

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

## 5'2003



2

1753780

5'2003

Новый мир возможностей лечения хронической обструктивной болезни легких

# Открой дыхание!



## 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.<sup>2-4</sup>
- ▲ Хорошая переносимость.<sup>2-4</sup>

ЛИТЕРАТУРА: 1. Data on file. Ingelheim, Germany; Boehringer Ingelheim, 2001. 2. Eur Respir J. 2002 Feb; 19(2): 217-24. 3. Vincken W, van Noord JA, Gieddels JF, et al. 2002. 4. Donohue JF, van Noord JA, Batenan ED et al. A 6-month, placebo-controlled study.

Спи  
про  
в с  
Хан

Спи  
осу  
в п

P

109004 Москва, Таганская ул., 21  
Телефон (095) 258-5535

ий блокатор М<sub>3</sub>-рецепторов)  
помощью 1 ингаляции (18 мкг)  
зным карманным ингалятором  
002

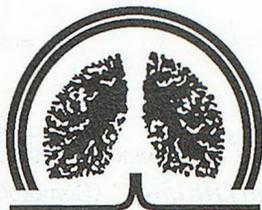
эстное продвижение Спиривы®  
цией о препарате обращайтесь

сковское представительство  
ингер Ингельхайм Фарма ГмбХ  
3049 Москва, Донская ул., 29/9, стр.1  
Телефон (095) 788-6140

Одна ингаляция в день  
**SPIRIVA**®  
(tiotropium)  
ОТКРОЙ ДЫХАНИЕ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



**5'2003**

Научно-практический журнал

Выходит 6 раз в год

Основан в 1990 году

## ***Бронхиальная астма***

### **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,

**Л.М.Клячкин**, 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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

---

АБРОСИМОВ В.Н. (Рязань), КИРИЛЛОВ М.М. (Саратов), ЛУЦЕНКО М.Т. (Благовещенск),  
МАВРАЕВ Д.Э. (Махачкала), МАРACHEВ А.Г. (Москва), 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), ШУЛУТКО М.Л. (Ека-  
теринбург), ЯННУС Л.Э. (Таллин), VOISIN С. (Франция), DIECKERSMAN R. (Германия)

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

“GLAXOSMITHKLINE” (Великобритания)

“BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH” (Австрия)

“AVENTIS PHARMA” (Франция, Германия, США)

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61  
НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала "Пульмонология"  
телефон/факс 465-48-77  
E-mail: [pulmo@dol.ru](mailto:pulmo@dol.ru)  
<http://www.pulmonology.ru>

Журнал "Пульмонология" включен в каталог  
"Ulrich's International Periodicals Directory"

Зав. редакцией *Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ*

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Редактор *С.Н.Авдеев*  
Корректор *Т.Д.Мальшева*  
Перевод *С.Ю.Чикина*

Компьютерная верстка *В.И.Рохлин*  
Художественный редактор *П.П.Ефремов*

---

Подписано в печать 20.10.2003. Формат 84x108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.  
Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1 — 1100). Заказ 382.

---

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

ГОУ ВПО ММА им. И.М.СЕЧЕНОВА  
Центральная научная  
медицинская библиотека

1753780

© Пульмонология, 2003

## СОДЕРЖАНИЕ

### Редакционная колонка

#### Передовая статья

Чучалин А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром . . . . . 7

#### Оригинальные исследования

- Ярцев С.С. Индексная оценка диагностической эффективности показателей вентиляции у больных бронхиальной астмой . . . . . 16
- Юлдашев И.Р., Ахмедова М.М., Наврузова Ш.И., Юсупова О.И., Мухамеджанов У.Х., Хакбердыев М.М. Региональные особенности клиники и этиологии бронхиальной астмы, сочетанной с аллергическими риносинуситами у детей . . . . . 21
- Куделя Л.М., Сидорова Л.Д., Сенников С.В., Козлов В.А. Состояние системного и местного иммунитета у больных с поздней астмой . . . . . 24
- Огородова Л.М., Пузырев В.П., Кобякова О.С., Петровская Ю.А., Дубаков А.В., Петровский Ф.И., Фрейдин М.Б., Кулманакова И.М., Камалтынова Е.М., Салюкова О.А. Полиморфизм C-703T-гена интерлейкина-5 и маркеры эозинофильного воспаления у больных бронхиальной астмой и их родственников . . . . . 31
- Гервазиева В.Б., Петрова Т.И., Кожевникова С.Л., Желтикова Т.М., Жирова С.Н. Роль клещей *Chortoglyphus Arcuatus* (сем. Glucyphagidae) в формировании бронхиальной астмы . . . . . 35
- Бойчук С.В., Мустафин И.Г., Фассахов Р.С., Мбаинаджи Л.А. Апоптоз лимфоцитов при atopической бронхиальной астме . . . . . 38
- Пискунов Г.З., Ширшова А.А. Хирургическое лечение полипозного полисинусита у больных бронхиальной астмой и аспириновой триадой . . . . . 44
- Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шмидт А.Р. Мониторинг течения аллергического воспаления у больных atopической бронхиальной астмой . . . . . 47
- Рывкин А.И., Андрианова Е.Н., Побединская Н.С., Кузнецова О.В., Решетова Т.Г., Святова Н.Д. Изменения гемодинамических и респираторных функций при бронхиальной астме у детей . . . . . 53
- Колодкина О.Ф., Шульгина Л.С., Аристова Т.В., Носова Т.Н. Опыт работы сестринских астма-школ в Архангельской области . . . . . 58
- Кароли Н.А., Ребров А.П., Чушинский С.А. Терапия больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы . . . . . 63
- Казаква Г.А., Васильева О.С., Дмитрова Т.П., Чучалин А.Г. Респираторный синдром при латексной аллергии . . . . . 71
- Авдеев С.Н., Суточникова О.А., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Применение небулизированного будесонида при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких. Рандомизированное контролируемое исследование . . . . . 81
- Чучалин А.Г., Белевский А.С., Смоленов И.В., Смирнов Н.А., Алексеева Я.Г. Качество жизни больных бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования . . . . . 88
- Соколов А.С., Гаркавая Т.Н. Биастен — комбинированный отечественный препарат для базисной терапии бронхиальной астмы . . . . . 97
- Латышева Т.В., Романова О.В. Ингаляционные глюкокортикостероиды. Беклоджет — препарат с новой системой доставки действующего вещества . . . . . 100

#### Обзоры

- Айсанов З.Р. Эффективность тиотропиума бромида по влиянию на параметры функции внешнего дыхания: данные клинических исследований . . . . . 105
- Лопатин А.С. Современные теории патогенеза полипозного риносинусита . . . . . 110

## CONTENTS

### Editorial column

#### Editorial

Chuchalin A.G. Severe acute respiratory syndrome . . . . . 7

#### Original studies

- Yartsev S.S. Indexing assessment of diagnostic value of ventilation parameters in bronchial asthma patients . . . . . 16
- Yuldashev I.R., Akhmedova M.M., Navruzova Sh.I., Yusupova O.I., Mukhamedzhanov U.Kh., Khakberdyev M.M. Regional features of clinical signs and etiology of bronchial asthma combined with allergic rhinosinusitis in children . . . . . 21
- Kudelya L.M., Sidorova L.D., Sennikov S.V., Kozlov V.A. Systemic and local immunity in patients with late asthma . . . . . 24
- Ogorodova L.M., Puzyrev V.P., Kobyakova O.S., Petrovskaya Yu.A., Dubakov A.V., Petrovsky F.I., Freidin M.B., Kulmanakova I.M., Kamaltynova E.M., Salyukova O.A. Polymorphism of C-703T interleukin-5 gene and eosinophilic inflammation markers in bronchial asthma patients and their relatives . . . . . 31
- Gervazieva V.B., Petrova T.I., Kozhevnikova S.L., Zheltikova T.M., Zhirova S.N. A role of *Chortoglyphus Arcuatus* mite for development of bronchial asthma . . . . . 35
- Boichuk S.V., Mustafin I.G., Fassakhov R.S., Mbainaji L. Apoptosis in blood lymphocytes in atopical bronchial asthma . . . . . 38
- Piskunov G.Z., Shirshova A.A. Surgical treatment of polypous poly sinusitis in bronchial asthma patients . . . . . 44
- Kurtasova L.M., Savchenko A.A., Shmidt A.R. Monitoring of allergic inflammation course in atopical bronchial asthma patients . . . . . 47
- Ryvkin A.I., Andrianova E.N., Pobedinskaya N.S., Kuznetsova O.V., Reshetova T.G., Soyatova N.D. Changes in the blood circulation and respiratory function in children with bronchial asthma . . . . . 53
- Kolodkina O.F., Shulgina L.S., Aristova T.V., Nosova T.N. Experience of nurse-guided asthma-schools at the Arkhangelsk region . . . . . 58
- Karoli N.A., Rebrov A.P., Chushinsky S.A. Therapy of patients with severe asthma exacerbation . . . . . 63
- Kazakova G.A., Vasilieva O.S., Dmitrova T.P., Chuchalin A.G. Respiratory syndrome in latex allergy . . . . . 71
- Avdeev S.N., Sutochnikova O.A., Belevsky A.S., Chuchalin A.G. Nebulized budesonide suspension in acute severe exacerbation of COPD. Randomized controlled trial . . . . . 81
- Chuchalin A.G., Belevsky A.S., Smolenov I.V., Smirnov N.A., Alexeeva Ya.G. Quality of life of asthma patients in Russia: results of multi-center population study . . . . . 88
- Sokolov A.S., Garkavaya T.N. Biasten as a combined Russian drug for basic therapy of bronchial asthma . . . . . 97
- Latysheva T.V., Romanova O.V. Inhaled corticosteroids. Beclojet as a drug with a new delivery system . . . . . 100

#### Reviews

- Aisanov Z.R. A Influence of Spiriva on lung function parameters: clinical research data . . . . . 105
- Lopatin A.S. Modern theories of polypous rhinosinusitis pathogenesis . . . . . 110

<i>Калманова Е.Н., Айсанов З.Р.</i> Форадил в терапии ХОБЛ: результаты клинических исследований . . . . .	115
<i>Соколов А.С.</i> Эреспал (фенспирид) в лечении заболеваний бронхолегочной системы и ЛОР-органов . . . . .	122

<i>Kalmanova E.N., Aisanov Z.R.</i> Foradil in therapy of COPD: results of clinical trials	
<i>Sokolov A.S.</i> Erespal (fenspirid) in therapy of respiratory diseases	

Новости ERS

ERS news

## НА ОБЛОЖКЕ

### ИВЕРСКАЯ ИКОНА ПРЕСВЯТОЙ БОГОРОДИЦЫ

В IX веке, во времена гонения на святые иконы, в Никеи один из воинов ударил копьем в лик Богородицы, и тотчас из иконы потекла кровь. Пораженный увиденным воин в раскаянии пал перед иконой. Желая спасти от поругания святыню, одна благочестивая вдова после усердной молитвы опустила икону в море. Икона, стоя прямо, двинулась по морю.

Однажды монахи Иверского монастыря святой Горы Афон увидели на море огненный столп, который шел от иконы, стоящей на воде. Явление продолжалось несколько дней и ночей. При приближении иноков икона удалялась от них. Пресвятая Богородица явилась во сне преподобному старцу Гавриилу и сказала, чтобы он с верою пошел по воде и взял икону. Иноки построили надвратную церковь в честь Богородицы, в которой икона находится и в настоящее время. Промыслом Божиим сын никейской вдовы принял монашество в Афонском монастыре, и от него иноки узнали предисторию иконы.

О чудотворной Иверской иконе Пресвятой Богородицы узнали в России. Был заказан список. 13 октября 1648 г. икона была привезена с Афонского Иверского монастыря в Москву. У Воскресенских ворот, где ее торжественно встречали, была построена часовня, Иверская. Для нее был написан другой список, получивший наименование московского. Господь прославил Иверскую икону Божией Матери многими чудесами и знаменами. Ныне эта икона находится в Храме Воскресения Христова в Сокольниках. Иверская часовня, разрушенная в годы гонений на Церковь в 1929 г., восстановлена в октябре 1995 г. Ко дню ее открытия в Москву со святой Горы Афон прибыл новый список с чудотворной Иверской иконы.

Почитание Иверской иконы распространилось по всей русской земле. Она считается покровительницей Москвы. Москвичи по доброй старой традиции приходят в Иверскую часовню, чтобы взять благословение Пресвятой Богородицы на начало добрых дел, перед дорогой, помолиться в разрешении сложных жизненных ситуаций.

*Т.Л.Гончарова*

---

## Редакционная колонка

Уважаемые коллеги!

Астма по-прежнему является областью больших научных интересов и, по всей видимости, новостью номер 1 в текущем году являются генетические исследования бронхиальной астмы. Открыт ген новой локализации, ген, который в аббревиатуре получил название *ADAM33 (A Disintegrin and metalloprotease)*. Он был исследован группой аллергологов из университета города Southampton (Великобритания), возглавляемой известным специалистом в области расшифровки молекулярно-биологических механизмов астмы проф. Стефаном Холгейтом. Совместно с американскими коллегами было проведено исследование на 460 близнецах. Исследование проводилось по программе "Геном человека" в семьях с высоким уровнем заболеваемости бронхиальной астмой. На 20-й хромосоме был выделен ген *ADAM33*, отвечающий за развитие гиперчувствительности дыхательных путей облигатного синдрома бронхиальной астмы. Полученные данные открывают новые перспективы как в ранней диагностике бронхиальной астмы, в частности у новорожденных, так и в оптимизации терапии. Это в первую очередь относится к базисной противовоспалительной терапии. Последующие исследования должны ответить на вопрос о возможности регулировать экспрессию гена, детально изучить интерактивность между генами, ответственными за развитие бронхиальной астмы. Во многих наших центрах на сегодняшний день проведены клинические исследования, выявившие наличие в геноме человека целого ряда участков, ответственных за синтез иммуноглобулина класса E, за активность глюкокортикостероидных рецепторов, однако только сейчас впервые удалось продемонстрировать такую тесную взаимосвязь между геном *ADAM33* и бронхиальной астмой.

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

# Обращение компании "Авентис" к читателям журнала "Пульмонология"

Компания "Авентис" рада приветствовать участников 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания.

Компания "Авентис" — лидер среди западных производителей на фармацевтическом рынке России в медицинском сообществе стала символом объединенной Европы. Это объединение интеллекта, доброй воли и новых возможностей во имя здоровья и жизни человека — ценностей, которые не знают границ.

"Авентис" гордится тем, что компания является генеральным спонсором 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания — одного из главных научных и образовательных событий в жизни медицинского сообщества России.

Девиз компании "Авентис": Наша цель — это жизнь.

## Немного истории

Корпорация "Авентис" образована 15 декабря 1999 г. в результате слияния двух крупных европейских фармацевтических производителей — германского "Хёхст Мэрион Руссель" и французского "Рон-Пуленк Рорер". Это событие стало частью мирового процесса объединения ресурсов и интеграции в области фармацевтического производства, продиктованного необходимостью огромных капиталовложений в разработки новых лекарственных препаратов.

Сфера деятельности корпорации "Авентис" включает разработку, производство и вывод на рынок рецептурных лекарственных препаратов и вакцин.

Компания "Авентис Фарма" занимает порядка 4,5% всего российского фармацевтического рынка. В своем развитии "Авентис" ориентирована на современные технологии и новые методы лечения. Области стратегического интереса компании в плане исследований и инвестиций являются наиболее актуальные направления медицины и фармации: пульмонология, онкология, диабетология, кардиология, неврология; создание новейших антибиотиков, лекарств против астмы, аллергии. "Авентис" строит свой бизнес с учетом социальных черт современного общества: быстрого роста населения, повышения жизненных потребностей и уровня жизни, потребности в постоянном развитии. Интеллектуальный потенциал и финансовые ресурсы позволяют корпорации "Авентис" вести научно-исследовательскую деятельность в кооперации с ведущими академическими центрами мира. Это дает возможность внедрять новейшие технологии в разработку и производство актуальных препаратов, применять революционные новшества в методах исследований. "Авентис" ведет работу в области иммунологии, генной и клеточной терапии с применением последних достижений науки и техники — генной инженерии, биотехнологии, биоинформатики, комбинаторной химии.

## Некоторые важные факты

Ежегодно корпорация "Авентис" инвестирует около 2,3 млрд евро в прикладные научные исследования и разработку новых лекарственных средств.

Сегодня "Авентис Фарма" имеет около 60 перспективных препаратов на стадии регистрации и клинических испытаний. Среди них сердечно-сосудистые, антимикробные, антивиру-

ные препараты, лекарства для лечения астмы, аллергии, диабета, онкологических заболеваний, расстройств центральной нервной системы. В числе особо перспективных препаратов корпорации "Авентис" есть средства для лечения ревматоидного артрита Арава, неседативный антигистаминный препарат "Телфаст", принципиально новый инсулин "Лантус", антибиотик широкого спектра действия "Таваник".

## "Авентис" в России

Лекарственные препараты компании "Авентис" известны в России уже более 25 лет. "Клафоран", "Лазикс", "Трентал", "Эссенциале", "Маалокс", "Фестал" — эти лекарства принесли облегчение сотням тысяч российских пациентов. В последние годы на российском рынке широко представлены самые современные препараты компании "Авентис": онкологические — "Таксотер", "Кампто", "Граноцит"; антибактериальные — "Ровамицин", "Рулид", "Экстенциллин" и новый препарат из группы фторхинолонов "Таваник"; противодиабетические "Амарил", "Инсуманы"; сердечно-сосудистые и антитромботические — "Клексан" и др.

В условиях сложных экономических преобразований в нашей стране особо остро стоят вопросы фармакоэкономики, решению которых компания "Авентис" уделяет серьезное внимание. Так, применение различных, в том числе и дорогостоящих, лекарственных препаратов с учетом фармакоэкономических обоснований позволяет существенно снизить затраты на лечение в целом.

Российское здравоохранение всегда было ориентировано на наиболее современные и высокоэффективные препараты. Сегодня, когда их наличие на рынке приобрело особую актуальность, а Россия стала еще более открыта для сотрудничества с западными партнерами, перспективные разработки компании "Авентис" быстро займут достойное место на российском лекарственном рынке.

Компания "Авентис" будет рада видеть Вас в Санкт-Петербурге на 13-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания. Приглашаем Вас посетить симпозиумы по внебольничной пневмонии и антибактериальной терапии инфекционных заболеваний дыхательной системы. Будем рады встретить Вас на стенде компании "Авентис", где Вы сможете получить научно-практическую литературу.

© ЧУЧАЛИН А.Г., 2003

УДК 616.24-008.6-036.11

А.Г.Чучалин

## ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ<sup>1</sup>

Карло Урбани вошел в состав делегации *Medecins sans Frontieres (Doctors without Borders* — Врачи без границ), которой в Осло (Норвегия) в 1999 г. была вручена Нобелевская премия в номинации "За Мир". Он работал и как ученый вирусолог в проектах по изучению генома вируса СПИД, возбудителей малярии и туберкулеза, и как общественный деятель, возглавляя итальянскую делегацию в Осло.

28 февраля 2003 г. из французского частного госпиталя в Ханое (Вьетнам) пришел запрос в ВОЗ о консультации больного, который переносил необычное гриппоподобное заболевание. Врачи госпиталя предполагали, что больной, поступивший в госпиталь, переносит грипп, классифицированный (предположительно) как птичий (*Avian influenza*). Доктор Карло Урбани, являясь специалистом в области инфекционных заболеваний, отозвался на запрос из Ханоя. Он и еще 5 медицинских работников умерут, исследуя природу таинственного возбудителя заболевания дыхательных путей человека. Доктор К. Урбани очень быстро осознал, что возбудитель инфекционного заболевания дыхательных путей является необычным (атипичным). Он и его коллеги предприняли жесткие карантинные мероприятия, направленные на локализацию инфекционного заболевания. Они смогли убедить правительство Вьетнама в необходимости их внедрения, несмотря на экономические трудности страны. В госпитале была проведена работа с медицинской документацией, произведены многочисленные заборы проб для исследования в микробиологических и вирусологических лабораториях. Эпидемиологическая работа была направлена на поиск возбудителя атипичного инфекционного заболевания. Необходимо подчеркнуть, что многоплановая работа доктора К.Урбани принесла желаемый результат. Если сравнить эпидемию тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) во Вьетнаме и



Доктор Карло Урбани.

соседними с ним государствами, такими как Китай, Гонг-Конг, Сингапур и другие, то Вьетнам явился первой страной, в которой ВОЗ приостановила карантин. Вьетнамская группа медицинских работников пополнилась зарубежными специалистами, у которых был опыт работы с вирусом Эбола, т.е. в эпидемиологическом и клиническом исследовании приняли участие наиболее опытные врачи, имевшие опыт работы с инфекционными заболеваниями, для которых характерна высокая контагиозность. Доктор К.Урбани сыграл большую роль в предотвращении панической реакции среди медицинского персонала. 11 марта 2003 г. он почувствовал симптомы болезни, с которой сам боролся в последние несколько недель. В это время он находился в полете из Ханоя в Бангкок. По прибытии в аэропорт города Бангкок доктор К.Урбани попросил никого из встречающих его к нему не приближаться. В машине скорой помощи он был доставлен в инфекционный блок местного госпиталя. В течение 2 нед он отчаянно боролся с инфекционным заболеванием. Карло Урбани умер 29 марта 2003 г. в госпитале Бангкока. В статье, опубликованной в *NEJM*, 15 мая 2003 г. ее авторы (*Brig Reilley, Michel Van Herp, Dan Sermand, Nicoletta Dentico*) написали о своем смешанном чувстве, с одной стороны, это чувство гордости за врача преданного своему долгу, а с другой — непередаваемое горе, постигшее весь цивилизованный мир, в связи с безвременной смертью доктора Карло Урбани [11].

### История открытия и изучения роли коронавируса в патологии человека

Коронавирус впервые был выделен у цыплят (1937 г.). В 1965 г. *Tyrell* и *Vynoe* смогли осуществить культивирование человеческого коронавируса на эмбриональных клетках трахеи. Считается, что

<sup>1</sup> Обзор посвящается памяти Карло Урбани (*Carlo Urbani*) — итальянского вирусолога, который сыграл выдающуюся роль в изучении возбудителя тяжелого острого респираторного синдрома.

около 30% острых простудных заболеваний у человека связано с колонизацией коронавируса в эпителиальных клетках слизистой носа и трахеи. Основным клиническим проявлением острого простудного заболевания, вызванного человеческим коронавирусом, является острый ринит, трахеит. Полагали, что коронавирус не вызывает поражения нижнего отдела дыхательных путей. *Е.О.Балкарова и соавт.* (1996–1998 гг.) в Институте пульмонологии исследовали вирусный дисбиоз у больных с atopическим синдромом: бронхиальная астма, аллергический ринит, atopический дерматит. Авторы установили, что более чем у четверти больных с atopическим синдромом выявлена положительная антигенемия и обнаружены специфические антитела к 1-му серотипу коронавируса. Помимо коронавируса у больных также выявлялась персистенция ротавируса и аденовируса, но превалировало носительство коронавируса. Установленный факт вирусного дисбиоза побуждает к проведению дальнейших исследований, целью которых было бы установление причинной связи механизмов atopии и персистенции коронавируса.

В истории изучения роли коронавирусов в патологии человека особое место займет пандемия, которая началась в конце 2002 г. и стремительно распространилась в течение первого полугодия 2003 г.

В научном обзоре, который представлен ниже, последовательно приводятся данные по эпидемиологии пандемии ТОРС, генетической характеристике нового коронавируса (*SARS-CoV*), клинической картине, морфологическим изменениям в легочной ткани и основным лечебным программам.

Первая пандемия XXI века началась в ноябре 2002 г. на юге Китая в провинции Гуангдонг, где проживает более 75 млн человек. Население провинции занято преимущественно в агропромышленном комплексе. Многочисленные фермы специализируются на разведение диких животных, которые используются для приготовления деликатесов, добавляемых в пищу, и в производстве парфюмерных изделий. Так, на фермах разводят енотовых собак (*Raccoon dog, Nyctereutes procyonoides*), китайского хорька-барсука (*Ferret badger, Melogale moschata*) и, наконец, кошкоподобное пятнистое млекопитающее (*Palm civets, Paguma larvata*), которое проживает в Африке и Азии. Раствор мускуса, полу-



Рис. 1. Млекопитающее из семейства кошачьих (*Paguma larvata*).

чаемый от них, используют в парфюмерной промышленности (*Arabic zabād*) (рис.1).

Как было показано в исследованиях *D.Cyranoski, A.Abbot*, указанные синантропные и ксенотропные млекопитающие стали источником сформировавшегося зооноза [10].

Первые больные с ТОРС поступили в университетскую клинику города Гуангдонг в конце ноября 2002 г. Первое неофициальное сообщение о том, что врачи встретились с необычной респираторной инфекцией, пришло из Гуангдонга 27 ноября; было рекомендовано изолировать больных с пневмонией. События приобретали драматический характер. Профессор *N.Zhong*, который возглавил врачебную бригаду в университетской клинике, описывает трагическую смерть врача. Доктор *L.X.Deng*, 51 года, заведовал блоком интенсивной пульмонологии, в последние 2 мес своей жизни занимался больными с ТОРС. Он заболел в начале февраля и умер от тяжелых осложнений, наступивших в течение пневмонии.

Официальное сообщение в ВОЗ пришло из Китая 14 февраля 2003 г., в котором говорилось, что в провинции Гуангдонг госпитализировано 350 больных с атипичной пневмонией; умерли 5 больных. Из Гонг-Конга 19 февраля пришло сообщение о том, что в университетской клинике наблюдается мужчина 39 лет и мальчик 9 лет, у которых грипп, вызванный *Avian influenza (H5N1)*. Это было первое предположение о возможной причине начинающейся эпидемии гриппа.

ВОЗ и Центр за контролем распространения инфекционных заболеваний (Атланта, США) взяли на себя роль координирующих центров по организации комплекса мероприятий, целью которых явились установление этиологии, разворачивающейся эпидемии, разработка рекомендаций по организации карантинных мероприятий, а также была проведена серия конференций с обсуждением программ лечения больных ТОРС. Эксперты ВОЗ официально назвали новую болезнь дыхательных путей: *severe acute respiratory syndrome*, в русском переводе тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС). ВОЗ ежедневно публиковала кумулятивные данные по распространению ТОРС. В течение марта, апреля и мая болезнь охватила все континенты на Земном шаре и стала первой пандемией XXI века.

Описано несколько эпидемиологических кластеров ТОРС. Первым явилось описание *N.Lee и соавт.* [7]. Ниже приводится схема (рис.2), на которой изображен эпидемиологический кластер, расследованный в Гонг-Конге [5].

Мужчина 64 лет, по специальности врач-нефролог (больной №1), приехал из Гуангдонга, чтобы осмотреть достопримечательности Гонг-Конга и навестить своего родственника (больной №2, мужчина 53 лет). Вместе они находились около 10 ч, посещали парк *Amoy*. В тяжелом состоянии они были доставлены в университетскую клинику, где оба мужчины умерли. Непосредственной причиной смерти явилась про-

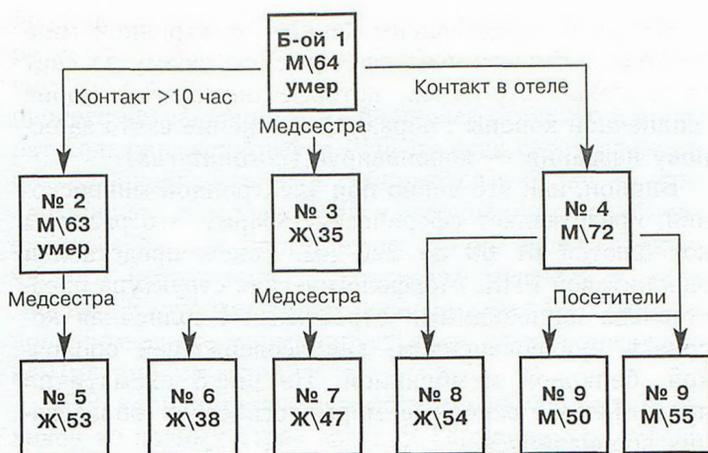


Рис.2. Эпидемиологический кластер.

грессирующая острая неконтролируемая дыхательная недостаточность (респираторный дистресс-синдром). Медицинские сестры (больные № 3,5), которые занимались умершими больными, в последующем также поступили в блок интенсивной пульмонологии в связи с развившейся у них клинической картиной ТОРС. Больной мужчина 72 лет (№ 4) приехал из Торонто (Канада), в холле гостиницы, в которой он остановился, так же как и больной № 1, они встречались друг с другом. Он поступает в университетскую клинику вместе с больным № 1. В гостинице, а в последующем и в госпитале его навещали мужчины (№ 9,10), которые тоже заболели. Медицинская сестра (женщина 47 лет, № 7), которая занималась мужчиной (№ 4), оказалась инфицированной вирусом ТОРС и поступила с клиническими проявлениями болезни. Наконец, в представленном эпидемиологическом кластере следует указать на заболевших женщин (№ 6,8), которые работали в блоке интенсивной пульмонологии клиники, куда поступали вышеописываемые больные.

Эпидемиологическое исследование, проведенное группой доктора *Lee и соавт.* [7], демонстрирует контагиозность острого респираторного заболевания, однако много остается непонятным. Так, например, больной, который числится под № 1, проживал в гостинице вместе со своей супругой, которая осталась здоровой, в то время как медицинская сестра, работавшая в шоковой палате, куда и поступил больной № 1, в течение нескольких дней заболела ТОРС. Медицинский персонал оказался подверженным данному заболеванию. Так, среди медицинских работников в Китае, которые работали в госпиталях, развернутых для приема больных ТОРС, заболело около 25%. Высокий процент заболевших был так же в госпиталях Гонг-Конга, Торонто, Сингапура. Анализ эпидемиологических данных, демонстрирует, что лица, контактировавшие в домашних или больничных условиях с заболевшими ТОРС, оказались наиболее подверженными возникновению острого респираторного заболевания. Пик заболевших пришелся на апрель и май 2003 г., в конце июня ВОЗ объявила, что

территория Китая свободна от дальнейшего распространения ТОРС [12].

В нескольких лабораториях мира приступили к изучению природы заболевания. Эта была беспрецедентная в мировой практике организованная работа вирусологов, молекулярных биологов, микробиологов, направленная на установления причины ТОРС. Под эгидой ВОЗ осуществлялась координация усилий ученых и результаты не заставили себя долго ждать.

Первые предположения, которые были представлены, — возбудителем нового инфекционного заболевания дыхательных путей у человека, является вирус, относящийся к семейству парамиксовируса (*Paramyxoviridae family*). Это большая группа вирусов, которая подразделена на 2 подсемейства: пневмовирусы (*Pneumovirinae*) и парамиксовирусы (*Paramyxovirinae*). Внимание было сконцентрировано на подсемействе пневмовирусов. В конце прошлого столетия в Австралии, Новой Зеландии и Юго-Восточной Азии отмечались вспышки инфекционных заболеваний с характерной клинической картиной менингоэнцефалита и пневмонии, которые вызывались вирусами *Hendra* и *Nipah*. Оба указанных вируса относятся к группе пневмовирусов. Это предположение не получило своего подтверждения при проведении генетических исследований.

Следующим этапом в изучении природы вируса явилось предположение об этиологической роли метапневмовируса человека. Он был выделен совсем недавно группой голландских вирусологов. В литературе встречается иногда его первое название: голландский метапневмовирус человека. Он относится к группе РНК-вирусов, филогенетически близок к птичьему метапневмовирусу. Он поражает как взрослых, так и детей. В клинической картине преобладают симптомы гриппоподобного заболевания, в более тяжелых случаях наблюдаются признаки бронхоолита, пневмонии. В Голландии были проведены эпидемиологические исследования по распространенности метапневмовируса человека. В детской популяции было установлено, что более чем у 25% детей выявляются антитела к антигену вируса. В осенне-зимний период отмечалось значительное повышение заболеваемости. Данные, близкие голландским авторам, были получены в Финляндии, Великобритании и Германии. Так как острое респираторное заболевание, вызванное метапневмовирусом человека, у некоторых больных протекало достаточно тяжело, то при исследовании ТОРС возникло предположение, что он является возможным возбудителем. В тяжелых случаях появлялась одышка (83%), сухой кашель (75%), стридор (50%) и высокая температура, т.е. клиническая картина напоминала ту, с которой врачи встретились при пандемии ТОРС. Однако данное предположение не получило своего развития. В конце марта стало очевидным, что пандемия вызвана коронавирусом, который, так же как и указанные выше вирусы, относится к подсемейству пневмовирусов.

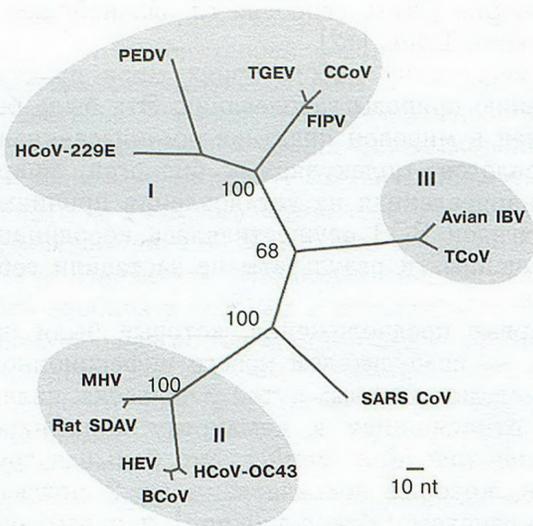


Рис.3. Схема серотипов известных коронавирусов.

До развернувшейся пандемии было известно 3 серотипа коронавирусов, новый 4-й тип обозначен — *SARS coronavirus*.

На рис.3 схематически изображены серотипы известных коронавирусов. К 1-му серотипу относят человеческий, который маркирован как *HCoV-229E*, а также вирус острого гастроэнтерита свиней, кошачьего перитонита, острой диареи свиней; 2-ю группу составляют человеческий коронавирус — *OC43*, а также вирус гепатита мышей, энцефаломиелита свиней, бычий; к 3-й группе серотипа относят коронавирусы бронхита птиц, уток. Таким образом, из многочисленных видов коронавирусов у человека патогенетическую роль играют *HCoV-229E* и *OC43*. С ними связывают вспышки острых вирусных заболеваний верхнего отдела дыхательных путей и остро возникающую диарею. Как правило, активность коронавирусов, поражающих человека, приходится на ранний осенний период. Наиболее характерным проявлением острого вирусного заболевания является клиническая картина острого ринита. Однако не они явились причиной пандемии.

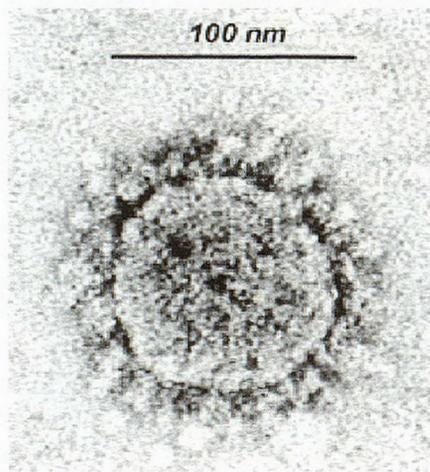


Рис.4. Электронная микроскопия коронавируса.

На рис.4 представлены данные электронной микроскопии. Вирус имеет сферическую форму за счет шиповидных отростков, которые образуют подобие "солнечной короны"; образное сравнение взято за основу названия — коронавирус (*coronavirus*).

Вирион, как это видно при электронной микроскопии, представляет сферическую форму, его размеры колеблются от 60 до 220 нм. Геном представлен однонитевой РНК. Морфологическая структура представлена шиповидными отростками ("солнечная корона"), нуклеокапсидом, липидсодержащей оболочкой, белковой мембранной. На рис.5 схематично представлены основные морфологические образования коронавируса.

*S* — *spike glycoprotein*, большой гликопротеин шиповидных отростков. Коронавирусы имеют различные механизмы связи с рецепторами клеток хозяина. Более изученным процессом является связь с рецепторами эпителиальных клеток посредством аминокептидазы. Ведущая роль в процессе связывания с рецепторами клеток хозяина принадлежит гликопротеину шиповидных отростков. Дальнейший процесс проникновения вируса в эндоплазматический ретикулум происходит с участием мембранного белка *M*. Большинство известных нейтрализующих антител, а также лимфоциты с цитотоксическим действием реагируют с гликопротеином шиповидных отростков. Его используют для приготовления вакцин против мышинного коронавируса.

Одним из отличий коронавирусов 1-го и 2-го серотипов является наличие у *OC43* гемагглютининэстеразы, что сближает с вирусом гриппа 2-й серотип коронавируса.

*N* обозначен фосфопротеин, ассоциированный с геномом вируса, *M* — трансмембранный протеин, *RNA* — однонитевая рибонуклеиновая кислота и нуклеокапсиды.

Таким образом, биологическая связь между коронавирусом и рецепторами эпителиальных клеток осуществляется через большой гликопротеин шиповидных отростков. Он совместно с трансмембранным

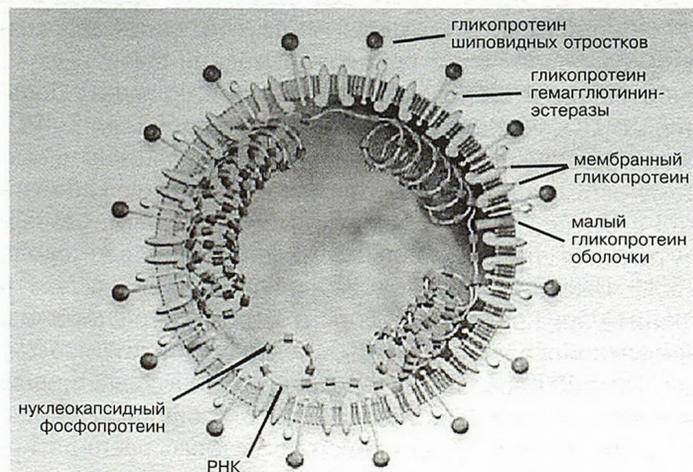


Рис.5. Схема основных морфологических образований коронавирусов.

белком *M* взаимодействует с эндоплазматическим ретикулом эпителиальных клеток. Следующий этап вирусной инвазии состоит в том, что происходит процесс встраивания этих белковых структур в аппарат Гольджи, копируется РНК по всей своей длине; в последующем нити РНК собираются в белки — нуклеокапсиды. Комплекс РНК в ассоциации с трансмембранным белком достигает мембраны эндоплазматического ретикула, в котором находятся в виде "почек". Вирус мигрирует через аппарат Гольджи и в конечном счете элиминируется из клетки посредством механизма экзоцитоза.

ВОЗ координировала работу молекулярных генетиков из разных стран мира. В Германии эту работу осуществляли в генетической лаборатории Гамбурга и в университетских лабораториях Франкфурта на Майне (*P.A.Rota и соавт., Ch. Drosten*) [2]; в Канаде — в Центре генетических исследований в Ванкувере (*M.A.Marra и соавт.*) [4], в США — в Центре по контролю за инфекционными заболеваниями (*T.G.Kziazek и соавт.*) [1]. Генетические исследования проводились в других странах, что позволило сделать географическое сопоставление штамма, полученного после смерти Карло Урбани. В настоящее время он известен как штамм Урбани. Сравнительный анализ проведен со штаммами, полученными в Торонто, Гонг-Конге, Гуангдонге и др. 14 апреля в 10 ч 50 мин по средневропейскому времени было завершено чтение нуклеотидных последовательностей нового коронавируса, который явился причиной ТОРС [1,3,6].

Он был маркирован, что выше уже обсуждалось, SARS-CoV. Его геномная организация схожа с известными видами коронавирусов. Однако филогенетический анализ и сравнение последовательностей позволяет утверждать, что SARS-CoV не имеет сродства ни с одним из ранее охарактеризованных коронавирусов. Секвенирование установило 29 727 нуклеотидных последовательностей, отличия касаются 24 позиций, найдены изменения также в полипротеинах (*ORF*). Большой гликопреин шиповидных отростков (*S*-протеин), с которым связывают вирулентность вируса, у нового коронавируса имеет короткий трансмембранный домен и цитоплазматическую часть, если его сравнить с другими известными коронавирусами (52 аминокислоты против 61 до 74 аминокислот). Различия установлены при исследовании *N*-протеина, который содержит 422 аминокислоты, в то время как у других 377–454 аминокислоты.

Общее заключение, к которому пришли независимо исследовательские группы: SARS-CoV не происходит от какого-либо другого вируса, и человек с ним встретился впервые.

Клиническая картина ТОРС характеризуется появлением признаков, которые напоминают начало гриппа. Инкубационный период длится несколько дней. Если человек заболел, контактируя с больным человеком, то инкубационный период не превышает 5 дней. Более продолжительные сроки инкубационного периода

характерны для передачи коронавируса от животных. В ноябре и декабре, когда только еще формировалась пандемия, высказывалось мнение, что инфекционное заболевание не передается от человека к человеку. При анализе эпидемиологических кластеров очень скоро была определена высокая контагиозность ТОРС именно при контакте с больным человеком. Медицинские работники стали группой высокого риска, а также клиническая картина болезни зависит от возраста. Острое начало, тяжелые осложнения и высокая летальность были характерны для пожилых людей. После 65 лет летальность достигала 40%, в то же самое время она была существенно ниже среди детей. Все авторы говорили о том, что у пациентов с ТОРС болезнь начиналась с высокой температуры, которая не спадала в течение нескольких дней. Температурная реакция сопровождалась появлением мышечных и головных болей. Выраженные признаки поражения нейромышечной системы, особенно подчеркивается головная боль, наводили на мысль, что вероятным возбудителем являются вирусы *Hendra* или *Nipah*, которые относятся к группе нейроинфекционных заболеваний. Температурная реакция наблюдалась, как уже отмечалось, у всех больных. На следующем месте по частоте встречаемости симптомов был кашель. Он характеризовался как сухой, непродуктивный; беспокоил особенно в ночные часы, нарушая сон заболевшего человека. Среди других признаков периода виремии следует обратить внимание на боли в горле, диарею. Однако эти симптомы не доминировали в клинической картине и встречались гораздо реже, чем температура и кашель. При физикальном обследовании выявляли появление влажных хрипов в базальных отделах легких с обеих сторон. Интенсивность хрипов возрастала к завершению инспираторного цикла, они не зависели от положения больного и не исчезали после возникновения кашля. Характеристика аускультативной картины напоминала ту, которая встречается при бронхитах. Не продолжительный по срокам инкубационный период заканчивался с появлением признаков вирусемии: высокая температура, нейромышечные боли, диарея, боль в горле; продолжительность этого периода составила 3–5 дней. Грозным признаком, который свидетельствовал о начале периода осложнений болезни, была одышка, которая носила смешанный характер и нарастала во время разговора больного, туалета, была особенно выраженной в ночные часы. С появлением одышки снижалась сатурация кислорода. Так, при проведении пульсоксиметрии сатурация была ниже 90%, у тяжелых больных показатели снижались до 70%. В этот период все больные, у которых выявлялись признаки гипоксемии, нуждались в респираторной поддержке. Ингаляции кислорода, как правило, не приносили облегчения, что являлось показанием к проведению неинвазивной вентиляции легких или у крайне тяжелых больных — к искусственной вентиляции. Таким образом, в клинической картине ТОРС можно выделить несколько этапов: начало болезни,

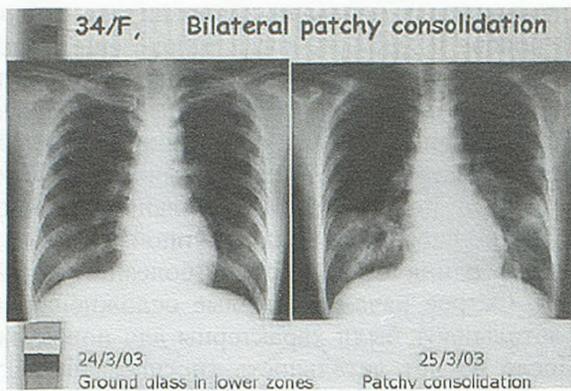


Рис.6. Рентгенографическая картина больной с ТОРС 34 лет.

которое знаменовало завершение инкубационного периода, характеризовалось гриппоподобными проявлениями. Однако следует обратить внимание на появление сухого, непродуктивного кашля, который нарушал сон и причинял большое беспокойство больному. Этот период виремии у тяжелых больных трансформировался в стадию острой дыхательной недостаточности, как проявление респираторного дистресс-синдрома. Среди этой категории больных возрастала летальность, они нуждались в проведении методов интенсивной терапии, включая респираторную поддержку. Наконец, необходимо выделить этап таких осложнений, как пневмония, сепсис, вызванный колонизацией грибами преимущественно *Aspergillus fumigatus*. Необходимо подчеркнуть особенности аускультативной картины у больных ТОРС. Влажные хрипы на высоте вдоха характерны для бронхолита, изменения в аускультативной картине носили двусторонний характер. Возникновению пневмонии предшествовало развитие клинической картины дыхательной недостаточности (респираторный дистресс-синдром).

