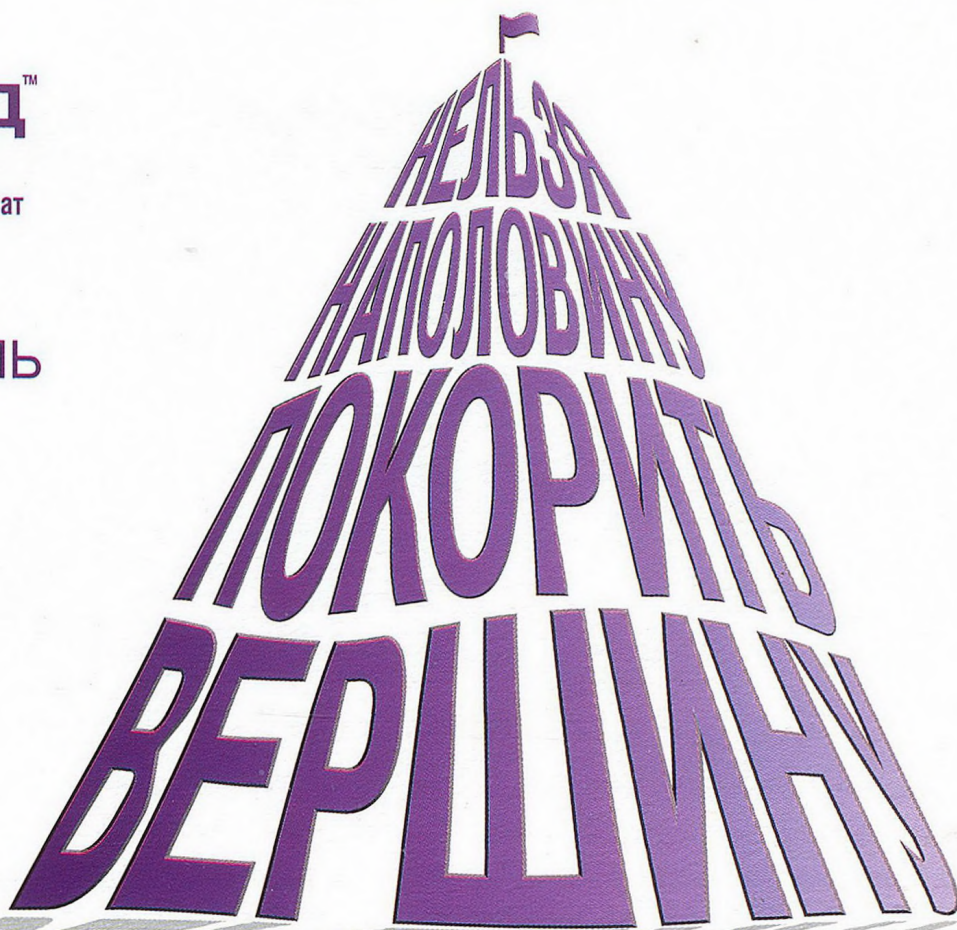
**Регистрационный взнос для "участников-не врачей"** — 190 € (для членов ERS — 120 €) — предусмотрен для медицинских сес-







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 ксинафоат, 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 Серетида следует титровать до самой низкой дозы, обеспечивающей эффективный контроль симптомов. Если контроль симптомов обеспечивает двукратный прием Серетида в сутки, минимальная эффективная доза может составлять однократный прием в сутки. Конкретному пациенту следует назначать такой ингалятор Серетида, 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 Серетида Мультидиска у детей младше 4-х лет нет. Особые группы пациентов:** нет необходимости снижать дозу Серетида 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.<sup>1</sup>
- ▲ Значительное улучшение функции легких.<sup>2-4</sup>
- ▲ Значительное снижение частоты обострений и улучшение качества жизни больных ХОБЛ.<sup>2,3</sup>
- ▲ Хорошая переносимость и высокая безопасность.<sup>1-3</sup>

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 М<sub>3</sub>-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 №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 Интернэшнл 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