Из лабораторных методов диагностики ТОРС внимание привлекает лейкопения и лимфоцитопения; последняя, возможно, обусловлена терапией глюкокортикостероидами [9]. ВОЗ координировала работу клиницистов и провела несколько конференций в Интернете; в частности, обсуждались вопросы изменений на рентгенограммах органов грудной клетки и

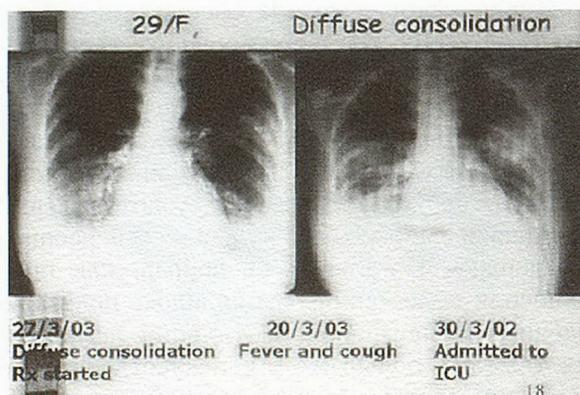


Рис.7. Рентгенограмма больной с ТОРС 29 лет.

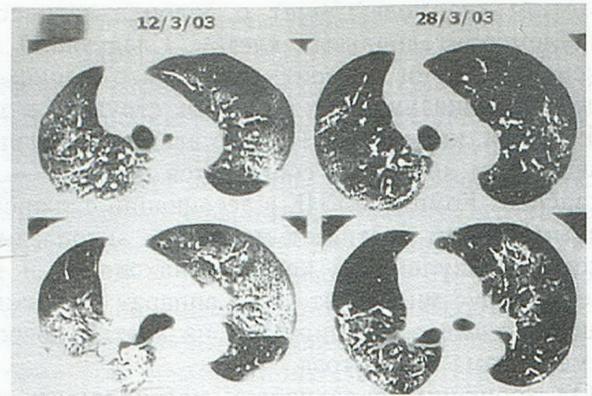


Рис.8. Серия компьютерных томограмм, на которых видны динамические изменения инфильтратов, расположенных в базальных отделах легких.

при проведении компьютерной томографии (рис.6). Ниже на рисунках приводится серия рентгенограмм из доклада *K.W.Tsang и соавт.*

На рис.6 рентгенограмма органов грудной клетки женщины 34 лет, которая наблюдалась в университетской клинике Гонг-Конга. На рентгенограмме слева представлены начальные проявления морфологических изменений при ТОРС, которые приобрели двусторонний характер и стремительно выросли в течение суток, несмотря на проводимую антибактериальную терапию. Данное клиническое наблюдение подчеркивает стремительный характер изменений, которые могут происходить у больных ТОРС, т.е. в течение 1–2 дней их состояние может стать критически тяжелым.

На рис.7 представлены рентгенограммы женщины 29 лет, у которой 20 марта 2003 г. появилась температура и кашель. Через неделю она поступила в клинику в тяжелом состоянии; на рентгенограмме выявляется диффузная консолидация в нижних и средних зонах обоих легких. Состояние ее прогрессивно ухудшается, и на 2-й день госпитализации она в связи с развитием респираторного дистресс-синдрома поступает в блок интенсивной терапии.

На клинических конференциях, организованных ВОЗ и CDC, а в последующем Европейским респираторным и Американским торакальным обществами, в которых, в частности, приняли участие российские пульмонологи, особое внимание было уделено исходам ТОРС. Наибольший опыт по этим вопросам накопился у врачей из Гонг-Конга.

Три варианта разрешения пневмонии. Наиболее часто происходило полное обратное развитие воспалительных изменений в органах дыхания; у другой части больных в ближайшие 2–3 мес происходил рецидив пневмонии и, наконец, третью часть составили больные, у которых наметились признаки фиброза легких (рис.8).

*J.M.Nicolas и соавт.* опубликовали данные о морфологических изменениях легочной ткани, полученной при аутопсии умерших больных. Необходимо сразу сказать, что установить специфические изменения в легких, которые были патогномичны для ТОРС, не удалось.

Для ранней стадии патологических изменений у умерших больных явилось диффузное повреждение альвеол, но эти изменения отмечались не у всех умерших больных. Выражены изменения со стороны эпителиальных клеток, в цитоплазме которых обнаруживался коронавирус: они теряли реснички, происходила их гибель, в ряде случаев выявлялась выраженная метаплазия. Особое внимание было обращено на появление гигантских клеток в интерстиции. Вторичные изменения касались развития пневмонических инфильтратов. В большом проценте случаев у умерших выявлялись грибковые поражения как морфологических структур легких, так и других органов и систем организма.

На рис.9 представлены гистологические исследования легочной ткани, которые относятся к ранним проявлениям ТОРС. Они характеризуются диффузным повреждением альвеол и их отеком.

На рис.10 представлены гистологические исследования легочной ткани, умершего больного. Внимание было привлечено к появлению мультиноклеарных клеток с выраженной клеточной атипией.

У большинства умерших больных выявлялись изменения, характерные для бактериального инфекционного процесса. Эта проблема дискутировалась, так как оставалось не понятным: связаны ли бактериальные воспалительные процессы в легких с естественным течением болезни или же они носят ятрогенный характер и появляются вследствие терапии антибиотиками и стероидными гормональными препаратами?

На рис.11 представлены данные гистологического исследования умершего больного от ТОРС.

Характер изменений свидетельствует о диффузном повреждении альвеол, развитии бронхопневмонии и нейтрофильной инфильтрации.

Выше уже обсуждалась проблема грибкового поражения дыхательных путей. Ниже приводится наблюдение проф. *N.Zhong* больного, умершего от ТОРС, который длительное время находился в реанимационном отделении, где ему проводилась искусственная вентиляция легких и массивная терапия антибиотиками. На рис.12 приводится гистограмма легочных альвеол, заполненных грибами рода *Aspergilla fumigates*.

Таким образом, морфологические изменения в определенной степени зависят от стадии развития ТОРС. Если больной умирал в ранние сроки развития ТОРС, то морфологические изменения были более характерными для проявлений острой дыхательной недостаточности. К ним следует отнести морфологические проявления диффузного повреждения альвеол, появление гиалиновых мембран, мультиноклеарных клеток, отек интерстициальной ткани. В более поздние сроки от начала заболевания, когда наступала смерть, присоединялись морфологические признаки пневмонической инфильтрации. Грубые изменения в легочной паренхиме наблюдались с присоединением грибковых поражений дыхательных путей. Однако, как уже обсуждалось выше, специфических мор-

фологических изменений в бронхолегочной системе не установлено.

В проведенных конференциях в Интернете было обращено особое внимание на эффективные методы лечения, многие из которых были подвергнуты критическому анализу. Так, особое внимание было обра-



Рис.9. Гистологические изменения легочной ткани, раннее проявление ТОРС.

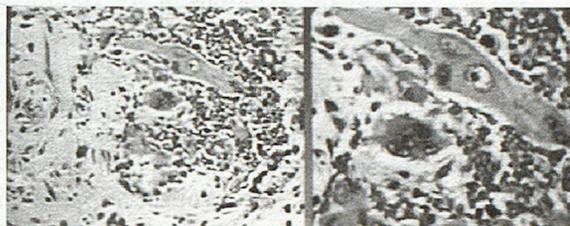


Рис.10. Мультиноклеарные клетки с выраженной клеточной атипией.

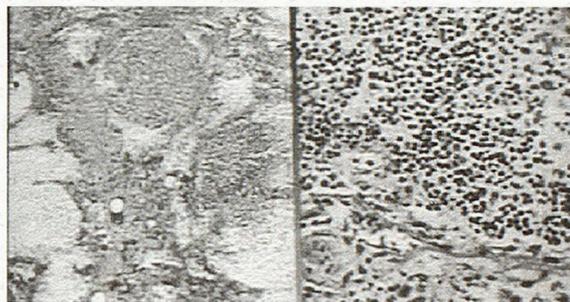


Рис.11. Морфологическая картина у умершего от ТОРС.



Рис.12. Гистограмма легочных альвеол, заполненных грибами.

щено на применение кортикостероидов и рибавирина у больных ТОРС. Дискуссия была основана на том, что при применении кортикостероидов наблюдалась лимфоцитопения, которая, как полагают, возникала не вследствие вирусного заболевания, а вследствие их назначения. В отношении оценке эффективности рибавирина также были высказаны противоречивые мнения. Большинство больных с ТОРС получали рибавирин, который не проявил своей биологической активности против коронавируса при исследовании *in vitro*. В этой связи обсуждается оценка эффективности по данным *in vitro* и *in vivo*. Дискуссию не вызвали мероприятия, которые были направлены на организацию лечения больных ТОРС. За стандарт был принят опыт клиники университета Гонг-Конг. Ниже приводится алгоритм ведения больных с пневмонией. Больные, которые поступали в университетскую клинику, госпитализировались в отдельную палату. Они подвергались тщательному клиническому осмотру, им проводилось рентгенографическое исследование органов грудной клетки. Больным, которым был поставлен диагноз пневмонии, назначали цефалоспорины третьей генерации и макролиды. Действовало правило 2-го дня от назначения комбинированной терапии антибиотиком. Если терапия была эффективной, что оценивалось по температурной реакции и общим клиническим проявлениям, то больной с пневмонией продолжал лечение в обычной палате. Однако у больных, у которых терапия была неэффективна, вновь собирался эпидемиологический анамнез, проводилось тщательное клиническое обследование повторно, и если возникало подозрение на ТОРС, то больные помещались в блоки для инфекционных больных. В тех клинических наблюдениях, когда диагноз ТОРС подтверждался, эти больные переводились для продолжения лечения в специализированные блоки для лечения больных ТОРС. Эти блоки должны быть оборудованы по техническим принципам палат для больных с особо опасными инфекционными заболеваниями (чума, холера, сибирская язва и др.). Придерживаясь этих условий организации лечебного процесса для больных с ТОРС и строго выполняя протоколы ведения больных с атипичной пневмонией, удалось приостановить распространение ТОРС в начале в Вьетнаме, а в последующим и в других странах Юго-Восточной Азии.

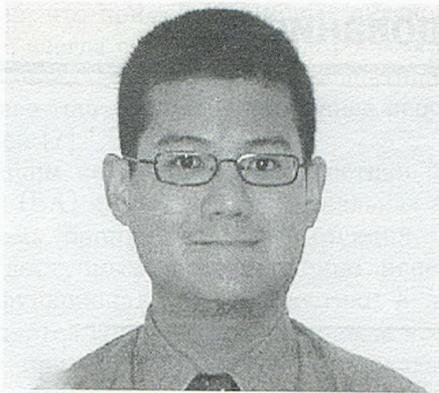
Критическому анализу были подвергнуты назначения рибавирина, глюкокортикостероидов, а также антибиотиков. Исследования, которые были проведены в вирусологических лабораториях, показали, что рибавирин не обладает выраженной активностью, направленной на снижение репликации коронавируса. Дискуссия по этому вопросу отложена до проведения рандомизированных клинических испытаний рибавирина, что осуществить достаточно сложно. Назначение глюкокортикостероидов вызвало острую дискуссию, так как сама болезнь вызывает выраженную иммуносупрессию, которая гипотетически мо-

жет усугубляться назначением стероидных гормональных препаратов. Наконец, антибактериальная терапия включала режимы, когда назначались цефалоспорины третьей генерации и макролиды или же фторхинолоны. Необходимо подчеркнуть, что назначение антибиотиков не оказывало противовоспалительного эффекта у больных ТОРС. Высокий процент грибковых осложнений при комбинированном назначении глюкокортикостероидов и антибиотиков диктует необходимость их назначения лишь только по строгим показаниям, к ним относятся пневмония, гнойные деструктивные легочные осложнения. Координирующая роль ВОЗ и Института по контролю распространения инфекционных заболеваний (США) позволила в предельно короткий срок провести сравнительный анализ лечебных программ, которые осуществлялись в различных странах у больных ТОРС. Высокая летальность больных ТОРС отмечена в китайских больницах и госпиталях Торонто. В старших возрастных группах летальность превысила 40%, в то время как в общей популяции она составила 5–8%, т.е. показатели с какими врачи встречаются при ведении больных с приобретенной пневмонией. В Западной Европе и США не умерло ни одного больного с ТОРС. Возникает вопрос о методах лечения, которые были применены и позволили добиться таких высоких показателей. Необходимо сказать, что большую роль играет строгое выполнение клинических рекомендаций по ведению больных с ТОРС. Это положение необходимо поставить не первое место. Решающую роль сыграли реанимационные мероприятия, потребовавшие проведения искусственной вентиляции легких и профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития вентиляционной пневмонии, ограниченное назначение лекарственных препаратов. Внимание было привлечено к назначению комбинированной терапии двумя противовирусными препаратами: рибавирин и озелтамивир (*Ozeltamivir* — ингибитор нейраминидазы).

Доктор *E.B. Wu* в марте 2003 г. работал в университетской клинике Гонг-Конга с больными ТОРС. Сам заболел 10 марта. Особенностью течения его болезни было развитие синдрома диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии, который предшествовал развитию пневмонического инфильтрата и совпал с периодом виремии [8]. Доктор получал рибавирин 1–2 г *per os*, озелтамивир 75 мг ежедневно, внутривенно вводили метилпреднизолон; с присоединением пневмонии был назначен левофлоксацин. Тяжелое течение ТОРС удалось успешно контролировать.

Критический анализ проводимых лечебных программ носил конструктивный характер, в определенной степени стимулируя активный поиск антикоронавирусных препаратов. В этой связи внимание привлекли ингибиторы аминопептидазы и протеиназ [14].

Однако эти гипотетические предположения не получили клинического подтверждения. Большое внимание привлекли вирусологические исследования



Доктор *Wu*.

группы *J.Cinatl* и соавт. [15]. Они провели сравнительный анализ нескольких соединений с известной антивирусной активностью: рибавирин, 6-ацауридин, пирацфоурин, микофеноливая кислота и глицирхицин (*glycyrrhizin*). На изолятах коронавируса *FFM-1* и *FFM-2* была продемонстрирована высокая антивирусная активность глицирхицина. Он влиял на процесс абсорбции вируса к мембране клеток, предотвращал пенетрацию вируса в цитоплазму клетки хозяина и вызывал депрессивный эффект на репликацию вируса. Подобный универсальный антивирусный эффект, возможно, связан со способностью глицирхицина стимулировать синтез нитратных соединений. В клинической практике глицирхицин уже применялся: в исследовании при гепатите С и у больных, инфицированных вирусом СПИД.

Таким образом, бурная история с пандемией, вызванной *SARS-CoV*, имела целый ряд драматических событий, в первую очередь связанных со смертью людей, среди которых оказался и доктор Карло Урбани. Координирующая роль ВОЗ была продемонстрирована на всех этапах борьбы с новым инфекционным заболеванием у человека. Важным этапом оказались эпидемиологическое исследование, разработка эффективных мер карантина, установление источников возникновения пандемии. ВОЗ сыграла большую роль в разработке клинических рекомендаций, позволивших в предельно короткий срок уста-

новить эффективные программы лечения больных с ТОРС и наметить перспективные пути создания вакцины против нового вида коронавируса. Захватывающей по своему научному содержанию оказалась работа молекулярных биологов, генетиков, вирусологов, которые секвенировали нуклеотидные последовательности и смогли показать, с одной стороны, принадлежность нового вируса к коронавирусам и, с другой, найти особенности геномной организации *SARS-CoV*.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Anand K., Ziebuhr J., Wadhwani P. et al. Coronavirus main proteinase (3Clpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science* 2003; 300: 1763–1767.
2. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G. et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003; 361: 2045–2046.
3. Cyranoski D., Abbot A. Virus detectives seek source of SARS in China's wild animals. *Nature* 2003; 423: 467.
4. Drosten Ch., Gunther S., Preiser W. et al. Identification of novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1967–1976.
5. Kontoyiannis D.P., Pasqualini R. Aminopeptidase N inhibitors and SARS. *Lancet* 2003; 361: 1558.
6. Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S. et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (20): 1953–1966.
7. Lee N., Hui D., Wu A. et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ibid.* 1986–1994.
8. Marra M.A., Jones S.J., Astell C.R. et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003; 300: 1399–1404.
9. Oba Y. The use of corticosteroids in SARS. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (20): 2934–2936.
10. Poutanen S.M., Low D.E., Henry B. et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *Ibid.* 1995–2005.
11. Reilley B., Van Herp M., Sermand D., Dentico N. SARS and Carlo Urbani. *Ibid.* 1951–1953.
12. Rota P.A., Oberste M.S., Monroe S.S. et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003; 300: 1394–1398.
13. Tsang K.W., Ho P.L., Ooi G.C. et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (20): 1977–1985.
14. Wu E.B., Sung J.J.Y. Haemorrhagic-fever-like changes and normal chest radiograph in doctor with SARS. *Lancet* 2003; 361: 1520–1522.

Поступила 04.09.03

© ЯРЦЕВ С.С., 2003

УДК 616-07

*С.С.Ярцев*

## ИНДЕКСНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕНТИЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Медицинский центр Банка России, Москва

INDEXING ASSESSMENT OF DIAGNOSTIC VALUE OF VENTILATION PARAMETERS  
IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

*S.S.Yartsev*

Summary

This study was aimed to indexing assessment of operating properties of ventilation parameters which were proposed to be used instead of the widespread method of comparison of the means in bronchial asthma (BA) patients. All the patients examined were divided to 2 groups based on the referent analysis data: 284 BA patients and 101 healthy persons which were the control group.

An objective decision of the current problem was provided by a division of all the patients to 4 groups according to severity of their functional disorders. This approach allowed to evaluate a correlation between the diagnostic value of the ventilation parameters and the ventilation disorders severity in the BA patients. The typical cut-points (80, 100, and 120%) were used in all the groups.

A ranging of the ventilation parameters according to their diagnostic validity was performed based on the study results.

The study showed that the assessment of the diagnostic value of the ventilation parameters in BA patients using the evidence-based medicine methods comes over the typical evaluation of the means as soon as it permits to determine the informative values of all the parameters, to distinguish adequately the health and the pathology, to decrease a number of functional diagnostic mistakes for bronchoobstructive disorders.

Резюме

Целью работы является индексная оценка операционных свойств вентиляционных показателей у больных бронхиальной астмой вместо широко распространенного метода сравнения средних. Все обследованные пациенты на основе референтного анализа разделены на 2 группы: больные БА (284 человека) и здоровые (группа сравнения) 101 человек.

Объективному решению поставленной задачи способствовало деление больных БА по ОФВ<sub>1</sub>% на 4 стандартные группы в зависимости от тяжести функциональных расстройств, что позволило оценить связь между диагностической эффективностью показателей вентиляции у больных БА и степенью вентиляционных нарушений у них. Во всех группах больных использовали стандартные точки деления — 80, 100, 120%.

По результатам исследования проведено ранжирование вентиляционных показателей по степени диагностической валидности.

Исследования показали, что оценка диагностической эффективности показателей вентиляции легких у больных БА методами доказательной медицины имеет преимущества по сравнению с традиционной оценкой средних, поскольку позволяет "взвесить" информативность каждой величины с точки зрения вероятности, устанавливает адекватный уровень разграничения нормы и патологии, способствует уменьшению ошибок в функциональной диагностике бронхообструктивных нарушений.

Известно, что применение новых диагностических методов не всегда сопровождается ростом диагностических возможностей, иногда перспективнее оказывается более тщательная оценка ранее используемых показателей [7].

Важнейшим компонентом диагностики бронхиальной астмы (БА) является функциональная диагностика синдрома бронхиальной обструкции. Наиболее важным, доступным и традиционно используемым методом функциональной диагностики в этом отношении является спирометрия. И прежде всего это относится к прямым или косвенным показателям легочной вентиляции: ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, потоковым показателям ФЖЕЛ (ПОС, МОС<sub>25-75</sub>, СОС<sub>25-75</sub>). По данным литературы, наиболее эффективными считаются ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, СОС<sub>25-75</sub> [3,4]. Оценка диагностической эффективности (ДЭ) остальных показателей вентиляции неоднозначна.

Несмотря на широкую распространенность и многолетнее практическое применение указанных величин, оценку ДЭ этих показателей нельзя считать завершённой. К настоящему времени опубликовано большое количество отечественных и зарубежных научных работ, в которых сравнение диагностических свойств вентиляционных показателей базируется на оценке средних значений различных групп больных, что может привести в ряде случаев к расхождению врачебных оценок и как следствие к затруднению и ошибке при принятии врачебных решений.

Из современных методов оценок ДЭ различных функциональных характеристик наиболее часто используется раздельное определение чувствительности и специфичности показателей. Вместе с тем более универсальными признаются индексы так называемой совместной оценки чувствительности и специфичности.

Целью этой работы являлась индексная оценка ДЭ показателей легочной вентиляции: ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, потоковых показателей ФЖЕЛ (ПОС, МОС<sub>25-75</sub>, СОС<sub>25-75</sub>) путем определения их операционных свойств на основе референтного разделения обследованных лиц на 2 группы: больных БА и здоровых (группа сравнения).

### Материал и методы

Обследовано 284 больных БА (196 женщин, 88 мужчин) различного генеза и степени тяжести (у 48 человек экзогенная форма, у 85 эндогенная, 151 смешанная), средний возраст пациентов составил 49,6±0,93 года. Диагноз БА устанавливался в соответствии с международными стандартами диагностики БА [1,6].

Все обследованные больные БА по степени выраженности вентиляционных нарушений были разделены на 4 группы, в качестве критерия разделения использован различный диапазон значений ОФВ<sub>1</sub>%. Кроме больных БА обследована контрольная группа — группа сравнения (ГС) 101 человек (табл.1).

Группа сравнения состоит из 101 человека. В нее включены лица с диапазоном значений ОФВ<sub>1</sub> от 80 до 120%, не страдающие хроническими заболеваниями органов дыхания. В том числе женщин 68, мужчин 33, средний возраст составил 44,2 года. Все вентиляционные показатели этой группы соответствовали общепринятым нормам.

1-я группа больных БА (диапазон значений ОФВ<sub>1</sub> от 80,01 до 120%) включает 153 человека (женщин 125, мужчин 28), средний возраст 45,7 года. Средние значения ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ПОС у больных данной группы оставались в нормальных пределах, но ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ все же оказались

Таблица 1  
Средние значения показателей вентиляции (в %) в группе сравнения и в 1-4-й группах больных БА (M±m)

Показатель	Группа				
	сравнения	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
ФЖЕЛ	107,1±1,03	107,0±0,97	85,6±1,30**	76,1±1,51**	57,5±2,32**
ОФВ <sub>1</sub>	108,2±0,81	99,3±0,85**	69,9±0,84**	51,3±0,73**	34,1±1,16**
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	105,3±0,61	97,3±0,82**	81,1±1,65**	68,9±1,72**	58,0±3,27*
ПОС	101,3±1,78	98,9±1,39	71,5±2,02**	57,2±1,57**	38,4±3,07**
МОС <sub>25</sub>	108,2±1,52	90,6±1,81**	48,7±2,15**	26,2±1,07**	15,4±1,18**
МОС <sub>50</sub>	103,1±1,89	72,2±1,79**	35,4±1,55**	20,0±0,95**	11,1±0,81**
МОС <sub>75</sub>	86,0±2,50	62,4±1,77**	30,7±1,71**	21,4±1,30**	12,5±1,45**
СОС <sub>25-75</sub>	95,5±1,75	68,6±1,63**	33,7±1,51**	19,9±1,09**	12,1±0,74**

Примечание. Достоверность различия показателей группы расположенной справа с показателями группы расположенной слева: \* p<0,01, \*\* p<0,001.

достоверно несколько ниже аналогичных показателей ГС. Более отчетливое снижение в 1-й группе больных отмечено показателей МОС<sub>50,75</sub>, СОС<sub>25-75</sub>, которые находятся на субнормальных значениях.

2-я группа больных БА (диапазон значений ОФВ<sub>1</sub> от 60,01 до 80%) включает 62 человека (женщин 43, мужчин 19), средний возраст 54,8 года.

Средние величины ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ПОС у этих больных находятся на субнормальных значениях, более значимым и патологичным оказалось снижение потоковых показателей ФЖЕЛ: МОС<sub>25-75</sub>; СОС<sub>25-75</sub>.

3-я группа больных БА (диапазон значений ОФВ<sub>1</sub> от 40,01 до 60%) состоит из 54 человек (женщин 24, мужчин 30), средний возраст 54,1 года.

При нерезком снижении ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ПОС у больных 3-й группы отмечается выраженное уменьшение потоковых показателей ФЖЕЛ.

4-я группа больных БА (диапазон значений ОФВ<sub>1</sub> от 27 до 40%) включает 15 человек (женщин 4, мужчин 11), средний возраст 56,7 года. Все показатели вентиляции у больных данной группы резко снижены.

Исследование ФВД у больных БА и пациентов ГС проводилось на компьютерном спирометре "Master Screen Pneumo" фирмы "Jaeger" (Германия) и компьютерном кардиопульмональном комплексе "Med Graphics" фирмы "MedGraphics" (США) в соответствии с международными стандартами [5].

Проведена статистическая и математическая обработка полученных данных с помощью программы "MS Excel-97". Все вентиляционные показатели в работе представлены в процентах к должному.

Для оценки ДЭ показателей вентиляции у больных БА использованы следующие характеристики:

1. Индекс диагностической эффективности (ИДЭ) — взвешивает долю истинных результатов исследований у больных БА и в ГС путем их суммирования и деления на общее количество исследований [2].
2. Индекс соответствия (ИС) — характеризует в каждой паре отношение чувствительность/специфичность ( $Se\%/Sp\%$ ). Он предложен нами для

дополнительной оценки ДЭ показателей вентиляции с позиции баланса или дисбаланса указанных свойств.

3. Точка разделения (т.р.) — уровень разделяющий нормальные значения показателей от патологических значений [2,7].

При оценке ИДЭ и ИС учитывалось, что их оптимальное значение равно 1,0. Снижение ИДЭ меньше 1,0 указывало на снижение ДЭ показателя. Отклонение ИС от 1,0 как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения свидетельствовало о диспропорции в паре чувствительность/специфичность, а значит также о падении операционных свойств показателя. Таким образом, оптимальной суммарной индексной оценкой диагностических свойств показателей считалось одновременное сочетание равных или максимально приближенных к 1,0 ИДЭ, ИС. При оценке ДЭ показателей учитывался также диапазон их эффективного действия, т.е. число групп больных, в которых проявлялись эти оптимальные операционные свойства.

ИДЭ и ИС рассчитывались отдельно в 1-4-й группах больных БА с учетом стандартных т.р. (80, 100, 120%).

## Результаты и обсуждение

В табл.2-5 представлены ИДЭ и ИС вентиляционных показателей в 1-4-й группах больных БА в зависимости от т.р. 80, 100, 120%.

Из табл.2 видно, что ИДЭ ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ПОС зависел и от уровня разделения показателей (80, 100, 120%) и степени выраженности функциональных расстройств (1-4-я группа). Исходя из величин ИДЭ и диапазона действия показателей, максимально диагностически эффективными оказались ОФВ<sub>1</sub> во 2-4-й группах больных при 100 и 80% т.р., ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — при 100% т.р. (2-4-я группа), где ИДЭ были равны или близки 1,0. Несколько слабее диагностические свойства были у ФЖЕЛ 100% т.р., ПОС 80% т.р. ДЭ у ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ПОС в 1-й, наиболее легкой группе больных была низкой, так как средние вели-

Таблица 2

Индексы ДЭ ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ПОС в точках разделения 80, 100, 120%

Группа	ФЖЕЛ%			ОФВ <sub>1</sub> %			ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ%			ПОС%		
	80%	100%	120%	80%	100%	120%	80%	100%	120%	80%	100%	120%
1-я	0,37	0,41	0,51	0,37	0,51	0,66	0,46	0,58	0,60	0,38	0,45	0,59
2-я	0,63	0,83	0,62	0,81	0,98	0,66	0,74	0,91	0,46	0,75	0,78	0,59
3-я	0,74	0,92	0,60	1,00	0,98	0,64	0,90	0,99	0,41	0,93	0,80	0,59
4-я	0,99	0,94	0,45	1,00	0,97	0,51	0,99	0,99	0,26	0,97	0,73	0,43

Примечание. Здесь и в табл.3-5 диапазон высокоэффективного действия показателей выделен темным фоном.

Таблица 3

Индексы ДЭ МОС<sub>25-75</sub>, СОС<sub>25-75</sub> в точках разделения 80, 100, 120%

Группа	МОС <sub>25%</sub>			МОС <sub>50%</sub>			МОС <sub>75%</sub>			СОС <sub>25-75%</sub>		
	80%	100%	120%	80%	100%	120%	80%	100%	120%	80%	100%	120%
1-я	0,49	0,62	0,69	0,69	0,75	0,71	0,68	0,68	0,68	0,70	0,71	0,68
2-я	0,96	0,92	0,70	0,99	0,84	0,57	0,83	0,60	0,50	0,99	0,72	0,51
3-я	1,00	0,91	0,69	1,00	0,83	0,55	0,82	0,58	0,47	0,99	0,70	0,49
4-я	1,00	0,88	0,57	1,00	0,77	0,39	0,76	0,43	0,28	0,98	0,59	0,30

чины этих показателей находятся в диапазоне нормальных значений и практически не отличаются от аналогичных величин ГС (см.табл.1).

В табл.3 представлены ИДЭ МОС<sub>25-75</sub>, СОС<sub>25-75</sub> в 1-4-й группах больных при 80,100,120% т.р. Максимально эффективными показателями, способными разделять норму (ГС) и патологию у больных БА, а также по диапазону эффективного действия при 80% уровне разделения, были МОС<sub>50</sub>, СОС<sub>25-75</sub>. Эффективное действие этих показателей было отчетливым даже в 1-й группе больных. Высокоэффективным, кроме 1-й группы больных, в диагностическом отношении оказался также МОС<sub>25</sub> при 80% т.р., умеренными диагностическими свойствами во всех группах больных обладает по данным табл.3 МОС<sub>75</sub> (80% т.р.).

В табл.4,5 показаны ИС ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ПОС, МОС<sub>25-75</sub>, СОС<sub>25-75</sub> в 1-4-й группах больных БА в точках разделения 80, 100, 120%. Оказалось, что самым сбалансированным показателем вентиляции с точки зрения отношения чувствительность/специфичность (см.табл.4) является ОФВ<sub>1</sub> (2-4-я группа), несколько менее — ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и ФЖЕЛ при т.р. 100%, наибольшая диспропорция чувствительность/специфичность выявлена у ПОС во всех группах больных при 80, 100, 120% т.р. Среди потоковых показателей ФЖЕЛ: МОС<sub>25-75</sub>,

СОС<sub>25-75</sub> (см.табл.5) наилучшим соотношением чувствительность/специфичность обладают при 80% т.р. МОС<sub>50</sub>, СОС<sub>25-75</sub>, МОС<sub>25</sub>. Выраженную диспропорцию чувствительность/специфичность (в сторону снижения специфичности), а следовательно низкую ДЭ во всех группах больных при всех т.р., демонстрирует МОС<sub>75</sub>. Все перечисленные показатели имели низкие ИС в 1-й группе больных.

Таким образом, оценка ДЭ показателей вентиляции у больных БА по ИДЭ и ИС в значительной мере совпадает, что позволило провести ранжирование изучаемых величин по степени диагностической валидности (табл.6). При ранжировании показателей учитывались не только цифровые значения ИДЭ и ИС в 1-4-й группах больных в зависимости от т.р., но и диапазон их оптимального действия.

Из табл.6 видно, что наиболее эффективными в диагностическом отношении при БА оказались ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, МОС<sub>50</sub>, СОС<sub>25-75</sub>, МОС<sub>25</sub>. При этом МОС<sub>50</sub>, СОС<sub>25-75</sub>, МОС<sub>25</sub> проявляли наибольшую диагностическую активность при пороге разделения в 80% и в отличие от ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ МОС<sub>50</sub>, СОС<sub>25-75</sub> оказались достаточно эффективны не только у больных с отчетливыми функциональными нарушениями (2-4-я группа), но и в 1-й группе больных с пограничными функциональными расстройствами, что позволяет их считать самыми эффективными в

Таблица 4

Индексы соответствия ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ПОС в точках разделения 80, 100, 120%

Группа	ФЖЕЛ%			ОФВ <sub>1</sub> %			ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ%			ПОС%		
	80%	100%	120%	80%	100%	120%	80%	100%	120%	80%	100%	120%
1-я	0,00	0,10	1,62	0,00	0,24	1,86	0,00	0,23	4,81	0,03	0,45	2,17
2-я	0,06	0,73	2,73	0,52	1,03	2,32	0,20	0,76	5,10	0,44	1,36	2,91
3-я	0,31	0,98	2,73	1,00	1,03	2,32	0,62	1,01	5,10	0,90	1,45	2,97
4-я	0,93	1,08	2,73	1,00	1,03	2,32	0,87	1,01	5,10	1,03	1,45	2,97

Индексы соответствия МОС<sub>25-75</sub>, СОС<sub>25-75</sub> в точках деления 80, 100, 120%

Группа	МОС <sub>25</sub> %			МОС <sub>50</sub> %			МОС <sub>75</sub> %			СОС <sub>25-75</sub> %		
	80%	100%	120%	80%	100%	120%	80%	100%	120%	80%	100%	120%
1-я	0,19	0,55	1,57	0,51	1,03	3,32	0,91	2,67	6,13	0,55	1,54	5,36
2-я	0,90	1,16	1,98	0,98	1,37	3,45	1,39	3,00	6,21	1,02	1,90	5,46
3-я	1,00	1,16	1,98	1,00	1,37	3,45	1,39	3,00	6,21	1,02	1,90	5,46
4-я	1,00	1,16	1,98	1,00	1,37	3,45	1,39	3,00	6,21	1,02	1,90	5,46

диагностическом отношении показателями вентиляции на ранних стадиях заболевания. Меньшую диагностическую эффективность показали ФЖЕЛ, ПОС, МОС<sub>75</sub>.

Анализируя взаимосвязь ИДЭ и ИС при оценке ДЭ показателей вентиляции у больных БА (табл.2-5), следует отметить, что высокоэффективные в диагностическом отношении показатели вентиляции с ИДЭ равными или близкими 1,0 характеризуются высокой степенью сбалансированности чувствительности и специфичности на что указывает нормальный ИС равный или близкий 1,0. Отмечено, что малая ДЭ показателей вентиляции с низким ИДЭ сопровождается выраженным дисбалансом чувствительности и специфичности этих величин, о характере которого можно судить по величине и вектору динамики ИС (при ИС<1,0 снижена чувствительность, при ИС>1,0 снижена специфичность). Следовательно, ИС при низких значениях ИДЭ дает представление о причине падения ДЭ показателя. В связи с этим сочетанную

оценку ДЭ показателей вентиляции по ИДЭ и ИС нужно считать оправданной.

Таким образом, исследования ДЭ показателей вентиляции у больных БА показали, что диагностическая способность, т.е. способность показателей вентиляции разделять норму и патологию, была неоднозначной и находилась в прямой зависимости от тяжести функциональных нарушений и уровней т.р., при этом оптимальной т.р. у подавляющего большинства анализируемых величин оказался 80% барьер (кроме ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ФЖЕЛ). Следовательно, индексная оценка показателей вентиляции позволила ранжировать их по степени выраженности операционных свойств, степени диагностической надежности, а при недостаточной ДЭ некоторых показателей понять причину снижения диагностической активности.

Установлено, что оценка ДЭ показателей вентиляции у больных БА методами доказательной медицины имеет преимущества по сравнению с традиционной оценкой средних, поскольку позволяет "взвесить" информативность каждой величины с точки зрения вероятности, помогает установить адекватный уровень разграничения нормы и патологии, приучает врачей при анализе результатов исследования к оценке вентиляционных показателей с учетом их диагностической надежности, способствует уменьшению ошибок в диагностике обструктивных нарушений.

Таблица 6

## Ранжирование показателей вентиляции по степени диагностической эффективности у больных БА

Показатели вентиляции	Оптимальные т.р.,%	Степень ДЭ
1. ОФВ <sub>1</sub>	100;80	
2. ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	100	
3. МОС <sub>50</sub>	80	Высокая
4. СОС <sub>25-75</sub>	80	
5. МОС <sub>25</sub>	80	
1. ФЖЕЛ	100	
2. ПОС	80	Снижена
3. МОС <sub>75</sub>	80	

Примечание. Внутри групп показатели вентиляции расположены в порядке уменьшения ДЭ.

## Выводы

1. Индексная оценка диагностической эффективности показателей вентиляции с позиции доказательной медицины у больных БА имеет преимущества по сравнению с традиционной оценкой средних, так как носит вероятностный характер, устанавливает адекватный уровень разграничения нормы и патологии.
2. При индексной оценке вентиляционной функции легких у больных БА наибольшей диагностической эффективностью обладают ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, МОС<sub>50</sub>, СОС<sub>25-75</sub>, МОС<sub>25</sub>, в том числе на ранних стадиях заболевания МОС<sub>50</sub>, СОС<sub>25-75</sub>.

3. Диагностическая эффективность ФЖЕЛ, ПОС, МОС<sub>75</sub> у больных БА снижена, что обусловлено дисбалансом отношения чувствительность/специфичность.
4. Использование индекса соответствия в комплексной оценке ДЭ показателей вентиляции целесообразно, поскольку при снижении диагностической эффективности показателей он объясняет причины этого снижения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия: Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Все-

- мирной организации здравоохранения, март 1993. Пульмонология 1996; Прил.: 1-165.
2. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. М.: Медицина; 1988.
3. Гриппи М. Патофизиология легких: Пер. с англ. М.: БИНОМ; 1997.
4. Княжеская Н.П. Бронхиальная астма: некоторые аспекты диагностики и лечения. Consilium Medicum 2001; 3 (12): 575-579.
5. Стандартизация легочных функциональных тестов / Европейское сообщество стали и угля. Люксембург, 1993. Пульмонология 1993; Прил.: 1-92.
6. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Пер. с англ. М.: Медиа Сфера; 1998.
7. Чучалин А.Г. (ред.) Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями. М.: Грантъ; 1999.

Поступила 03.03.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248-06:616.211-002-056.3

*И.Р.Юлдашев, М.М.Ахмедова, Ш.И.Наврүзова, О.И.Юсупова,  
У.Х.Мухамеджанов, М.М.Хакбердыев*

### РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЭТИОЛОГИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, СОЧЕТАННОЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ РИНОСИНУСИТАМИ У ДЕТЕЙ

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан

REGIONAL FEATURES OF CLINICAL SIGNS AND ETIOLOGY OF BRONCHIAL ASTHMA  
COMBINED WITH ALLERGIC RHINOSINUSITIS IN CHILDREN

*I.R.Yuldashev, M.M.Akhmedova, Sh.I.Navruzova, O.I.Yusupova,  
U.Kh.Mukhamedzhanov, M.M.Khakberdyev*

#### Summary

While performing a complex comparative clinical, allergological, immunological and functional investigation in 120 children with atopic bronchial asthma combined with allergic rhinosinusitis the following scientific facts have been found: 1) allergic rhinitis and sinusitis provide development and severity of clinical course of bronchial asthma; 2) etiology of atopic bronchial asthma combined with allergic rhinosinusitis depends on regional allergens such as home dust, pollen (wormwood, goose-foot, ailanthus, etc.), insect (*D.pteronissinus*, *D.farinae*), epidermis (cats, dogs), food (cow milk, white of egg) and others.

#### Резюме

При проведении комплексного сравнительного клинического, аллергологического, иммунологического, функционального исследования 120 детей, страдающих атопической бронхиальной астмой, сочетающейся с аллергическими риносинуситами, установлены следующие научные факты: 1) аллергические риносинуситы определяют формирование и тяжесть клинического течения бронхиальной астмы; 2) в этиологии атопической бронхиальной астмы, сочетающейся с аллергическими риносинуситами, имеют значение региональные аллергены: домашняя пыль, пыльцевые (полынь, лебеда, айлантус и др.), инсектные (*D.pteronissinus*, *D.farinae*), эпидермальные (шерсть кошки, собаки), пищевые (коровье молоко, яичный белок и др.).

Бронхиальная астма (БА) у детей во многих странах мира занимает одно из первых мест по распро-

странности и поэтому имеет большое медико-социальное значение [8,13]. Широкое использование

достижений современной аллергологии, иммунологии, биохимии, генетики и других смежных наук позволило выяснить различные аспекты клиники, этиологии и патогенеза БА у детей [6,10]. Тем не менее многие вопросы, связанные с проблемой БА, остаются открытыми и требуют своего решения. Среди них, на наш взгляд, важное значение имеет проблема региональных особенностей клиники и этиологии БА, сочетанной с аллергическими риносинуситами (АРС) [4,12]. Патология ЛОР-органов существенным образом влияет на формирование и развитие аллергических реакций и заболеваний [18,22]. Возникновение патологического процесса в разных отделах дыхательных путей может быть одной из причин, ведущих к снижению барьерной функции слизистой оболочки дыхательного тракта по элиминации экзогенных аллергенов [3]. Частота различных клинических форм поражения ЛОР-органов (тонзиллиты, синуситы, аденоиды, полипы носа, искривление носовой перегородки) у детей варьирует в широких пределах (от 4,1 до 66%) и зависит от клинических форм БА и патологии самих ЛОР-органов [2,20]. В настоящее время верхние и нижние дыхательные пути рассматривают как единое функциональное целое. Полагают, что у больных с аллергическим ринитом резко возрастает риск развития БА. Наряду с этим при БА часто отмечается патология носа и придаточных пазух [15]. В связи с этим представляет определенный научный и практический интерес изучение различных аспектов проблемы БА, сочетанной с АРС.

Цель исследования — определить особенности клиники и значение региональных неинфекционных аллергенов в этиологии БА, сочетанной с АРС у детей.

### Материал и методы

Под наблюдением находилось 120 детей в возрасте 7–14 лет, в том числе 60 страдающих атопической БА, сочетанной с АРС, и 60 детей с БА не сочетанной с АРС. Диагноз основного и сопутствующих заболеваний ставили на основании клинико-аллергологических, функциональных, лабораторных, рентге-

нологических исследований [2,9,20]. Определяли мощность форсированного выдоха пневмотахометром, порог чувствительности рецепторов бронхов к гистамину и ацетилхолину, дыхательную функцию носа, количество эозинофилов в периферической крови и секрете со слизистой носа. Причину сенсibilизации организма определяли постановкой аллергических кожных тестов [7]. Комплекс параклинических исследований включал оценку показателей содержания IgE в сыворотке крови [5], фагоцитарной активности нейтрофилов [14]. Цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики. Различия достоверны при  $t \geq 2$ , а  $p < 0,05$  [11].

### Результаты и обсуждение

Распределение больных детей по полу и возрасту было следующим: мальчиков 79 (65,8±4,3%), девочек 41 (34,2±4,3%). Длительность болезни была от 6 мес до 10 лет. Среди детей, страдающих атопической БА с АРС, в отличие от детей с БА, не сочетанной с АРС, преобладали больные с длительностью болезни до 10 лет, а детей с длительностью болезни до 1 года было достоверно ( $p < 0,05$ ) меньше (табл.1).

Тяжесть клинического течения БА была различной и зависела от клинических форм. По нашим данным, при БА, сочетанной с АРС, достоверно ( $p < 0,05$ ) преобладали (65%) случаи со среднетяжелым и тяжелым клиническим течением, при БА, не сочетанной с АРС, преобладали случаи с легким и среднетяжелым клиническим течением (табл.2).

Больные БА с АРС отличались метеолабильностью, низкими показателями форсированного выдоха (1,56±0,45 л/с), гиперреактивностью рецепторов бронхов к действию гистамина и ацетилхолина, наличием аллергического воспаления слизистой носа (риниты) и его придаточных пазух (синуситы), затруднением носового дыхания, высокими показателями ринометрии (16,8±3,1—18,4±3,2 мм вод.ст.), выраженностью экспираторной одышки, эозинофилией (10,0–15,0%) периферической крови, наличием большого количества эозинофилов (16,2±4,7) в слизистой носа, низкими показателями фагоцитарной актив-

Таблица 1

#### Длительность болезни у детей, страдающих атопической БА с АРС

Бронхиальная астма	Длительность болезни		
	до 1 года	1–4 года	5–10 лет
Сочетанная с АРС	12 (20,0±5,1)*	22 (36,7±6,2)	26 (43,3±6,3)*
Не сочетанная с АРС	28 (46,7±6,4)	21 (35,0±6,1)	11 (18,3±4,9)
Всего...	40 (33,4±4,3)	43 (35,8±4,3)	37 (30,8±4,2)

Примечание. Здесь и в табл.2: \* — различия достоверны ( $p < 0,05$ ), в скобках приведены проценты ( $M \pm m\%$ ).

ности нейтрофилов: фагоцитарное число —  $44,6 \pm 5,1\%$ , фагоцитарный индекс — 3,5, сила фагоцитоза —  $156,1 \pm 10,3$ , высоким уровнем IgE ( $850,5$  МЕ/мл) в сыворотке крови, наследственной аллергической отягощенностью ( $75,0 \pm 5,5\%$ ), наличием в анамнезе аллергического диатеза ( $55,0 \pm 6,4\%$ ). Даже после стихания клинических симптомов болезни воспалительные явления в слизистой носа, бронхах и легких сохраняются, что согласуется с данными литературы [7]. Среди способствующих факторов имели значение токсикозы беременности ( $68,3 \pm 7,2\%$ ) и патология беременности ( $26,7 \pm 11,0\%$ ) и родов ( $38,3 \pm 10,1\%$ ) у матерей больных детей. Искусственное и (или) раннее смешанное вскармливание отмечалось в  $65,0 \pm 6,1\%$ , а сочетание с аллергическими дерматитами — в  $59,8 \pm 8,2\%$  случаев.

По нашим данным, у большинства детей (38, или  $63,3\%$ ) развитие БА началось с симптомов АРС, у 18 ( $30\%$ ) — с одновременным появлением симптомов БА и АРС и только у 4 ( $6,7\%$ ) — с симптомов БА.

В этиологии атопической БА, сочетанной с АРС, большое значение имели неинфекционные аллергены. Частота сенсибилизации организма по данным положительных результатов кожных тестов находилась в пределах  $8,3-30\%$  и зависела от вида аллергена и индивидуальной реактивности организма больных детей (табл.3.).

При БА пылевой этиологии (домашняя пыль) обострение симптомов основного заболевания чаще отмечалось в домашней обстановке. При сенсибилизации к микроклещам домашней пыли (*D.pteronissinus*, *D.farinae*) приступы удушья преобладали по ночам. Пыльцевая БА характеризовалась четкой сезонностью. Обострение симптомов болезни отмечалось в весенне-летний сезон года и совпадало со временем цветения растений, к пыльце которых отмечалась сенсибилизация организма больных детей. Причиной БА пищевой этиологии являлись коровье молоко, яичный белок, рыба и др. Следует подчеркнуть, что чаще всего отмечалась полисенсибилизация.

БА относится к типичным аллергическим заболеваниям, развивающимся на основе патогенеза аллергических реакций анафилактического типа (I тип), т.е. иммунных реакций аллергена и специфических

Таблица 3

**Причины сенсибилизации организма при атопической БА с АРС у детей**

Аллергены	Атопическая БА	
	сочетанная с АРС	не сочетанная с АРС
Бытовые (домашняя пыль)	14 ( $23,3 \pm 5,4$ )	12 ( $20,0 \pm 5,1$ )
Пыльцевые	12 ( $20,0 \pm 5,1$ )	10 ( $16,7 \pm 4,8$ )
Инсектные: <i>Dermatophagoides</i>	18 ( $30,0 \pm 5,9$ )	14 ( $23,3 \pm 5,4$ )
Эпидермальные	16 ( $26,7 \pm 5,7$ )	13 ( $21,7 \pm 5,3$ )
Пищевые	7 ( $11,7 \pm 4,1$ )	5 ( $8,3 \pm 3,5$ )

Примечание. Различия недостоверны ( $p > 0,5$ ).

IgE-антител — реагинов на поверхности цитоплазмы клеток-мишеней. Выяснено, что в патогенезе атопической БА решающее значение имеет гистамин, а в механизме развития инфекционно-аллергических форм серотонин. Некоторые формы БА у детей могут развиваться по патогенезу аллергических реакций цитотоксического типа (II тип), обусловленного иммунным комплексом (III тип), клеточного типа (IV тип). У детей часто встречаются смешанные типы аллергических реакций [1].

В патогенезе БА с АРС большое значение имеет патология ЛОР-органов. Снижение барьерной функции слизистой оболочки верхних дыхательных путей и функции мерцательного эпителия (замедление или полная остановка их движения) способствует удлинению времени контакта организма с экзогенным аллергеном, вызывающим сенсибилизацию и развитие болезни. Придают большое значение следующим механизмам развития БА при патологии носа и его придаточных пазух: 1) развитие воспалительных процессов в легких при попадании в них из патологически измененных придаточных пазух носа различных аллергенных субстанций; 2) усиление блокады  $\beta$ -адренергических рецепторов, приводящей к повышению раздражимости бронхиального дерева; 3) рефлекторный бронхоспазм из-за усиления возбуждения парасимпатической нервной системы [16,17,22]. В патогенезе БА велика роль генетического фактора, а также Т-лимфоцитов [10,19,21].

**Выводы**

1. Аллергические риносинуситы определяют формирование и тяжесть клинического течения атопической БА у детей.
2. В этиологии атопической БА, сочетанной с АРС, имеют значение региональные аллергены: бытовые (домашняя пыль), пыльцевые (полынь, лебеда,

Таблица 2

**Тяжесть клинического течения атопической БА**

Клиническое течение	Атопическая БА	
	сочетанная с АРС	не сочетанная с АРС
Легкое	21 ( $35,0 \pm 10,4$ )*	40 ( $66,7 \pm 6,0$ )
Среднетяжелое	27 ( $45,0 \pm 10,9$ )	20 ( $33,3 \pm 6,0$ )
Тяжелое	12 ( $20,0 \pm 11,9$ )*	—

айлантус и др.), инсектные (*D.pteronissinus*, *D.farinae*), эпидермальные (шерсть кошки, собаки и др.), пищевые (коровье молоко, яичный белок и др.).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма: современная концепция патогенеза и терапии. Intern. J. Immunorehabil. 1997; 118: 133.
2. Балаболкин И.И. Специфическая диагностика аллергических реакций и заболеваний у детей В кн.: Студеникин М.Я., Балаболкин И.И. (ред.) Аллергические болезни у детей. М.: Медицина; 1998. 107–121.
3. Гаджимирзаев Г.А. Ринобронхиальный синдром. Махачкала; 1998. 107–121.
4. Гаффарова М.А. Аллергические риносинуситы, сочетанные с бронхиальной астмой, и их особенности у коренных жителей низкогогорья Таджикистана. В кн.: Научные труды Европейского конгресса по астме, 9–12 сент. 2001. М.; 2001. 141.
5. Гургенидзе Г.В., Гамкрелидзе А.Г., Минеева М.М., Сулаквелидзе А.Т. Сравнительная оценка некоторых методов определения IgE при бронхиальной астме. Иммунология 1982; 2: 84–86.
6. Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Гончаров В.А. и др. Роль гистамина и серотонина в патогенезе бронхиальной астмы. В кн.: Материалы II Международного конгресса пульмонологов Центральной Азии. Алматы; 1996. 27 (85).
7. Коренченко С.В., Сухарев Е.А. Возможности преморбидной диагностики бронхиальной астмы у пациентов с аллергическим ринитом. Intern. J. Immunorehabil. 1997; 268: 170.
8. Малышева И.Е., Карташева Н.В. Результаты наблюдения больных бронхиальной астмой с детства: клинико-эпидемиологические аспекты. Аллергология 2000; 2: 3–9.
9. Национальная программа Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. М.: Артинфо Паблшинг; 1997.
10. Резник И.Б. Генетические механизмы развития бронхиальной астмы. Аллергология 1998; 1: 8–12.
11. Стрельков Р.Б. Статистические таблицы для ускоренной количественной оценки фармакологического эффекта. Фармакол. и токсикол. 1986; 4: 100–104.
12. Хутыева С.Х. Астма и аллергический ринит. В кн.: Научные труды Европейского конгресса по астме, 9–12 сент. 2001. М.; 2001. 142.
13. Шамова А.Г., Маланичева Е.Г. Современные медико-социальные проблемы бронхиальной астмы у детей подросткового возраста. В кн.: Материалы VIII Съезда педиатров России. М.; 1998. 117 (265).
14. Штельцнер А. (A.Stelzner) Фагоцитоз. В кн.: Фримель Г. (ред.) Иммунологические методы. М.: Медицина; 1987. 378–389.
15. Ciprandi A. et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patient with asymptomatic rhinitis and mite allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 1995; 96: 969–971.
16. Correx J. Allergic rhinitis and asthma: How important is the link? Ibid. 1997; 99: 781–786.
17. Cristodouloulos P. et al. Molecular pathology of allergic disease. II. Upper airway disease. Ibid. 2000; 105: 211–223.
18. Palma-Carlos A.G., Branco-Ferreira M., Palma M.L. Нос и бронхи — единое функциональное целое. В кн.: Научные труды Европейского конгресса по астме, 9–12 сент. 2001. М.; 2001. 112.
19. Romagnani S. Роль Т-лимфоцитов в аллергическом воспалении. Там же. 29.
20. Scadding Q. Diagnosis and treatment of nasal allergy in children. In.: 7-th International. Congress. of Pediatric. Otorhinolaryngology. Helsinki; 1998. 53a.
21. Slavin R.G. Relationship of nasal disease and sinusitis to bronchial asthma. Ann. Allergy. 1982; 49: 76–80.
22. Ussel H. Роль Т-клеток в патогенезе астмы. В кн.: Научные труды Европейского конгресса по астме, 9–12 сент. 2001. М.; 2001. 25–26.

Поступила 20.05.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248-07:[616-092:612.017.1]-07

*Л.М.Куделя, Л.Д.Сидорова, С.В.Сенников, В.А.Козлов*

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМНОГО И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ПОЗДНЕЙ АСТМОЙ

Новосибирская государственная медицинская академия;  
Институт клинической иммунологии

SYSTEMIC AND LOCAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH LATE ASTHMA

*L.M.Kudelya, L.D.Sidorova, S.V.Sennikov, V.A.Kozlov*

### Summary

Clinical, functional and immunological examination was performed in 280 bronchial asthma (BA) patients. They were divided into 2 groups: 168 patients with the disease onset later than 40 years old age (the 1st group) and 112 patients with BA onset earlier than 40 years old age (the 2nd group). The immunological examination of the patients revealed a significant decrease in the serum T-lymphocyte general population due to reduction in the T-helpers and prevalently T-suppressors numbers, increased levels of IgE, IL-4, TNF- $\alpha$  and drop in the serum IFN- $\gamma$  level; a tendency to reduction in C3 and C4 and a considerable failure of the bronchopulmonary local defense (IgA, IgG and IFN- $\gamma$  deficiency) tested in bronchoalveolar lavage fluid. These

changes were mainly provided by immunosuppressive effects of co-existing and previous respiratory diseases. Our research established that the strongest blockage of the suppression mechanisms was observed under intricate combinations of BA pathogenic features and respiratory infections. A correlation was shown between the immune disorders and clinical, functional, endoscopic parameters.

### Резюме

Проведено клинико-функциональное и иммунологическое обследование 280 больных бронхиальной астмой (БА). Все больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (168 больных) с дебютом заболевания после 40 лет, т.е. больные с поздней астмой (ПА), 2-я группа (112 больных) с началом БА до 40 лет. Иммунологическое обследование больных ПА выявило выраженное снижение общей популяции Т-лимфоцитов в сыворотке крови за счет уменьшения как Т-хелперов, так и Т-супрессоров с более значительным снижением последних, повышение содержания IgE, IL-4, TNF- $\alpha$  и снижение IFN- $\gamma$  в сыворотке крови, тенденцию к уменьшению содержания С3 и С4, а также значительное снижение местной защиты бронхолегочной системы (дефицит IgA, IgG и IFN- $\gamma$ ) в бронхоальвеолярном смыве, которые во многом определены иммуносупрессивными свойствами сопутствующих и перенесенных заболеваний респираторной системы. В наших исследованиях установлено, что наиболее выраженная блокада механизмов супрессии наблюдается при сложных сочетаниях механизмов патогенеза БА и присутствии инфекции дыхательных путей. Отмечена корреляционная связь иммунологических изменений с показателями клинического, функционального и эндоскопического исследований.

Бронхиальная астма (БА) является широко распространенным заболеванием и занимает одно из первых мест по частоте встречаемости среди всех хронических заболеваний легких. Несмотря на значительные успехи в изучении астмы, достигнутые за последнее десятилетие, это заболевание и в наши дни остается тяжелым, приводящим к инвалидности и смерти [20]. В последние годы изменился и возрастной состав больных астмой. До недавнего времени дискутировалась сама возможность возникновения БА в возрасте старше 40 лет, т.е. поздней астмы (ПА), теперь же данная форма астмы завоевала прочное место в структуре патологии старшего возраста [2,30,31].

Немаловажное значение в увеличении частоты заболеваемости и утяжелении течения БА имеют нарушения системного и местного иммунитета [5,10,14,16,27,28,30]. Сведения о функции иммунорегуляторных клеток крови, гуморальных факторах, иммунологических характеристиках бронхоальвеолярного смыва у больных БА немногочисленны и неоднозначны [1,10,14,17,18] и практически отсутствуют у больных с ПА [15]. В настоящее время неясна причина иммунологической гетерогенности и цитокиновой диссоциации при БА [9,27,29]. Отсутствие информации о структуре связи между различными клеточными и гуморальными компонентами иммунной системы препятствует формированию представления о функционировании иммунной системы в целом при БА. Известно, что нарушения функции иммунной системы вследствие недостаточности механизмов регуляции иммунного ответа являются основой патогенеза БА, приводят к тяжелому течению, развитию осложнений, к ранней инвалидизации [1,19,23,24,26].

Целью исследования явилось изучение особенностей состояния системного и местного иммунитета у больных ПА.

### Материалы и методы

Обследовано 280 больных БА в стадии обострения в возрасте от 40 до 78 лет, которые были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 168 больных с дебютом развития астмы после 40 лет, т.е. больные с ПА (легкая степень — у 6 больных, средняя степень — у 42 больных, тяжелая степень — у 42 больных), 2-ю группу — 112 больных с началом астмы в более молодом возрасте, т.е. до 40 лет (легкая степень — у 12 больных, средняя степень — у 40 больных, тяжелая степень — у 37 больных). В 1-й группе атопическая форма диагностирована у 6 больных, инфекционно-зависимая форма — у 59 больных, смешанная форма (инфекционно-зависимая и атопическая) — у 49 больных, гормонозависимая форма — у 54 больных. Во 2-й группе атопическая форма диагностирована у 8 больных, инфекционно-зависимая форма — у 40 больных, смешанная форма — у 35 больных, гормонозависимая форма — у 32 больных. Субпопуляции лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии с помощью моноклональных антител серии ОКТ и ОКВ фирмы "Orto Diagnostig" (США). Определяли также субпопуляции Т-клеток, несущих поверхностные антигены CD3+ (зрелые Т-клетки), CD4+ (хелперы), CD8+ (супрессоры), рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) — отношение CD4+/CD8+. Иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG) сыворотки крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по G.Mancini и соавт. (1965) с помощью стандартных антииммуноглобулиновых сывороток. Содержание общего IgE сыворотки определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы "Labodia-Xema" (Швейцария-Россия). Результаты выражали в международных единицах на миллилитр (МЕ/л), за норму принимали концентрацию не более 130 МЕ/л. Контрольную группу составили 20 человек. Концентрацию компонентов комплемента С3 и С4 в сыворотке крови определяли с помощью мето-

да радиальной иммунодиффузии с использованием моноспецифических антисывороток у 78 больных БА (1-я группа — 54 больных, 2-я группа — 24 больных), контрольная группа — 15 человек. Функциональное исследование внешнего дыхания было выполнено на установке фирмы "Eger" (ФРГ) и включало в себя плетизмографию всего тела и регистрацию отношений поток—объем в процессе маневра форсированной жизненной емкости легких (FVC). Для определения интенсивности воспалительных изменений бронхов проведено бронхологическое исследование фибронскопом фирмы "Olympus" у 175 больных (1-я группа — 124 больных, 2-я группа — 51 больной). У 72 больных (1-я группа — 40 больных, 2-я группа — 32 больных) проведено цитологическое исследование бронхоальвеолярных смывов. Бронхоальвеолярный лаваж выполняли по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Европейской рабочей группы по изучению бронхоальвеолярного лаважа. Содержание цитокинов IL-4, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови и бронхоальвеолярных смывах у 36 больных (1-я группа — 20 больных, 2-я группа — 16 больных) и в контрольной группе (30 человек) определяли с помощью меченых моноклональных и поликлональных антител ("R&D Systems") (США) методом электрохемилюминесценции с использованием прибора "Origen Analyser" фирмы IGEN (США) и реагентов, приготовленных согласно протоколам [7,8,22]. Уровень цитокинов в бронхоальвеолярных смывах определяли в пересчете на содержание в них белка. Для оценки эффективности местной защиты бронхолегочной системы исследовали содержание IgA, IgM, IgG и С3 и С4 в смывах у 32 больных БА (1-я группа — 19 больных, 2-я группа — 13 больных). Состояние центральной гемодинамики определяли методом тетраполярной грудной реографии в модификации Пушкаря. Среднее давление в легочной артерии (СГДла) рассчитывали по формуле *M. Isode*. Общее легочное сопротивление (ОЛС) определяли по формуле:  $ОЛС = (СГДла - 5) \cdot 1332 \cdot 60 / МО$ , где МО — минутный объем крови. Рассчитывали индекс аллергии, предложенный А.А.Солдатовым и соавт. [16], и лейкоцитарный индекс интоксикации. Количественные данные обрабатывали методом вариационной статистики с определением средней арифметической, критерия существенности различий, уровня значимости отличий и коэффициента корреляции рангов Спирмена на компьютере IBM с помощью приложения *Microsoft Excel*. Разницу между средними арифметическими считали достоверной при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Исследование выявило значительные нарушения иммунного статуса у больных ПА. Отмечено повышение содержания лейкоцитов по сравнению с контрольной и 2-й группами ( $p < 0,05$ ), зависящее от степени тяжести и формы заболевания. Более выраженное повышение числа лейкоцитов наблюдалось у

больных с тяжелым течением ( $7,453 \pm 0,317$ ,  $p < 0,05$ ) и при инфекционно-зависимой форме ( $7,486 \pm 0,429$ ,  $p < 0,05$ ). Содержание лимфоцитов (преимущественно относительное) было несколько ниже у больных ПА, чем в контроле ( $p < 0,05$ ), достигая минимального значения при гормонозависимой форме ( $23,0 \pm 1,33\%$ ,  $p < 0,05$ ). У всех больных ПА выявлено снижение общей популяции Т-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ). Известно, что уменьшение количества иммунокомпетентных клеток является одним из проявлений нарушения иммунореактивности [6]. Это происходит как при реализации естественной биологической программы апоптоза и ее интенсификации, так и в результате непосредственного воздействия повреждающего фактора, приводящего, как правило, к гибели клетки. При действии этих механизмов меняется численность популяций клеток, обеспечивающих реализацию иммунореактивности, и прежде всего субпопуляций Т-лимфоцитов [25]. При исследовании характера иммунологических нарушений Т-системы иммунитета обнаружено существенное угнетение супрессорных систем у больных ПА (Т-супрессоры,  $p < 0,01$ ), уменьшение количества Т-хелперов ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Более выраженная супрессия Т-хелперов отмечена при средне-тяжелом течении ПА ( $p < 0,01$ ). Среднее значение ЛИИ не отличалось от контроля и было несколько снижено у больных с тяжелой степенью астмы. Отмечен дефицит НК-клеток у больных ПА по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Более показателен количественный анализ содержания НК-клеток — число больных с низким содержанием НК-клеток в 1-й группе было значительно выше ( $f=0,60$ ,  $p < 0,001$ ), чем во 2-й группе. Известно, что НК-клетки оказывают важную роль в регуляции воспалительного процесса и являются главными защитниками организма от микроорганизмов на стадии раннего индуцибельного ответа [21]. Дефицит НК-клеток приводит к развитию острых респираторных инфекций и хронизации инфекционно-воспалительных процессов различной локализации. Особо необходимо отметить тот факт, что частота выявления количественного дефицита НК-клеток была максимальной у больных с тяжелым течением ( $f=0,64$ ) при относительно нормальном среднем показателе содержания этих клеток в крови, что указывало на разнонаправленный характер изменений (снижение и повышение) числа естественных киллеров у больных ПА. ИРИ был несколько выше у больных ПА, чем в контроле ( $p < 0,05$ ), что связано с более выраженным дефицитом Т-супрессоров, но не менялся в зависимости от степени тяжести заболевания. Содержание В-лимфоцитов было достоверно ниже у больных ПА, чем в контроле ( $p < 0,01$ ) и у больных 2-й группы ( $p < 0,05$ ). Более выраженный дефицит В-лимфоцитов отмечен у больных с тяжелым течением заболевания ( $p < 0,05$ ) и при инфекционно-зависимой форме ( $p < 0,05$ ).

Отмечена корреляционная зависимость показателей клеточного иммунитета с данными клиническо-

го, функционального и биохимического исследования. Содержание лейкоцитов коррелировало с уровнем ОЛС ( $r=0,330$ ,  $p<0,01$ ), со степенью ДН ( $r=0,799$ ,  $p<0,01$ ), с частотой развития астматического статуса (АС) ( $r=0,771$ ,  $p<0,01$ ). Обратная корреляционная связь содержания лейкоцитов отмечена с такими показателями, как степень тяжести ( $r=-0,378$ ,  $p<0,01$ ) и форма заболевания ( $r=-0,89$ ,  $p<0,01$ ), частота дневных приступов удушья ( $r=-0,618$ ,  $p<0,01$ ). Выявлена корреляционная связь абсолютного и относительного количества лимфоцитов с сывороточным уровнем СЗ ( $r=0,536$ ,  $r=0,752$ ,  $p<0,01$ ), с содержанием в мокроте эозинофилов ( $r=0,388$ ,  $r=0,419$ ,  $p<0,01$ ), кристаллов Шарко-Лейдена ( $r=0,455$ ,  $r=0,338$ ,  $p<0,05$ ), с уровнями ОПС ( $r=0,400$ ,  $p<0,01$ ,  $r=-0,234$ ,  $p<0,05$ ), FEV<sub>1</sub> ( $r=0,311$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,260$ ,  $p<0,05$ ), FEF<sub>25</sub> ( $r=0,427$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,254$ ,  $p<0,05$ ), PEF ( $r=0,402$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,283$ ,  $p<0,05$ ). Абсолютное и относительное содержание Т-лимфоцитов оказывало влияние на содержание в сыровотке крови IgM ( $r=-0,306$ ,  $r=-0,208$ ,  $p<0,05$ ), IgG ( $r=-0,288$ ,  $r=-0,249$ ,  $p<0,05$ ), ЦИК ( $r=0,405$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,263$ ,  $p<0,05$ ), содержание в периферической крови лейкоцитов ( $r=0,335$ ,  $r=0,251$ ,  $p<0,05$ ), уровень ЛИИ ( $r=-1,0$ ,  $r=-1,0$ ,  $p<0,01$ ), степень обструкции бронхиального дерева ( $r=0,314$ ,  $r=0,304$ ,  $p<0,05$ ). Отмечена корреляционная связь абсолютного и относительного количества Т-супрессоров с содержанием НК-клеток ( $r=-0,234$ ,  $r=-0,344$ ,  $p<0,05$ ), величиной ИРИ ( $r=-0,266$ ,  $p<0,05$ ,  $r=-0,828$ ,  $p<0,01$ ), уровнем СГДла ( $r=0,318$ ,  $p<0,01$ ,  $r=-0,203$ ,  $p<0,05$ ), распространенностью воспалительного процесса ( $r=-0,536$ ,  $r=-0,500$ ,  $p<0,01$ ), степенью активности эндобронхита ( $r=-0,555$ ,  $r=-0,548$ ,  $p<0,01$ ). Абсолютное и относительное содержание Т-хелперов коррелировало с величиной ЛИИ ( $r=-0,706$ ,  $p<0,01$ ,  $r=-0,227$ ,  $p<0,05$ ), ИРИ ( $r=0,527$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,302$ ,  $p<0,05$ ), степенью активности эндобронхита ( $r=0,327$ ,  $r=0,931$ ,  $p<0,01$ ). Содержание НК-клеток коррелировало с величиной ИРИ ( $r=0,327$ ,  $p<0,05$ ), содержанием в периферической крови палочкоядерных лейкоцитов ( $r=-0,498$ ,  $p<0,01$ ), величиной ЛИИ ( $r=1,0$ ,  $p<0,01$ ), содержанием клеток цилиндрического эпителия в мокроте ( $r=-0,402$ ,  $p<0,01$ ), характером бронхиальной секреции ( $r=0,496$ ,  $p<0,01$ ), распространенностью воспалительного процесса в бронхах ( $r=-0,807$ ,  $p<0,01$ ). Величина ИРИ коррелировала с уровнем ЛИИ ( $r=-1,0$ ,  $p<0,01$ ), распространенностью воспалительного процесса в бронхах ( $r=0,769$ ,  $p<0,01$ ), степенью активности эндобронхита ( $r=0,963$ ,  $p<0,01$ ).

Отмечены изменения показателей гуморального иммунитета у больных ПА: содержание IgM ( $p<0,1$ ) имело тенденцию к увеличению, а уровень IgG ( $p<0,1$ ) — к снижению по сравнению с контрольной группой. Выявлена обратная зависимость содержания IgA от степени тяжести заболевания — с увеличением тяжести заболевания уровень IgA снижался ( $p<0,05$ ). Содержание IgE у больных ПА было выше,

чем в контроле ( $p<0,01$ ), но ниже, чем у больных 2-й группы ( $p<0,01$ ). Однако частота повышенного уровня IgE у больных ПА не отличалась от больных 2-й группы ( $f=0,65$ ,  $f=0,7$  соответственно). Столь высокая частота повышенного уровня IgE у больных ПА несколько противоречит мнению D.Czarny (1993) о том, что с возрастом снижается роль IgE-опосредованных реакций, и у больных БА старше 60 лет они встречаются только в 30% случаев. Наиболее часто повышенный уровень отмечался у больных ПА с легким течением ( $f=0,75$ ) и при атопической форме ( $f=0,86$ ). Среднее значение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыровотке крови у больных ПА было ниже, чем в контрольной группе ( $p<0,01$ ) и у больных 2-й группы ( $p<0,01$ ), и практически не отличались у больных с разной степенью тяжести. Однако число больных с высоким содержанием ЦИК было максимальным при тяжелой степени ( $f=0,34$ ) и при гормонозависимой форме ( $f=0,37$ ).

Отмечены тенденция к снижению концентрации в сыровотке крови СЗ и С4 у больных ПА по сравнению с контрольной группой ( $p<0,1$ ), более выраженное снижение уровня СЗ и С4 у больных с тяжелой степенью ПА. В литературе существуют противоречивые данные о содержании СЗ и С4 в сыровотке крови больных БА. Ряд авторов [3] отметили повышение концентрации компонентов комплемента в период обострения БА. Однако имеются указания на различие в содержании С4 у больных БА в зависимости от длительности заболевания. Так, концентрация С4 в сыровотке была ниже при длительной БА по сравнению с таковой у пациентов с более коротким анамнезом [23], что согласуется с нашими данными. Нами отмечена обратная корреляционная связь давности заболевания с уровнями СЗ ( $r=-0,304$ ,  $p<0,05$ ) и С4 ( $r=-0,308$ ,  $p<0,05$ ). В клинической практике известно, что по мере увеличения длительности заболевания течение БА может изменяться — отмечается постепенное уменьшение или исчезновение признаков атопии и присоединение симптомов бронхолегочной инфекции. Это в большей степени относится к возрастному аспекту — с возрастом способность продуцировать IgE несколько снижается, а значит уменьшается возможность возникновения аллергических проявлений. Параллельно с подобной эволюцией может наблюдаться снижение концентрации С4, который более тесно коррелирует с аллергическими проявлениями, чем содержание IgE [3]. Снижение концентрации С4 у больных ПА можно расценить как участие активации комплемента по классическому пути в развитии нарушений бронхиальной проходимости.

Известно, что изменение субпопуляционного состава хелперных Т-лимфоцитов, приводящее к модификации набора цитокинов, продуцируемых Th1- и Th2-типами клеток, и как следствие к нарушению баланса между клеточной и гуморальной составляющими иммунореактивности, является одной из форм

количественного и качественного дисбаланса в иммунной системе. Дисбаланс этих компонентов адаптивного иммунитета способствует формированию патологических вариантов "ответственности" иммунной системы, что вызывает развитие или обострение ряда заболеваний, в том числе и БА [5].

Исследования показали высокий уровень сывороточного содержания IL-4 у больных ПА, превышающий в несколько раз содержание этого цитокина в контроле ( $p < 0,001$ ) и у больных 2-й группы ( $p < 0,001$ ). Содержание TNF- $\alpha$  также было выше у больных ПА по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ) и больными 2-й группы ( $p < 0,05$ ), однако не столь существенно, как содержание IL-4. Содержание же IFN- $\gamma$  у больных ПА имело тенденцию к снижению. Это свидетельствовало о сдвиге баланса Th1/Th2-ответа в сторону Th2. Доказано, при Th2-ответе активация антигенспецифических Т-лимфоцитов может происходить при отсутствии антигена (аллергена). При этом возрастает роль инфекционных агентов, химических и физических факторов окружающей среды, способных за счет раздражения клеток эпителия дыхательных путей и макрофагов, находящихся в просвете бронхов, вызывать продукцию цитокинов, выступающих в качестве эндогенных индукторов активации лейкоцитов, формирующих воспалительную реакцию в бронхолегочной ткани. Именно перестройка иммунной системы на Th2-зависимый путь ответа может рассматриваться как иммунопатологическая основа ПА, при которой важное значение имеет сочетанное воздействие аллергических и неаллергических факторов и прежде всего персистирующей бронхолегочной инфекции.

Выявлена зависимость уровня этих цитокинов от степени тяжести заболевания — максимальные уровни IL-4 ( $p < 0,001$ ) и TNF- $\alpha$  ( $p < 0,01$ ) отмечены у больных с тяжелой степенью ПА, что указывало на разбалансированность регуляторных процессов, ответственных за поддержание нормального уровня клеточной активности, увеличивающуюся при прогрессировании заболевания. Содержание IFN- $\gamma$ , напротив, было минимальным у больных с тяжелым течением. Известно, что IFN- $\gamma$ , активируя макрофаги, стимулирует иммунную цитотоксичность, увеличивает киллинг интрацеллюлярных патогенов, обладает противовирусной активностью [4,27]. Снижение содержания IFN- $\gamma$  у больных с тяжелым течением ПА указывало на истощение иммунной системы и резком снижении макрофагальной активности. Анализ цитокинового профиля у больных с различными формами ПА показал, что максимальные уровни IL-4 и TNF- $\alpha$  отмечены при гормонозависимой форме, тогда как уровень IFN- $\gamma$  у этих больных был минимальным. У больных 2-й группы уровень IL-4 был выше, а IFN- $\gamma$  ниже при гормонозависимой форме, содержание же TNF- $\alpha$  практически не отличалось при различных формах.

Парный корреляционный анализ показал, что у больных ПА содержание IL-4 в сыворотке крови кор-

релировало со степенью утолщения слизистой бронхов ( $r = -0,428$ ,  $p < 0,05$ ); уровни TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  — с содержанием в периферической крови лейкоцитов ( $r = 0,460$ ,  $r = 0,443$ ,  $p < 0,05$ ), с содержанием в мокроте эритроцитов ( $r = 0,515$ ,  $r = 0,410$ ,  $p < 0,05$ ) и нейтрофилов ( $r = 0,494$ ,  $r = 0,531$ ,  $p < 0,05$ ), сывороточными уровнями серомукоида ( $r = 0,566$ ,  $r = 0,573$ ,  $p < 0,01$ ) и  $Ca^{2+}$  ( $r = 0,431$ ,  $r = 0,433$ ,  $p < 0,05$ ),  $R_{tot}$  ( $r = 0,440$ ,  $r = 0,437$ ,  $p < 0,05$ ); уровни С3 и С4 коррелировали со степенью активностью эндобронхита ( $r = -0,342$ ,  $r = -0,398$ ,  $p < 0,01$ ); уровень С3 — с сывороточным содержанием  $Ca^{2+}$  ( $r = 0,342$ ,  $p < 0,05$ ); уровень IgA коррелировал с сывороточным содержанием кортизола ( $r = 0,516$ ,  $p < 0,01$ ); содержание IgG, IgM, IgA и С4 — со стадией АС ( $r = 0,494$ ,  $r = 0,775$ ,  $r = -0,507$ ,  $r = 0,903$ ,  $p < 0,01$ ). Наличие корреляционной зависимости между показателями системного иммунитета и тяжестью течения ПА, фазой обострения заболевания, функцией внешнего дыхания, бронхологически данными свидетельствует, что нарушения регуляции иммунного ответа имеют прямое отношение к отягощению течения заболевания и оказывают влияние на состоянии местного иммунитета бронхолегочной системы.

Известно, что важную роль в эффективности местной защиты бронхолегочной системы играют гуморальные факторы и прежде всего IgA, IgM, IgG и комплемент. Иммуноглобулины оказывают противовирусное и антимикробное действие, уменьшают адгезивную способность микроорганизма к слизистой оболочке бронха. Биологическое значение комплемента связано с его участием в воспалительных и иммунных реакциях легочной ткани в процессах местной защиты. Комплемент оказывает опсонизирующее действие, участвует в хемотаксисе и адгезии, оказывает влияние на секрецию гликопротеидов слизи, движение ресничек мерцательного эпителия бронхов, регулируя таким образом мукоцилиарный клиренс. Данные литературы о иммунологической характеристике бронхоальвеолярного смыва при БА неоднозначны [11–13,24].

Исследование содержания иммуноглобулинов в бронхоальвеолярном смыве показало, что концентрации IgA и IgG в нем у больных ПА были значительно снижены ( $p < 0,01$ ) по сравнению с больными 2-й группы. Более значительное снижение уровней иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) отмечено при тяжелой степени ПА ( $p < 0,01$ ) и при гормонозависимой форме. Снижение содержания IgA, IgG, которые играют наиболее важную роль в местной защите бронхов, объясняет высокую частоту инфекционно-зависимой формы ( $f = 0,61$ ,  $p < 0,01$ ), а также перенесенных и сопутствующих заболеваний бронхолегочной системы у больных ПА ( $f = 0,97$ ,  $p < 0,001$ ). Содержание ЦИК в бронхоальвеолярном смыве было выше у больных ПА ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателем во 2-й группе и не зависело от тяжести и формы заболевания. Содержание С3 и С4 в смыве у больных ПА не отличалось от больных 2-й группы. Нами не отмечено раз-

личий средних значений СЗ у больных ПА в зависимости от тяжести и формы заболевания. Содержание же С4 было минимальным при тяжелом течении ПА ( $p<0,05$ ). Методом парной корреляции выявлена связь содержания IgA с уровнями в сыводе IgG, IgM, С4 и общего белка ( $r=0,555$ ,  $r=0,421$ ,  $r=0,463$ ,  $r=-0,523$ ,  $p<0,01$ ); содержание IgA, IgG и IgM в сыводе коррелировало с общим цитозом бронхоальвеолярного смыва ( $r=0,711$ ,  $r=0,786$ ,  $r=0,637$ ,  $p<0,01$ ), жизнеспособностью клеток ( $r=0,623$ ,  $r=0,775$ ,  $r=0,577$ ,

$p<0,01$ ), содержанием в сыводе альвеолярных макрофагов ( $r=0,675$ ,  $r=0,741$ ,  $r=0,671$ ,  $p<0,01$ ) и лимфоцитов ( $r=0,870$ ,  $r=0,582$ ,  $r=0,485$ ,  $p<0,01$ ), со степенью тяжести ( $r=-0,748$ ,  $r=-0,766$ ,  $r=-0,718$ ,  $p<0,01$ ); содержание ЦИК в бронхоальвеолярном смыве коррелировало с распространенностью воспалительного процесса в бронхах ( $r=0,445$ ,  $p<0,05$ ), со стадией ЛСН ( $r=-0,474$ ,  $p<0,05$ ).

Важное значение в развитии и поддержании воспаления при БА имеют IL-4 и TNF- $\alpha$ . Именно эти ци-

Таблица

Показатели системного иммунитета

Показатель	Контрольная группа (n=20)	1-я группа (n=168)	2-я группа (n=112)
Лейкоциты, тыс/мкл	5,411±0,131	7,253±0,182*	6,621±0,133*.#
Лимфоциты:			
%	30,011±0,011	25,122±0,83938*	22,838±0,959
тыс/мкл	1,611±0,051	1,59±0,062	1,46±0,078
CD3+:			
%	76,011±1,031	62,395±1,205*	61,768±1,567
тыс/мкл	1,341±0,051	1,197±0,068*	1,092±0,082
CD4+:			
%	41,011±1,041	36,302±0,843*	37,804±1,048
тыс/мкл	2,741±0,241	0,846±0,069*	0,889±0,121
CD8+:			
%	29,121±1,021	27,023±0,905	26,679±1,014
тыс/мкл	2,741±0,241	0,646±0,043**	0,591±0,489
ЛИИ	7,021±0,245	7,063±0,285	7,454±0,355
НК	13,061±0,611	11,214±0,563*	12,854±0,913
СВ22+:			
%	8,001±0,231	5,514±0,307**	6,512±0,472*
тыс/мкл	0,111±0,002	0,092±0,01	0,089±0,009
ИРИ	1,311±0,131	1,579±0,088*	1,591±0,102
СЗ, г/л	n=15 1,311±0,051	n=54 1,152±0,063	n=24 1,311±0,115
С4, г/л	0,401±0,011	0,356±0,019	0,344±0,029
ЦИК, усл.ед.	n=20 50,091±2,211	n=119 42,714±2,682**	n=106 55,0±4,841##
IL-4, пг/мл	n=30 30,751±9,986	n=20 247,148±83,772***	n=16 19,365±10,004*.,###
TNF- $\alpha$ , пг/мл	30,635±4,18	106,063±11,565**	80,757±22,555***.,#
IFN- $\gamma$ , пг/мл	22,361±4,559	20,635±9,097	29,194±20,063
IgA	2,561±0,031	2,426±0,107	2,195±0,102
IgM	1,651±0,521	1,806±0,081	1,842±0,123
IgG	14,921±1,121	13,453±0,452	12,299±0,508
IgE, МЕ/мл	103,631±7,951	n=138 282,044±29,266**	n=80 369,058±27,192***.,##

Примечание. \*  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$ , \*\*\*  $p<0,001$  — достоверные отличия от контрольной группы. #  $p<0,05$ , ##  $p<0,01$ , ###  $p<0,001$  — достоверные отличия между 1-й и 2-й группами.

токины определяют цитологический тип воспаления в бронхах при БА. У больных ПА при исследовании клеточного состава бронхоальвеолярного смыва определен эозинофильно-нейтрофильный тип воспаления с преобладанием последнего компонента. Это объясняет особенность дисбаланса цитокинов в смыве при ПА: содержание IL-4 и IFN- $\gamma$  было ниже, чем у больных 2-й группы ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ), тогда как содержание TNF- $\alpha$  не отличалось. Отмечена зависимость содержания цитокинов от степени тяжести и формы заболевания: у больных ПА содержание IL-4 увеличивалось, а IFN- $\gamma$ , напротив, снижалось при тяжелом течении, тогда как содержание TNF- $\alpha$  не зависело от тяжести заболевания. У больных 2-й группы максимальный уровень IL-4 отмечен при средней степени тяжести астмы. Содержание IL-4 и TNF- $\alpha$  у больных ПА было максимальным при гормонозависимой форме, тогда как IFN- $\gamma$  при инфекционно-зависимой форме. У больных 2-й группы отмечена иная закономерность — уровень IL-4 был максимальным при смешанной форме, а TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  — при инфекционно-зависимой.

Выявлены корреляционные связи между содержанием цитокинов в бронхиальном смыве и рядом показателей, определяющих особенности течения ПА. Так, содержание IL-4 коррелировало с содержанием в смыве С3 ( $r = -0,632$ ,  $p < 0,01$ ), С4 ( $r = -0,549$ ,  $p < 0,01$ ), общего белка ( $r = -0,451$ ,  $p < 0,05$ ), с абсолютным содержанием Т-лимфоцитов ( $r = -0,442$ ,  $p < 0,05$ ), содержанием НК-клеток ( $r = -0,575$ ,  $p < 0,01$ ); сывороточными уровнями С3 ( $r = 0,656$ ,  $p < 0,01$ ) и С4 ( $r = 0,895$ ,  $p < 0,01$ ), уровнями ударного объема (УО) ( $r = -0,498$ ,  $p < 0,05$ ), УИ ( $r = -0,514$ ,  $p < 0,05$ ), FEF<sub>25</sub> ( $r = -0,461$ ,  $p < 0,05$ ), PEF ( $r = -0,653$ ,  $p < 0,01$ ), со степенью ДН ( $r = 0,429$ ,  $p < 0,05$ ), частотой дневных ( $r = 0,594$ ,  $p < 0,01$ ) и ночных ( $r = 0,452$ ,  $p < 0,05$ ) приступов удушья, состоянием больного ( $r = 0,612$ ,  $p < 0,01$ ), выраженностью одышки ( $r = 0,569$ ,  $p < 0,01$ ) и цианоза ( $r = 0,611$ ,  $p < 0,01$ ). Уровень TNF- $\alpha$  коррелировал с содержанием в смыве альбумина ( $r = -0,871$ ,  $p < 0,01$ ); уровнями УО ( $r = 0,496$ ,  $p < 0,05$ ), УИ ( $r = 0,440$ ,  $p < 0,05$ ), СГДла ( $r = -0,546$ ,  $p < 0,01$ ); степенью бронхиальной обструкции ( $r = -0,548$ ,  $p < 0,01$ ); стадией ЛСН ( $r = -0,665$ ,  $p < 0,01$ ), характером кашля ( $r = -0,448$ ,  $p < 0,05$ ) и мокроты ( $r = 0,429$ ,  $p < 0,05$ ), выраженностью интоксикационного синдрома ( $r = 0,689$ ,  $p < 0,01$ ). Содержание IFN- $\gamma$  коррелировало с абсолютным содержанием Т-лимфоцитов ( $r = -0,572$ ,  $p < 0,01$ ) и В-лимфоцитов ( $r = 0,494$ ,  $p < 0,05$ ), содержанием НК-клеток ( $r = -0,541$ ,  $p < 0,01$ ), уровнем IgM ( $r = -0,653$ ,  $p < 0,01$ ), С4 ( $r = 0,648$ ,  $p < 0,01$ ), PEF ( $r = -0,440$ ,  $p < 0,05$ ), содержанием нейтрофилов в мокроте ( $r = 0,460$ ,  $p < 0,05$ ), распространенностью воспалительного процесса в бронхах ( $r = 0,460$ ,  $p < 0,05$ ) и суточным объемом мокроты ( $r = 0,476$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, иммунологические исследования больных ПА выявили выраженное снижение общей популяции Т-лимфоцитов в сыворотке крови за счет уменьшения как Т-хелперов, так и Т-супрессоров с

более значительным снижением последних, повышение уровней сывороточных IgE, TNF- $\alpha$ , IL-4, некоторое снижение концентрации компонентов комплемента С3 и С4, а также значительное снижение местной защиты бронхолегочной системы (дефицит IgA, IgG и IFN- $\gamma$  в бронхоальвеолярном смыве), которые во многом определены иммуносупрессивными свойствами сопутствующих и перенесенных заболеваний респираторной системы. В наших исследованиях установлено, что наиболее выраженная блокада механизмов супрессии наблюдается при сложных сочетаниях механизмов патогенеза БА и присутствии инфекции дыхательных путей. Выраженность нарушений системного и местного иммунитета оказывала влияние на клинические проявления заболевания, интенсивность эндоскопических признаков эндобронхита, функцию внешнего дыхания, состояние центральной и легочной гемодинамики (см. табл.)

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова А.М. Новые подходы к изучению иммунодефицитных состояний при хронических неспецифических заболеваниях легких. Тер. арх. 1991; 10: 4–13.
2. Дворецкий Л.И., Дидковский Н.А., Решетова Н.В. Система комплемента и бронхиальная астма. Там же. 1984; 3: 38–40.
3. Денисова Т.П., Малинова Л.И., Брук С.Б. Особенности течения бронхиальной астмы у лиц пожилого и старческого возраста. В кн.: Резюме докладов IX Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1999. 63, N.10.
4. Жибурт Е.Б., Серебряная Н.Б., Каткова И.В., Дьякова В.В. Цитокины в кроветворении, иммуногенезе и воспалении. Terra Medica 1996; 3: 38–42.
5. Козлов В.А. Научные аспекты современной цитокинотерапии: реальность и перспективы. Рос. Мед. вести 1999; 1: 52–54.
6. Козлов В.К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата Ронколейкин. СПб; 2001.
7. Крысов С.В., Курашин Д.Х., Силков С.А. и др. Использование электрохемилюминесцентного метода для количественного определения цитокинов в различных средах. Клини. лаб. диагн. 2000; 12: 39–43.
8. Лобкова Ю.С., Калинина Н.М., Лобкова О.С. и др. Цитокиновый профиль как критерий оценки специфической иммунотерапии атопических аллергических заболеваний. Экспер. и клин. алергол. 1999; 2: 35–38.
9. Медуницин Н.В. Цитокины и аллергия. Иммунология 1999; 5: 5–8.
10. Потанин М.П., Печковский Д.В. Молекулярные и клеточные механизмы иммунопатологии при бронхиальной астме. Пульмонология 1997; 3: 74–79.
11. Саликаева Ю.О., Волкова Л.И., Плешко Р.И. и др. Характеристика бронхиальных смывов у больных с различными формами бронхиальной астмы и хроническим обструктивным бронхитом. Там же 1998; 2: 59–63.
12. Саликаева Ю.С. Цитологическая и иммунологическая характеристика бронхоальвеолярных смывов и морфофункциональные свойства эозинофилов крови при бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул; 2000.
13. Самсонова М.В. Цитологическая и бактериоскопическая характеристика бронхоальвеолярных смывов взрослых больных муковисцидозом в процессе лечения. Пульмонология 1996; 3: 50–54.
14. Семенова Н.В. Особенности нарушения иммунного статуса при сочетании бронхиальной астмы и аутоиммунного тиреоидита и подходы к иммунокоррекции. Там же 1997; 4: 19–22.

15. Собченко С.А. Особенности течения и организация длительного лечения поздней астмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 1997.
16. Солдатов А.А., Соболев А.В., Берензон М.В. и др. Расчетный индекс лейкоцитов в оценке аллергического процесса. Клини. лаб. диагн. 1997; 11: 35–36.
17. Стригин В.М., Колесников А.П. Клеточный иммунитет и уровень циклонуклеотидов в иммунорегуляторных клетках больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. Тер. арх. 1997; 1: 72–75.
18. Федоров И.А. Характеристика воспалительного процесса в бронхиальном дереве у детей при тяжелых формах бронхиальной астмы в фазу ремиссии. Пульмонология 1999; 1: 63–67.
19. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции. Иммунология 2000; 1: 61–65.
20. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т.1: 357–423.
21. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии. Пульмонология 2001; 2: 6–11.
22. Blackburn G.F., Shah H.P., Kenten J.H. et al. Electrochemiluminescence detection for development of immunoassays and DNA probe assay for clinical diagnostics. Clin. Chem. 1991; 37: 1534–1539.
23. Bodey K., Semper A., Redington A., Madden J. Cytokine profiles of BAL T cell and T cell clones obtained from human astmatic airways after local allergen challenge. Allergy 1999; 54 (11): 1083–1093.
24. Connolly M.J. Ageing, late-onset asthma and the beta-adrenoceptor. Pharmacol. Ther. 1993; 60 (3): 389–404.
25. Deniz G., Akdiss M., Blaser K. Human natural cell subsets, cytokine pattern and IgE regulation. Allergy 1999; 54 (suppl.57): 840–851.
26. Durham S.D. Allergic inflammation: cellular aspects. Ibid. (suppl.56): 18–20.
27. Esnault S., Benbernou N., Lavaud F. et al. Differential spontaneous expression of mRNA for IL-4, IL-10, IL-13, IL-2 and interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) in peripheral mononuclear cells (PBMC) from atopic patients. J. Clin. Exp. Immunol. 1996; 103: 111–118.
28. Gianni Marone. Asthma: recent advances. Trends Immunol. Today 1998; 19 (1): 5–9.
29. Oettgen H.C., Raif S. Geha IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. The J. Clin. Invest. 1999; 104 (7): 829–835.
30. Taro Shirakawa, Deichmann K.A., Kenji Izuhara et al. Atopy and asthma: genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. Trends Immunol. Today 2000; 21 (2): 60–63.
31. Tay K.I. Asthma among elderly people. Int. J. Immunorehabil. 1997; 7: 22–24.

Поступила 16.07.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК [616.248-06:616.155.35]-056.73

*Л.М.Огородова, В.П.Пузырев, О.С.Кобякова, Ю.А.Петровская, А.В.Дубаков, Ф.И.Петровский, М.Б.Фрейдin, И.М.Кулманакова, Е.М.Камалтынова, О.А.Салюкова*

## ПОЛИМОРФИЗМ С-703Т-ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-5 И МАРКЕРЫ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ

Сибирский медицинский университет, Томск; НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН

POLYMORPHISM OF C-703T INTERLEUKIN-5 GENE AND EOSINOPHILIC INFLAMMATION  
MARKERS IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS AND THEIR RELATIVES

*L.M.Ogorodova, V.P.Puzyrev, O.S.Kobyakova, Yu.A.Petrovskaya, A.V.Dubakov, F.I.Petrovsky,  
M.B.Freidin, I.M.Kulmanakova, E.M.Kamaltynova, O.A.Salyukova*

### Summary

Markers of eosinophilic inflammation were studied in bronchial asthma patients and their relatives (bronchial hyperreactivity, eosinophils of nasal smear, total serum immunoglobulin E, interleukin-5). An association of C-703T interleukin-5 gene polymorphism and the disease was analysed. Results of our study showed a close relationship between eosinophils in nasal smear, total serum immunoglobulin E and bronchial hyperreactivity in mechanisms involved in asthma and atopy development. The statistically significant association of C-703T interleukin-5 gene polymorphism with asthma was shown.

### Резюме

В выборке больных атопической бронхиальной астмой и членов их семей исследованы маркеры эозинофильного воспаления (бронхиальная гиперреактивность, эозинофилы в мазках-отпечатках со слизистой носа, общий иммуноглобулин Е и интерлейкин-5 в сыворотке крови) и проведен анализ ассоциации полиморфизма С-703Т-гена интерлейкина-5 с заболеванием. Показана взаимосвязь изученных маркеров эозинофильного воспаления в механизмах развития астмы и атопии. Установлена достоверная ассоциация полиморфизма С-703Т-гена интерлейкина-5 с бронхиальной астмой.

Изучение наследственных основ мультифакториальных заболеваний — ведущее направление современной медицинской генетики. Бронхиальная астма (БА), механизм реализации которой определяется сложным взаимодействием медиаторов, клеток и факторов межклеточных взаимодействий (интерлейкинов), относится к группе именно таких заболеваний [2,3,5].

Современная концепция данного заболевания основывается на представлении о ключевой роли персистирующего воспаления бронхиального дерева, следствием которого являются типичные симптомы болезни — приступы экспираторного удушья, одышка, кашель [1]. Отличительной особенностью воспаления при БА является его эозинофильный характер. Биологически активные вещества, выделяемые эозинофилами, стимулируют сокращение гладкой мускулатуры бронхов, секрецию слизи, оказывают повреждающее действие на эпителий стенок дыхательных путей, вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов и т.д. [11]. Иницируя позднюю фазу воспаления, эозинофилы приводят к развитию бронхиальной гиперреактивности (БГР).

Значительная роль эозинофильного воспаления в патогенезе БА определяет внимание исследователей к доминирующему фактору дифференцировки и рекрутирования этих клеток — интерлейкину-5 (ИЛ-5). ИЛ-5 сам по себе относительно слабый хемоаттрактант, однако он эффективно и специфично направляет эозинофилы на расширение хемотактической чувствительности и пролонгирование их выживаемости в тканях-мишенях, блокируя апоптоз [4]. ИЛ-5 является ключевым медиатором в патогенезе заболеваний, характеризующихся эозинофильным воспалением.

Ген ИЛ-5 (IL5) расположен в кластере с генами других интерлейкинов на хромосоме 5q31.1. Обнаружено сцепление локуса 5q31.1 с атопической БА [6], аутосомно-доминантной семейной эозинофилией [10], уровнем циркулирующих эозинофилов [7]. Известен ряд полиморфизмов гена IL5, однако ни для одного из них ассоциация с заболеваниями еще не была исследована [10]. Таким образом, изучение генетических основ детерминации уровня ИЛ-5 и анализ ассоциации кодирующего его гена с различными заболеваниями, имеющими выраженный воспалительный компонент, вероятно, дает дополнительную информацию о механизмах наследственной обусловленности мультифакториальной патологии человека.

В настоящем исследовании проведен анализ взаимосвязи признаков эозинофильного воспаления, а также представлены оценки наследуемости уровня общего ИЛ-5 и ассоциации полиморфизма C-703T-гена IL5 с БА.

Исследование проводили на выборке больных атопической БА и членов их семей, жителей Томской области. Всего было обследовано 208 человек (41 семья), среди них — больные БА (81 человек; группа 1); больные другими атопическими заболеваниями и

пациенты с уровнем общего IgE > 100 МЕ/мл (77 человек; группа 2); пациенты без атопии и БА (50 человек; группа 3). Включение пробандов (больных атопической БА) в выборку проводилось по следующим критериям: наличие анамнеза, характерного для астмы, типичных клинических симптомов БА, БГР ( $PC_{20} \leq 8$  мг/мл), атопии (положительные кожные аллергопробы, уровень общего IgE > 100 МЕ/мл).

Для проведения кожных аллергопроб с ингаляционными и эпидермальными аллергенами использовали наборы "Биомед" (Москва) с растительными и грибковыми аллергенами фирмы "Immuno Tek" (Испания). Для оценки функции внешнего дыхания (ФВД) проводили анализ кривой поток-объем и показателей спирометрии. Исследование ФВД выполняли по стандартной методике [9] на аппарате *Master Lab Pro* (фирма "Erich Jaeger", Германия). Степень реактивности дыхательных путей оценивали в метахолиновом тесте ( $PC_{20}$ ). Измерение уровня общего сывороточного IgE и ИЛ-5 было проведено с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов в соответствии с рекомендациями производителя ("Вектор-Бест", Новосибирск; "Cytelisa", США). Количество эозинофилов исследовалось в мазках-отпечатках со слизистой носа по стандартной методике [8]. Полиморфизм C-703T-гена IL5 типировали с помощью рестрикционного анализа ПЦР-продуктов, содержащих в случае наличия аллеля С, сайт узнавания для эндонуклеазы AlwN I (*New England Biolabs*, Великобритания).

Оценку и сравнение параметров распределений уровня ИЛ-5 в группах больных БА и здоровых лиц проводили с помощью общепринятых статистических процедур. Для расчета внутрисемейных корреляций по уровню ИЛ-5 использовали коэффициент Пирсона. Оценку наследуемости получали как удвоенное значение коэффициента корреляции в парах родители — дети. Сравнение частот аллелей в выборках больных БА и здоровых лиц проводили с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность. Анализ ассоциации полиморфизма C-703T с БА проводили с помощью теста на неравновесие по сцеплению (*Transmission/Disequilibrium Test — TDT*) [12].

Уровни исследованных маркеров воспаления представлены в табл.1. Установлена значительная их вариабельность в зависимости от патологического состояния обследованных пациентов, а именно:

- низкое значение  $PC_{20}$  в группе 1 как свидетельство высокого уровня бронхиальной реактивности у больных астмой в отличие от пациентов групп 2 и 3, у которых не обнаружена БГР при  $PC_{20} \leq 8$  мг/мл ( $p < 0,05$ );
- повышенное содержание общего IgE в группах 1 и 2 ( $p < 0,05$ ), что отражало реализацию атопических заболеваний у обследованных пациентов этих групп преимущественно посредством IgE-зависимого механизма;
- значительно более высокий процент эозинофилов в мазках-отпечатках со слизистой носа у больных

Уровень маркеров воспаления у обследованных пациентов,  $M \pm m$ 

Группа обследованных	Маркер			
	Ил-5, пг/мл	IgE об, МЕ/мл	Э наз, %	РС <sub>20</sub> , мг/мл
Пациенты, страдающие бронхиальной астмой (группа 1)	194,5±62,6	310,8±52,4	8,89±3,1*	3,6±0,5*
Средний возраст 21,1 (2,4–70) года муж/жен 45/36	n=32	n=70	n=37	n=62
Пациенты с atopическими заболеваниями и IgE>100 МЕ/мл (группа 2)	164,0±42,0	330,7±40,6	2,62±1,6	18,9±2,2
Средний возраст 35,6 (6,0–78) года муж/жен 23/27	n=21	n=46	n=26	n=46
Пациенты без астмы и atopических заболеваний (группа 3)	179,6±42,6	37,5±3,6**	0,86±0,4*	26,6±5,3*
Средний возраст 39,7 (2,5–74) года муж/жен 23/27	n=25	n=41	n=41	n=41

Примечание. \* —  $p < 0,05$  для группы 1 в сравнении с группами 2, 3, \*\* —  $p < 0,05$  для группы 3 в сравнении с группами 1, 2.

БА ( $p < 0,05$ ) как доказательство эозинофильного характера воспаления.

При однофакторном дисперсионном анализе была установлена ассоциация между уровнем эозинофилов и наличием БГР ( $F=5,64$ ;  $p=0,021$ ). В группе пробандов отмечена тенденция к связи между числом эозинофилов в мазках-отпечатках и уровнем общего IgE ( $r=0,58$ ;  $p=0,07$ ). Кроме того, нами обнаружен высокий уровень значимости ассоциации между тканевой эозинофилией и atopической БА у детей ( $F=4,05$ ;  $p=0,05$ ). Таким образом, результаты оценки уровней маркеров воспаления в исследуемой выборке свидетельствуют о взаимосвязи эозинофилов, IgE и БГР в механизмах развития астмы и atopии.

Анализ изменчивости уровня общего ИЛ-5 в группах больных БА и здоровых выявил значительный положительный эксцесс и чрезвычайно высокую дисперсию распределений показателя, что явилось следствием существенной межиндивидуальной вариации признака (см. табл.1). В группе больных БА средний уровень ИЛ-5 был несколько выше, чем у здоровых, однако согласно результатам однофакторного дисперсионного анализа различия статистически недостоверны ( $F=0,630$ ,  $p=0,430$ ). Сравнение распределений между группами больных и здоровых по критерию Колмогорова–Смирнова также не показало достоверных отличий.

При оценке семейных корреляций по уровню общего сывороточного ИЛ-5 (табл.2) продемонстрирована достоверная взаимосвязь в парах мать–дочь ( $p < 0,05$ ). Достоверные корреляции были также получены в парах мать–дети, отец–дети, родители–дети ( $p < 0,05$ ). Недостоверные значения коэффициента корреляции в других семейных парах, возможно,

связаны с небольшими объемами исследованных групп. Отсутствие достоверной корреляции в супружеских парах свидетельствует о незначительной брачной ассортативности по этому показателю в исследованной выборке. Оценка наследуемости ( $H$ ) уровня ИЛ-5 составила 74,74%, что говорит о существенном вкладе генетической составляющей в общую фенотипическую изменчивость признака.

Таблица 2

## Семейные корреляции и наследуемость уровня сывороточного ИЛ-5

Семейные пары	n	$R \pm Sr$	p
Муж–жена	19	0,2719±0,2334	0,2602
Мать–сын	17	0,1817±0,2539	0,4852
Мать–дочь	18	0,5105±0,2150	0,0304
Отец–сын	13	0,4023±0,2760	0,1730
Отец–дочь	10	0,3139±0,3357	0,3771
Мать–дети	35	0,3732±0,1498	0,0179
Отец–дети	23	0,3746±0,2023	0,0783
Родители–дети	58	0,3737±0,1130	0,0016
$H$ , %		74,74	

Примечание.  $R \pm Sr$ , p — коэффициент корреляции, его ошибка и достигнутый уровень значимости соответственно,  $H$  — оценка наследуемости.

Таблица 3

## Распределение генотипов и частоты аллелей по полиморфизму С-703Т-гена IL5

Группа	Генотип			Аллель		p
	СС	СТ	ТТ	С	Т	
Больные (n=89)	56	27	6	0,78	0,22	0,182
Здоровые (n=141)	72	61	8	0,72	0,28	

Примечание. p — достигнутый уровень значимости для сравнения частот аллелей между группами больных БА и здоровых лиц.

В связи со значительной ролью ИЛ-5 в патогенезе БА представляется важным исследование ассоциации полиморфизма кодирующего его гена с заболеванием. Полиморфизм С-703Т был впервые обнаружен в анализе сцепления локуса 5q31-33 с семейной эозинофилией [10]. Поскольку этот полиморфизм расположен в промоторной области гена IL5, он, не влияя на структуру белка, может существенно изменять уровень экспрессии гена и таким образом служить основой формирования патологического фенотипа.

Обращает на себя внимание гетерогенность в распределении генотипов по полиморфизму С-703Т в группах больных БА и здоровых лиц (табл.3). Так, в выборке здоровых лиц доли гомозигот СС и гетерозигот практически одинаковы, в то время как у больных БА численность СС в 2 раза выше, чем СТ. При этом частота аллеля С в выборке больных выше (соответственно частота Т ниже), чем у здоровых, хотя отличия недостоверны ( $p=0,182$ ). Тем не менее отмеченная гетерогенность в распределении генотипов в выборках с разным статусом здоровья позволяет предположить ассоциацию полиморфизма С-703Т с БА.

Для точной оценки такой ассоциации использовали тест на неравновесие по сцеплению (TDT), который в общем виде проверяет предпочтительность наследования больными детьми маркерного аллеля M1 от гетерозиготных родителей M1M2. В случае наличия ассоциации аллель M1 будет наследоваться больными детьми достоверно чаще альтернативного [12].

В данном исследовании значение статистики TDT составило 4,568 ( $p=0,033$ ). Это свидетельствует о достоверной ассоциации полиморфизма С-703Т-гена IL5 с БА. Физиологической основой полученной ассоциации может быть участие данного полиморфизма в регуляции изменчивости общего уровня ИЛ-5. Это подтверждается отмеченным в настоящем исследовании отличием уровня ИЛ-5 у больных БА по сравнению со здоровыми, а также высокой генетической детер-

минацией variability показателя, зафиксированной оценкой наследуемости ИЛ-5 ( $H 74,7\%$ ).

Дальнейшее изучение полиморфизма гена IL5 и поиск его ассоциаций с клиническими признаками БА помогут пролить свет на генетические основы патогенеза этого и других заболеваний, связанных с эозинофильным воспалением. Кроме того, такие данные могут послужить основой для формирования молекулярно-генетических подходов в диагностике и генспецифической терапии БА.

## Выводы

1. У больных бронхиальной астмой и их родственников установлена взаимосвязь содержания эозинофилов в мазках-отпечатках со слизистой носа с бронхиальной астмой, уровнем бронхиальной гиперреактивности и ИЛ-5 в сыворотке крови.
2. Дана оценка коэффициента наследуемости ИЛ-5 ( $H 74,7\%$ ).
3. Впервые установлена ассоциация полиморфизма С-703Т-гена IL5 с БА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мюррей Р.К. Механизм бронхоконстрикции и бронхиальная астма. В кн.: Гриппи М. (ред.) Патология легких. М.: Бинном; 1997. 86–100.
2. Пузырев В.П., Огородова Л.М., Салюкова О.А. Генетическая основа этнопатогенеза бронхиальной астмы. Сиб. мед. журн. 1998; 3: 82–85.
3. Пузырев В.П., Фрейдлин М.Б. Роль генов интерлейкинов и их рецепторов в формировании предрасположенности к бронхиальной астме. Бюл. exper. биол. 1999; 127 (Прил.1): 3–6
4. Corrigan C.J. Cytokines (Interleukines). In: Kay A.B., ed. Allergy and allergic diseases. Oxford: Blackwell Science; 1997; vol.2: 340–364.
5. Hopkin J.M. Molecular genetics of the high-affinity IgE receptor. Monogr. Allergy 1996; 33: 97–108.
6. Marsh D.J., Neely J.D., Breazeale D.R. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. Science 1994; 264: 1152–1156.
7. Martinez F.D., Solomon S., Holberg C.J. Linkage of circulating eosinophils to markers on chromosome 5q. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1739–1744.
8. Nagayama Y., Odazima Y., Nagayama S. et al. Eosinophils and basophils cells in sputum and nasal swears taken from infants and young children during acute asthma. Pediatr. Allergy Immunol. 1995; 6 (4): 204–208.
9. Quanjer Ph. H., Tammeling G. L., Cotes J.E. et al. Lung volumes and ventilatory flows. Eur. Respir. J. 1993; 6: 4–40.
10. Rioux J.D., Stone V.A., Daly M.J. Familial eosinophilia maps to the cytokine gene cluster on human chromosomal region 5q31-q33. Am. J. Hum. Genet. 1998; 63: 1086–1094.
11. Rothenberg M.E. Eosinophilia. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 1592–1600.
12. Spielman R.S., McGinnis R.E., Ewens W.J. Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). Am. J. Hum. Genet. 1993; 52: 506–516.

Поступила 24.11.2000

В.Б.Гервазиева, Т.И.Петрова, С.Л.Кожевникова, Т.М.Желтикова, С.Н.Жирова

## РОЛЬ КЛЕЩЕЙ *CHORTOGLYPHYS ARCUATUS* (сем. *GLYCYPHAGIDAE*) В ФОРМИРОВАНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ вакцин и сывороток им.И.И.Мечникова, РАМН, Москва;  
Чувашский государственный университет им.И.Н.Ульянова, Чебоксары

A ROLE OF CHORTOGLYPHUS ARCUATUS MITE FOR DEVELOPMENT  
OF BRONCHIAL ASTHMA

V.B.Gervazieva, T.I.Petrova, S.L.Kozhevnikova, T.M.Zheltikova, S.N.Zhirova

### Summary

Ten children aged 7 to 14 have been observed for 4 years in Cheboksary city: 4 children had bronchial asthma (BA) and 6 ones had bronchial asthma combined with allergic rhinitis (AR). The bronchial asthma occurred early in all the patients (before 5-year age). Clinical course of the disease was characterized by polyorgan injury and its exacerbation did not contemporize to periods of existence of the Pyroglyphidus mites. Skin tests results and allergen-specific IgE-antibody levels revealed the prevalent sensitizing role of *Ch.arquatus*. This fact provided more detailed research of acarofauna of home dust in these children. Monthly monitoring of the mite account inside the flats for 2 yrs found dynamics of its number. The *Ch.arquatus* persists at the region round-the-year and its account grows from March to September. The mite number at the flats correlated to the level of allergen-specific IgG4-antibodies. So, severe torpid course of the allergic diseases with frequent exacerbations is thought to be relevant to permanently high account of the mites and its exposure to the children.

### Резюме

В течение двух лет в Чебоксарах проводилось наблюдение за 10 детьми в возрасте от 7 до 14 лет: 4 с бронхиальной астмой (БА) и 6 с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом (АР). Все дети имели БА, которая сформировалась рано (до 5-летнего возраста), клиническое течение заболевания характеризовалось полиорганным поражением, а обострения не всегда совпадали с сезонностью встречаемости пироглифидных клещей. Как по результатам кожного тестирования, так и по уровню аллергенспецифических IgE-антител ведущими в сенсibilизации были аллергены синантропных клещей *Ch.arquatus*, что и послужило поводом для более глубокого изучения акарофауны домашней пыли у этих детей. Ежемесячный мониторинг численности этих клещей в течение 2 лет в модельных квартирах позволил установить динамику численности клещей. *Ch.arquatus* в регионе присутствует круглогодично, его численность нарастает с марта по сентябрь. Численность клещей в исследуемых квартирах коррелировала с уровнем аллергенспецифических IgG4-антител. Таким образом, тяжелое торпидное течение аллергических заболеваний с частыми обострениями, по-видимому, связано с постоянной высокой численностью клещей *Ch.arquatus* и экспозицией этих клещевых аллергенов в непосредственном окружении детей.

По данным эпидемиологических исследований распространенность аллергических заболеваний у детей постоянно увеличивается [1,11,13,14]. Причина аллергии многофакторная и зависит от наследственно обусловленной восприимчивости детей, экспозиции аллергенов и воздействия других неспецифических факторов [1,9,11].

Структура экспозиции аллергенов имеет региональные особенности и может изменяться в зависимости от климатогеографических и социально-экономических условий. Среда, формирующаяся в непосредственном окружении больного — в его доме, может играть даже большую роль, если не определяющую, в

развитии аллергических заболеваний. Высокая концентрация бытовых аллергенов (клещи, тараканы, плесневые грибы и т.д.) в доме новорожденных детей может увеличить шансы развития аллергии в последующие годы [8]. В настоящее время установлена ведущая роль пироглифидных клещей (сем. *Pyroglyphidae*) в патогенезе аллергических заболеваний [3,6]. Однако нередко случаи, когда большую часть акарофауны домашней пыли составляют другие виды клещей, в первую очередь амбарно-зернового комплекса сем. *Acaridae* и *Glycyphagidae*. Так, во Вьетнаме более 80% обнаруживаемых клещей составляют представители сем. *Glycyphagidae*, а именно

*Glycyphagus domesticus* [12], в Бразилии в 79,5% встречается *Blomia tropicalis* [15]. Преобладание клещей сем. *Glycyphagidae* отмечено и на территории нескольких регионов Литвы, Западной Украины [4]. В Узбекистане *Glycyphagus cadaverum* является одним из доминирующих видов [7]. Данные литературы свидетельствуют о региональных особенностях акарофауны домашней пыли и необходимости выявления роли клещей амбарно-зернового комплекса в формировании аллергических заболеваний.

В связи с вышеизложенным, сформулирована цель настоящего исследования: изучить влияние экспозиции аллергенов клещей *Chortoglyphus arcuatus* на формирование бронхиальной астмы у детей.

### Материал и методы

В течение 2 лет в Чебоксарах проводилось наблюдение за 10 детьми в возрасте от 7 до 14 лет: 4 с бронхиальной астмой (БА) и 6 с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом (АР). Эти дети были отобраны для исследования в связи с тем, что клиническое течение заболевания характеризовалось полиорганностью поражения, обострения не всегда совпадали с сезонностью встречаемости пироглифидных клещей, наиболее часто встречающихся в регионе. Комплексное обследование включало сбор анамнеза, общее клиническое обследование, кожное тестирование, определение общего IgE и аллергенспецифических IgE- и IgG4-антител в ИФА [2]. Одновременно в течение года ежемесячно брали пробы пыли в квартирах этих больных для мониторинга акарофауны домашней пыли жилищ [5].

Аллергенные экстракты для проведения ИФА получали методом водно-солевой экстракции из лабораторных культур клещей сем. *Pyroglyphidae* (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*), сем. *Acaridae* (*T. putrescentiae*), сем. *Glycyphagidae* (*Ch. arcuatus*), которых выращивали в термостате при температуре  $26 \pm 2^\circ\text{C}$  и относительной влажности воздуха  $75 \pm 2\%$ . Сырье (тела, личинные шкурки, метаболиты клещей) предварительно обезжиривали и гомогенизировали. Гомогенат из сырья экстрагировали в 0,05 М буферном растворе бикарбоната аммония (pH 8,2) с добавлением 0,25% фенола. Полученный экстракт центрифугировали при 3500 об/мин при температуре  $4^\circ\text{C}$  в течение 40 мин, фильтровали. Диализ проводили в течение 18 ч, при 2-кратной смене буферного раствора, которым служил 0,005 М раствор бикарбоната аммония (pH 8,0). Затем проводили стерилизующую фильтрацию, используя фильтры "Millipore" и при необходимости лиофильную сушку. Высушенный экстракт хранили при температуре  $-18^\circ\text{C}$ .

### Результаты и обсуждение

Все дети имели БА, которая сформировалась рано — до 5-летнего возраста. Наследственность была отягощена у всех детей. Изменения в биологическом

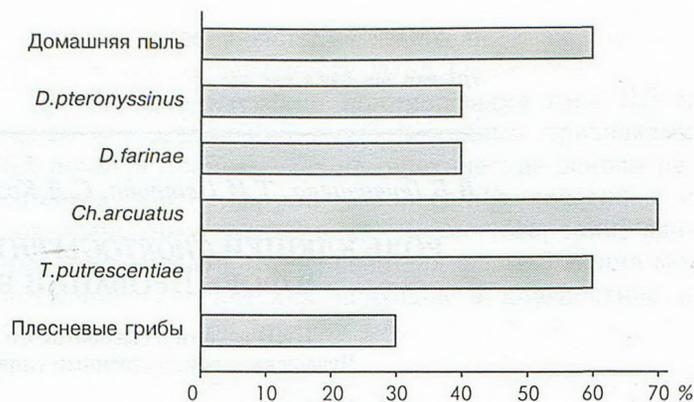


Рис.1. Результаты кожного тестирования с бытовыми аллергенами.

анамнезе выявили почти у 90% детей. Отягощающие факторы были многообразными, одни наслаивались на другие и утяжеляли течение заболевания. Все дети проживали в частных деревянных домах с отсутствием централизованного отопления и вентиляции, с повышенной влажностью и непостоянной температурой в помещении. БА у 2/3 детей характеризовалась торпидным рецидивирующим течением с частыми круглогодичными обострениями.

При кожном тестировании у всех обследуемых детей выявили преимущественно бытовую сенсibilизацию к синантропным клещам домашней пыли (рис.1). Чаще всего наблюдали сенсibilизацию к клещам амбарно-зернового комплекса *Ch.arquatus* (70%), *T.putrescentiae* (60%), а также к пироглифидным клещам *D.pteronysinus* (40%), *D.farinae* (40%). В 30% случаев у больных определялась также сенсibilизация к плесневым грибам (рис.1).

Уровень общего IgE был повышен у всех детей и колебался от 140 до 250 КЕ/л. Результаты исследования IgE-антител свидетельствовали о том, что аллергенспецифические IgE-антитела 2-го и 3-го класса чаще всего выявляли к *Ch.arquatus* (40 и 40% соответственно), реже к *T.putrescentiae* (20%). Уровень аллергенспецифических IgE-антител 2-го и 3-го класса к пироглифидным клещам был выявлен у 20 и 10% соответственно (рис.2).

Следовательно, как по результатам кожного тестирования, так и по уровню аллергенспецифических



Рис.2. Частота выявления (в %) аллергенспецифических IgE-антител у обследованных детей.

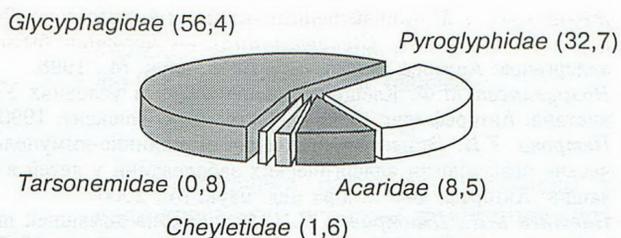


Рис.3. Удельное обилие (в %) различных клещей в домашней пыли обследованных домов.

IgE-антител ведущими в сенсibilизации были аллергены синантропных клещей, что и послужило поводом для более глубокого изучения акарофауны домашней пыли у этих детей. В результате исследования установили, что доминирующими в пыли этих домов были клещи амбарно-зернового комплекса сем. *Glycyphagidae*, а на 2-м месте — сем. *Pyroglyphidae* (рис.3).

В пыли обследованных квартир *Ch.arcuatus* был зарегистрирован на протяжении всего года и абсолютно доминировал по численности и удельному обилию. Ежемесячный мониторинг позволил установить периоды подъема и спада численности *Ch.arcuatus* в модельных квартирах: в январе отмечена минимальная средняя численность по всем обследованным квартирам — 258 экз/г пыли, к июню численность возросла в 4 раза и составила 1060 экз/г пыли (рис.4). Численность клещей в исследуемых квартирах коррелировала с уровнем аллергенспецифических IgG4-антител (см. рис.4).

За последние 20–30 лет произошли некоторые изменения в структуре акарокомплекса домашней пыли в регионе [4,8,10]. Так, по данным Б.Плетнева и Н.Дмитриевой [10], в 70-х годах прошлого века в жилых помещениях Чебоксар абсолютно доминировал

*D.pteronyssinus*, который встречался практически во всех обследованных домах, и его доля от общей численности всех клещей составляла 85%. Значительно реже (в 31% квартир) был зарегистрирован *D.chelidonis* (или *Hirstia chelidonis*) и еще реже — *D.farinae*, встречаемость которого составляла 21%, а доля от общей численности всего 0,9%. Среди амбарных клещей преобладали клещи сем. *Glycyphagidae*. *Ch.arcuatus* встречался в 3% обследованных домов и на его долю приходилось 5% от общей численности всех клещей [10]. В настоящее время в акарофауне Чебоксар доминируют *D.pteronyssinus* и *D.farinae*, встречаемость и обилие которых составляет 55, 20 и 56, 20% соответственно. Частота выявления *Ch.arcuatus* практически не изменилась, однако удельное обилие возросло до 12% [8]. В некоторых квартирах, где проводили мониторинг популяции *Ch.arcuatus*, его численность достигала 1510 экз/г пыли. Встречаемость и обилие *Ch.arcuatus* в квартирах Чебоксар близки к этим показателям в Москве [6]. Однако частота выявления специфических IgE-антител у больных Чебоксар почти в 6 раз выше, чем у аллергических больных Москвы.

Таким образом, тяжелое торпидное течение аллергических заболеваний с частыми обострениями, по видимому, связано с постоянной высокой численностью клещей *Ch.arcuatus* и экспозицией этих клещевых аллергенов в непосредственном окружении детей.

## Выводы

1. В модельных квартирах Чебоксар на протяжении всего года выявлена высокая численность *Ch.arcuatus*, максимум которой приходился на июнь и достигал 1060 экз/г пыли.

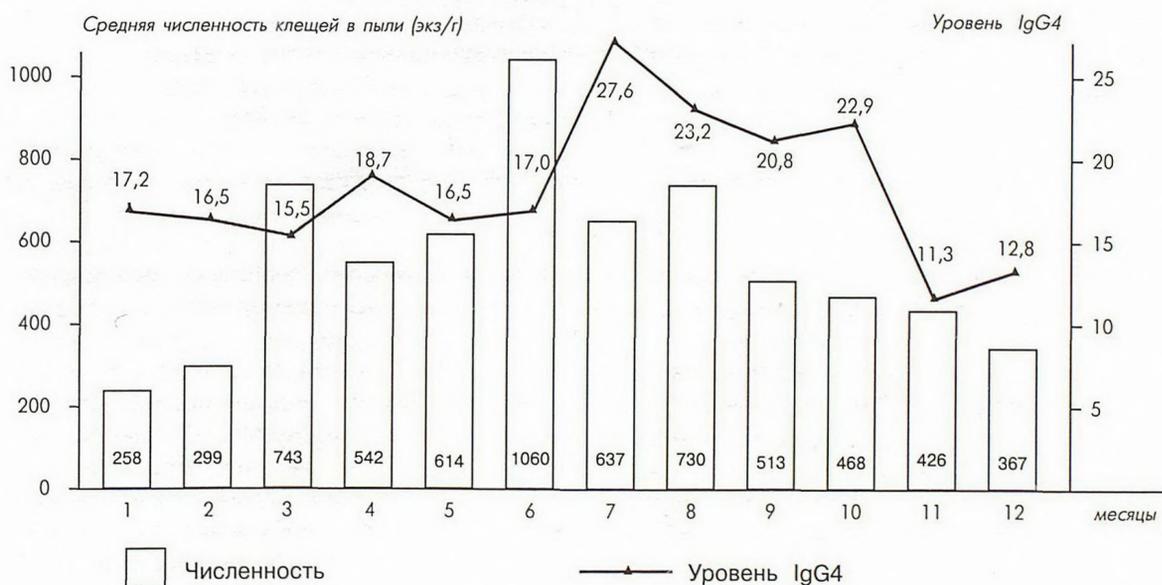


Рис.4. Сезонная динамика численности клещей *Ch.arcuatus* в домашней пыли и уровня аллергенспецифических IgG4-антител в сыворотке детей с БА.

2. Численность клещей *Ch. arcuatus* в пыли коррелирует с уровнем аллергенспецифических IgG4-антител у больных БА, проживающих в этих квартирах.
3. Выявление сенсибилизации к аллергенам *Ch. arcuatus* методами *in vivo* и *in vitro* у больных, постоянно контактирующих с этими клещами, свидетельствует о существенной роли *Ch. arcuatus* в формировании БА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Студеникин М.Я., Балаболкин И.И. (ред.) Аллергические болезни у детей: Руководство для врачей М.: Медицина; 1998.
2. Гервазиева В.Б., Овсянникова И.Г., Воронкин Н.И. и др. Использование твердофазного иммуноферментного анализа для определения аллергенспецифических IgE-антител // Журн. микробиол. 1987; 9: 33–35.
3. Гольшова Н.А. Диагностика аллергических заболеваний, вызванных сенсибилизацией к синантропным клещам: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1991.
4. Дубинина Е.В., Плетнев Б.Д. Методы обнаружения и определения клещей домашней пыли. Л.: Наука, 1977.
5. Дубинина Е.В., Плетнев Б.Д. Акарофауна пыли жилищ человека. В кн.: Паразитология. Л.; 1978; т.28: 37.
6. Желтикова Т.М. Синантропные клещи (*Acariformes: Pyroglyphidae, Acaridae, Glycyphagidae*) — источник бытовых аллергенов: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М.; 1998.
7. Назруллаева М.Ф. Клещи домашней пыли в условиях Узбекистана: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ташкент; 1990.
8. Петрова Т.И. Эпидемиологические и клинико-иммунологические особенности аллергических заболеваний у детей в Чувашии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2000.
9. Плетнев Б.Д., Дмитриева Н.П. Акарофауна домашней пыли у больных atopическим дерматитом. Вестн. дерматол. 1977; 2: 32–36.
10. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. 3-е изд. М.: Трида-Х; 1999.
11. Фан Куанг Доан. Специфические аллергологические методы в диагностике клещевой бронхиальной астмы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1991.
12. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Тяренькова С.В. Распространенность и клинико-аллергологическая характеристика бронхиальной астмы в Восточной Сибири. Пульмонология 1999; 1: 42–49.
13. Asher M., Keil V., Anderson H. et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Rationale and methods. Eur. Respir. J. 1995; 5: 483–491.
14. Burney P.J., Chinn S., Ronna P.J. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the National Study of Health and Growth, 1973–1986. Br. Med. J. 1990; 300: 1306–1310.
15. Rosa A.E., Flechman C.H.W. Mites in house dust Brasil. Int. J. Acarol. 1979; 5 (3): 195–198.

Поступила 17.09.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–07:616.155.32–092.18

*С.В.Бойчук, И.Г.Мустафин, Р.С.Фассахов, Л.Мбаинаджи*

### АПОПТОЗ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Кафедра патофизиологии Казанского государственного медицинского университета;  
Республиканский центр по борьбе со СПИДом МЗ РТ;  
кафедра аллергологии Казанской государственной медицинской академии;  
кафедра биохимии Казанского государственного университета

APOPTOSIS IN BLOOD LYMPHOCYTES IN ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA

*S.V.Boichuk, I.G.Mustafin, R.S.Fassakhov, L.Mbainaji*

#### Summary

The present work shows results of investigation of spontaneous and induced apoptosis in blood lymphocytes (L) in healthy donors and atopic asthma (AA) patients. Apoptosis was assessed by several parameters: changes of the mitochondrial potential (MP) and of phosphatidylserine (PS) expression level on the outer leaflet plasma membrane, forward and side scatter parameters and DNA fragmentation using the flow cytometry. We obtained that the DNA fragmentation in the AA patients' L incubated in a culture became later and less than in the donors. The delayed DNA fragmentation did not depend on the Mn<sup>2+</sup>-DNAase activity. Spontaneous and induced reduction in the MP and increase in the PS expression were the earliest apoptosis markers which inversely interrelated and were observed even in optically intact cells. Changes of these parameters preceded the DNA fragmentation. There were no differences in the spontaneous changes of the MP and the PS levels between two study groups. Thus, the recognition of the apoptotic L in AA was not injured and a necessary factor for the apoptotic L elimination was their DNA fragmentation. The incubation of the donors' and AA patients' L with Ca<sup>2+</sup> ionophore A23187 induced the similar changes of the MP and the PS expression and the DNA fragmentation. So, the spontaneous and induced types of apoptosis have common mechanisms

and are initiated with mitochondria involvement. The lymphocyte mitochondria are thought to be a universal integrator of apoptotic stimuli and the reduction in the MP is the earliest characteristic of the apoptosis inducing the following apoptotic features.

### Резюме

В настоящей работе представлены результаты исследования механизмов спонтанного и индуцированного апоптоза лимфоцитов (Лф) периферической крови доноров и больных атопической бронхиальной астмой (АБА). Апоптоз оценивали в динамике по ряду параметров: изменению митохондриального потенциала (МП), уровня экспрессии фосфатидилсерина (ФС), параметров прямого и бокового светорассеивания, а также фрагментации ДНК методом проточной цитофлюорометрии. Показано, что в Лф больных АБА, инкубированных в среде, фрагментация ДНК наступает гораздо позднее и в меньшей степени по сравнению с Лф доноров. Отсроченная фрагментация ДНК в Лф больных АБА не обусловлена снижением активности  $Mn^{2+}$ -зависимых эндонуклеаз. Спонтанное и индуцированное различными факторами снижение МП Лф и появление ФС на их поверхности являются ранними признаками апоптоза, находятся в обратной зависимости друг от друга и наблюдаются даже среди клеток с неизменными показателями светорассеивания. Изменение данных показателей предшествует фрагментации ДНК Лф. Различий в спонтанном изменении величины МП и экспрессии ФС между двумя исследуемыми группами лиц не выявлено. Это свидетельствует о том, что распознавание Лф, подвергающихся апоптозу при АБА, может быть не нарушено, а фактором, необходимым для элиминации апоптотирующих Лф, является фрагментация их ДНК. Инкубация Лф доноров и больных АБА с ионофором  $Ca^{2+}$  A23187 индуцирует в той же последовательности аналогичные изменения МП, экспрессию ФС и фрагментацию ДНК. Таким образом, можно утверждать, что спонтанный и индуцированный ионофором  $Ca^{2+}$  апоптоз Лф имеет общие пути развития и начинается с вовлечения в данный процесс митохондрий. Следовательно, митохондрии Лф могут являться интегратором апоптогенных стимулов, а снижение величины их МП является самым ранним признаком апоптоза и индуцирует последующие проявления апоптоза.

Известно, что процессы программированной клеточной гибели (ПКГ), именуемые апоптозом, играют важную роль в поддержании гомеостаза организма [1]. В то же время нарушение регуляции процессов ПКГ может оказывать существенное влияние на патогенез многих заболеваний, в том числе и атопических, определяя их течение, прогноз и эффективность применяемой терапии.

ПКГ сопровождается изменением целого ряда морфологических, биохимических и других показателей клетки. Изменения, наблюдаемые в клетках, подвергающихся ПКГ, затрагивают практически все клеточные структуры: цитоплазму, органеллы, ядро и плазматическую мембрану.

Изменения в цитоплазме сопровождаются, в частности, дисбалансом ионного состава. В частности, повышение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  индуцирует апоптоз, в то время как внутриклеточное хелатирование данного иона предотвращает этот процесс. Считается доказанным, что ионы  $Ca^{2+}$  являются необходимыми для функционирования эндонуклеаз, вызывающих фрагментацию ДНК.

Важная роль в регуляции апоптоза принадлежит митохондриям. В них содержатся белки, присутствие которых является одним из необходимых факторов способствующих (*bcl-2*, *bcl-x* и др.) или препятствующих (*bcl-x<sub>L</sub>*) запуску ПКГ. Помимо этого в данных органеллах содержится большое количество факторов (цитохром *c*, каспазы, апоптозиндуцирующий фактор и др.), принимающих участие в последовательной активации каспаз [7]. Более того, ряд этих факторов спосо-

бен самостоятельно вызывать деградацию ДНК, являющуюся, как известно, одним из основных критериев конечной и необратимой стадии апоптоза. Высвобождение вышеуказанных веществ из митохондрий происходит только после их "включения" в процесс апоптоза и сопровождается снижением трансмембранного митохондриального потенциала (МП).

Изменения в цитоплазматической мембране заключаются в появлении на поверхности апоптотирующих клеток в норме не экспрессирующихся специфических молекул (например, фосфатидилсерина — ФС и тромбосподина).

Описанные выше явления, наблюдаемые в клетках, подвергающихся ПКГ, безусловно, не происходят одновременно, однако до настоящего времени нет однозначной картины последовательности каскада реакций после запуска процесса ПКГ. В частности, не смотря на очевидную роль митохондрий в регуляции ПКГ, до сих пор остается дискуссионным обязательность их участия в апоптозе [6,8], а также первичность вовлечения в данный процесс [2,4,5,13,16]. Это, в частности, обусловлено наличием разнообразных индукторов апоптоза, каждый из которых имеет "свои" отличительные пути запуска процессов ПКГ, присутствием большого количества внутриклеточных регуляторов апоптоза, а также многообразием клеток и клеточных линий, на которых проводятся исследования, посвященные изучению данной проблемы.

Несмотря на достаточно большой объем исследований, посвященных изучению апоптоза, изучение разнообразных маркеров данного явления, их взаимосвя-

зи и роли в патогенезе atopических заболеваний, в том числе atopической бронхиальной астмы (АБА), по-прежнему представляет актуальную задачу.

Известно, что одним из главных звеньев патогенеза АБА является инфильтрация бронхиального дерева клетками, ответственными за развитие хронического воспаления, приводящего к длительной обструкции дыхательных путей и определяющих хронический характер течения заболевания. К вышеуказанным клеткам относятся в первую очередь лимфоциты (Лф) и эозинофилы, представляющие собой соответственно регуляторное и эффекторное звено развивающегося в легких воспаления.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение механизмов и последовательности событий спонтанного и индуцированного апоптоза Лф периферической крови доноров и больных АБА, а также выявление возможных нарушений в регуляции их ПКГ.

### Методика исследований

Объектом исследований явились клетки периферической крови 20 здоровых доноров и 20 больных АБА легкой и средней степени тяжести течения заболевания. Лф выделяли центрифугированием на градиенте плотности перколла ("Pharmacia") с предварительным осаждением эритроцитов 4,5% раствором декстрана Т-500 ("Loba Chemie"). Клетки, выделенные с интерфазы 1,077, культивировали в 96-луночных пластиковых плоскодонных планшетах ("Nung") в среде RPMI 1640 ("Flow") с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 200 мкг/мл L-глутамин ("Flow"). Клетки инкубировали с ионофором  $\text{Ca}^{2+}$  A23187 ("Sigma") (1–5 мкМ), m-ClCCP ("Sigma") (50–150 мкМ). Клетки инкубировали в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе в течение 1–6 сут.

Апоптоз Лф оценивали методом проточной цитофлуориметрии на приборе Facscan ("Becton Dickinson") по следующим параметрам.

1. Оценка изменений в ядре проводилась с использованием красителя пропидия йодида (PI) ("Sigma") [11]. Клетки фиксировали в течение 1 ч 70° этиловым спиртом, затем отмывали фосфатным буфером и окрашивали на ДНК при комнатной температуре в течение 15 мин в темноте гипотоническим раствором PI, содержащим 0,1% тритона X-100 и 0,1% цитрата натрия. Подсчитывали процент клеток, обнаруживаемых в гиподиплоидной зоне гистограммы (M2), располагающейся левее основного пика (M3), соответствующего диплоидным клеткам. Известно, что в гиподиплоидной зоне локализуются клетки, подвергшиеся апоптозу. В ряде случаев наблюдали пик, располагавшийся правее основного (диплоидного) пика, определяемый как тетраплоидный (M4). Данный пик рассматривали как показатель пролиферативной активности клеток. Гистограммы, полученные при проточной цитометрии с использованием данного метода, приведены на рис.1 (гиподиплоид-

ный, диплоидный и тетрадиплоидный пики обозначены соответственно как M2, M3, M4). Пик M1 располагался левее пика M2 и соответствовал клеткам, подвергшимся некротической гибели.

2. Изменение величины митохондриального потенциала (МП) измеряли с помощью флюорохромов CMX-ROS ("Molecular Probes"), и DiOC<sub>6</sub> ("Sigma") [4]. К 30 мкл маточного раствора CMX-ROS добавляли 60 мкл фосфатно-солевого буфера и тщательно перемешивали. Полученный раствор добавляли по 5 мкл в клеточную суспензию. Концентрация клеток составляла 1 000 000 кл/мл. К 150 мкл клеточной суспензии также добавляли 7,5 мкл рабочего раствора DiOC<sub>6</sub>. Клетки с флюорохромами инкубировали в течение 30 мин при 37°C в темноте и анализировали на проточном цитофлуориметре (рис.2,а). Регистрацию величины МП клеток с помощью DiOC<sub>6</sub> и CMX-ROS проводили при возбуждении аргон-неоновым лазером 488 нм (мощность тока 15 мВ) по FL1 и FL3 соответственно.

В отдельных экспериментах клетки инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре с m-ClCCP ("Sigma") в концентрации 50 мк/моль. Данное вещество является специфическим индуктором, снижающим величину МП (рис.2,б).

3. Оценку изменений клеточной мембраны (а именно уровня экспрессии ФС) проводили с помощью флюорохрома MC540. Маточный раствор MC540 (концентрация 1 мг/мл) в объеме 5 мкл внесли в 1 мл клеточной суспензии, содержащей 10<sup>6</sup> кл/мл (конечная концентрация MC540 5 мкг/мл). Регистрацию результатов проводили сразу после внесения флюорохрома в клеточную среду при возбуждении аргон-неоновым лазером 488 нм (мощность тока 15 мВ) по FL2 [4].

4. Оценка параметров прямого (FSC) и бокового (SSC) рассеивания.

5. Для исследования активности ДНКаз предварительно получали плазмидную ДНК, предварительно очищенную от РНК методом гель-фильтрации. Выделение и очистку ДНК плазмиды pBR322 из клеток *E.coli* осуществляли после амплификации, используя

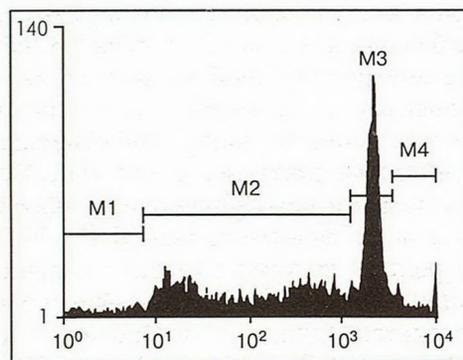


Рис.1. Цитофлуориметрический анализ ДНК Лф по окрашиванию PI.

По оси абсцисс — интенсивность флюоресценции клеток (в усл.ед.); по оси ординат — число клеток с данным уровнем флюоресценции. M1 — некротические клетки, M2 — гиподиплоидные клетки, M3 — диплоидные клетки, M4 — тетраплоидные клетки.

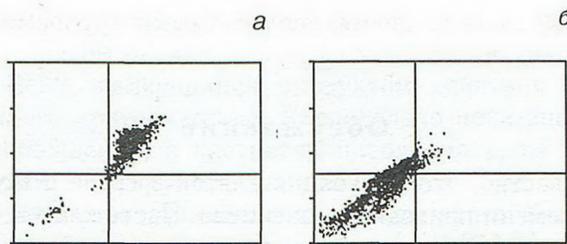


Рис.2. Цитофлюорограмма, иллюстрирующая величину МП свежeweделенных Лф.

По оси абсцисс — уровень флюоресценции клеток по CMX-ROS; по оси ординат — уровень флюоресценции клеток по DiOC<sub>6</sub>. а — контроль; б — уровень флюоресценции клеток после их инкубации с m-CLCCP в течение 15 мин.

метод щелочной экстракции без ультрацентрифугирования. Исследование активности ДНКаз осуществлялось методом электрофореза в 0,7% агарозном геле по стандартной методике и флюорометрически с использованием этидиума бромида.

### Результаты исследований

Инкубация Лф доноров и больных АБА в среде с течением времени индуцировала изменения как в цитоплазме и ядре, так и клеточной поверхности. В частности, уменьшение величины МП наблюдалось после 48-часовой инкубации клеток в среде. Одновременно с этим происходило увеличение уровня флюоресценции МС540, что свидетельствовало о появлении экспрессии ФС на клеточной поверхности. В дальнейшем (72 и 96 ч) происходило изменение показателей светорассеивания Лф, сопровождаемое дальнейшим снижением величины МП и повышением уровня экспрессии ФС. В эти же сроки (72 и 96 ч) происходила фрагментация ДНК (рис.3).

Синхронное изменение величины МП и уровня экспрессии ФС у Лф позволило нам предположить, что эти процессы взаимосвязаны и находятся в обратной зависимости друг от друга. Данное предположение подтвердилось при одновременном окрашивании Лф с использованием двух флюорохромов для

оценки величины МП и экспрессии ФС. Показано, что экспрессия ФС происходит лишь на клетках со сниженным МП, в то время как Лф с неизменной величиной МП не экспрессируют ФС на своей поверхности. Аналогичные результаты были получены при инкубации Лф с m-CLCCP.

Показано, что инкубация Лф с m-CLCCP (50–150 мкМ) дозозависимо снижает величину МП уже спустя 30 мин инкубации. Экспрессия ФС на поверхности Лф после их инкубации с m-CLCCP начинает проявляться спустя 24 ч. С течением времени обнаруживается четкая обратная зависимость между уровнем экспрессии ФС и величиной МП.

Таким образом, снижение МП у Лф предшествует экспрессии ФС на их клеточной мембране, а "принудительное" снижение величины МП способствует появлению ФС на поверхности Лф.

Различий в изменении этих двух параметров между Лф доноров и больных АБА не было выявлено.

В предыдущих исследованиях [9,10] было показано, что фрагментация ДНК у Лф больных АБА происходит в меньшей степени и на более поздних сроках инкубации по сравнению с Лф доноров. Тем не менее другими исследователями существенных различий в уровне спонтанного апоптоза, оцениваемого по количеству гиподиплоидных Лф между группой здоровых лиц и больных БА, не было выявлено [1].

При инкубации Лф доноров и больных АБА в среде было показано, что процент гиподиплоидных клеток среди Лф больных АБА превышает таковые значения Лф здоровых лиц. Различие в исследуемом показателе обнаруживалось после 96-часовой инкубации. При инкубации клеток в течение 120 ч и более различие в данном показателе было более существенным.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у Лф больных АБА при инкубации в среде с течением времени фрагментация ДНК происходит в меньшей степени по сравнению с Лф доноров.

Среди возможных причин "отсроченной" фрагментации ДНК у Лф больных АБА может быть изменение активности эндонуклеаз, в частности Мп-зависимых. О наличии активности данного фермента судили по времени получения разрывов ДНК плазмиды pBR322.

Нами было показано, что время получения разрывов кольцевой ДНК плазмиды pBR322 при ее инкубации с белками, выделенными из Лф больных АБА, существенно не отличается от контроля (рис.4). Более того, в некоторых случаях ДНКазная Лф больных АБА превышала аналогичную активность Лф доноров.

Таким образом, можно говорить, что активность Мп-зависимых ДНКаз у Лф больных АБА не нарушена и "отсроченная" фрагментация ДНК Лф больных АБА не может быть обусловлена изменением активности данного фермента.

Результаты исследований механизмов спонтанного апоптоза свидетельствуют, что снижение МП Лф является самым ранним признаком ПКГ, предшествующим

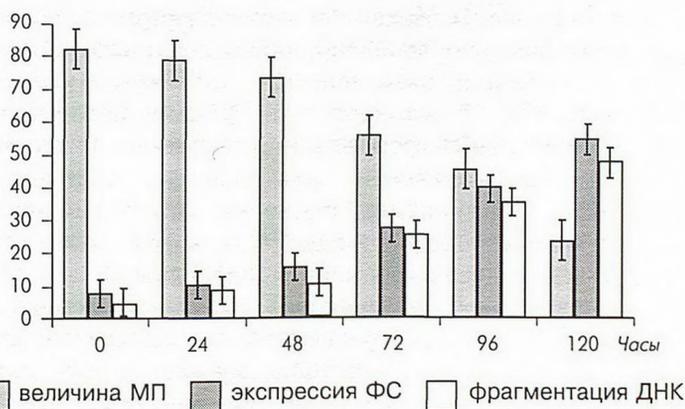


Рис.3. Зависимость экспрессии ФС и фрагментации ДНК от величины МП Лф.

По оси абсцисс — время инкубации; по оси ординат — количество клеток.

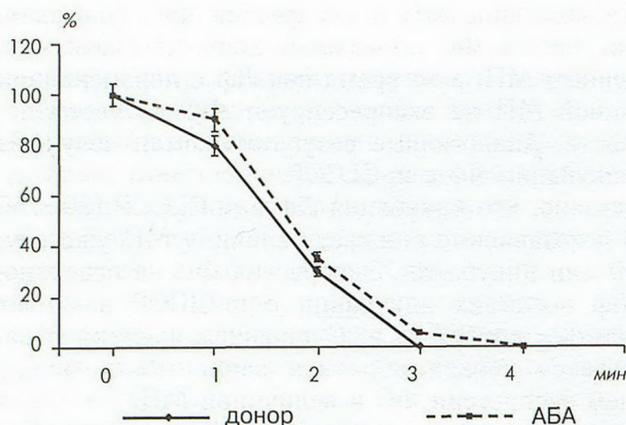


Рис. 4. Кинетика гидролиза ДНК плазмиды pBR 322 (масштаб полулогарифмический).

По оси абсцисс — время инкубации; по оси ординат — количество кольцевых молекул ДНК.

щим изменению клеточного объема, экспрессии ФС и фрагментации ДНК. Изменение величины МП может наблюдаться в "оптически интактных" клетках и индуцирует экспрессию ФС на клеточной поверхности. В то же время фрагментация ДНК Лф происходит в последнюю очередь, сопровождается изменением клеточного объема и наблюдается преимущественно среди клеток с измененными "оптическими характеристиками" и, вероятно, наблюдается в клетках со сниженной величиной МП. Одновременно исследовать эти два показателя не представляется возможным, так как процедура фиксации клеток, необходимая для окрашивания их ДНК, сама способна изменить величину МП. Тем не менее, учитывая факт, что, с одной стороны, изменение величины МП происходит даже среди клеток с "нормальными" показателями светорассеивания, а их дальнейшее изменение сопровождается последующим снижением МП, и, с другой стороны, что фрагментация ДНК Лф наблюдается в оптически измененных клетках, можно также говорить о тесной взаимосвязи вышеуказанных событий.

Полученные нами данные имели сходную картину при инкубации Лф с ионофором кальция A23187 (1–5 мкМ). В частности, инкубация Лф с A23187 в первую очередь дозозависимо снижала величину их МП. Высокие дозы препарата (5 мкМ) приводили к снижению данного показателя уже через 30 мин инкубации, в то время как инкубация Лф с ионофором в концентрациях 1 и 2 мкМ индуцировала аналогичные изменения через 24 ч. Экспрессия ФС на поверхности Лф при индуцированном ионофором кальция апоптозе происходила во всех случаях после снижения величины МП и находилась в обратной зависимости от данного показателя. В дальнейшем происходило изменение показателей FSC и SSC, сопровождаемое фрагментацией ДНК Лф.

Таким образом, повышение уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  индуцирует процессы ПКГ у Лф. Различий в динамике и последовательности событий, разворачивающихся в Лф после их инкубации с ионофором

A23187, между двумя исследуемыми группами лиц не выявлено.

## Обсуждение

Известно, что инкубация клеток в среде с течением времени приводит к их гибели. Часть клеток (иногда значительная) гибнет по типу некроза, другие клетки погибают посредством запуска процессов ПКГ, обусловленного, в частности, отсутствием факторов роста. Это подтверждается тем, что добавление в культуральную среду факторов роста и колониестимулирующих факторов (ИЛ-2, ГМ-КСФ и др.) существенно продлевает срок жизни культивируемых Лф.

Полученные в ходе проведенных исследований результаты показывают, что Лф больных АБА обладают устойчивостью к запуску программы ПКГ. Об этом свидетельствует "отсроченная" фрагментация их ДНК по сравнению с Лф доноров. Полученные нами данные коррелируют с данными других исследователей, изучавших процессы спонтанного и индуцированного апоптоза в периферической крови БА и доноров [9,10]. Каковы причины данного явления? Некоторыми исследователями показано, что фрагментация ДНК происходит гораздо быстрее у клеток со сниженной величиной МП [16]. Однако работы других исследователей показывают интактность митохондрий во время фрагментации ДНК [5] и отрицают обязательность участия данных органелл в апоптозе, указывая на существование как минимум двух путей деградации ДНК — митохондриозависимого и митохондриезависимого [6,8]. Известно, что в митохондриях локализовано большое количество биологически активных веществ, обладающих способностью самостоятельно или опосредованно запускать каскад реакций, приводящих в конечном счете к деградации ядра посредством действия каспаз и эндонуклеаз. К этим веществам следует отнести: а) апоптозиндуцирующий фактор (АИФ), способный (несмотря на отсутствие ДНКазной активности) *in vitro* самостоятельно (без участия дополнительных факторов цитоплазмы) вызывать апоптотические изменения ядра в течение короткого интервала времени (<15 мин). Механизм апоптогенного действия данного фактора, вероятно, обусловлен его способностью потенцировать действие протеаз на клеточное ядро [7]; б) цитохром *c* — фактор, который (в отличие от АИФ) требует присутствия дополнительных цитоплазматических факторов для фрагментации ядра [7]; в) керамид, также индуцирующий апоптотические изменения в ядре. Однако для этого ему требуется большой временной интервал (>3 ч) [7]; г) каспазы 2 и 9, обладающие ДНКазной активностью [14]. До недавнего времени считалось, что выброс данных веществ в цитоплазму клеток осуществляется через митохондриальную мембрану после изменения (снижения) трансмембранного потенциала митохондрий, а следовательно и высвобожде-

ние из них биологически активных веществ, регулируется рядом белков, одним из которых является белок Bcl-2, являющийся продуктом действия одноименного протоонкогена. Убедительно показано, что высвобождение, в частности цитохрома *c*, из митохондрий блокируется данным белком [15]. Также показано, что уровень экспрессии этого белка в клетках бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), полученного у больных АБА, коррелирует с клинической картиной заболевания и существенно возрастает у лиц со среднетяжелым и тяжелым течением АБА. В то же время у доноров и лиц с легким течением АБА экспрессия данного белка на клетках БАЛ находится на одинаковом уровне [12]. Следовательно, можно предположить, что инфильтрация легких клетками периферической крови и последующее нарушение их элиминации из тканей может быть обусловлена дефектом выброса из митохондрий активных веществ, способствующих апоптозу клеток.

Таким образом, изучение динамики изменения величины МП позволило бы определить локализацию возможного дефекта, лежащего в основе "отсроченной" фрагментации ДНК у Лф больных АБА, и подтвердить выдвинутое нами предположение. С этой целью нами были предприняты исследования величины МП у Лф доноров и больных АБА.

Выявлено, что снижение величины МП предшествует фрагментации ДНК, что доказывает первичность вовлечения митохондрий в процесс ПКГ. Тем не менее полученные результаты также показывают, что при инкубации клеток в среде количество Лф с неизменным МП у доноров и больных уменьшалось со временем в одинаковой степени. Аналогичные результаты получены при индукции апоптоза с помощью ионофора  $\text{Ca}^{2+}$  A23187. Полученные нами результаты позволяют сделать ряд предположений:

1) возможной причиной "отсроченной" фрагментации ДНК Лф является не нарушение выхода биологически активных веществ из митохондрий в цитоплазму, а нарушения активности данных биологически активных веществ. Учитывая широкий спектр биологически активных веществ, на данный момент нельзя сказать, дефект активности какого из них лежит в основе затруднения фрагментации ДНК;

2) выход некоторых биологически активных веществ из митохондрий происходит все же независимо от величины МП. Подтверждением этой гипотезы служит, например, опубликованные недавно результаты исследований, свидетельствующие о том, что выброс цитохрома *c* из митохондрий не зависит от величины МП и может даже предшествовать снижению величины МП [3];

3) в цитоплазме Лф больных АБА имеется факторы, блокирующие активность биологически активных веществ, выделяющихся из митохондрий;

4) фрагментация ДНК Лф может происходить автономно, т.е. без участия митохондрий, а одновременное снижение величины МП и процесс фрагментации ДНК Лф являются параллельными процессами,

не связанными друг с другом. Следовательно, основу "отсроченной" фрагментации ДНК Лф больных АБА могут составлять дефекты активности многочисленной группы ДНКаз.

Изучение активности Мп-зависимой ДНКазы показало, что активность данного фермента у Лф больных АБА не нарушена. Проведенные ранее исследования нейтральной Мп-зависимой ДНКазы хроматина показали, что этот фермент широко представлен во всех структурах хроматина как в области нуклеосом, так и в линкерных участках ДНК. Устойчивость ДНК хромосом к действию ДНКазы объясняется ее способностью гидролизовать только денатурированные участки ДНК.

В свете этих данных одинаковая активность данного фермента у Лф здоровых и больных АБА не является достаточным основанием для исключения участия Мп-зависимой ДНКазы хроматина в фрагментации ДНК при апоптозе. Вполне обоснованно можно сделать предположение, что при АБА происходят изменения в составе ДНК-связывающих белков хроматина, что делает ДНК более устойчивой к действию ядерных ДНКаз. Выяснение этого предположения является одной из задач дальнейших исследований.

Более того, существует большое количество иных ферментов, обладающих способностью расщеплять ДНК. Поэтому, безусловно, представляет интерес в дальнейшем изучение активности у Лф других типов ДНКаз, в частности  $\text{Ca}^{2+}$ - и  $\text{Mg}^{2+}$ -зависимых.

Известно, что распознавание клеток, подвергшихся апоптозу, и их последующая элиминация происходят, в частности, через появившиеся на клеточной поверхности "апоптотируемых клеток" новые молекулы (ФС, тромбоспондин и др.), в норме не экспрессирующихся на наружной поверхности.

Следовательно, у Лф больных АБА можно было ожидать нарушения экспрессии ФС на наружной клеточной мембране. Тем не менее сравнительный анализ динамики экспрессии ФС на поверхности Лф доноров и АБА не выявил между ними существенных различий. Также было показано, что изменение данного параметра апоптоза находится в четкой обратной зависимости от величины МП и происходит только после ее спонтанного и индуцированного (С1ССР, ионофор  $\text{Ca}^{2+}$  A23187) снижения.

Несмотря на отсутствие различий в спонтанном изменении величины МП и уровня экспрессии ФС между Лф доноров и больных АБА, было показано, что у Лф больных АБА фрагментация ДНК, являющаяся конечной и необратимой фазой апоптоза, происходит в меньшей степени.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об устойчивости Лф больных АБА к процессу ПКГ. Митохондрии вовлекаются в данный процесс на ранних сроках апоптоза, и изменение величины МП является его ранним признаком. Экспрессия ФС на поверхности Лф находится в тесной обратной взаимосвязи с величиной их МП. Сущест-

венной разницы в экспрессии ФС на поверхности Лф больных АБА и доноров не обнаружено. Это позволяет говорить о том, что распознавание Лф, подвергающихся апоптозу при АБА, может быть и не нарушенным. Тем не менее для элиминации данных клеток из органов-мишеней необходима, по-видимому, дегра-ция их ДНК. Для ответа на вышеуказанные предположения требуются дальнейшие исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ярилин А.А., Никонова М.Ф., Ярилина А.А. и др. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки в клинико-иммунологическом обследовании больных. Мед. иммунол. 2000; 2 (1): 7–16.
2. Banki K., Hutter E., Gonchoroff N., Perl A. Elevation of mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen intermediate levels are early events and occur independently from activation of caspases in Fas signaling. J. Exp. Med. 1995; 182: 367–377.
3. Castedo M., Hirsch T., Susin S. et al. Sequential acquisition of mitochondrial and plasma membrane alterations during early lymphocyte apoptosis. J. Immunol. 1996; 157: 512–521.
4. Cossarizza A., Kalashnikova G., Grassilli E. et al. Mitochondrial modifications during rat thymocyte apoptosis: a study at the single cell level. Exp. Cell Research. 1994; 214: 323–330.
5. Jacobson M.D., Burne M.P., King T. et al. Bcl-2 blocks apoptosis in cells lacking mitochondrial DNA. Nature 1993; 361: 365–369.
6. Kroemer G., Zamzani N., Susin S. Mitochondrial control of apoptosis. Immunol. Today. 1997; 18 (1): 44–51.
7. MacDonald G., Shi L., Vande Velde C. et al. Mitochondria-dependent and independent regulation of granzyme B-induced apoptosis. J. Exp. Med. 1999; 189: 131–143.
8. Melis M., Siena A., Vignola A., ed. Effects of zafirlukast on peripheral-blood-lymphocyte (PBL) apoptosis in asthma. In: Abstracts of European Respiratory Society. Annual Congress. Berlin; 1997. 25.
9. Melis M., Siena A., Vignola A., ed. Fluticasone propionate induces apoptosis in on peripheral-blood-lymphocyte (PBL) isolated from normal and asthmatic patients. Ibid. 31.
10. Nicoletti I., Migliorati G. Rapid and simple method of measurement of nuclear apoptosis. J. Immunol. Meth. 1991; 139: 271–279.
11. Panagou P., Karameris S., Tspira S. et al. BCL-2 expression in asthma: Analysis of sputum induction samples. In: Abstracts of European Respiratory Society. Annual Congress. Berlin; 1997.— 38.
12. Petit P.X., LeCocuer H., Zorn E. et al. Alterations in mitochondrial structure and function are early events of dexametasone-induced thymocyte apoptosis. J. Cell Biol. 1995; 130: 157–167.
13. Susin S., Lorenzo H., Zamzani N. et al. Mitochondrial release of caspase-2 and caspase-9 during the apoptotic process. J. Exp. Med. 1999; 189: 381–393.
14. Yang J., Bhalla K., Kim C.N., ed. Prevention of apoptosis by Bcl-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked. Science 1997; 275: 1129.
15. Zamzani N., Marchetti P., Castedo M. et al. Reduction in mitochondrial potential constitutes an early irreversible step of programmed lymphocyte death in vivo. J. Exp. Med. 1995; 181: 1661–1672.

Поступила 03.05.01

© ПИСКУНОВ Г.З., ШИРШОВА А.А., 2003

УДК [616.216–002.28–06:616.248]–089

*Г.З.Пискунов, А.А.Ширшова*

## **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОЛИПОЗНОГО ПОЛИСИНУСИТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АСПИРИНОВОЙ ТРИАДОЙ**

Учебно-научный центр Медицинского центра Управления делами Президента РФ, Москва

**SURGICAL TREATMENT OF POLYPOUS POLYSINUSITIS IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS**

*G.Z.Piskunov, A.A.Shirshova*

### Summary

We observed 302 patients with polyposus polysinusitis combined with bronchial asthma and/or aspirin intolerance. They underwent endoscopic polysinusotomy. To prevent exacerbations of the pulmonary pathology and polyposis relapses all the patients were divided into 3 groups. The 1<sup>st</sup> group (146 patients) received corticosteroids before and after the operation. The 2<sup>nd</sup> group (133 patients) was given the same therapy before and after the operation and they were treated with topic corticosteroids in postoperative period not less than 6 months. The 3<sup>rd</sup> group (23 patients) received 3 plasmapheresis procedures each before the operation and topic corticosteroids for long time. As a result, there were no exacerbations of the lower airway pathology at the early postoperative period and all the patients came through the operation well. The polyposis relapses in the 1<sup>st</sup> group became quite early: for 3 yrs they have been diagnosed in 96.9% of the patients. In the 2<sup>nd</sup> group the polyposis relapses have been become for 3 yrs in 30.1% of the patients. The 3<sup>rd</sup> group patients have not had the polyposis relapses during this period.

Под наблюдением находились 302 пациента с полипозным полисинуситом в сочетании с бронхиальной астмой и/или непереносимостью аспирина, которым выполнена эндоскопическая полисинусотомия. Для предотвращения обострения бронхолегочного процесса и рецидива полипоза больные были разделены на 3 группы. 1-й группе больных (146) проводилось лечение кортикостероидами в пред- и послеоперационном периоде. 2-я группа больных (133) получала аналогичную терапию в пред- и послеоперационном периоде и длительно в послеоперационном периоде, не менее 6 мес, а также топические кортикостероиды (беклометазона дипропионат). Больным 3-й группы (23) в предоперационном периоде проводили по 3 сеанса плазмафереза и назначали на длительный срок топические кортикостероиды. В результате проведенного лечения у больных наблюдаемых нами групп в ближайшем послеоперационном периоде ни в одном случае не зарегистрировано обострения процесса со стороны нижних дыхательных путей. Они удовлетворительно перенесли операцию. Рецидив полипоза в 1-й группе наступал достаточно быстро, и в течение 3 лет возник у 96,9% пациентов. Во 2-й группе рецидив полипоза в течение 3 лет возник у 30,1% пациентов, а в 3-й группе больных за истекший срок рецидива полипоза не было.

Лечение полипозного синусита является актуальной проблемой в оториноларингологии, еще более актуален и сложен вопрос лечения этого заболевания у пациентов с заболеваниями легких и нижних дыхательных путей. Актуальность обусловлена не только большой и увеличивающейся распространенностью этого заболевания, но и сложностью лечения, отсутствием результативных методов лечения, частым рецидивом полипоза. Сложность проблемы обусловлена и различными взглядами со стороны оториноларингологов и пульмонологов на применение хирургических методов лечения полипозного синусита. Пульмонологи предостерегают пациентов от возможного обострения обструктивного процесса во время операции, и такая угроза существует реально. Оториноларингологи понимают, что без хирургического удаления полипов нельзя рассчитывать на успех в лечении синусита и бронхиального процесса. Восстановление носового дыхания всегда положительно сказывается на состоянии больного и на течение бронхиального процесса.

Значимым достижением в хирургическом лечении полипозного синусита стало развитие эндоскопических и микроскопических способов хирургического вмешательства. Современная риносинусохирургия базируется на концепции *W. Messerklinger* и насчитывает более 25 лет своего активного использования во всем мире [8]. Визуальный контроль дает возможность с малой травмой и щадяще вскрыть все околоносовые пазухи эндоназальным подходом, удалить из них полипы и кисты, восстановить условия физиологической аэрации пазух. После такого вмешательства полости пазух становятся доступными для проведения активной местной терапии без пункций.

С целью поиска путей совершенствования лечения полипозного синусита у больных с заболеваниями нижних дыхательных путей мы поставили перед собой следующие задачи:

1. Как подготовить больного к операции и успешно ее выполнить без осложнения процесса со стороны нижних дыхательных путей? 2. Как избежать рецидива полипозного процесса в послеоперационном периоде?

Нами были изучены истории болезни пациентов, находящихся на лечении в ЛОР-отделениях Медицинского центра. С 1992 по 2001 г. на лечении находились 1123 пациента, которым была произведена эндоскопическая операция по поводу полипозного синусита. Операция проводилась под местной или общей анестезией в зависимости от желания пациента. Выполнялось вмешательство под контролем эндоскопов в соответствии с концепцией современной функциональной риносинусохирургии. Из полости носа удаляли все полипы, из пазух — полипы и кисты, вскрывали пазухи решетчатой кости, верхнечелюстные и лобные, создавая условия дренажа и аэрации. Слизистую оболочку, даже воспаленную и отечную, из пазух не удаляли. Тампонада полости носа проводилась на одну ночь после операции специальным тампоном в пальце от медицинской перчатки.

Из этой группы больных взяты 302 пациента, которые наблюдались постоянно в системе учреждений Медицинского центра, и у них одновременно была бронхиальная астма или непереносимость неспецифических противовоспалительных лекарственных средств. Они имели доступную стационарную и амбулаторную медицинскую помощь, проходили диспансерные осмотры и вся информация о состоянии здоровья регистрировалась в первичной медицинской документации. Выкопировка данных в специальные карты дала возможность проследить за течением заболевания. При анализе историй болезни основное внимание обращали на следующие моменты: было ли обострение процесса со стороны нижних дыхательных путей в послеоперационном периоде, наступил ли рецидив полипоза и в какой срок после операции. Срок наблюдения пациентов каждой группы от 3 до 9 лет.

Все больные в амбулаторных условиях проходили общее обследование, консультацию пульмонолога и аллерголога. Обязательно больным проводили компьютерную томографию околоносовых пазух.

Больные были разделены на 3 группы. 1-й группе больных (146) проводилась медикаментозная подготовка кортикостероидами в пред- и послеоперацион-

ном периоде. Перед операцией в течение 3 дней пациенты получали по 30 мг преднизолона в таблетках или внутривенно. Затем им выполнялась операция и в течение последующих 3 дней они получали также по 30 мг преднизолона [2]. 2-я группа больных (133) проходила аналогичную подготовку в пред- и послеоперационном периоде и длительно в послеоперационном периоде, не менее 6 мес, получала топические кортикостероиды (бекламетазон дипропионат). Больным 3-й группы (23) в предоперационном периоде проводили по 3 сеанса плазмафереза и назначали на длительный срок топические кортикостероиды. Впервые плазмаферез при бронхиальной астме был применен в 1978 г. *G. Gartman* у пациентки, бронхиальная астма которой плохо поддавалась терапии.

В последующие годы появилось много сообщений об эффективности применения плазмафереза при различных формах бронхиальной астмы [4–7]. Действие плазмафереза основано на снижении уровня циркулирующих иммунных комплексов, удалении IgE, воздействии на клеточное и гуморальное звено иммунного ответа [1,3]. Процедуры плазмафереза проводили на аппарате AS-204 фирмы "Fresenius". Объем удаляемой плазмы за 1 процедуру плазмафереза составлял 800–1000 мл. Кратность плазмафереза — через 1–2 дня. Замещение удаляемого объема плазмы проводилось электролитным раствором. Количество процедур плазмафереза от 2 до 4 (среднее количество процедур на пациента 3).

### Полученные результаты

У больных наблюдаемых нами групп ни в одном случае не зарегистрировано обострение процесса со стороны нижних дыхательных путей в ближайшем послеоперационном периоде. Они удовлетворительно перенесли операцию. Восстановление носового дыхания принесло им облегчение общего состояния. Срок госпитализации составил от 6 до 9 дней. На 4-й день больным промывали пазухи через восстановленное соустье, как правило, из них вымывали сгустки крови, оставшиеся после операции. Дальнейшее наблюдение за больными проводилось в амбулаторных условиях. Течение бронхиального процесса по данным амбулаторных карт принимало благоприятный характер.

Отдаленное наблюдение за больными дало различные результаты в разных группах. В 1-й группе, где больные получали предоперационную подготовку преднизолоном, рецидив полипоза наступал достаточно быстро. В течение 3 лет рецидив полипоза возник у 96,9% пациентов. Во 2-й группе, где больные в послеоперационном периоде проводили длительное лечение топическими кортикостероидами, рецидив полипоза в течение 3 лет возник у 30,1% пациентов. В 3-й группе больных, которым в предоперационном периоде проводили плазмаферез, в срок наблюдения 3 года рецидива полипоза нет.

Отвечая на первый вопрос поставленной задачи, можно констатировать, что 2 варианта подготовки больного в предоперационном периоде дали возможность успешно выполнить операцию без осложнений процесса со стороны нижних дыхательных путей. Безусловно, это не единственные варианты предупреждения обострения, и поиск более доступных и эффективных путей следует продолжать. Следует отметить, что в слагаемую успеха следует включить и много других факторов. В частности, обследование больного в амбулаторных условиях может выявить обострение хронического процесса в пазухах или в нижних дыхательных путях. Брать на операцию такого больного нецелесообразно, необходимо обострение снять. Не рекомендуем оперировать больного с сезонной аллергией в период поллиноза.

Большое значение имеет техника выполнения операции. Традиционная радикальная операция наружным подходом всегда сопряжена со значительной травмой тканей, не пораженных процессом, — это слизистая оболочка преддверия полости рта при радикальной операции на гайморовой пазухе, кожа лба при операции на лобной пазухе, удаление здоровой костной ткани для обеспечения подхода в полость пазух. В послеоперационном периоде реакция со стороны этих тканей усложняет течение послеоперационного периода. Эндо- и микроскопическая операция дает возможность полностью избежать травмы здоровых тканей. Это на много облегчает ход самой операции. Визуальный контроль за ходом вмешательства на внутриносочных структурах дает возможность тщательно удалить все полипы, открыть соустья пазух, сохранить структуры полости носа.

Большое значение имеет метод тампонады полости носа. Традиционно при радикальном вмешательстве пазухи тампонируются марлевыми турундами на 2 сут, иногда и более. Пропитанные кровью турунды в инфицированной полости носа и пазухах служат хорошей средой для микроорганизмов и нередко наблюдается подъем температуры, может быть даже стафилококковый шок. Удаление тампонов болезненная процедура и всегда сопряжено с кровотечением. Использование паралоновых тампона с резиновом "пальцем" обеспечивает хороший гемостатический эффект. Такой тампон не соединяется с тканями и при его удалении не бывает кровотечения. Хороший гемостатический эффект дает возможность удерживать тампон в полости носа всего одну ночь, а полости пазух не тампонируются вовсе. Возможность быстро восстановить носовое дыхание благоприятно влияет на самочувствие и состояние пациента.

Таким образом, разработанные нами методы предоперационной подготовки, эндоскопическая и микроскопическая техника выполнения операций дают возможность избежать обострения процесса со стороны нижних дыхательных путей в послеоперационном пе-

риде. Гораздо сложнее ситуация с решением вопроса рецидива полипозного процесса.

Радикальные хирургические вмешательства не избавляют от рецидива полипоза. Эндоскопическая риносинусхирургия, несмотря на тщательное удаление полипов, также не избавляет от рецидивов полипоза. Это наглядно показывает, что решение проблемы полипоза не только в методах хирургического вмешательства. Сложность патогенеза полипоза говорит, что полипоз не проявление местного поражения полости носа и околоносовых пазух. В причинах возникновения этого заболевания, его развитии участвуют многие факторы. Фактически полипоз — болезнь всего организма человека с избирательным поражением верхних дыхательных путей.

Для предупреждения рецидива полипоза мы использовали топические кортикостероиды и получили положительный результат. В настоящее время это наиболее эффективный способ, но применение топических кортикостероидов не решает всех проблем. В раннем послеоперационном периоде для предупреждения полипоза большое значение имеет правильный уход за полостью носа со стороны оториноларинголога. Правильно проследить за заживлением ранах поверхностей, вовремя промыть околоносовые пазухи, убрать налеты фибрина, чтобы предупредить рубцевание соустьев, должен оториноларинголог поликлиники. Для этого кабинет оториноларинголога должен иметь современное оборудование, а оториноларинголог — современную подготовку.

Существующая и все нарастающая экологическая нагрузка на дыхательные пути ведет к росту заболеваемости населения болезнями системы дыхания. Это констатируется во всех странах. Возникает много вопросов, которые следует решать в связи с этим на различных уровнях, в том числе и на общегосударственном.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Воробьев П.А.* Прерывистый лечебный плазмаферез. (Практическое руководство для врачей и медицинских сестер). М.: Ньюдиамед — АО; 1998.
2. *Лопатин А.С., Пискунов Г.З., Горячкина Л.А. и др.* Ведение предоперационного и послеоперационного периода при функциональных внутриносовых хирургических вмешательствах: Учеб. пособие. М.; 2001.
3. *Палеев Н.Р.* Плазмаферез в лечении гормонозависимой бронхиальной астмы. Клини. мед. 1990; 1: 63–64.
4. *Сокурченко С.И., Федосеев А.Н., Караулов А.В.* Сравнительные аспекты экстракорпорального лечения бронхиальной астмы. Пульмонология 2001; Прил.
5. *Bambauer R., Jutzler G. A., Micka K. et al.* Drug-resistant bronchial asthma successfully treated with plasma exchange. J. Clin. Apheres. 1984; 2 (2): 200–205.
6. *Lassalle P., Joseph M., Ramon P. et al.* Plasmapheresis in a patient with severe asthma associated with autoantibodies to platelets. Clin. Exp. Allergy 1990; 20 (6): 707–712.
7. *Nielsen H., Tomson B., Djurup R.* Plasma separation in patients with bronchial asthma, atopic dermatitis and hyperimmunoglobulinemia E. Allergy 1984; 39 (5): 329–337.
8. *Stammler H.* Functional endoscopic sinus surgery. The Messerklinger technique. Philadelphia: B.C.Decker, 1991.

Поступила 27.11.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248-092

*Л.М.Куртасова, А.А.Савченко, А.Р.Шмидт*

### МОНИТОРИНГ ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра клинической иммунологии Красноярской государственной медицинской академии,  
Краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Красноярск

#### MONITORING OF ALLERGIC INFLAMMATION COURSE IN ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

*L.M.Kurtasova, A.A.Savchenko, A.R.Shmidt*

#### Summary

Activity levels of NAD(P)-dependent dehydrogenases in blood lymphocytes of 56 atopic asthma children at exacerbation and stable conditions were studied using a bioluminescent method.

A correlation between a character and a degree of the enzyme shifts and, on the other hand, a length and acuity of the disease were found. The changes were more severe and consistent in elderly group (7 to 11 yrs) and during exacerbation of the disease. The parameters of the oxidoreductase activity did not come to normal levels during the stable period. This fact is thought to be one of the reasons of exacerbation occurrence and showed the need of metabolic therapy to correct the intracellular metabolic processes in immunocompetent cells.

The dynamics in the NAD(P)-dependent dehydrogenases activity in blood lymphocytes was shown to reflect a course of the allergic inflammation in the atopic asthma patients and can facilitate the control of its metabolic course, to predict the exacerbation development and to assess a therapy efficacy.

### Резюме

Биолюминесцентным методом изучены уровни активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у 56 детей с atopической бронхиальной астмой в периоды рецидива и клинической ремиссии.

Установлена зависимость характера и выраженности изменений исследуемых ферментов от давности и остроты патологического процесса. При этом изменения в старшей возрастной группе (7–11 лет) и в период рецидива заболевания оказались наиболее глубокими и стабильными. Отмечено, что в период клинической ремиссии показатели активности исследуемых оксидоредуктаз не восстанавливались до параметров, наблюдаемых у здоровых детей. Данное обстоятельство, вероятно, может являться одной из причин рецидива заболевания и свидетельствовать о необходимости выделения в качестве базисной иммунореабилитации метаболической терапии, направленной на восстановление внутриклеточных обменных процессов в иммунокомпетентных клетках.

Показано, что изменения активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови объективно отражают течение аллергического воспаления у больных atopической бронхиальной астмой и могут иметь клиническое значение для контроля за ее течением на метаболическом уровне, прогнозировать развитие рецидивов заболевания и оценивать эффективность проводимой терапии.

В настоящее время не вызывает сомнения, что основой формирования патологического процесса при atopической астме являются нарушения иммунного гомеостаза [2,4,8].

При этом учитывая, что все модуляторы функциональной активности лимфоцитов, основного структурно-функционального элемента иммунной системы прежде всего изменяют метаболизм клетки, переключая субстратные потоки с одного метаболического пути на другой, влияя на энергетические и синтетические процессы, нарушения иммунной системы не могут не иметь метаболической основы.

Так, обнаружена активация ферментов гликолиза и пентозофосфатного цикла в лимфоцитах при развитии реакции бласттрансформации [14]. Доказана зависимость экспрессии на лимфоцитах крови CD<sub>4</sub>- и CD<sub>8</sub>-антигенов от внутриклеточной концентрации аденозина и аденозиндифосфорной кислоты [5]. Установлено, что у людей с врожденной ферментопатией по глюкозо-6-фосфатдегидрогеназе скорость реакции бласттрансформации лимфоцитов значительно замедляется [6].

Высокую значимость в поддержании функциональной активности иммунокомпетентных клеток имеют глутатион и ферменты глутатионового метаболизма. Обнаружено, что глутатион может непосредственно модулировать пролиферацию Т-лимфоцитов [16]. Метаболическую роль глутатиона и ферментов глутатионового обмена также связывают с антиоксидантными процессами. Предполагается, что синтез и восстановление глутатиона через глутатионредуктазу обеспечивает полноценные эффекторные функции естественных киллеров [11].

В связи с высокой значимостью метаболических процессов в проявлении функциональной активности иммунокомпетентных клеток, выполняющих важную роль в развитии аллергического воспаления дыхатель-

ных путей, представляется целесообразным поиск метаболических критериев оценки течения патологического процесса у больных atopической бронхиальной астмой.

Целью данного исследования явилось изучение возможности использования показателей активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови в качестве маркеров воспаления дыхательных путей у больных atopической бронхиальной астмой.

### Материалы и методы

Обследовано 56 больных в трех возрастных группах (1–3 года, 4–6, 7–11 лет) со стабильным течением легкой степени тяжести atopической бронхиальной астмы. Базисная терапия проводилась кромонами. Тяжесть оценивалась по рекомендациям Национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" (1997 г.). Длительность болезни в младшей возрастной группе составляла менее 12 мес, в средней возрастной группе — от 1 года до 3 лет и в старшей возрастной группе — от 4 до 8 лет. У всех наблюдаемых больных дебют заболевания наблюдался в первые 3 года жизни. Контрольную группу составили 80 практически здоровых детей аналогичного возраста. В течение 2 мес, предшествующих обследованию, дети не болели и не получали профилактических прививок.

Общие фракции лимфоцитов из периферической крови выделяли по общепринятому методу в градиенте плотности фиколла — верографина. Затем осуществляли биолюминесцентное определение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г-3-ФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), малик фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАД(Ф)-зависимых глутаматдегидрогеназ (НАДГДГ и НАДФГДГ),

НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ), глутатионредуктазы (ГР).

Для исследования использовали ферментативный препарат НАДФ-Н: ФМН-оксидоредуктазу-люциферазу из *Photobacterium leognathi* (получен в Институте биофизики СО РАН, Красноярск). Измерения уровня биolumинесценции проводили на биolumинометре БЛМ 8801 (Россия).

Уровни ЛДГ, МДГ, НАДГДГ и НАДФГДГ определяли в реакциях восстановления и окисления (обр.ЛДГ, обр.МДГ, обр.НАДГДГ, обр.НАДФГДГ) [7]. Активность дегидрогеназ выражали в ферментативных единицах (1Е=1 мкмоль/мин [1] на 10<sup>4</sup> клеток).

Материалы исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ "Statistica 6.0".

### Результаты и обсуждение

Исследование уровня активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ установило у детей с atopической бронхиальной астмой низкие показатели активности Г-3-ФДГ во всех исследуемых группах по сравнению со здоровыми детьми (табл.1-3). В то же время активность аэробной реакции ЛДГ во всех возрастных группах больных детей не изменялась относительно показателей здоровых. Уровень активности Г-6-ФДГ в лимфоцитах периферической крови у детей младшей и средней возрастных групп повышается тогда,

Таблица 1

**Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ (в мкЕ) в лимфоцитах крови у больных atopической бронхиальной астмой в младшей группе (M±m)**

Показатель	Здоровые (n=20)	Больные (n=12)	p
Г-6-ФДГ	2,09±0,16	10,83±1,14	<0,001
Г-3-ФДГ	2,56±0,19	0,44±0,004	<0,001
ЛДГ	41,73±4,07	46,43±4,19	
МДГ	20,14±1,26	34,52±3,64	<0,001
НАДФМДГ	5,16±0,47	0,85±0,03	<0,001
НАДФГДГ	1,92±0,16	1,86±0,11	
НАДГДГ	6,22±0,51	9,09±0,22	<0,001
НАДИЦДГ	1,25±0,10	18,29±0,34	
НАДФИЦДГ	10,22±1,04	16,72±1,74	<0,002
Обр.ЛДГ	66,2±6,41	3,60±0,27	<0,001
Обр.МДГ	123,04±9,47	9,34±0,87	<0,001
ГР	12,37±1,23	1,71±0,15	<0,001
Обр.НАДГДГ	174,52±14,29	4,73±0,64	<0,001
Обр.НАДФГДГ	151,94±11,68	35,96±3,62	<0,001

Примечание. Здесь и в табл.2-4: достоверность различий со здоровыми детьми.

Таблица 2

**Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ (в мкЕ) в лимфоцитах крови у больных atopической бронхиальной астмой в средней группе (M±m)**

Показатель	Здоровые (n=35)	Больные (n=30)	p
Г-6-ФДГ	2,33±0,22	13,43±1,72	<0,001
Г-3-ФДГ	2,27±0,19	0,76±0,02	<0,001
ЛДГ	40,93±4,94	42,76±4,87	
МДГ	20,30±1,96	61,83±5,22	<0,001
НАДФМДГ	4,80±0,45	3,96±0,32	0,1>p>0,05
НАДФГДГ	2,52±0,20	5,37±0,13	<0,001
НАДГДГ	4,09±0,41	12,76±1,59	<0,001
НАДИЦДГ	1,56±0,15	1,44±0,20	
НАДФИЦДГ	10,17±1,17	71,64±7,06	<0,001
Обр.ЛДГ	78,97±7,18	73,41±6,01	
Обр.МДГ	114,60±10,95	155,74±14,87	<0,05
ГР	11,87±1,40	12,86±1,99	
Обр.НАДГДГ	188,70±17,58	74,10±6,89	<0,001
Обр.НАДФГДГ	174,61±17,47	92,25±8,77	<0,001

Таблица 3

**Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ (в мкЕ) в лимфоцитах крови у больных atopической бронхиальной астмой в старшей группе (M±m)**

Показатель	Здоровые (n=25)	Больные (n=14)	p
Г6ФДГ	29,82±2,18	1,88±0,19	<0,001
Г3ФДГ	2,69±0,18	0,02±0,001	<0,001
ЛДГ	49,88±4,73	32,92±2,79	
МДГ	82,09±7,40	6,75±0,34	<0,001
НАДФМДГ	3,86±0,37	14,76±1,91	<0,001
НАДФГДГ	0,75±0,02	0,01±0,001	<0,001
НАДГДГ	12,32±1,04	1,13±0,12	<0,001
НАДИЦДГ	25,53±1,74	3,89±0,22	<0,001
НАДФИЦДГ	68,35±5,93	36,83±3,64	<0,001
Обр.ЛДГ	8,97±0,35	71,73±7,30	<0,001
Обр.МДГ	77,86±6,95	193,49±18,37	<0,001
ГР	14,74±1,08	6,94±0,59	<0,001
Обр.НАДГДГ	48,96±4,35	141,16±13,72	<0,001
Обр.НАДФГДГ	137,26±12,43	133,39±12,33	

как у детей 7–11 лет (старшая группа) статистически достоверно снижается. Аналогично при данной патологии изменяется активность МДГ, НАДГДГ и НАДФИЦДГ в лимфоцитах крови: у детей 1–3 и 4–6 лет уровень ферментов повышается, а у детей 7–11 лет снижается. Обратная зависимость выявляется при исследовании внутриклеточной активности НАДФМДГ и обр.НАДГДГ: у детей с atopической бронхиальной астмой младшей и средней возрастных групп обнаружено снижение уровней активности, у больных детей старшей возрастной группы — повышение. Кроме того, активность обр.НАДФГДГ в лимфоцитах крови у больных детей младшей и средней возрастных групп также снижается, однако у детей с atopической бронхиальной астмой старшего возраста уровень данного фермента не изменяется.

При исследовании обр.ЛДГ и обр.МДГ обнаружено, что у детей с atopической бронхиальной астмой в возрасте 1–3 лет активность данных ферментов снижается, а у больных детей 7–11 лет повышается. В то же время у детей с atopической бронхиальной астмой в возрасте 4–6 лет активность обр.МДГ в лимфоцитах крови увеличивается, но среднестатистический уровень обр.ЛДГ не изменяется.

Активность НАДФГДГ и НАДИЦДГ в лимфоцитах крови у больных детей 7–11 лет понижается. У детей с atopической бронхиальной астмой в возрасте 1–3 лет среднестатистическое значение активности НАДФГДГ не изменяется относительно нормативного диапазона, а уровень НАДИЦДГ повышается. При обследовании больных детей среднего возраста установлена обратная зависимость изменений активности данных ферментов: активность НАДФГДГ повышается, а среднестатистический уровень НАДИЦДГ не изменяется.

Активность ГР в лимфоцитах крови детей с atopической бронхиальной астмой младшего и старшего возраста снижается, а у больных детей среднего возраста не изменяется.

Таким образом, результаты исследования показали, что энзиматический статус лимфоцитов крови у больных atopической бронхиальной астмой имеет свои характерные черты.

Проведенный сравнительный анализ установил, что наиболее близки по среднестатистическим уровням активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ оказались дети младшего и среднего возраста.

Характеризуя ферментный профиль лимфоцитов у детей данных возрастных групп необходимо прежде всего отметить выраженное увеличение активности Г-6-ФДГ — ключевого фермента пентозофосфатного цикла, продукты которого используются в реакциях макромолекулярного синтеза [10,17].

Анализ активности оксидоредуктаз, участвующих в реакциях энергетического обмена, выявил повышенный уровень аэробных процессов в лимфоцитах, за счет увеличения активности МДГ, НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ, в значительной степени определяющих интенсивность субстратного потока по циклу трикар-

боновых кислот [3,15,18]. Однако высокий уровень субстратного потока по лимонному циклу не определяет увеличение оттока интермедиатов через обр.НАДГДГ и обр.НАДФГДГ на реакции аминокислотного обмена, о чем свидетельствуют низкие уровни активности данных дегидрогеназ. В то же время у больных младшей и средней возрастных групп обнаружено резкое снижение уровня Г-3-ФДГ и, как уже отмечалось, повышение Г-6-ФДГ, а у детей раннего возраста еще и понижение активности анаэробной реакции ЛДГ. Это в свою очередь приводит к снижению концентрации гликолитических интермедиатов и соответственно ингибированию анаэробного дыхания [9,13].

Следовательно, активация аэробного дыхания и реакций пентозофосфатного цикла в лимфоцитах у больных младшей и средней возрастных групп сопровождается понижением уровня гликолиза, ингибированием через НАДФМДГ анаболизма липидов и снижением оттока субстратов на реакции аминокислотного обмена, что отражает нестабильность метаболического статуса иммунокомпетентных клеток.

Между тем, исследуя активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных atopической бронхиальной астмой, мы обнаружили, что в средней возрастной группе по сравнению с детьми раннего возраста в биоэнергетических процессах лимфоцитов повышена доля вспомогательных и шунтирующих дегидрогеназных реакций как доноров водорода в митохондриях [1,3]. Однако компенсация за счет вспомогательных и шунтирующих дегидрогеназных реакций, во-первых, не может быть длительной, а во-вторых, может привести к повышенному оттоку интермедиатов в митохондрии и резкому снижению метаболических процессов в цитоплазматическом компартменте [1,3].

Метаболический статус лимфоцитов у больных старшего возраста значительно отличается от состояния внутриклеточных обменных процессов у детей младшей и средней возрастных групп. Прежде всего необходимо отметить повышение активности анаэробной ЛДГ (в 8 раз) и обр.МДГ (в 2,5 раза), что отражает активацию анаэробного дыхания. В то же время снижение активности МДГ и НАДИЦДГ (двух ферментов цикла трикарбоновых кислот) определяет снижение субстратного потока по лимонному циклу и соответственно ингибирование аэробных процессов. При этом снижение субстратного потока по циклу Кребса сопровождается понижением активности вспомогательных НАДФ-зависимых реакций (НАДФГДГ и НАДФИЦДГ), ингибированием притока интермедиатов с реакцией аминокислотного обмена через НАДГДГ, но повышением активности шунтирующей реакции НАДФМДГ. Снижение уровня исследуемых оксидоредуктаз цикла трикарбоновых кислот тем не менее сочетается с активацией обр.НАДГДГ и соответственно повышением интенсивности оттока энергетических интермедиатов на реакции аминокислотного обмена [3,12,19]. При

этом необходимо подчеркнуть, что активируется именно НАД-зависимая обратная реакция глутаматдегидрогеназы, что позволяет предположить повышение концентрации НАДН в митохондриальном компартменте.

Однако активация гликолитических реакций не сопровождается повышением активности ключевой реакции пентозофосфатного цикла — Г-6-ФДГ. С одной стороны, можно предположить, что снижение активности Г-6-ФДГ является компенсаторной реакцией для повышения концентрации гликолитических субстратов, так как ключевой фермент пентозофосфатного цикла является основным конкурентом гликолізу за глюкозо-6-фосфат [1,3]. Тем более, что у больных детей независимо от возраста в лимфоцитах периферической крови выявляется снижение уровня Г-3-ФДГ, стимулирующего гликолиз продуктами липидного катаболизма. Однако, с другой стороны, снижение активности Г-6-ФДГ, несомненно, приводит к понижению наработки рибозо-5-фосфата и НАДФН и соответственно к ингибированию всех синтетических процессов, зависящих от продуктов пентозофосфатного цикла. Причем необходимо подчеркнуть, что если активность НАДФМДГ (фермента, также располагающегося в цитоплазматическом компартменте) увеличена в 3,8 раза, то снижение уровня Г-6-ФДГ выявляется относительно здоровых детей в 15,9 раза.

Следовательно, метаболическое состояние лимфоцитов у больных старшей возрастной группы характеризуется снижением интенсивности реакций пластического профиля и преобладанием анаэробных процессов над аэробными, что является энергетически менее выгодным.

Таким образом, исследования установили, что между возрастными группами у больных существует определенная последовательность метаболических событий в иммунокомпетентных клетках. Учитывая, что группы больных были сопоставимы по тяжести заболевания, базисной терапии и срокам начала заболевания, полученные данные, с нашей точки зрения, свидетельствуют в пользу того, что обнаруженные различия в характере и выраженности метаболических изменений в лимфоцитах могут быть связаны с давностью воспалительного процесса в дыхательных путях. При этом следует отметить, что с увеличением длительности заболевания усугубляются метаболические изменения в иммунокомпетентных клетках.

Важным, на наш взгляд, является решение вопроса о взаимосвязи изменений активности изучаемых оксидоредуктаз с остротой воспалительного процесса. В связи с этим проведено сравнительное исследование метаболических показателей лимфоцитов крови у больных средней возрастной группы в периоды рецидива заболевания и клинической ремиссии.

Анализ уровней исследуемых ферментов в зависимости от фазы заболевания показал, что в период рецидива атопической бронхиальной астмы повыша-

ется активность Г-6-ФДГ и ГР по сравнению с показателями контрольной группы (табл.4). В то же время установлено статистически значимое снижение активности ферментов, участвующих в метаболических процессах митохондрий (МДГ, НАДФМДГ, НАДИЦДГ) относительно контрольных значений (см. табл.4). Между тем, возможно, компенсаторно резко возростала активность НАДФИЦДГ и повышалось поступление продуктов аминокислотного обмена в лимонный цикл за счет активации НАД-зависимого окислительного дезаминирования глутаминовой кислоты. Следует отметить значительное падение активности Г-3-ФДГ относительно показателя контроля.

При сравнении показателей активности исследуемых энзимов у больных атопической бронхиальной

Таблица 4

**Динамика НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ (в мкЕ) в лимфоцитах крови у больных атопической бронхиальной астмой в зависимости от периода заболевания ( $M \pm m$ )**

Показатель	Здоровые дети 4-6 лет	Период рецидива (n=16)	Период ремиссии (n=30)
Г-6-ФДГ	2,33±0,22	5,16±0,64 $p < 0,001$	13,43±1,72 $p < 0,001$ ; $p_1 < 0,001$
Г-3-ФДГ	2,27±0,19	0,42±0,05 $p < 0,002$	0,76±0,02 $p < 0,001$ ; $p_1 < 0,001$
ЛДГ	40,93±4,94	38,07±4,42	42,76±4,87
МДГ	20,30±1,96	13,54±2,87 0,1 > p > 0,05	61,83±5,22 $p < 0,001$ ; $p_1 < 0,001$
НАДФМДГ	4,80±0,45	2,87±0,39 $p < 0,001$	3,96±0,32 0,1 > p > 0,05; $p_1 < 0,05$
НАДФГДГ	2,52±0,20	8,14±1,04 $p < 0,001$	5,37±0,13 $p < 0,001$ ; $p_1 < 0,01$
НАДГДГ	4,09±0,41	9,22±1,57 $p < 0,002$	12,76±1,59 $p_1 < 0,001$
НАДИЦДГ	1,56±0,15	0,87±0,10 $p < 0,001$	1,44±0,20 0,1 > p > 0,05
НАДФИЦДГ	10,17±1,17	96,2±9,81 $p < 0,001$	71,64±7,06 $p < 0,001$
Обр.ЛДГ	78,97±7,18	75,36±8,04	73,41±6,01
Обр.МДГ	114,60±10,95	121,1±10,47	155,74±14,87 $p < 0,05$ 0,1 > p > 0,05
Гр	11,87±1,40	27,8±3,06 $p < 0,001$	12,86±1,99 $p_1 < 0,001$

Примечание.  $p_1$  — достоверность различий показателей в периоды рецидива и ремиссии.

астмой в периоды рецидива и ремиссии заболевания отмечено, что в сравниваемых группах большинство исследуемых параметров имели статистически значимые различия (см. табл.4). При этом в период обострения обнаруженные изменения в уровнях исследуемых ферментов оказались более существенными, чем в период ремиссии.

Таким образом, результаты проведенных исследований убедительно показали, что у детей с atopической бронхиальной астмой сохраняются закономерности становления цитофизиологических процессов в онтогенезе, однако с существенными колебаниями в зависимости от давности и остроты аллергического воспаления. При этом наиболее значительные изменения в уровнях исследуемых ферментов отмечаются в старшей возрастной группе и в период рецидива заболевания.

Метаболическая несостоятельность иммунокомпетентных клеток в период клинической ремиссии у больных atopической бронхиальной астмой, вероятно, является одной из возможных причин рецидива заболевания и свидетельствует о целесообразности выделения в качестве базисной иммунореабилитации метаболической терапии, направленной на восстановление внутриклеточного обмена иммунокомпетентных клеток.

Следовательно, уровни активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у больных atopической бронхиальной астмой могут быть использованы в качестве маркеров, позволяющих контролировать течение бронхиальной астмы на метаболическом уровне, прогнозировать развитие рецидивов заболевания и оценивать эффективность проводимой терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина; 1998.
2. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт; 1998.
3. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия. М.: Высшая школа, 1998.
4. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.: Артинфо Паблшинг; 1997.
5. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н. и др. Изучение влияния медиаторов тканевого повреждения на экспрессию поверхностных антигенов лимфоцитов человека *in vitro*. Бюл. exper. биол. 1995; 2: 196-199.
6. Рагимов А.А., Байрамалибейли И.Э. Розеткообразующая способность лимфоцитов периферической крови лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Лаб. дело 1985; 7: 405-408.
7. Савченко А.А., Суңцова Л.Н. Высокочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови биолюминесцентным методом. Там же 1989; 11: 23-25.
8. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т.1.
9. Bakker В.М., Westerhoff Н.В., Opperdoes F.R., Michels P.A. Metabolic control analysis of glycolysis in trypanosomes as an approach to improve selectivity and effectiveness of drugs. Mol. Biochem. Parasitol. 2000; 106 (1): 1-10.
10. Biagiotti E., Bosch K.S., Ninfali P. et al. Posttranslational regulation of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in tongue epithelium. J. Histochem. Cytochem. 2000; 48 (7): 971-978.
11. Boya P., de la Pena A., Beloqui O. et al. Antioxidant status and glutathione metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C. J. Hepatol. 1999; 31 (5): 808-814.
12. Brosnan J.T. Glutamate, at the interface between amino acid and carbohydrate metabolism. J. Nutr. 2000; 130 (4S, suppl.): 988S-990S.
13. Burcelin R., del Carmen Munoz M., Guillam M.T., Thorens B. Liver hyperplasia and paradoxical regulation of glycogen metabolism and glucose-sensitive gene expression in GLUT2-null hepatocytes. Further evidence for the existence of a membrane-based glucose release pathway. J. Biol. Chem. 2000; 275 (15): 10930-10936.
14. Chakrabarti R., Lee T.-P., Lin H., Mookerjee B. Changes in glucose transport and transporter isoforms during the activation of human peripheral blood lymphocyte by phytohemagglutinin. J. Immunol. 1994; 152 (6): 2660-2668.
15. Guidi G.M., Goldbeter A. Oscillations and bistability predicted by a model for a cyclical bienzymatic system involving the regulated isocitrate dehydrogenase reaction. Biophys.Chem. 2000; 83 (2): 153-170.
16. Roth S., Droge W. Glutathione reverses the inhibition of T cell responses by superoptimal numbers of "Nonprofessional" antigen presenting cells. Cell. Immunol. 1994; 155 (1): 183-194.
17. Tuttle S., Stamato T., Perez M.L., Biaglow J. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and the oxidative pentose phosphate cycle protect cells against apoptosis induced by low doses of ionizing radiation. Radiat. Res. 2000; 153 (6): 781-787.
18. Weiss C., Zeng Y., Huang J. et al. Bovine NAD<sup>+</sup>-dependent isocitrate dehydrogenase: alternative splicing and tissue-dependent expression of subunit 1. Biochemistry 2000; 39 (7): 1807-1816.
19. Zatta P., Lain E., Cagnolini C. Effects of aluminum on activity of Krebs cycleenzymes and glutamate dehydrogenase in rat brain homogenate. Eur. J. Biochem. 2000; 267 (10): 3049-3055.

Поступила 14.03.01

*А.И.Рывкин, Е.Н.Андреанова, Н.С.Побединская, О.В.Кузнецова,  
Т.Г.Решетова, Н.Д.Святова*

## ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОЦИРКУЛЯТОРНЫХ И РЕСПИРАТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Кафедра педиатрии факультета последипломного профессионального образования  
Ивановской государственной медицинской академии

### CHANGES IN THE BLOOD CIRCULATION AND RESPIRATORY FUNCTION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

*A.I.Ryvkin, E.N.Andrianova, N.S.Pobedinskaya, O.V.Kuznetsova, T.G.Reshetova, N.D.Svyatova*

#### Summary

One hundred and fifty bronchial asthma patients aged 6 to 14 yrs were complexly examined for haemodynamic parameters in correlation with the lung function and the diaphragm activity in different stages of the disease. The respiratory dysfunction based on the bronchial obstruction, irregular lung ventilation and reduction in the diaphragm functional activity was shown to be accompanied by changes in the regional and central blood circulation. A consistency of these disorders depended on the basic therapy of asthma.

#### Резюме

У 150 больных бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 14 лет проведено комплексное исследование параметров гемодинамики во взаимосвязи с оценкой функции внешнего дыхания и активности диафрагмы в различные периоды заболевания. Показано, что респираторная дисфункция, в основе которой лежат бронхиальная обструкция, неравномерная вентиляция легких и снижение функциональной активности диафрагмы, сочетается с изменениями регионарной и центральной гемодинамики. Причем стойкость отмеченных отклонений зависит от применения базисной терапии.

Проблема бронхиальной астмы (БА) у детей в настоящее время является наиболее актуальной в детской пульмонологии. Начинаясь в детском возрасте, заболевание может протекать с частыми и тяжелыми обострениями, приводя к снижению качества жизни больного, социальной дезадаптации ребенка и его семьи. Эти особенности детской астмы требуют дальнейшего изучения патогенетических особенностей персистирующего течения заболевания с целью разработки максимально эффективных реабилитационных комплексов для каждого конкретного больного на всех этапах лечения.

Известно, что развитие патологического процесса при астме зависит не только от выраженности воспаления и обструкции бронхиального дерева, но и от вторичных нарушений функции сердечно-сосудистой системы и дыхательной мускулатуры, активно участвующих в обеспечении организма кислородом. В связи с этим нами предпринято комплексное многоуровневое исследование параметров гемодинамики во взаимосвязи с оценкой функции внешнего дыхания и активности диафрагмы в различные периоды заболевания.

Центральная гемодинамика, состояние крупных сосудов малого круга кровообращения, кровотоков в них

изучались методом эхокардиографии (ЭхоКГ) и доплероэхокардиографии (ДЭхоКГ) с использованием ультразвукового диагностического прибора *Logio-500*. Исследование осуществляли по общепринятой методике в М- и В-режимах сканирования. Оценивались морфометрические параметры и показатели, полученные на основании измерения соответствующих камер сердца и расчета по формулам: систолического и диастолического объемов левого желудочка, фракции выброса, сердечного индекса. Измеряли диаметры правого желудочка (ПЖ) и легочной артерии (ЛА). Импульсную ДЭхоКГ снимали, располагая стробируемый объект в выносящем тракте ПЖ и ЛА с ориентировкой по двухмерной ЭхоКГ. Одновременно проводилась регистрация ЭКГ. По ДЭхоКГ определяли: 1) период напряжения (RPER, мс), который измеряется от начала зубца Q ЭКГ до начала изгнания на доплеровской спектрограмме, 2) время ускорения кровотока (AcT), измеряемое от начала изгнания до вершины спектрограммы (в мс). Систолическое давление в ЛА (СДЛА) вычисляли по формуле *M.Isobe* [1].

Легочный кровоток и вентиляция изучались по данным зональной реопульмонографии на реографе Рео-Спектр-3 фирмы "Нейрософт" [4]. Подвижность диафрагмы оценивалась методом ультразвукового

сканирования [3]. Функция внешнего дыхания (ФВД) исследовалась методом компьютерной спирометрии на аппарате Spirosift 3000.

Обследовано 150 детей в возрасте от 5 до 14 лет. Диагноз установлен в соответствии с критериями, рекомендованными Национальной программой "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики". 16% (24 пациента) имели легкое течение атопической БА. 75 (50%) пациентов со среднетяжелым вариантом заболевания мы разделили на 2 группы: 1-ю группу (45 человек) составили дети в возрасте 5–10 лет с длительностью заболевания менее 6 лет, 2-я группа (30 человек) — 11–14 лет, болевшие астмой более 6 лет. У 51 пациента диагностирована тяжелая БА, при этом 24 были в возрасте 5–10 лет, давность заболевания у них менее 6 лет (3-я группа); 27 больных 11–14 лет имели давность заболевания 6–11 лет (4-я группа). Контрольные группы (возраст 5–10 и 11–14 лет) составили 20 детей соответствующего возраста и пола, не имевших патологии респираторной системы.

Острый период БА наряду с зависимыми от степени тяжести обострения нарушениями ФВД (табл.1) характеризовался изменениями центральной гемодинамики. При обострении легкой БА у большинства (70%) детей отмечался гиперкинетический вариант кровообращения с высокими показателями сократительной и насосной функции сердца, нормальным уровнем давления в малом круге, не имевшим досто-

верных отличий от контрольных значений у детей соответствующего возраста (табл.2).

Характер гемодинамических сдвигов у больных со среднетяжелой и тяжелой БА (1–4-я группа) зависел от давности болезни (см. табл.2). Выраженные воспалительные изменения в бронхах с развитием их обструкции, нарушением вентиляционной функции легких, альвеолярной гипоксией у пациентов с большим "стажем" и повышенная в связи с этим нагрузка на правые отделы сердца приводили к их дилатации и в конечном итоге повышению давления в системе ЛА.

Допплероэхокардиографические признаки легочной гипертензии (СДЛА выше 30 мм рт.ст., увеличение толщины передней стенки и размера ПЖ, расширение ствола ЛА) в периоде обострения зарегистрированы у всех пациентов 4-й группы, имевших давность болезни 6–11 лет.

В периоде ремиссии исследуемые показатели не имели достоверных различий с контролем, однако у 3 пациентов 4-й группы высокие значения СДЛА регистрировались и вне обострения.

Анализ данных реопульмонографии выявил повышение в острый период общего объема вентиляции с одновременным усилением суммарного пульсового кровотока легких. Вентиляция и гемоциркуляция различных зон каждого легкого характеризовались выраженной неравномерностью и зависела от степени тяжести заболевания (табл.3).

Таблица 1

**Показатели функции внешнего дыхания и экскурсий диафрагмы в различные периоды бронхиальной астмы в зависимости от степени тяжести**

Параметр	Контроль	Легкая БА		Среднетяжелая БА		Тяжелая БА				
		обострение	ремиссия	обострение	ремиссия	обострение	ремиссия			
ЖЕЛ, %	99,5±2,1	80,1±2,4	91,0±2,5	75,4±2,3*	87,6±3,0	75,6±2,3*	80,8±3,9			
ФЖЕЛ, %	89,3±2,4	63,5±2,8*	79,1 ±2,4	62,6±3,1*	73,9±3,4	60,4±2,3*	65,3±2,7*			
ОФВ <sub>1</sub> , %	95,6±3,1	71,2±3,1*	85,9±2,6	64,6±2,7*	81,8±3,2	59,8±2,5*	68,0±4,6*			
ПСВ, %	91,2±3,2	87,1±3,0	97,8±4,2	91,5±4,2	97,8±6,5	83,3±3,4	74,3±2,2			
МОС <sub>25</sub> , %	95,4±2,8	78,8±3,3	96,9±4,4	76,2±4,8	101,1±6,0	78,5±3,6	83,1±8,4			
МОС <sub>50</sub> , %	92,1±2,6	72,4±4,2	90,9±4,5	81,5±4,8	101,2±5,8	71,9±3,6	72,3±8,8			
МОС <sub>75</sub> , %	96,5±4,3	78,3±5,5	108,9±9,7	74,6±4,2*	118,4±5,5*	66,4±3,5*	112,0±10,2			
ЭД, мм	В	СД	19,4±1,0	19,1±1,6	17,4±1,1	14,0±2,6*	14,5±1,2*	16,5±1,3	14,3±3,2	
			ГД	87,5±6,8	60,3±6,8*	77,3±7,9	47,6±7,5*	100,6±5,2	59,2±7,3*	72,1±3,4
				ДД	85,0±7,7	62,9±9,1*	82,4±7,1	56,1±10,1*	90,0±4,8	90,0±7,5*
		Г	СД	20,6±1,0	19,8±1,3	15,5±1,5	15,7±0,8	15,7±1,1	17,1±1,1	15,4±4,1
			ГД	74,0±3,6	64,7±8,8	77,6±6,6	61,2±5,6	98,1±3,7	53,3±6,8*	68,5±3,6
			ДД	77,4±5,0	63,7±6,7	69,9±4,9	55,5±6,2*	82,5±5,7	53,8±5,2*	55,6±3,1*

Примечание. ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ФЖЕЛ — форсированная ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1 с, ПСВ — пиковая скорость выдоха, МОС<sub>25-75</sub> — максимальная объемная скорость на уровне 25–75% ФЖЕЛ, ЭД — экскурсии диафрагмы, В — вертикальное положение, Г — горизонтальное положение, СД — спокойное дыхание, ГД — глубокое дыхание, ДД — диафрагмальное дыхание; \* — достоверность различий показателей групп больных и контроля —  $p < 0,05$  — здесь и в табл.2–4.

Если обострение легкой БА сопровождалось форсированием вентиляции преимущественно нижних зон легких, то при обострении среднетяжелой и тя-

желой БА уровень вентиляции различных отделов респираторного тракта отличался крайней неравномерностью. При этом не отмечалось и адекватной

Таблица 2

**Показатели кардиогемодинамики при обострении бронхиальной астмы в зависимости от степени тяжести**

Параметр	Контроль		Обострение					
			легкая БА		среднетяжелая БА		тяжелая БА	
	5-10 лет	11-14 лет	5-10 лет	11-14 лет	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
ДЛЖд, мм	36,2±2,1	40,9±1,5	38,4±0,8	39,7±1,2	39,9±0,9	39,5±0,7	36,2±0,9	41,9±1,3
ДЛЖс, мм	21,8±1,9	22,5±1,4	19,8±0,9	21,9±0,8	22,7±0,7	22,4±1,0	21,7±0,6	25,4±1,4
$V_{cf}$ , с <sup>-1</sup>	1,6±0,08	1,6±0,09	1,6±0,04	1,5±0,09	1,4±0,07	1,4±0,1	1,3±0,08	1,3±0,1
ДПЖд, мм	14,5±0,9	14,9±0,7	16,2±0,4	16,8±0,6	15,0±0,6	19,8±0,6	17,3±0,7	20,9±0,5*
ТСтПЖ, мм	2,0±0,08	2,1±0,07	2,0±0,07	2,5±0,09	2,4±0,07	2,8±0,1	2,7±0,2	5,0±0,4*
ДЛАд, мм	17,9±0,8	18,5±0,7	18,1±0,8	18,8±0,9	19,8±0,6	18,7±0,7	18,4±0,7	21,8±0,3
$V_{ла}$ , мм	0,9±0,03	0,9±0,02	0,9±0,02	1,0±0,03	0,8±0,01	0,9±0,05	0,9±0,06	1,1±0,06
РРЕР/АсТ	0,75±0,01	0,69±0,03	0,75±0,02	0,78±0,04	0,7±0,01	0,9±0,01	0,9±0,04	1,07±0,05*
СДЛА, мм рт.ст.	24,0±0,8	21,1±1,7	24,1±1,2	24,9±1,6	21,5±0,9	32,2±0,8*	29,4±2,3	40,0±2,5*
ФВ, %	73,2±2,8	72,1±3,0	76,2±1,2	74,8±1,4	73,3±1,4	74,9±2,4	70,9±1,9	71,7±2,7
СИ	3,4±0,4	3,3±0,3	3,5±0,2	3,4±0,1	3,8±0,2	3,7±0,2	3,4±0,3	3,6±0,4

Примечание. ДЛЖд — диаметр левого желудчка диастолический, ДЛЖс — диаметр левого желудчка систолический, ДПЖд — диаметр ПЖ диастолический,  $V_{cf}$  — скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, ТСтПЖ — толщина передней стенки ПЖ, ДЛАд — диаметр легочной артерии диастолический,  $V_{ла}$  — скорость кровотока в ЛА, РРЕР — период напряжения правого желудчка, АсТ — время ускорения кровотока, СДЛА — систолическое давление в ЛА, ФВ — фракция выброса, СИ — сердечный индекс.

Таблица 3

**Показатели легочной вентиляции и кровотока в различные периоды бронхиальной астмы в зависимости от степени тяжести**

Параметр	Контроль	Легкая БА		Среднетяжелая БА		Тяжелая БА			
		обострение	ремиссия	обострение	ремиссия	обострение	ремиссия		
МОВ, Ом/мин	ПЛ	ВЗ	16,1±3,4	26,3±3,6	20,6±4,1	19,8±2,5	29,9±5,6*	38,2±8,1*	26,3±5,3
		СЗ	22,0±4,2	29,2±3,7	27,2±3,6	41,8±2,3*	60,2±10,5*	52,7±7,5*	50,7±8,2*
		НЗ	27,6±6,8	38,8±8,5*	17,9±2,8	38,5±2,8*	38,1±5,2*	46,5±6,7*	42,5±6,3*
	ЛЛ	ВЗ	13,3±3,0	22,5±3,8	20,6±4,1	22,4±5,2	26,7±6,8	36,5±7,2	34,5±6,1
		СЗ	20,0±5,5	39,3±3,9	32,8±10,9	30,4±5,9	45,4±6,9*	50,7±10,7*	46,4±4,2*
		НЗ	23,7±6,4	38,7±7,3*	25,1±4,5	30,9±5,6	43,5±6,2*	48,8±6,8*	45,5±4,8*
МПК, Ом/мин	ПЛ	ВЗ	16,4±5,3	37,1±3,9	21,6±5,4	37,6±2,4	31,1±5,5	32,3±4,1	22,4±4,2
		СЗ	20,7±5,7	38,9±5,6*	22,4±5,2	57,3±6,6*	37,9±3,7	48,9±4,1*	24,6±5,5
		НЗ	23,8±4,2	20,9±3,3	20,1±3,8	30,5±4,9	18,7±2,3	28,6±4,9	21,5±4,7
	ЛЛ	ВЗ	17,8±5,3	44,4±5,9*	26,6±5,4	42,1±5,6*	23,7±6,1	35,7±5,5	22,6±5,4
		СЗ	20,3±4,5	42,9±3,4*	28,9±3,8	48,7±4,6*	23,4±7,0	43,3±3,8*	21,6±5,1
		НЗ	22,5±4,2	20,9±3,3	17,9±3,1	23,5±4,5	22,8±5,3	28,5±4,8	19,5±4,2

Примечание. МОВ — минутный объем вентиляции, МПК — минутный пульсовой кровоток, ПЛ — правое легкое, ЛЛ — левое легкое, ВЗ — верхняя зона, СЗ — средняя зона, НЗ — нижняя зона.

Показатели кардиогемодинамики, легочной вентиляции и кровотока у больных среднетяжелой бронхиальной астмой на фоне базисной терапии и без нее

Параметр	Контроль	Обострение		Ремиссия			
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа		
ДПЖд, мм	14,9±0,7	15,1±0,8	16,9±1,1	15,0±0,7	16,7±1,2		
ТСтПЖ, мм	2,1±0,07	2,4±0,08	2,9±0,1	2,4±0,08	2,9±0,1		
RPEP/AcT	0,69±0,03	0,8±0,01	0,85±0,01	0,7±0,02	0,75±0,03		
СДЛА, мм рт.ст.	21,1±1,7	27,1±1,0	29,1±1,0	21,1±0,9	24,2±1,1		
МОВ, Ом/мин	ПЛ	ВЗ	16,1±3,4	18,7±3,4	22,3±2,8	17,6±2,1	30,1±5,4*
		СЗ	22,0±4,2	33,4±4,6	45,2±5,2*	28,2±5,2	61,2±10,2**,**
		НЗ	27,6±6,8	36,5±5,1*	44,6±5,4*	29,8±4,6	41,3±7,8**,**
	ЛЛ	ВЗ	13,3±3,0	19,4±4,7	23,1±5,6	18,6±4,5	29,4±4,7*
		СЗ	20,0±5,5	29,6±5,2	32,3±3,5	29,8±7,1	47,8±3,9**,**
		НЗ	23,7±6,4	28,4±6,1	34,1±5,9*	27,2±5,9	46,9±6,4*
МПК, Ом/мин	ПЛ	ВЗ	16,4±5,3	38,2±2,9*	30,1±2,6	36,9±3,6*	29,4±4,7
		СЗ	20,7±5,7	59,4±6,7*	55,8±6,2*	38,1±5,3	33,1±6,1
		НЗ	23,8±4,2	31,4±4,9	25,4±2,5	29,6±4,1	17,9±2,2**
	ЛЛ	ВЗ	17,8±5,3	44,2±5,8*	25,1±2,1	27,4±3,0	16,7±2,2**
		СЗ	20,3±4,5	49,4±4,7*	33,4±5,2*	25,7±3,3	21,6±4,3
		НЗ	22,5±4,2	27,4±4,1	23,5±2,9	26,6±2,3	19,8±1,8**

Примечание. ДПЖд — диаметр ПЖ диастолический, ТСтПЖ — толщина передней стенки ПЖ, RPEP — период напряжения правого желудочка, AcT — время ускорения кровотока, СДЛА — систолическое давление в ЛА, МОВ — минутный объем вентиляции, МПК — минутный пульсовой кровоток, ПЛ — правое легкое, ЛЛ — левое легкое, ВЗ — верхняя зона, СЗ — средняя зона, НЗ — нижняя зона, \*\* — достоверность различий показателей 1-й и 2-й групп больных в периоде ремиссии,  $p < 0,05$ .

гемоциркуляции в гипервентилируемых зонах. Так, острый период среднетяжелой БА характеризовался относительной гиповентиляцией верхних и средних зон, где вследствие рекрутирования экстраальвеолярных сосудов преобладала перфузия легочной ткани. В то же время нижние отделы с избыточной вентиляцией испытывали дефицит кровотока. Обострение тяжелой БА сопровождалось повышенной вентиляцией всех зон на фоне сниженного кровотока нижних легочных полей.

Достоверных отличий выраженности изменений регионарного кровотока и вентиляции, зависящих от стажа заболевания, нами не установлено.

Выявленные отклонения параметров реопульмонографии, восстанавливаясь при легком течении БА, сохранялись в периоде ремиссии у большинства больных со среднетяжелой и тяжелой БА. При этом регистрировалась неравномерная гипервентиляция средних и нижних зон обоих легких, более выраженная справа. Регионарный кровоток гипервентилируемых отделов легких уменьшался, приводя к дефициту перфузии, наиболее выраженному в нижних легочных полях (см. табл.3).

Для того чтобы ответить на вопрос, не являются ли выявленные изменения со стороны системы кровообращения реакцией на применение симпатомиметиков и ксантиновых препаратов, мы провели сравнитель-

ный анализ кардиореспираторных и гемоциркуляторных изменений в двух группах больных со среднетяжелым течением БА. В 1-ю группу мы включили 10 детей, которые получали базисную противовоспалительную терапию кромогликатом натрия или ингаляционными глюкокортикостероидами в сочетании с применением  $\beta_2$ -агонистов короткого действия по потребности. 2-ю группу составили 10 детей, которым не проводилась рациональная терапия заболевания согласно современным канонам. Использование метилксантиновых препаратов было эпизодическим — в периоды пароксизмов экспираторного диспноэ.

Анализ показателей ДЭхоКГ и реопульмонографии при обострении заболевания не выявил достоверных отличий в сравниваемых группах (табл.4), что позволило нам связать отмеченные изменения с развитием патологического процесса в бронхолегочной системе. Форсированная вентиляция и гемоциркуляция — это, по-видимому, компенсаторная перестройка кардиореспираторных функций организма в ответ на гипоксию и воспалительный процесс респираторного тракта.

В периоде ремиссии показатели реопульмонографии в 2 группах достоверно различались (см. табл.4). Так, у больных, которым не проводилась базисная терапия (2-я группа), отмечались выраженные сдвиги в виде неравномерной гипервентиляции и гемоциркуляции

легочной ткани с нарушением апикально-базального градиента и дефицитом кровотока нижних зон. Параметры вентиляции и перфузии в 1-й группе больных достоверно не отличались от показателей контрольной группы. На основании этого можно сделать вывод, что отсутствие рациональной базисной терапии приводит к пролонгированной реакции со стороны сосудистого русла и развитию гипервоздушности легочной ткани. По-видимому, отмеченные отклонения являются следствием ремоделинга бронхолегочной системы на фоне персистенции воспалительного процесса респираторного тракта.

Исследование подвижности правого купола диафрагмы выявило снижение ее экскурсий, зависимое от степени тяжести обострения БА. Наиболее значительно функциональная активность диафрагмы страдала при глубоком и диафрагмальном дыхании у больных со среднетяжелой и тяжелой БА (см. табл.1).

Выявленное уменьшение экскурсий главной дыхательной мышцы, с одной стороны, может быть результатом гипервентиляции и вздутия легких при обострении заболевания. Известно, что для полноценного сокращения диафрагмы и развития пиковой величины силы при вдохе необходимо максимальное расслабление, достигающее приблизительно 130% ее длины в состоянии покоя [2]. Гипервоздушность легочной ткани приводит к уплощению диафрагмы. Такая диафрагма имеет меньшую длину и поэтому развивает меньшую силу при вдохе.

С другой стороны, сниженная функциональная активность диафрагмы может вторично влиять на уровень газообмена и гемоциркуляции как в нижних, так и в вышележащих отделах легочной ткани, усугубляя респираторную дисфункцию и тяжесть патологического процесса.

В периоде ремиссии подвижность главной дыхательной мышцы оставалась пониженной при диафрагмальном дыхании у больных тяжелой астмой (см. табл.1).

Наличие многочисленных корреляций между исследуемыми параметрами позволило нам подтвер-

дить, что развитие патологического процесса при БА сопровождается изменениями кардиореспираторных параметров, взаимосвязанными с показателями регионарного кровотока и подвижности диафрагмы.

Нами отмечено, что в основе нарушения респираторной функции при БА у детей лежат 3 фактора: бронхиальная обструкция, неравномерная вентиляция легких и снижение функциональной активности диафрагмы. Респираторная дисфункция сочетается с изменениями регионарной и центральной гемоциркуляции. При этом легочный кровоток отличается выраженной неравномерностью, нарушением его апикально-базального градиента с отчетливым дефицитом в нижних зонах.

Сохранение вентиляционно-перфузионного дисбаланса в периоде ремиссии заболевания характеризует стойкость отмеченных нарушений, что, вероятно, связано с персистенцией воспалительного процесса и неоднородным характером морфологических изменений в различных участках бронхиального дерева. Выявленный дефицит кровотока наряду с хроническим воспалением респираторного тракта приводит к неэффективности работы дыхательного аппарата, тканевой гипоксии, утомлению дыхательной мускулатуры, тем самым способствуя развитию дистрофических процессов в легочной ткани, усугубляя ремоделирование бронхолегочной системы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.С., Бутаев Т.Д. Клиническая эхокардиография у детей и подростков: Руководство для врачей. СПб: Специальная литература; 1999.
2. Гриппи М.А. Патопфизиология легких. М.: Восточная книжная компания; 1997. 23-27.
3. Жохова Ю.П., Дворяковская Г.М., Реутова В.С. Клиническое значение ультразвукового исследования экскурсий диафрагмы у детей с бронхиальной астмой. Ультразвук. диагн. 1989; 2: 55-58.
4. Вельтищев Ю.Е., Кисляк Н.С. (ред.) Справочник по функциональной диагностике в педиатрии. М.: Медицина; 1979.

Поступила 09.06.01

*О.Ф.Колодкина, Л.С.Шульгина, Т.В.Аристова, Т.Н.Носова*

## ОПЫТ РАБОТЫ СЕСТРИНСКИХ АСТМА-ШКОЛ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Северный государственный медицинский университет,  
архангельская областная клиническая больница

EXPERIENCE OF NURSE-GUIDED ASTHMA-SCHOOLS AT THE ARKHANGELSK REGION

*O.F.Kolodkina, L.S.Shulgina, T.V.Aristova, T.N.Nosova*

### Summary

The article summarizes a 4-year experience of nurse-guided asthma-schools at the Arkhangelsk region. This topic is of great interest in Russia as far as a doctor typically plays the main role at the education of an asthma patient. Sixteen asthma-schools have been working at the region now. The article discusses organizing problems of this activity, peculiarities due to a kind of a medical institution, a level of the nurses' originality. The most important problem is an absence of vacancy for a training specialist on the staff of medical institutions. The results of the work show the effectiveness of nurse-guided education of asthma patients.

### Резюме

В статье обобщен 4-летний опыт работы медсестринских астма-школ на территории Архангельской области. Тема более чем актуальна для России, где традиционно основная роль в обучении больных бронхиальной астмой принадлежала врачу-пульмонологу. В области работают 16 астма-школ. Обсуждаются вопросы их функционирования, особенности работы в зависимости от уровня медицинского учреждения, степень самостоятельности медицинских сестер. Наиболее важной проблемой является отсутствие штатных должностей специалистов по образованию в лечебных учреждениях. Результаты работы свидетельствуют об эффективности привлечения медицинских сестер к образовательному процессу у пациентов с астмой.

Внедрение современных представлений об астме как о хроническом заболевании, сопровождающемся персистирующим воспалением дыхательных путей, и соответствующих программ по ведению астмы, где основной акцент направлен на регулярное противовоспалительное лечение, а также широкого спектра новых противоастматических препаратов, в первую очередь базисных, не привели к изменению структуры астмы по степени тяжести в сторону ее облегчения и уменьшению смертности от нее. Причинами этого наряду с изменением экологической ситуации могут служить как факторы, непосредственно не связанные с самим пациентом, обусловленные недостаточным медицинским обслуживанием (неадекватность и нерегулярность назначения базисной терапии, несвоевременное и неадекватное лечение обострения, неполноценное медикаментозное снабжение), так и непосредственно с ним связанные: низкий уровень знаний о заболевании и отсутствие практических навыков в реализации своих знаний на практике [5]. Естественно, оба фактора между собой тесно связаны, так как даже грамотные и своевременные рекомендации по лечению хронической астмы не приводят к снижению объективных статистических показателей тяжести бронхи-

альной астмы, если пациент играет лишь пассивную роль "ведомого по болезни". С другой стороны, простое повышение информированности пациента не приводит к изменению модели поведения, что должно стать конечной целью в обучении [6]. Ни у кого уже не вызывает сомнения целесообразность и клиническая, и экономическая эффективность образовательных программ по обучению больных астмой. Этому уделяется первостепенное внимание как в Глобальной стратегии по бронхиальной астме [2], так и в формулярной системе по бронхиальной астме для врачей России [3]. Как указывается в Глобальной стратегии по бронхиальной астме (GINA), "цель обучения больного, которое является постоянным процессом, — обеспечить пациента, страдающего астмой, и его семью необходимой информацией и охватить обучающими мероприятиями для того, чтобы больной хорошо себя контролировал и действовал в соответствии с планом медикаментозного лечения, разработанным медицинским работником. Акцент должен делаться на развитие постоянного партнерства между медицинским работником, больным и членами его семьи" [2].

Таким образом, традиционно существующая до недавнего времени в России "пассивная" позиция паци-

ента должна смениться "активной", причем с первых же дней манифестации или диагностики астмы у каждого конкретного пациента. Добиться полного взаимопонимания и комплаенса у всех пациентов не удастся. Это связано как с организационными аспектами обучения (длительность и схема обучения), активностью обучающего и наглядностью материала, так и с личными качествами обучаемого (взрослого пациента, ребенка или его родителей). Последнее обусловлено многими факторами и в первую очередь возрастом, интеллектуальным развитием и социальным статусом, напряженностью профессиональной деятельности (наличие свободного времени для занятий) и способностью принимать самостоятельные решения (*decision-making role*). Так, в небольшом исследовании, проведенном в северо-западной Англии, было выяснено, что большинство из 30 взрослых пациентов, оценивавших свою роль в вопросе принятия участия в коррекции лечения по 5-балльной шкале (от высокоактивной до высокопассивной), предпочитали пассивную или сотрудническую с врачом роль [8].

При обсуждении организационных аспектов образовательного процесса одним из первых возникает вопрос, кто должен обучать пациентов — врачи или специально обученные медсестры? Однозначно и категорично решить этот вопрос, вероятно, невозможно, и те и другие имеют свои преимущества и недостатки. Так, врач, обладая более глубокой подготовкой, способен дать более квалифицированную и полную информацию, начиная от генетики астмы и заканчивая нетрадиционными методами лечения. Однако высокая нагрузка и недостаточное количество врачей, особенно специалистов — пульмонологов и аллергологов, ограничивают доступность врача для пациента. Выходом из данной ситуации видится активное привлечение к педагогическому процессу специально подготовленной медсестры, которая в состоянии осуществлять целый ряд функций, начиная от разъяснения теоретических основ астмы, привития практических навыков и заканчивая составлением и коррекцией индивидуального плана лечения вплоть до принятия решений в конкретных клинических ситуациях. Кроме того, считается, что медсестре легче наладить общение с пациентом, чем врачу, так как пациенты чувствуют себя значительно свободнее, когда беседуют с медсестрой [6].

Наибольший опыт в сестринском обучении накоплен в Европейских странах и США, где специально обученные медсестры проводят обучение и амбулаторный контроль за пациентами как с астмой (*asthma-nurse*), так и с ХОБЛ, раком легкого (*cancer-nurse*) [11], пациентами, получающими продленную оксигенотерапию на дому [10]. В некоторых странах, например в Великобритании, разработаны и внедряются программы по объединению различных нозологий в рамках единой службы, реализацию которой претворяет респираторная сестра. Функции ее охватывают обучение, внедрение в жизнь национальных

и местных программ по заболеваниям легких, расширение обучающей литературы, оценка адекватности и технических параметров неинвазивной механической вентиляции в стационаре и пролонгированной оксигенотерапии на дому.

В России наиболее распространенным методом обучения является астма-школа [3]. Традиционно лидирующая роль в педагогическом процессе отводилась врачу, чаще всего узкому специалисту — пульмонологу или аллергологу. Однако в последние годы, следуя зарубежному и в первую очередь британскому опыту, организаторы здравоохранения и пульмонологи стали развивать и в России систему сестринских астма-школ.

В 1997 г. в Архангельской области при поддержке Департамента здравоохранения организована система астма-школ, работой которых руководит организационно-методический астма-центр областной клинической больницы. Для работы в астма-школах по 4-недельной программе были обучены 17 медсестер — инструкторов по астме. Так как уже изначально планировалось охватить обучением пациентов не только областного центра, то в обучении приняли участие медсестры из нескольких центральных районных больниц. Выбор медсестры осуществлялся по усмотрению администрации лечебного учреждения и с учетом личного желания; предпочтение отдавалось медсестрам, работавшим в кабинетах специалиста (пульмонолога и аллерголога), так как считалось, что им будет легче усвоить новую и непривычно углубленную информацию. К настоящему моменту в Архангельской области функционируют 16 астма-школ, из которых 6 расположены в районных центрах области.

Инструкторы работают в различных условиях. Большинство сестер по астме работают под руководством врачей пульмонологов и аллергологов. Однако в 3 лечебных учреждениях сестры работают только в контакте с участковыми терапевтами или педиатрами. Кроме этого, различными являются условия работы в зависимости от расположения школы — поликлиника или стационар, областное или районное учреждение. Если поликлиника совмещена со стационаром, то сестры проводят обучение как амбулаторных, так и стационарных больных. Особенностью деятельности инструкторов, работающих в центральных районных больницах, является охват как взрослого, так и детского (с родителями) населения.

Расположение астма-школы оказывает влияние на выбор формы обучения (групповое или индивидуальное). Изначально была рекомендована групповая форма обучения в виде цикла из 5 занятий. Но первый же год работы показал, что групповая форма не может охватить всех пациентов и приемлема в основном в условиях стационара. При индивидуальной форме обучения пациент получает тот же объем информации, но в более удобное время. Сами медсестры-инструктора отмечают, что при индивидуальных консультациях достигается лучшее взаимопонимание с больным, а боль-

ные получают более полные ответы на свои конкретные вопросы. Однако при индивидуальной форме обучения теряется тот компонент, который является положительным при групповых занятиях, — это взаимная поддержка пациентов, возможность преодоления изоляции, связанной с болезнью.

Помимо базового образовательного цикла медсестры в дальнейшем проводят индивидуальные консультации для наблюдения заболевания в динамике, контроля за выполнением врачебных рекомендаций, обучения по отдельным вопросам. При этом реализуется принцип обучения "понемногу, но часто", способствующий лучшему закреплению знаний. Примерная нагрузка составляет при индивидуальной форме обучения 40–60 мин на первичного пациента и 30 мин на повторного, при групповой форме — 2 ч на группу из 3–6 человек.

Астма-школы организованы во всех лечебных учреждениях, где работают пульмонологи или аллергологи. Обучением охватывается подавляющее большинство пациентов из стационара или после приема специалистов за исключением категорически ненастроенных на обучение пациентов. В лечебных учреждениях, где нет специалистов и прием больных астмой ведут участковые терапевты или педиатры, имеются проблемы с направлением больных в астма-школы. Пациенты "выпадают" из обучения в силу пассивности участковых врачей, несмотря на наличие в их учреждении астма-школы.

Обучение осуществляется по следующим основным темам [1,6]:

- Строение дыхательных путей в норме и при астме. Аллергические и неаллергические причины приступов удушья. Элиминация аллергенов.
- Клинические проявления астмы. Пикфлоуметрия как метод самоконтроля. Ночная астма и ее связь с аллергией.
- Лечение астмы. Бронхолитики и базисные препараты. Техника ингаляции. Использование спейсеров.
- Острый приступ астмы. Лечение обострения. Система зон "светофора" и индивидуальный план действий больного.
- Немедикаментозные методы лечения. Профилактика и тактика при вирусной инфекции.

Программа обучения, как известно, должна опираться не только на подачу материала в форме лекции, но и на специальные приемы, облегчающие как само изложение темы, так и восприятие пациентами информации [3,4]. К таким приемам относятся обучающая литература, обучающие плакаты, муляжи бронхов, ингаляторы с плацебо, выставка препаратов, средств доставки и средств контроля, которые имеются во всех школах (хотя проблему составляют наборы плацебо-ингаляторов и муляжей бронхов). Для стимуляции активности участия пациента в обучении используются такие важные этапы обучающего процесса, как контроль знаний до и после цикла занятий по одному и тому же опроснику для оценки повышения информированности, игровая форма ра-

боты, что особенно актуально у детей. Таким образом, методика обучения представлена двумя составляющими — повышение информированности пациентов путем лекций, бесед, чтения литературы, а также тренировка практических навыков как в технических моментах (правильность применения средств доставки и контроля), так и в принятии решений в зависимости от состояния астмы в данный момент, в том числе следование индивидуальному плану ведения.

Согласно статистическим показателям, на территории Архангельской области регистрируется значительный рост числа случаев заболеваний бронхиальной астмой как вследствие объективного роста заболеваемости, так и улучшения диагностики. Ежегодно регистрируется от 800 до 1100 новых случаев заболевания. В 2000 г. уровень заболеваемости бронхиальной астмой на 1000 населения в области увеличился в 2,1 раза по сравнению с показателями 1995 г. (3,6 в 1995 г. и 7,6 в 2000 г.), хотя и остается ниже российского и регистрируемого в зарубежных странах, что свидетельствует о недостаточной выявляемости заболевания. Заболеваемость среди детей приближается к общероссийскому показателю и составляет 11,0 случая на 1000 детского населения. В настоящий момент число больных астмой в области составляет 10 388 человек, из них 3625 детей и подростков. Эти тенденции диктуют не только потребность в поддержании уже созданных астма-школ, но и создание новых.

В таблице приведены данные по итогам работы астма-школ за 1998–2000 гг.

Таким образом, основной контингент составляют пациенты со среднетяжелой астмой (62%). Намечившаяся в первый же год тенденция к переходу на индивидуальное обучение полностью реализовалась в 2000 г., когда в индивидуальной форме было обучено 83% пациентов.

Среднее число посещений на 1 пациента составляет от 3 до 5 среди взрослых и 7 среди детей. Помимо обучения в пределах самого лечебного учреждения инструктора осуществляют посещения тяжелых пациентов на дому.

Эффективность работы астма-школ оценивается при анализе ежегодных отчетов, составляемых инструкторами по астме. Отчет состоит из двух частей: показатели работы (включает количество пациентов и посещений по степени тяжести, по контингентам, посещений на дому, наличие и правильность использования средств контроля, спейсеров, повышение информированности по результатам тестирования до и после цикла занятий и др.) и показатели эффективности работы (количество и длительность госпитализаций, количество случаев и дней временной нетрудоспособности, количество вызовов скорой помощи всего и на 1 пациента, количество случаев выхода на инвалидность), причем показатели второй части анализируются в сравнении между группами обученных и необученных пациентов.

Таблица

**Результаты работы сестринских астма-школ за 1998–2000 гг. (по результатам ежегодных отчетов)**

Показатель	1998 г.	1999 г.	2000 г.
Количество астма-школ	9	12	16
Количество пациентов:	1622	1764	2614
с бронхиальной астмой:	1290	1399	2205
легкой степени	413	414	553
средней степени	628	808	1365
тяжелой степени	249	177	287
родители	234	220	241
с другими заболеваниями (ХОБЛ, аллергия)	98	144	168
По контингентам:			
взрослые	942	1100	1946
дети	446	444	427
родители	234	220	241
По форме обучения:			
индивидуальное	817 (50%)	1086 (62%)	2157 (83%)
групповое	805	678	457
Общее число посещений	5127	6204	7203

С первого же года работы школ наметились положительные тенденции, заключающиеся в снижении объективных показателей второй части отчета. Так, процент госпитализаций в группе обученных в 1,5–3 раза ниже, чем в группе необученных пациентов, число вызовов скорой помощи в 1,5–2–3 раза ниже в группе обученных, число случаев нетрудоспособности в 3 раза ниже в группе обученных, а число дней нетрудоспособности на 1 обученного больного на 1–2 ниже, чем среди необученных пациентов.

Контроль за работой инструкторов осуществляется на двух уровнях: в конкретном лечебном учреждении и со стороны астма-центра. Сотрудники астма-центра 2 раза в год проводят 2-дневные семинары по актуальным проблемам астмы и других легочных заболеваний, выезжают непосредственно в астма-школы, где присутствуют на занятиях, проводимых инструкторами, а также оказывают методическую поддержку в виде распространения литературы. Семинары включают не только чтение лекций, но и тестирование, позволяющее выявить пробелы в знаниях, решение клинических задач, разборы больных, использование таких активных методов контроля и обучения, как КВН, небольшие самостоятельные исследовательские работы. Семинары проводятся с привлечением психолога, врачей-физиотерапевтов и ЛФК, фитотерапевта, кроме этого, сами инструкторы делятся опытом работы. В своей работе мы используем опыт врачей и медсестер по обучению больных сахарным диабетом.

Хотелось бы определить круг проблем функционирующей системы астма-школ, которые являются актуальными, вероятно, не только для Архангельской области, но и для других регионов, где обучением занимаются медсестры. Одна из основных проблем — это отсутствие должностей специалистов по обучению в штатном расписании лечебных учреждений. Это приводит к двум негативным моментам. Во-первых, поскольку должности медсестер-инструкторов выделяются за счет лечебных учреждений, администрация привлекает сестер к другим работам и большинство инструкторов по астме вынуждены совмещать педагогическую работу с работой на участке или в отделении, т.е. время работы в астма-школе сокращается до половины, а иногда и четверти ставки. При этом прерывается обучение и снижается интерес со стороны пациента. Во-вторых, внедрение должности специалиста по обучению предполагает финансовую надбавку в связи с более высоким уровнем квалификации и педагогической деятельностью. На деле в настоящее время некоторые сестры, перешедшие из участковой службы, потеряли в зарплате.

Большую проблему представляет отсутствие плацебо-ингаляторов (их выпуск в России не налажен вовсе), наборов муляжей бронхов, приборов для оценки правильности техники ингаляции.

Вопрос о том, кто должен быть основным действующим лицом в обучении пациентов с астмой, для нашей страны пока остается открытым. Нет данных о проведении на территории России сравнительных исследований эффективности обучения врачом и медсестрой. Конечно, традиционно функции медсестры в России были более ограниченными по сравнению с таковыми за рубежом и на деле охватывали преимущественно манипуляционную технику. В последние годы ситуация стала коренным образом меняться в сторону приобретения медсестрой большей самостоятельности и больших знаний; вопросы обучения пациентов с астмой включаются в программы обучения среднего медперсонала в медицинских колледжах [7].

Также нерешенным остается вопрос, каковы должны быть полномочия медсестры в педагогическом процессе. Национальный центр обучения больных бронхиальной астмой Великобритании выделяет три уровня деятельности медицинских сестер: минимальный (составление картотеки пациентов, обучение пользованию пикфлоуметром и контроль техники ингаляции), промежуточный (дополнительно к предыдущему проведение тестов на обратимость, участие в обучении, динамический контроль), максимально автономный (выполнение полной программы оценки состояния пациента, составление плана лечения в сотрудничестве с врачом, советы по телефону и советы по неотложной помощи пациентам с обострениями астмы) [6].

Что касается инструкторов Архангельских школ, то, как показали 4 года работы, а также результаты регулярной проверки знаний и результаты отчетов, они прочно заняли промежуточный (второй) уровень

деятельности, а некоторые из активных и грамотных инструкторов при отсутствии в учреждении в данный момент специалиста даже могут давать самостоятельные рекомендации по лечению (это в первую очередь относится к инструкторам, работавшим фельдшерами до перехода в систему астма-школ). Тем не менее вопрос, может ли медсестра-инструктор по астме работать самостоятельно в лечебном учреждении, где нет специалиста пульмонолога или аллерголога, остается дискуссионным. Как показывает опыт, именно у этих инструкторов возникают наибольшие проблемы в силу отсутствия адекватного сотрудничества с ними участковой службы (включая проблему несогласия со стороны инструктора с медикаментозными назначениями). Однако региональный астма-центр и Департамент здравоохранения планирует расширение астма-школ за счет создания их именно в отдаленных от областного центра учреждениях, где нет пульмонолога. Одним из вариантов для сельских районов, на наш взгляд, является привлечение к работе инструкторами по астме фельдшеров. Как способ решения этой проблемы также видится создание и повсеместное распространение четко написанных протоколов и рекомендаций по ведению как острой, так и хронической астмы, причем эти протоколы должны быть адаптированы к местному уровню и относительно регулярно обновляться. Так, внедрение местного протокола по объективной оценке при острой астме, постгоспитальному лечению и ингаляционной технике, составленного пульмонологами совместно с сестрами-специалистами по астме, значительно улучшило исходы обострений в одном из сельских регионов Великобритании, где пациенты наблюдаются только медсестрами [9].

Таким образом, 4 года работы сестринских астма-школ в Архангельской области не только подтвердили необходимость обучения пациентов с астмой, но доказали состоятельность и надежность медсестры как основного участника образовательных программ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Белевский А.С., Булкина Л.С., Княжеская Н.П.* Победим бронхиальную астму. 2-е изд. М.: Два мира; 1996.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального Института Сердце, Легкие и Кровь и Всемирной организации здравоохранения. Пульмонология 1996; Прил.
3. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (Формулярная система). Там же 1999; Прил.
4. *Булкина Л.С., Белевский А.С.* Образовательные программы для больных бронхиальной астмой. Мировой опыт. Там же 1994; 1: 89–90.
5. *Булкина Л.С., Белевский А.С., Княжеская Н.П., Чучалин А.Г.* Влияние обучения больных бронхиальной астмой на течение заболевания. Тер. арх. 1996; 68 (12); 30–34.
6. Помощь больным астмой в практическом здравоохранении: Пер. с англ. Warwickshire: National Asthma Training Centre; 1994.
7. *Юдакова М.И.* Задачи медицинской сестры в решении проблем больных бронхиальной астмой. Сестрин. дело 1998; 5–6: 41.
8. *Carees A.L., Woodcock A.A., Luker K.A., Beaver K.* A qualitative exploration of treatment decision-making role preference and priority information needs in adult asthma patients. Eur. Respir. J. 2000; 16 (suppl.31): 233s.
9. *Denn D., Waldron J.* A countywide audit of Cornwall's nurse led minor injury units demonstrates that asthma management is improved by the introduction of a protocol. Ibid. 491s.
10. *Hernandez C., Marrades R.M., Hernandez L. et al.* Utility of home care in long term oxygen therapy. Ibid. 492s.
11. *Murphy J., Window N., Mates G., Leahy B.C.* Establishing the benefits of early intervention by a cancer nurse following the provisional diagnosis of lung cancer at bronchoscopy. Ibid. 491s.

Поступила 04.09.01

*Н.А.Кароли, А.П.Ребров, С.А.Чушинский*

## ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Саратовский государственный медицинский университет;  
областная клиническая больница

ТHERAPY OF PATIENTS WITH SEVERE ASTHMA EXACERBATION

*N.A.Karoli, A.P.Rebrov, S.A.Chushinsky*

### Summary

The aim of this study was to evaluate an efficacy of short-acting  $\beta_2$ -agonists used via a dosing inhaler and a spacer in therapy of severe asthma exacerbation (SAE).

Efficacy and safety of high-dose therapy with short-acting  $\beta_2$ -agonists via a dosing inhaler and a spacer was analyzed in 15 SAE patients, the average age was  $0.7 \pm 1.2$  yrs. The efficacy of the treatment was evaluated with several clinical and functional parameters. Using a 3-ball scale a doctor assessed wheeze and cough intensities, accessory muscle use, pulsus paradoxus. Peak expiratory flow rate (PEF), heart beat rate (HBR), respiratory frequency (RF), and arterial blood pressure were also measured. A patient also assessed his dyspnoe with the 3-ball scale.

The therapy with short-acting  $\beta_2$ -agonists via a dosing inhaler and a spacer is an effective and safe method for treatment of SAE patients.

### Резюме

Цель работы — оценить эффективность применения  $\beta_2$ -агонистов короткого действия при помощи ДИ и спейсера в комплексной терапии тяжелого обострения бронхиальной астмы (ТОБА).

Проанализирована эффективность и безопасность высокодозовой терапии  $\beta_2$ -агонистами короткого действия при помощи ДИ и спейсера у 15 больных с ТОБА, средний возраст которых составил  $40,7 \pm 1,2$  года. Для оценки эффективности применяемой схемы терапии оценивали ряд клинических и функциональных параметров. Врачом по 3-балльной шкале оценивались выраженность "свистящих хрипов", интенсивность кашля, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, наличие парадоксального пульса, а также измерялись пиковая скорость выдоха (ПСВ), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), артериальное давление (АД); пациент также оценивал выраженность одышки по 3-балльной шкале.

Применение  $\beta_2$ -агонистов короткого действия через дозированный ингалятор и спейсер является эффективным и безопасным методом терапии больных с ТОБА.

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем медицины [3,4]. Для этого заболевания характерно неуклонное прогрессирующее течение с возможным развитием летального исхода. Летальность от БА продолжает расти, каждый год от астмы в США погибают более 5000 человек [22]. И если в 1979 г. число смертельных случаев от БА в США составило 0,9 на 100 000 населения, то в 1995 г. эта цифра увеличилась более чем в 2 раза (2,1 на 100 000 населения) [23]. В Великобритании ежегодно от обострения астмы умирают 20 детей и 1600 взрослых [17]. Отмечается также рост обращений за экстренной медицинской помощью с 58,8 на 10 000 населения США в 1992 г. до 70,7 на 10 000 населения в 1995 г. [23]. Прямые и не прямые расходы на оказание помощи больным с обострением астмы в

США составляют около 2 млрд долларов в год [28]. В Канаде астма является основанием для госпитализации у 3,7% всех госпитализированных мужчин и у 2,4% всех госпитализированных женщин. Риск госпитализации астмы выше у молодых мужчин, женщин с низким уровнем образования, мужчин с низким уровнем доходов [8].

За последние годы значительно изменились подходы к терапии тяжелого обострения бронхиальной астмы (ТОБА): более широкое применение получили  $\beta_2$ -агонисты короткого действия, уменьшились показания к назначению аминофиллина. Успех терапии зависит не только от правильного выбора препарата, его дозы, но и от адекватной доставки препарата в дыхательные пути. Применяются преимущественно ингаляционные, хотя существуют пероральные и

инъекционные формы, по эффективности уступающие ингаляционным и превосходящие их по побочным эффектам. Преимущества ингаляционных лекарственных форм обусловлены быстротой развития максимального эффекта, местным характером действия, отсутствием системных побочных эффектов при использовании в терапевтических дозах. В настоящее время в ряде нормативных документов по терапии ТОВА использование  $\beta_2$ -агонистов при помощи небулайзера считается обязательным. В то же время активно обсуждается вопрос о возможности назначения бронхолитиков при помощи комбинации дозированных ингалятор (ДИ) — спейсер [5–7,11].

Проведенный нами ранее анализ качества диагностики и лечения тяжелого и жизнеугрожающего обострения астмы выявил неодинаковые подходы к интен-

сивной терапии этих и жизнеугрожающих обострений астмы в различных стационарах [1,2]. Используемые принципы лечения во многом не соответствуют современным требованиям лечения обострений астмы, что приводит к чрезмерной инфузионной терапии, увеличению длительности пребывания больного в стационаре, усугублению тяжести течения заболевания.

Целью данной работы явилась оценка эффективности применения  $\beta_2$ -агонистов короткого действия при помощи ДИ и спейсера в комплексной терапии тяжелого обострения бронхиальной астмы.

## Материалы и методы

Проанализирована эффективность терапии 15 больных с ТОВА (5 мужчин и 10 женщин), средний

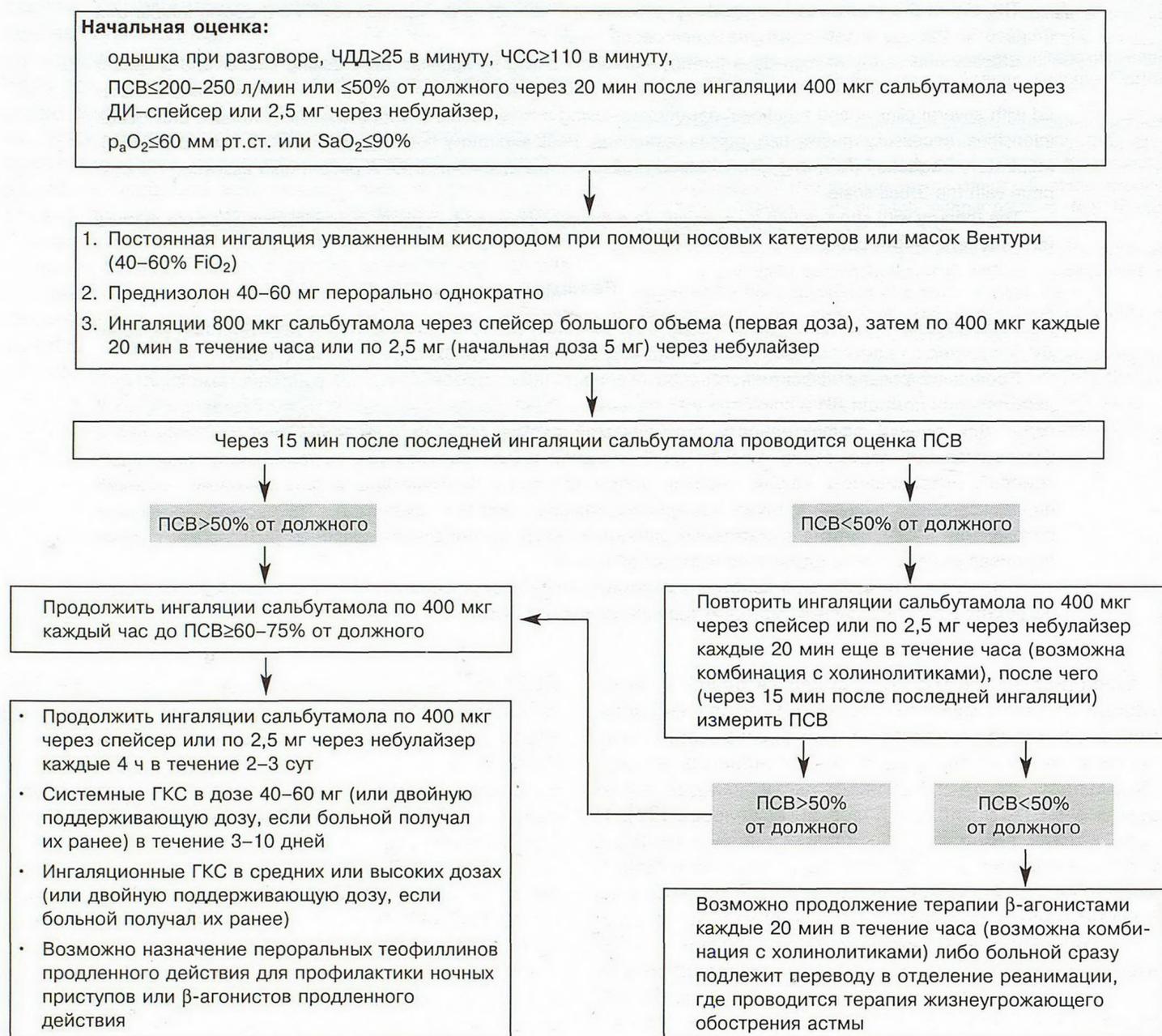


Рис. 1. Схема терапии больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы.



# СЕРЕВЕНТ™

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

Надежный эффект  
в течение  
**12 часов**



## СЕРЕВЕНТ™ (сальметерола ксинафоат)

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,  
Новочеремушкинская ул., 61  
Тел.: +7 (095) 777-8900

возраст которых составлял  $40,7 \pm 1,2$  года. Принцип терапии представлен на рис.1. В качестве бронхолитика использовался вентолин ("GlaxoSmithKline"). Длительность наблюдения составила 3 ч.

Критерии включения: одышка при разговоре; ЧДД  $\geq 25$  в минуту; ЧСС  $\geq 110$  в минуту; ПСВ  $\leq 200-250$  л/мин или  $\leq 50\%$  от должного через 20 мин после ингаляции 400 мкг салбутамола через спейсер;  $SaO_2 \leq 90\%$ .

Критерии исключения: наличие заболеваний, не позволяющих проводить высокодозовую терапию или влияющих на ее результат (например, ИБС, нарушения ритма, тяжелая артериальная гипертензия); возраст пациентов старше 65 лет.

У большинства пациентов причиной обострений было переохлаждение, вирусная инфекция или активация внутрибронхиальной инфекции. Мы проанализировали наличие у больных с ТОБА факторов, ассоциированных, по данным литературы, с развитием жизнеугрожающего обострения астмы или смертью от астмы [6,12,14,22,26,27]. При этом выяснилось, что у 8 (53,3%) пациентов уже отмечались тяжелые и жизнеугрожающие обострения БА в анамнезе, 10 (66,7%) больных госпитализированы или обращались за экстренной медицинской помощью в течение последнего месяца, 5 (33,3%) пациентов имели более 2 госпитализаций в течение последнего года, а 8 (53,3%) больных — более 3 обращений за экстренной медицинской помощью в течение последнего года. В среднем в течение последнего месяца пациентами использовано 1,7 баллончика  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, причем треть больных использовали 2 баллончика и более. Только половина пациентов до поступления в стационар получала базисную терапию, причем лишь 2 больных принимали ингаляционные кортикостероиды, остальные — системные стероиды в средней дозе 12,5 мг/сут. У большинства пациентов длительность обострения превышала сутки (медленно развивающиеся обострения), лишь у 2 больных обострения развились в течение нескольких часов (быстро развивающиеся обострения).

Для оценки эффективности применяемой схемы терапии оценивался ряд клинических и функциональных параметров. Врачом по 3-балльной шкале оценивались выраженность "свистящих хрипов", интенсивность кашля, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, наличие парадоксального пульса, а также измерялись пиковая скорость выдоха (ПСВ), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), артериальное давление (АД); пациент также оценивал выраженность одышки по 3-балльной шкале.

Статистическая обработка производилась при помощи пакетов статистических программ *Microsoft Excel*, "Биостатистика". Среди методов обработки использовались простая статистика, *t*-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни. Различие между изучаемыми параметрами признавалось достоверным при  $p < 0,05$ .

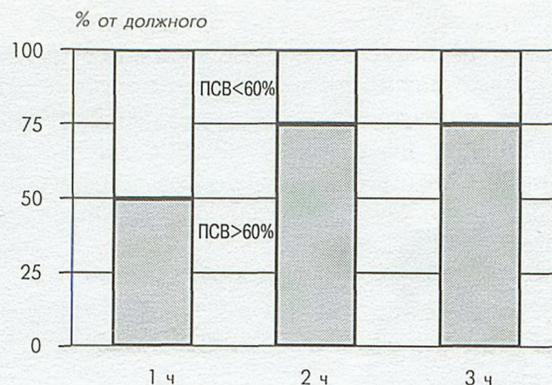


Рис.2. Количество больных с ПСВ < или > 60% через 1, 2, 3 ч терапии.

## Результаты и обсуждение

Динамика изучаемых параметров представлена в таблице. Согласно критериям включения исходная ПСВ, оцениваемая через 20 мин после ингаляции 400 мкг салбутамола через ДИ-спейсер, была менее 50% у всех пациентов. Среднее значение постбронходилатационной ПСВ исходно  $218,3 \pm 12,3$  л/мин, через час терапии ПСВ увеличилось на 32,5 л/мин, через 2 ч — на 80 л/мин ( $p < 0,01$ ). В результате проведенной терапии через 2 ч наблюдения 75% пациентов достигли ПСВ более 60% от должного, а 42% больных — 75% от должного значения ПСВ (рис.2,3).

Отмечено достоверное улучшение клинического состояния пациентов: уменьшение выраженности кашля, одышки, "свистящих хрипов", снижение ЧДД, уменьшение выраженности гипоксемии (см. таблицу).

Кроме изучения влияния проводимой терапии на функцию внешнего дыхания и выраженность симптомов у больных с ТОБА, мы также оценивали развитие побочных эффектов на фоне высокодозовой терапии  $\beta_2$ -агонистами. Как известно, наиболее частыми побочными эффектами этих препаратов являются тахикардия, тремор, гипоксемия и гипокалиемия. Кроме тахикардии,  $\beta_2$ -агонисты могут вызывать и другие сердечно-сосудистые эффекты: предсердные и желудочковые экстрасистолы, снижение и повышение АД. В проведенном исследовании у 2 пациентов отмечалось развитие тремора, который, однако, был

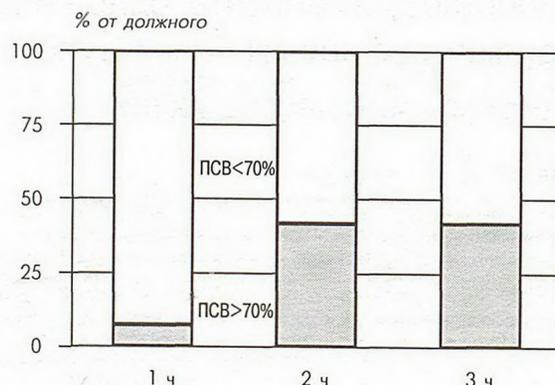


Рис.3. Количество больных с ПСВ < или > 70% через 1, 2, 3 ч терапии.

выражен незначительно и не потребовал изменения схемы терапии. Как видно из представленных в таблице данных, высокодозовая терапия  $\beta_2$ -агонистами не привела к развитию выраженной тахикардии, потребовавшей отмены препарата, также как и к нарастанию гипоксемии.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует об эффективности и безопасности применения  $\beta_2$ -агонистов короткого действия через дозированные ингалятор и спейсер в комплексной терапии больных с ТОВА. Достоинствами спейсеров, как средств доставки лекарственных препаратов, являются отсутствие необходимости четкой координации вдоха и высвобождения вещества, т.е. достаточно простая ингаляционная техника, а также осаждение крупных нереспираторных частиц на стенках спейсера, а не в ротовой полости. Основа правильной ингаляционной техники применения спейсера — в использовании одиночных высвобождений препарата на фоне глубокого дыхания через мундштук спейсера. Большинство проведенных исследований продемонстрировали, что при обострении астмы, в том числе и при ТОВА, эффективность  $\beta_2$ -агонистов при помощи комбинации ДИ-спейсер не ниже, а порой и выше, чем при использовании небулайзера как у детей, так и у взрослых [9,10,16,18,24,25]. К преимуществам применения ДИ-спейсера, помимо простой техники использования, относятся снижение общей дозы  $\beta_2$ -агонистов, легкость обработки и значительный экономический эффект [6,7,10,15,16,21,25]. Пользоваться ДИ и спейсером, как средствами доставки при обострении астмы, могут люди разных возрастов, в том числе и пожилые люди, и дети [19–21]. В метаанализе 16 рандомизированных исследований, включавших 1061 больного с обострением БА, в том числе и с ТОВА, показано, что оба ме-

тогда доставки аэрозоля обладают равной эффективностью по снижению риска госпитализации больных БА, причем как детей, так и взрослых. Использование ДИ-спейсеров может сократить длительность пребывания детей в отделении неотложной терапии, чего не было отмечено у взрослых. Оба метода доставки препарата обладают равной эффективностью по влиянию на показатели ПСВ и ОФВ<sub>1</sub> [7].

Таким образом, для России, где в большинстве клиник проведение небулайзерной терапии пока не получило достаточного распространения, применение спейсеров для лечения больных с обострениями БА способствовало бы внедрению в обычную клиническую практику современных подходов к терапии пациентов с тяжелыми ее обострениями. Одним из препятствий на пути более широкого применения комбинации ДИ-спейсер в терапии обострений астмы является наличие у врачей стереотипов в лечении: боязнь  $\beta_2$ -агонистов, приверженность к парентеральному введению препаратов, в том числе метилксантинов, и т.д. Другой проблемой является "вера" большинства пациентов в эффективность внутривенного введения лекарственных средств, что затрудняет применение у них ингаляционных форм доставки препаратов, тем более, что большинство из больных безуспешно использует ДИ при обострении астмы до обращения за экстренной медицинской помощью. Еще одной проблемой представляется необходимость обучения пациентов технике (хоть и достаточно простой) использования ДИ-спейсера, так как это требует затрат времени для персонала [13]. Решением этих проблем могло бы стать более широкое внедрение программ обучения пациентов основам поведения при обострении, технике использования различных способов доставки лекарственных препаратов.

Таблица

**Динамика изучаемых параметров в течение 3 ч наблюдения**

Параметр	Исходно	1 ч	2 ч	3 ч
ПСВ, л/мин	218,3±12,3	247,5±13,2	296,4±12,8**	295±12,5**
ПСВ, %	47,1±3,4	53,8±4,1	63,6±4,0**	63,6±3,9**
Выраженность кашля, баллы	1,90±0,25	1,5±0,25	1,0±0,26**	0,8±0,24***
Выраженность "свистящих хрипов", баллы	2,67±0,08	2,08±0,08*	1,67±0,07***	1,6±0,08***
Выраженность одышки, баллы	2,5±0,16	1,72±0,19*	1,52±0,20***	1,4±0,30***
ЧДД в 1 мин	24,2±1,01	20,4±0,6*	19,8±0,6*	19,0±0,7*
SaO <sub>2</sub> , %	90±1,06	93±0,84*	94±0,81*	95±0,82*
Адсист., мм рт.ст.	130±4,51	127,5±4,15	125±4,35	120±4,42
ЧСС в 1 мин	115±4,07	120±5,2	120±4,8	125±5,1

Примечание. Достоверность различий показателей больных БА с исходными данными: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,005$ .

# 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



# НИКО

Мобильный 4-х местный  
компрессорный небулайзер (ингалятор)



Разработчик и производитель ООО «Интер-Этон»

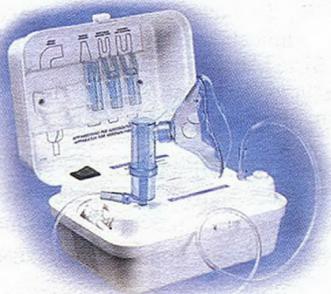
Отечественная 4-х местная ингаляционная установка для небулайзерной терапии используется при лечении заболеваний в области пульмонологии и оториноларингологии методами аэрозольтерапии, фитотерапии, ароматерапии и др.

## НИКО

- может найти применение в больничных, поликлинических и санаторно-курортных учреждениях
- не требует специальной системы приточно-вытяжной вентиляции и дополнительной очистки воздуха, что упрощает подбор помещения для ингалятория
- имеет четыре степени защиты пациентов от перекрестной инфекции во время ингаляций
- снабжена экономичным распылителем, что обеспечивает эффективное использование лекарственных препаратов

## БОРЕАЛ

Компрессорный небулайзер (ингалятор)



С его помощью осуществляется аэрозольтерапия при лечении различных заболеваний органов дыхания, в том числе бронхиальной астмы, а так же заболеваний носоглотки и гортани

## ТРЭВЕЛНЕБ

Портативный компрессорный небулайзер (ингалятор)



Ингалятор для индивидуального пользования. Может автономно работать от батареи и от прикуривателя в автомобиле. Широко используется в службе скорой помощи для снятия бронхоспазма.

## ДЕЛЬФИН

Компрессорный небулайзер (ингалятор)



ИТАЛИЯ

По характеристикам аналогичен ингалятору «БОРЕАЛ». Имеет современный дизайн, в нем используются распылитель и загубник с клапанами, что способствует экономии в расходовании лекарств

## SIM O<sub>2</sub>

Концентратор кислорода



ИТАЛИЯ

Предназначен для длительной кислородотерапии больных с легочной недостаточностью, астмой и другими бронхолегочными заболеваниями

ООО «Интер-Этон» Россия, 105005, Москва, ул. Бауманская 56/17, стр. 1  
Тел.: (095) 261-85-32, 261-84-22 Факс: (095) 261-79-84  
e-mail: inter-eton@mtu-net.ru internet: <http://www.inter-eton.ru>



## ЛИТЕРАТУРА

1. Ребров А.П., Кароли Н.А., Гладенина Л.А., Стешенко Р.Н. Качество диагностики астматического статуса и его лечения. Пульмонология 1999; 4: 57–62.
2. Ребров А.П., Кароли Н.А. Анализ качества лечения больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы. В кн.: Якушин С.С. (ред.) Актуальные вопросы в клинике внутренних болезней. М.: Медицина; 2001. 265–271.
3. Чучалин А.Г., Третьяков А.В. Астматический статус. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. т.2: М.: Агар; 1997; 151–159.
4. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 2000; 12: 482–486.
5. Callahan C.W. Wet nebulization in acute asthma. The last refrain? Chest 2000; 117: 1226–1228.
6. Canada asthma consensus report. 1999.
7. Gates C., Rowe B.H. Holding chambers versus nebulizers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Library 2000; Issue 3.
8. Chen Y., Dales R., Krewski D. Asthma and risk of hospitalization in Canada. Chest 2001; 119: 708–713.
9. Chou K.J., Cunningham S.J., Crain E.F. Metered-dose inhalers with spacers vs nebulizers for pediatric asthma. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1995; 149: 201–205.
10. Colacone A., Afilalo M., Wolkove N., Kreisman H. A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma. Chest 1993; 104: 8354–8361.
11. FitzGerald M. Acute asthma. Brit. Med. J. 2001; 323: 841–845.
12. Ford J.G., Meyer I.H., Sternfels P. et al. Patterns and predictors of asthma-related emergency department use in Harlem. Chest 2001; 120: 1129–1135.
13. Gibbs M.A., Camargo C.A.Jr., Rowe B.H., Silverman R.A. Therapeutic controversies in severe acute asthma. Ac. Emerg. Med. 2000; 7: 800–815.
14. Global initiative for asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heat, Lung and Blood Institute, Publication № 95–3659, 1995.
15. Hodder R.V., Callcutt L.E., Leetch J.A. Metered dose inhaler is superior to wet nebulization for emergency treatment of acute, severe asthma. Chest. 1988; 94 (suppl): 52S.
16. Idris A.H., McDermott M.F., Raucii J.C. et al. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. Ibid. 1993; 103: 665–672.
17. Inwald D., Roland M., Kuitert I. et al. Oxygen treatment for acute severe asthma. Brit. Med. J. 2001; 323: 98–100.
18. Karpel J.P., Aldrich T.K., Prezant D.J. et al. Emergency treatment of acute asthma with albuterol metered-dose inhaler plus holding chamber: how often should treatments be administered? Chest 1997; 112: 348–356.
19. Kerem E., Levinson H., Schuh S. et al. Efficacy of albuterol administered by nebulizer versus spacer device in children with acute asthma. J. Pediatr. 1993; 123: 313–317.
20. Lin Y.Z., Hsieh K.H. Metered dose inhaler and nebuliser in acute asthma. Arch. Dis. Childh. 1995; 72: 214–218.
21. Mandelberg A., Chen E., Noviski N., Priel I.E. Nebulized wet aerosol treatment in emergency department — is it essential? Comparison with large spacer device for metered-dose inhaler. Chest 1997; 112: 1501–1505.
22. National asthma education and prevention program. Expert panel report II: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Institute of Health: 1997.
23. National Heat, Lung and Blood Institute Data fact sheet. Asthma statistics. 1999.
24. Raimondi A., Schottlender J., Lombardi D., Molfino N.A. Treatment of acute severe asthma with inhaled albuterol delivered via jet nebulizer, metered dose inhaled with spacer, or dry powder. Chest. 1997; 112: 24–28.
25. Rodrigo C., Rodrigo G. Salbutamol treatment of acute severe asthma in the ED: MDI versus hand-held nebulizer. Am. J. Emerg. Med. 1998; 16: 637–642.
26. Soler M., Imhof E., Perruchoud A.P. Severe acute asthma. Pathophysiology, clinical assesement, and treatment. Respiration 1990; 57: 114–121.
27. Turner M.O., Noerijojo K., Vedal S. et al. Risk factors for near-fatal asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 1804–1809.
28. Weiss K.B., Gergen P.J., Hodgson T.A. An economic evolution of asthma in the United States. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 862–866.

Поступила 14.01.03

*Г.А.Казакова, О.С.Васильева, Т.П.Дмитрова, А.Г.Чучалин*

## РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ЛАТЕКСНОЙ АЛЛЕРГИИ

ГУ НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

RESPIRATORY SYNDROME IN LATEX ALLERGY

*G.A.Kazakova, O.S.Vasilieva, T.P.Dmitrova, A.G.Chuchalin*

### Summary

The study demonstrates results of detailed clinical, functional and allergological examination of two occupational categories contacting to latex: 124 workers of rubber industry proceeding latex raw material and making rubber products and 150 medical workers of multi-profile clinical hospital used rubber gloves. A syndrome of airway hypersensitivity to latex allergen (LA) was revealed in 15.3% of the industry workers and 11.3% of medical staff. It was called as "respiratory syndrome" and its characteristic is given in the article.

The study results on NO monitoring in the exhaled air ( $NO_{exh}$ ) confirm allergic inflammation under the occupational contact to LA. The clinical, functional and allergological findings demonstrate aerogenic LA delivery to the airways followed by respiratory allergy and latex-induced bronchial asthma (BA) development which were diagnosed in 12.9% of the rubber industry workers and 8.7% of the medical personnel daily used latex gloves and other rubber medical products.

### Резюме

В исследовании представлены результаты углубленного клинико-функционального и аллергологического обследования лиц из двух профессиональных групп, контактирующих с латексным материалом: 124 работника каучукового производства, занятые на переработке латексного сырья и изготовлении резиновых изделий, а также 150 медицинских работников многопрофильной клинической больницы, пользующихся латексными перчатками. У 15,3% рабочих завода и у 11,3% медперсонала больницы выявлен и охарактеризован симптомокомплекс гиперчувствительности дыхательных путей к латексному аллергену (ЛАГ), обозначенный термином респираторный синдром.

Представленные в работе результаты исследований по мониторингу оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $NO_{exh}$ ) свидетельствуют о наличии аллергического воспаления при профессиональном контакте с ЛАГ. Полученные данные аллергологического и клинико-функционального обследования подтверждают аэрогенный путь поступления ЛАГ в дыхательные пути с последующим развитием респираторной аллергии и формированием латексиндуцированной бронхиальной астмы у 12,9% лиц резинотехнического производства и у 8,7% медицинских работников, ежедневно использующих латексные перчатки и другие изделия из резины медицинского предназначения.

В индустриально развитых странах проблема латексной аллергии за последние 2 десятилетия заняла одно из ведущих мест как в практической медицине, так и в научных исследованиях. По данным многочисленных исследований, распространенность аллергических заболеваний, вызванных контактом с латексом, по популяции в целом составляет 1–3% [6,10]. Возросшая частота аллергических реакций объясняется прежде всего изменением технологии производства самой резины, а также широким использованием латексных перчаток в связи с опасностью заражения СПИ-Дом, вирусным гепатитом и другими инфекциями [10].

Латекс — это натуральный каучук, который широко используется в промышленности для производства резиновых изделий. По своей природе латекс является высокоаллергенным белком, способным вы-

зывать местные и системные аллергические реакции реактинового типа вплоть до анафилаксии, а также индуцировать перекрестные реакции с целым рядом других аллергенов [2,5].

До настоящего времени в медицинских научных кругах продолжает дискутироваться вопрос об аэрогенном воздействии латексного аллергена (ЛАГ) в результате проникновения его в дыхательные пути с последующим развитием в них аллергического воспаления [4,9,12,13].

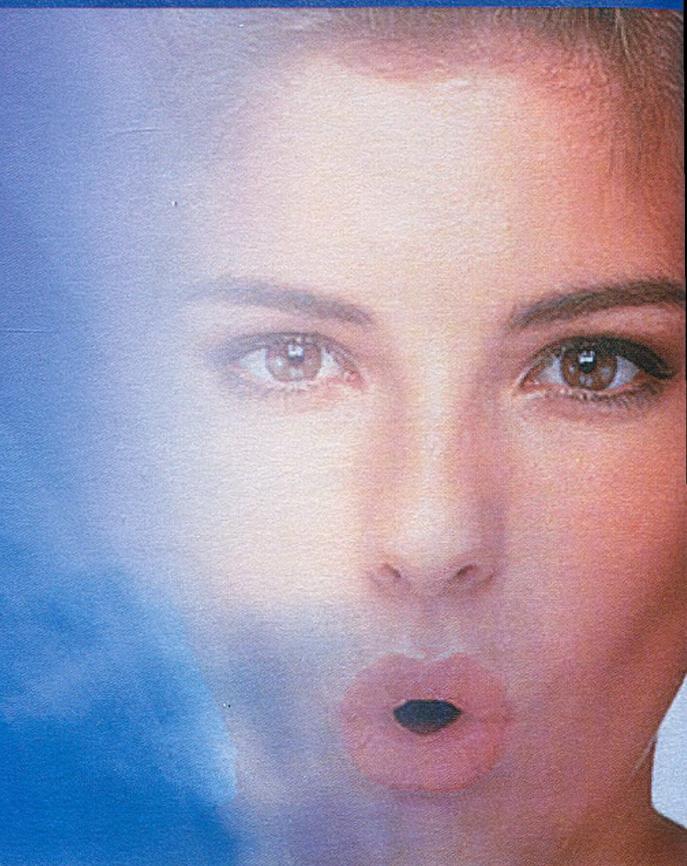
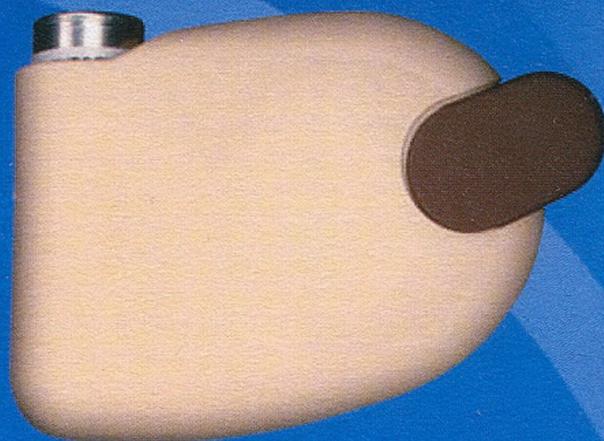
По общему признанию к группе лиц, имеющих наиболее высокий риск развития латексной аллергии, относятся работники резинового производства, изготавливающие изделия из латекса, и медицинский персонал, повседневно или эпизодически использующий латексные перчатки [6].

# БЕКЛОДЖЕТ



200 доз беклометазона по 250 мкг

+ JET<sup>®</sup> система  
новый компактный спейсер  
с вихревым движением частиц  
не содержит фреона



Оптимальное проникновение  
в бронхи и лёгкие

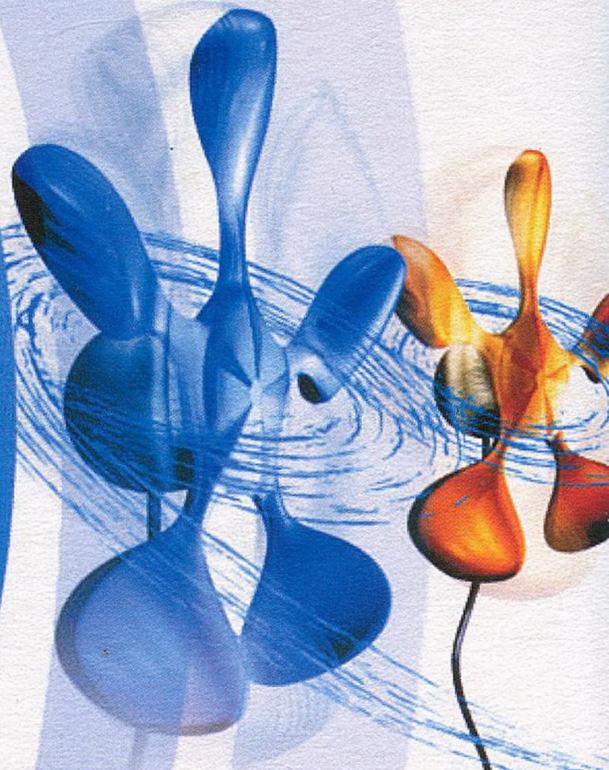
Снижен риск  
местных побочных эффектов

Снижен риск  
системных побочных эффектов

Удобно пользоваться

Удобно носить с собой

Экономично



**PharmaRégie**  
**Distribution**

"ФармаРежи Дистрибьюшон С.А."

Представительство в России, странах СНГ и Балтии  
101509, г. Москва, ул. Лесная, д. 43, офис 701  
Тел.: (095) 783 26 80, факс: (095)783 26 81

 **chiesi**

СВОБОДНОЕ ДЫХАНИЕ - ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ!

# ПРЕПАРАТЫ И ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

## Бенакорт®

БУДЕСОНИД

глюкокортикостероид  
для базисной терапии  
bronхиальной астмы

## Сальбен®

САЛЬБУТАМОЛ

высокоэффективный  
стимулятор  
 $\beta_2$ -адренергических  
рецепторов

## Сальгим®

САЛЬБУТАМОЛ

высокоэффективный  
стимулятор  
 $\beta_2$ -адренергических  
рецепторов

## Сальтос®

САЛЬБУТАМОЛ

селективный стимулятор  
 $\beta_2$ -адренергических рецепторов  
с пролонгированной  
бронхолитической активностью

## Биастен®

высокоэффективная  
комбинация  
глюкокортикостероида  
и  $\beta_2$ -агониста

## Пульмотест®

ОПРЕДЕЛИТЕЛЬ ОБЪЕМНОЙ СКОРОСТИ  
ПОТОКА ВОЗДУХА ПРИ ВЫДОХЕ

## Небулайзер ВОЯЖ

КОМПРЕССОРНЫЙ АЭРОЗОЛЬНЫЙ ИНГАЛЯТОР



## ПУЛЬМОМЕД

Производство лекарственных препаратов  
для базисной терапии бронхиальной астмы

ДОСТУПНЫЕ ЦЕНЫ  
ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО

ГЛУБОКИЙ СОН БЕЗ ПРИСТУПОВ  
ЛЕГКОЕ УТРЕННЕЕ ДЫХАНИЕ  
РЕГУЛЯРНАЯ АКТИВНАЯ РАБОТА  
ПОЛНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ С НОРМАЛЬНЫМ КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ,  
БЕЗ ЭКСТРЕННЫХ ВЫЗОВОВ ВРАЧА  
ОТСУТСТВИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ

119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, корп. 3, этаж 3. Тел/факс (095) 954-6550.

Указанный контингент работников имеет двойной контакт с ЛАГ: через кожные покровы и дыхательные пути с парами резины при ее изготовлении и с протекторной пудрой при обработке перчаток. В связи с этим представляет несомненный интерес изучение особенностей развития и течения респираторной аллергии и возможного формирования латексиндуцированной бронхиальной астмы.

Целью исследования явилось изучение роли латексного аллергена в развитии респираторного синдрома при профессиональном контакте с латексом.

Основной контингент обследованных составили 274 человека из 2 профессиональных групп.

1-я группа — работники каучукового производства ОАО "РТИ-Каучук" (Москва), занятые на переработке латексного сырья и изготовлении резиновых изделий (124 человека). Сюда вошли лица разных профессий — вальцовщики, навесчики химических реактивов, вулканизаторщики, аппаратчики по изготовлению резиновых клеев, операторы и сборщики готовых резинотехнических изделий;

2-я группа — медицинские работники (150 человек) многопрофильной клинической больницы № 57 (Москва), пользующиеся латексными перчатками и другими изделиями из резины медицинского назначения (катетеры, жгуты, системы для переливания крови и др.). Данная группа была представлена хирургами, анестезиологами, персоналом операционных блоков, патолого-анатомической службой, врачами и медицинскими сестрами общей практики, лаборантами, санитарками.

Средний возраст работников завода составил  $37,2 \pm 4,2$  года, при стаже работы  $12,4 \pm 3,6$  года, а у медперсонала —  $31 \pm 5,7$  года, имеющего средний стаж работы в больнице  $9,2 \pm 2$  года.

Исследования проводились на рабочих местах, а также в амбулаторных и стационарных условиях — ГУ НИИ пульмонологии Минздрава РФ, ГКБ № 57 Москвы и медсанчасти ОАО "РТИ-Каучук" (1998–2002 гг.).

От всех больных было получено информационное согласие на участие в данном исследовании. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГУ НИИ пульмонологии Минздрава РФ.

### Дизайн и методы исследования

Проведено когортное проспективное исследование, состоящее из двух последовательных этапов.

Методы первого этапа работы составили "золотой стандарт" диагностики латексной аллергии (анкетный скрининг, кожные и РАСТ-тесты).

Анкетный скрининг проводился с помощью специализированного опросника *Brighman and Womens Hospital (Boston, USA, 1997 г.)*.

Для подтверждения наличия сенсибилизации работников ЛАГ проведено специфическое аллерго- и иммунообследование: кожные тесты с ЛАГ (*prick-test*) фирмы "ALK Abello" (Бельгия), определение в

Таблица 1

### Специфичность и чувствительность диагностических методов

Метод	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)
Опросник	92	71
<i>Prick-test</i>	90	76
РАСТ	83	94

сыворотке крови латексспецифического IgE методом РАСТ ("*Bioline*", Германия), а также тест с реакпозицией латекса.

Специфичность и чувствительность методов (см. табл.1), составляющих "золотой стандарт" диагностики латексной аллергии, определяли по стандартной методике (*Р.Флетчер*) [3].

В том числе давалась оценка аллергическому статусу лиц с латексной аллергией: определялся уровень общего сывороточного IgE (условно принимая за норму от  $<10$  до  $130$  ед/мл), методом ИФА-РАСТ ("*Хема*", Россия), а также по результатам кожных тестов с помощью набора стандартных коммерческих аллергенов (Ставропольский НИИ вакцин и сывороток).

Выявление гиперреактивности (ГР) бронхов и наличия воспаления дыхательных путей, вызванных ЛАГ в период экспозиции и элиминации латекса, составляли задачу второго этапа, который включал в себя:

- мониторинг объема пиковой скорости на выдохе методом пикфлоуметрии — PEF (пикфлоуметр *Mini-Wright*, "*Clement-Clark*") [8];
- исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с использованием компьютерного спироанализатора "*Flowscreen*" (Германия) и прибора *Wright Ventilometer VM1* ("*Clement Clarke Int*", Англия) по данным форсированной жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>), форсированному среднеэспираторному потоку (МОС<sub>25-75</sub>). Акценты при анализе результатов делались на динамику ОФВ<sub>1</sub> в период максимальной аллергенной нагрузки (во время работы с латексным материалом) и в часы отдыха.

Ингаляционные пробы с бронходилататорами (вентолин в дозе 200 мкг) и бронхоконстрикторами (метахолин в начальной дозе 0,03 мкг) были выполнены по стандартной методике.

Полученные данные были сопоставлены с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [1].

Для выявления признаков воспаления и оценки степени его выраженности в дыхательных путях измеряли уровень концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO<sub>exh</sub>), принимая за норму интервал значений от 0,6 до 12,0 ppb. Исследование проводили хемилюминесцентным анализатором *Logan Research-*

2149 (Великобритания), согласно рекомендациям Европейского респираторного общества [7].

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ "Statistica for Windows, Release 4.3. StatSoft, Inc". Для оценки различий одноименных показателей по сравнению с исходными данными был использован тест ANOVA. Достоверность различий количественных показателей между группами определяли при помощи критерия Mann-Whitney U-test. Доверительный интервал >95% принимался как статистически значимый. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Характер жалоб у лиц разных профессий при контакте с латексом в целом был однотипен: заложенность носа, ринорея, слезотечение, чихание, кашель, "хрипы" в груди и затрудненное дыхание. В том числе, среди лиц, контактирующих с латексом более 4–6 ч в день, отмечались жалобы на приступы удушья.

Респираторные симптомы, как правило, часто сопровождалась аллергическими реакциями со стороны кожи рук: жжением, отеком, гиперемией и высыпаниями по типу крапивницы, а также везикулезно-папулезными образованиями. У медицинских работников преобладали жалобы на аллергические реакции кожных покровов (от 18,7 до 26,7%) (табл.2).

Обращает на себя внимание, что прослеживалась связь развития кожной и респираторной аллергии с частотой и длительностью работы с латексом. Со статистической значимостью у персонала операционного блока, манипуляционных кабинетов и работающих с резиной-сырцом на заводе эта связь прослеживалась особенно четко, что было подтверждено подсчетом коэффициента корреляции ( $r=0,74$ ).

Клинические признаки сенсибилизации латексным материалом у всех лиц имели тенденцию к нарастанию к концу рабочей недели и ослаблению в выходные дни.

Подтверждением наличия аллергии к латексу явился положительный *prick-test* у 21% из числа рабочих завода и у 32% медицинских работников. В большинстве случаев гиперчувствительные реакции на ЛАГ были зарегистрированы преимущественно среди атопиков. Латекспецифический IgE был обнаружен у 17,2% пациентов 1-й группы и у 26% 2-й группы. Причем уровень антител был выше у лиц, имеющих сочетание респираторной и кожной аллергии.

Среди 11 работников с отсутствием четкой корреляции между жалобами и результатами тестирования с ЛАГ проведение теста с реэкспозицией латекса вызвало у 6 человек кожные аллергические реакции: покраснение, отечность, зуд с распространением от кистей до предплечья в первые 45–60 мин с последующим развитием через 6–8 ч затрудненного дыхания и кашля.

Таким образом, по конечным результатам специфического аллерго- и иммунотестирования количество лиц с аллергией к латексу составило 21 (16,9%) человек из числа рабочих предприятия ОАО "РТИ-Каучук" и 37 (24,7%) медицинских работников.

В результате оценки аллергического статуса пациентов с латексной аллергией атопия была выявлена у 13% рабочих завода и у 20% медработников.

Спектр аллергенов, вызвавших гиперчувствительность (ГЧ) кожи у обследованных, был в целом однотипен, однако чаще диагностирована пищевая аллергия. У лиц с положительными кожными тестами, в том числе были аллергические реакции на косметические средства (18,2%), морепродукты (15,7%) и бытовую химию (11,6%), а также прослеживалась тенденция к повышению общего IgE (от 136 до >1000 ед/мл) по степени выраженности ГЧ к латексу.

В целом надо отметить, что 2/3 пациентов с клиническими проявлениями латексной аллергии имели атопический статус, что согласуется с мнением большинства зарубежных исследователей, что данная аллергия развивается преимущественно у лиц с атопией [5,10,11].

Согласно результатам проведенного мониторинга пиковой скорости выдоха зарегистрирован разброс показателей РЕФ в динамике контакта с латексом и перерыва в работе, превышающий 15–20%, у 12,9% и 8,7% лиц 1-й и 2-й групп соответственно. Подтверждением ведущей роли латексного аэроаллергена

Таблица 2

**Частота и характер жалоб работников ОАО "РТИ-Каучук" и медицинского персонала по данным анкетного скрининга и клинического осмотра**

Жалобы	1-я группа (n=124)		2-я группа (n=150)	
	абс.	%	абс.	%
Жжение и покраснение кожи рук	11	8,9	40	26,7
Высыпания на коже	10	8,1	28	18,7
Отечность кожи рук	6	4,8	8	5,3
Везикулезно-папулезные образования	1	0,8	3	2,0
Слезотечение, зуд век	9	7,3	19	12,7
Заложенность носа	29	23,4	41	27,3
Безудержное чихание	19	15,3	24	16,0
Кашель	27	21,8	14	9,3
"Хрипы" в груди	12	9,7	10	6,7
Затрудненное дыхание	14	11,3	12	8,0
Приступы удушья	11	8,9	8	5,3
Анафилаксия	–	–	2	1,3

# 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 микрограмм и формотерол фумарат дигидрат 4,5 микрограмм. Дополнительные ингредиенты: моногидрат лактозы.

Симбикорт Турбухалер 160/4,5 микрограмм/ингаляция доставляет такое же количество будесонида и формотерола, как и соответствующие монопрепараты в Турбухалерах, т.е. будесонида 200 микрограмм/ингаляция (отмеренная доза) и формотерола 6 микрограмм/ингаляция (отмеренная доза), соответствующая доза формотерола указана на этикетке как 4,5 микрограмм/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 микрограмм/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.

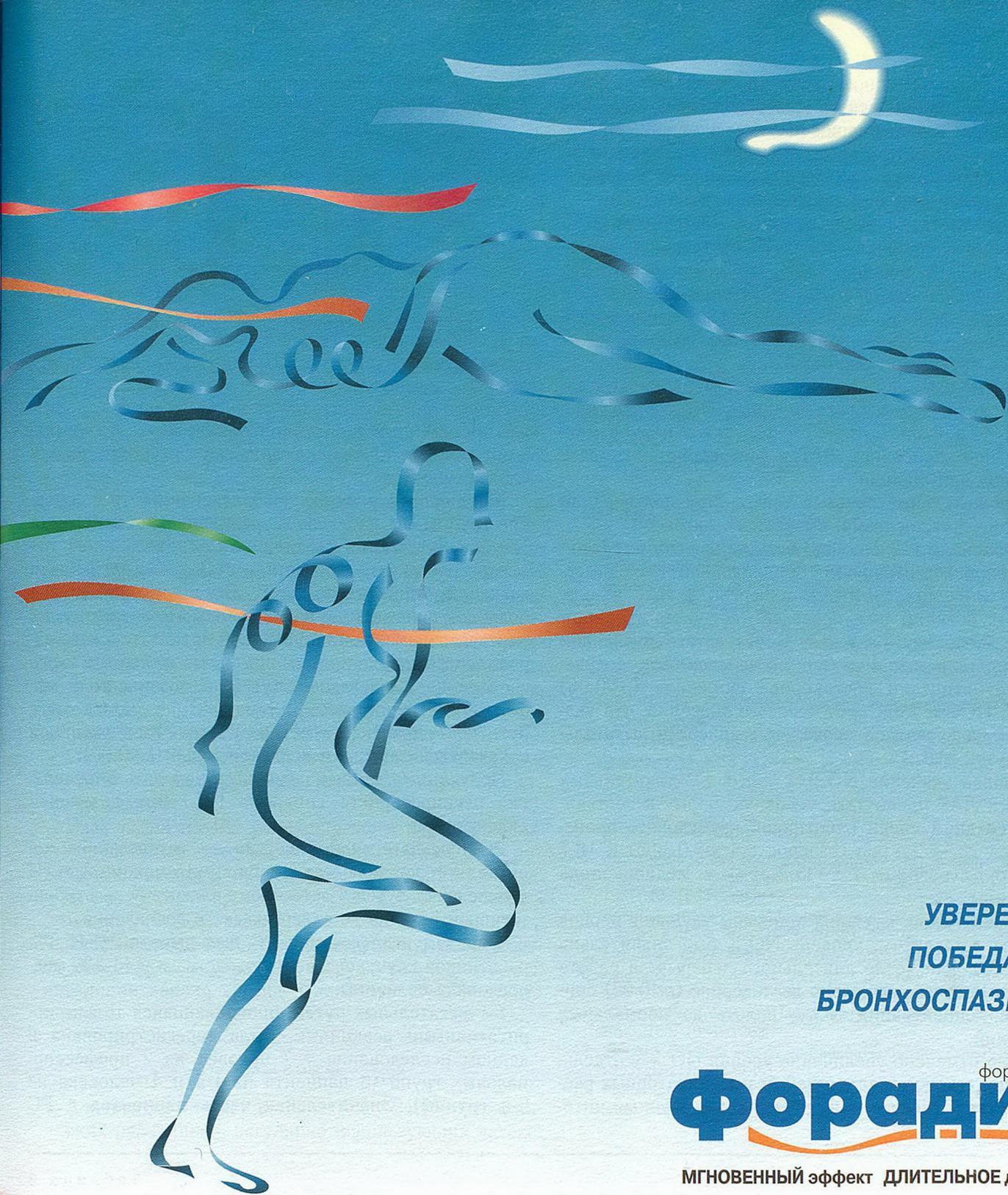
**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе.

**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 АстраЗене.

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



**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 MAO, 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 Сервисес Инк.:**  
103104 Москва, Б. Палашевский пер., 15; тел.: (095) 967-1270, 969-2175; факс: (095) 967-1268.

на в развитии респираторных расстройств послужили данные динамического измерения  $ОФВ_1$  в период экспозиции и элиминации латекса: в течение максимального контакта с резиной-сырцом на заводе и во время длительного пребывания на работе в перчатках у медперсонала, а также в часы их отдыха.

По результатам исследования у 16 рабочих и 13 сотрудников больницы отмечено достоверное увеличение (на 20% и более)  $ОФВ_1$  ( $p < 0,05$ ) в период выходных дней и отпуска. При максимальном контакте с латексом и к концу рабочей недели наблюдалось постепенное нарастание ГР бронхов со снижением  $ОФВ_1$  в среднем на  $25,6 \pm 2,6\%$ .

Полученные данные свидетельствовали, что аллергия к латексу у обследованных лиц сопровождалась ГР бронхов, которая возрастала в период максимальной экспозиции ЛАГ и достоверно снижалась в период элиминации.

Положительные пробы с вентолином подтвердили развитие бронхоспазма, вызванного латексом.

Работникам (12 человек) без клинически выраженных признаков нарушения бронхиальной проходимости, но имевших симптомы аллергии к ЛАГ в виде кожных реакций был проведен тест с метахолином после экспозиции латекса. В результате ингаляции метахолина в дозе 4 мг/мл у 5 человек было получено статистически достоверное снижение ( $p < 0,05$ )  $ОФВ_1$ , ПОС и  $МОС_{75}$  от базового значения, что указывает на латентное проявление аллергии дыхательных путей к ЛАГ.

Базовое значение  $NO_{exh}$  у лиц с ГР дыхательных путей к ЛАГ превышало условную норму и составило в среднем среди работников каучукового производства  $23,7 \pm 3,4$  ppb (разброс 8,4–59,0 ppb) и  $18,7 \pm 2,4$  ppb (разброс 7,8–35,2 ppb) у медперсонала больницы.

У работников, имевших приступы удушья в период работы с латексом, уровень  $NO_{exh}$  был значительно выше. Однако после длительного перерыва в работе (отпуск) зарегистрировано достоверное ( $p < 0,02$ ) снижение концентрации  $NO_{exh}$  вплоть до нормальных значений.

Было отмечено увеличение уровня  $NO_{exh}$  у отдельных лиц с кожной аллергией без респираторных расстройств. В связи с этим представлял научный инте-



Рис. Динамика уровня  $NO_{exh}$  в период минимальной и максимальной экспозиции латекса.

рес проведенный мониторинг оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $NO_{exh}$ ) в динамике рабочей недели (см. рисунок).

Как видно на рисунке, у обследованных лиц основной группы мы наблюдали увеличение концентрации  $NO_{exh}$  к пятнице по сравнению с понедельником, несмотря на то что показатели  $NO_{exh}$  не превышали значений, принятых за норму. В контрольной группе подобной динамики не наблюдалось. По-видимому, по мере увеличения ингалированной дозы латексного аэроаллергена появляются признаки аллергического воспаления дыхательных путей. Дозозависимый эффект аллергенного воздействия ЛАГ на дыхательные пути подтвержден статистически значимой разницей показателей первого и последнего дня ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные позволили нам дать определение респираторного синдрома (РС) при латексной аллергии.

РС при латексной аллергии — гетерогенное понятие, которое включает в себя симптомокомплекс ГЧ дыхательных путей к латексному аллергену — отирритативной реакции до аллергического воспаления.

В нашем исследовании РС был выявлен у 15,3% работников каучукового производства и у 11,3% медперсонала больницы.

ГЧ дыхательных путей, проявляющаяся только ирритативными реакциями, была зарегистрирована в данном исследовании у 7 человек из 2 профессиональных групп (3 пациента из 1-й и 4 человека из 2-й группы). Значительная часть пациентов с РС

Таблица 3

### Распространенность латексиндуцированной бронхиальной астмы

Группа	Бронхиальная астма						Итого	
	интермиттирующая		легкая		среднетяжелая			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Работники каучукового производства (n=124)	6	4,8	7	3,2	5	4,3	16	12,9
Медицинские работники (n=150)	7	4,7	4	2,7	2	1,3	13	8,7

имели аллергическое воспаление и ГР дыхательных путей, указывающие на наличие у них бронхиальной астмы различной степени тяжести (табл.3).

По сравнению с медицинскими работниками у рабочих завода бронхиальная астма диагностирована чаще (12,9% против 8,7%). В основном она имела место среди лиц, имеющих наиболее тесный и продолжительный (в часах) контакт с латексом. Бронхиальная астма чаще зарегистрирована среди работников, занятых на переработке резины-сырца, и медперсонала операционных блоков.

Как в 1-й, так и во 2-й группе превалировала интермиттирующая астма (6 и 7 человек соответственно) с манифестацией симптомов только в периоды работы и полным их купированием при отсутствии контакта с латексным аэроаллергеном. Легкая бронхиальная астма была выявлена у 5 человек из 1-й группы и у 4 медработников (2-я группа), среднетяжелое течение зарегистрировали у 5 рабочих и у 2 из числа медперсонала.

Все случаи заболевания астмой мы расценивали как латексиндуцированную бронхиальную астму. Подтверждением тому послужили не только результаты выявленной ГР бронхов и аллергического воспаления в период контакта с ЛАГ, но и анамнестические данные, указывающие на дебют симптомов астмы по истечении 2 лет и более в контакте с аллергеном, при отсутствии признаков респираторных симптомов до начала работы с латексным материалом.

Изучение профанамнеза пациентов в каждом конкретном случае позволило рассчитать критические сроки развития РС.

Риск развития РС у медицинского персонала оказался наиболее опасным в течение первых 3–5 лет работы с латексом, при среднем стаже  $3,6 \pm 1,5$  года, а на каучуковом производстве — в течение первых 4–6 лет ( $5,2 \pm 0,8$  года).

Разные сроки развития, по-видимому, объясняют неодинаковым характером труда, различной дозой ингаляции аэроаллергена и длительностью контакта с ним.

### Выводы

1. Аллергия к латексу встречается у 24,7% медицинских работников, регулярно использующих латекс-

ные перчатки. Среди рабочих резинотехнического производства, занятых переработкой натурального каучука и изготовлением резиновых изделий, латексная аллергия выявлена в 16,9% случаев.

2. Респираторный синдром зарегистрирован у 15,3% работников каучукового производства и у 11,3% медперсонала больницы в период максимальной экспозиции латекса с обратной динамикой развития респираторных симптомов в период элиминации аллергена.
3. Латексиндуцированная бронхиальная астма диагностирована у 12,9% работников завода и у 8,7% медицинского персонала больницы на основании четкой корреляции клинико-функциональной картины с профанамнезом, положительными диагностическими тестами с латексным аллергеном и высоким уровнем  $NO_{exh}$ .

### ЛИТЕРАТУРА

1. Стандартизация легочных функциональных тестов Европейского сообщества стали и угля. Пульмонология 1993; Прил.: 6–86.
2. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. М.: Медиа Сфера; 1998. 66–73.
3. Чучалин А.Г., Васильева О.С., Казакова Г.А. и др. Аллергия к латексу у медицинских работников. Пульмонология 2001; 4: 14–19.
4. Ebo D. IgE — mediated allergy from natural rubber latex. Brussels; 2000.
5. Grunewald J., Eklund A. Lung accumulations of eosinophil granulocytes after exposure to cornstarch glove powder. Eur. Respir. J. 2003; 21: 646–651.
6. Kazakova G., Vasilyeva O., Pashkova T., Chuchalin A. Respiratory failure in surgeons induced by natural rubber latex. Eur. Respir. J. Abstr. 2002; 20 (suppl.38): 2438, S394.
7. Kharitonov S.A., Alving K., Barnes P.J. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1683–1693.
8. Kim K.T. Prevalence of food allergy in latex — allergic patients. Allergy Asthma Proc. 1999; 20 (2): 95–97.
9. Lagier F. Latex as aero-allergen. Lancet 1990; 336: 516–517.
10. Lebowitz M.S. The use of peak expiratory flow rate measurements in respiratory disease. Pulmonology 1991; 19: 166–174.
11. Poley G.E., Slater J.E. Latex allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 1054–1062.
12. Siegal I.F. Latex allergy and anaphylaxis. Int. Anesthesiol. Clin. 1993; 31 (1): 141–145.
13. Vandenas O. Occupational asthma caused by natural rubber latex. Eur. Respir. J. 1995; 8: 1957–1965.

Поступила 04.03.03



# ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

## Беродуал®Н без фреона

**Потенцированный эффект,**  
превосходящий по силе и продолжительности  
действия монокомпонентные препараты

**Безопасный клинический профиль**  
за счет снижения дозы симпатомиметика

**Возможность применения у больных**  
с сопутствующей сердечно-сосудистой  
патологией

**Расширенный спектр применения,**  
включающий бронхиальную астму, хроническую  
обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) либо их  
сочетание у одного больного

а также:

**Улучшенная воспроизводимость дозы**

**Упрощение техники ингаляции**



### БЕРОДУАЛ®Н

#### Дозированный аэрозоль

Регистрационный номер: П № 013312/01-2001

Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:

ипратропиума бромид 20 мкг,  
фенотерола гидробромид 50 мкг,  
пропеллент: 1,1,1,2 - тетрафторэтан (HFA 134a),  
другие наполнители: лимонная кислота безводная, вода дистиллированная, этанол.

#### Фармакологические свойства

Беродуал содержит два компонента, обладающие бронхолитической активностью: ипратропиума бромид - м-холинблокатор, и фенотерола гидробромид - бета2-адреномиметик.

#### Показания

Профилактика и симптоматическое лечение хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом, таких как бронхиальная астма, и, в особенности, хронический обструктивный бронхит, осложненный или неосложненный эмфиземой.

#### Способ применения и дозы

Дозу следует подбирать индивидуально. При отсутствии иных предписаний врач рекомендует применение следующих доз:

Взрослые и дети старше 6 лет:

#### Лечение приступов

В большинстве случаев для купирования симптомов достаточно двух ингаляционных доз аэрозоля. Если в течение 5 минут облегчения дыхания не наступило, можно повторить две ингаляционные дозы.

Если эффект отсутствует после четырех ингаляционных доз, и требуются дополнительные ингаляции, следует без промедления обратиться за медицинской помощью к врачу.

#### Длительная терапия и прерывистая терапия

По 1-2 ингаляции на один прием, до 8 ингаляций в день (в среднем по 1-2 ингаляции 3 раза в день).

Дозированный аэрозоль Беродуал®Н у детей следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых.

#### Способ применения

Для получения максимального эффекта необходимо правильно использовать дозированный аэрозоль, в частности:

Перед использованием дозированного аэрозоля в первый раз встряхните баллон и дважды нажмите на клапан аэрозоля.

Если аэрозольный баллончик не использовался более трех дней, перед применением следует однократно нажать на клапан до появления облака аэрозоля.

#### Противопоказания

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардия; повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веществам или любым другим компонентам препарата.

Первый триместр беременности.

Срок годности: 36 месяцев

Пожалуйста, прочтите полный текст инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата!

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании «Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ»:

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1  
тел: +7 095 788 61 40  
факс: +7 095 788 61 41/42  
E-mail: info@mos.boehringer-ingenelheim.com

 Boehringer  
Ingelheim

С.Н.Авдеев, О.А.Суточникова, А.С.Белевский, А.Г.Чучалин

**ПРИМЕНЕНИЕ НЕБУЛИЗИРОВАННОГО БУДЕСОНИДА  
ПРИ ТЯЖЕЛОМ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

**Рандомизированное контролируемое исследование**

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

NEBULIZED BUDESONIDE SUSPENSION IN ACUTE SEVERE EXACERBATION OF COPD.  
RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

S.N.Avdeev, O.A.Soutchnikova, A.S.Belevsky, A.G.Chuchalin

Summary

The randomized placebo-controlled single-hospital centre study assessed the efficacy and safety of nebulized budesonide suspension (BUD; Pulmicort Respules®) in patients with acute exacerbation of COPD. Inclusion criteria were acute exacerbation of COPD (Anthonisen et al., 1987), age elder than 50 yrs, smoking history more than 20 pack yrs, FEV<sub>1</sub><50%, no use of systemic steroids in previous 30 days, no need for respiratory support. Forty-two patients with severe COPD (M:F 35:7, mean age 67±7 yrs; FEV<sub>1</sub> 0.82±0.22 L, p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> 66±9 mm Hg) were randomized to BUD 2 mg bid (n=21) or nebulized placebo (n=21) for 10 days. All patients also received bronchodilators, antibiotics and oxygen if necessary. Treatment with BUD rather than placebo resulted in more rapid improvement in spirometry (ΔFEV<sub>1</sub> after 2, 7, 10 days: 115, 171 and 257 ml in BUD group vs 53, 112 and 139 ml in placebo group respectively) and oxygenation (Δp<sub>a</sub>O<sub>2</sub> after 2, 7, 10 days: 1.8, 2.3 and 5.1 mm Hg in BUD group vs 1.2, 2.4 and 2.6 mm Hg in placebo group respectively). Dyspnea score also improved more rapidly in patients received BUD (the 2<sup>nd</sup> day; p<0.05). The incidence of adverse events was similar between the groups. Hospital readmission rate during 8 weeks after the study therapy was significantly lower in the BUD group (22% vs 50%, p<0.05). Nebulized budesonide suspension is an effective and safe adjunct to the usual treatment of acute exacerbation of COPD.

Резюме

Нами проведено рандомизированное плацебо-контролируемое одноцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности небулизированного будесонида суспензии (BUD; Pulmicort Respules®) у больных с тяжелым обострением ХОБЛ. Критерии включения больных: обострение ХОБЛ, возраст старше 50 лет, анамнез курения более 20 пачек/лет, ОФВ<sub>1</sub><50%, неиспользование системных стероидов в течение 30 дней до начала исследования, отсутствие потребности в респираторной поддержке. В исследование были включены 42 больных ХОБЛ (М:Ж 35:7, средний возраст 67±7 лет; ОФВ<sub>1</sub> 0,82±0,22 л, p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> 66±9 мм рт.ст.), которые методом рандомизации были разделены на 2 группы: терапия BUD 2 мг 2 раза в сутки (n=21) и терапия плацебо (n=21) в течение 10 дней. Все больные также получали бронхолитики, антибиотики и кислород при необходимости. Терапия ингаляционным BUD по сравнению с плацебо привела к более выраженному улучшению параметров ФВД (прирост ОФВ<sub>1</sub> через 2, 7, 10 дней: 115, 171 и 257 мл в группе BUD против 53, 112 и 139 мл в группе плацебо) и оксигенации (прирост p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> через 2, 7, 10 дней: 1,8, 2,3 и 5,1 мм рт.ст. в группе BUD против 1,2, 2,4 и 2,6 мм рт.ст. в группе плацебо). Уменьшение диспноэ было достигнуто более быстро у больных, принимавших BUD (2-й день; p<0,05). Частота развития побочных эффектов оказалась сходной в обеих группах. Число рецидивов обострения ХОБЛ в течение 8 нед после терапии было достоверно ниже у больных, получавших BUD (22% против 50%, p<0,05).

Основной причиной обращения больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) за медицинской помощью является развитие обострений заболевания, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации больных [9,36]. Традиционными компонентами

терапии обострения ХОБЛ являются бронхолитики, антибиотики и кислородотерапия [15]. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях, проведенных в течение последнего 10-летия, получены доказательства о положительной роли глюкокортикостероидов (ГКС) при обострении ХОБЛ: показа-

на способность системных ГКС давать дополнительный эффект в улучшение функциональных показателей, снижать риск "неудач" терапии и сокращать длительность пребывания больных в стационаре [10,24].

Однако существуют определенные опасения при назначении системных ГКС больным ХОБЛ: среди таких больных очень высока доля пожилых людей с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, язвенная болезнь), поэтому терапия ГКС даже на протяжении короткого срока может привести к развитию серьезных побочных эффектов [24]. Альтернативой системным ГКС при обострении ХОБЛ могут быть ингаляционные стероиды, которые обладают безопасным клиническим профилем [26]. Оптимальной ингаляционной техникой доставки препаратов при тяжелом обострении ХОБЛ являются небулайзеры [32]. В настоящее время появились данные об эффективности использования одного из немногих, доступных для небулизации препаратов ГКС — будесонида (Пульмикорт Суспензия™, "Astra-Zeneca", Швеция) — при обострении бронхиальной астмы [17], длительной терапии больных с тяжелой стероидозависимой бронхиальной астмой [25], у больных, перенесших трансплантацию сердце-легкое [35].

Целью этого исследования являлось изучение клинической эффективности и безопасности небулизированного будесонида (Пульмикорт Суспензия™) при обострении ХОБЛ.

## Материалы и методы

### Пациенты

В исследование были включены больные ХОБЛ, диагноз которых подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [15]. Все пациенты отвечали критериям обострения ХОБЛ *Anthonsen и соавт.* [3]: усиление одышки, увеличение количества мокроты, увеличение степени "гнойности" мокроты и соответствовали следующим критериям: возраст старше 45 лет, анамнез курения более 20 пачек/лет, объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) <50% от должного. Из исследования исключались больные с наличием в анамнезе бронхиальной астмы, атопии, аллергического ринита; принимавшие системные стероиды как минимум за 1 мес до настоящей госпитализации; пациенты с пневмонией, застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, тромбозом ветвей легочной артерии; пациенты, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД); больные, нуждавшиеся в респираторной поддержке (наличие признаков угнетения сознания, нестабильной гемодинамики, утомления дыхательной мускулатуры, выраженные изменения газового состава артериальной крови, респираторный

ацидоз с рН<7,3). От всех больных было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

### Протокол исследования

Исследование носило проспективный, рандомизированный, слепой плацебо-контролируемый характер (рис.1). Рандомизация больных проводилась в течение первых 12 ч от момента госпитализации в стационар. Больные были случайным методом (непрозрачные запечатанные конверты) разделены на 2 группы: 1-я — терапия ингаляционным пульмикортом 2 мг 2 раза в сутки; 2-я — терапия ингаляционным плацебо (физиологический раствор) 2 раза в сутки.

Длительность терапии во всех группах составляла 10 дней.

Ингаляция активного препарата и плацебо проводилась при помощи небулайзера "Pari LC Plus" ("Pari GmbH", Starnberg, ФРГ) и компрессора "Pulmo-Aide" ("DeVilbiss", США) (фиксированный воздушный поток 6 л/мин) до полного осушения камеры небулайзера (*dry chamber*). Данный тип сочетания небулайзер — компрессор считается оптимальным при ингаляции суспензии будесонида [5].

Допустимая сопутствующая терапия включала ингаляционные симпатомиметики и антихолинэргические препараты, антибиотики, кислород, препараты теофиллина.

В ходе исследования проводилась оценка клинических показателей, включая диспное (ежедневно), параметров функции внешнего дыхания — ФВД (исходно, на 2, 4, 7 и 10-й дни исследования), газового состава артериальной крови, электролитов и глюкозы (исходно, на 2, 7 и 10-й дни исследования), побочных эффектов терапии (ежедневно). После завершения курса терапии в течение последующих 8 нед проводилась оценка рецидивов обострения ХОБЛ (обращение за медицинской помощью к врачу поликлиники или повторная госпитализация в стационар).

Оценка ФВД проводилась путем анализа кривой поток-объем на компьютерном спирометризаторе *Flowscreen* ("Erich Jaeger", Германия). При анализе спирометрии использовались следующие показатели: ОФВ<sub>1</sub> и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). Полученные результаты оценивались при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [27].

Газовый анализ артериальной крови проводился экспресс-методом на автоматическом анализаторе ABL-500 ("Radiometer Copenhagen", Дания). Кровь брали для анализа путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем. Уровень электролитов артериальной крови (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>) определяли при помощи автоматического анализатора EMB-100 ("Radiometer Copenhagen", Дания).

Клиническое исследование включало оценку диспное, частоту дыхательных движений (ЧДД), частоту

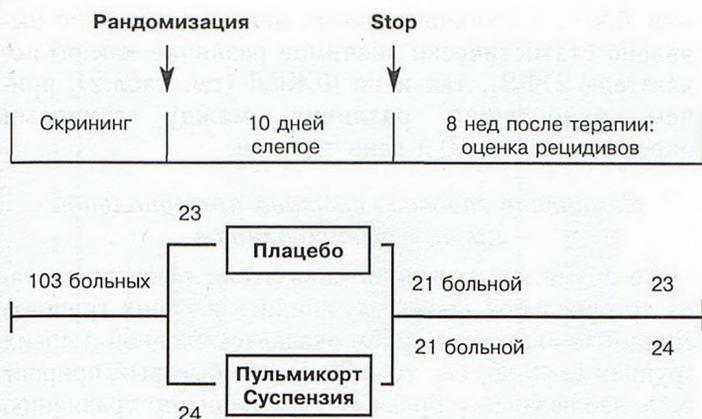


Рис. 1. Дизайн исследования.

ту сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД).

Субъективный уровень диспноэ оценивался пациентом самостоятельно по визуальной аналоговой шкале (VAS) (0–100 мм: 0 — нет одышки, 100 мм — максимально возможная одышка) [14].

Статистический анализ. Все численные данные представлены как  $mean \pm SD$ . Достоверность различий количественных показателей между группами определялись при помощи непарного *t*-критерия Стьюдента и критерия *Mann-Whitney U*-тест (при ненормальном распределении), качественные различия между группами — при помощи теста Фишера. Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определяли при помощи парного *t*-критерия Стьюдента. Для оценки различий одноименных показателей между группами был использован тест ANOVA. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0. StatSoft, Inc.*

## Результаты

В течение 10 мес (июнь 2001 г. — апрель 2002 г.) предварительному анализу на предмет включения в исследование (скрининг) были подвергнуты 103 больных с обострением ХОБЛ, из которых 47 больных, соответствующих критериям включения, были включены в исследование (1-я группа: терапия пульмикортом,  $n=24$ ; 2-я группа: терапия плацебо,  $n=23$ ). Однако до завершения 10-дневного срока терапии из 1-й группы выбыли 3 больных (1 больной — нарастание ОДН и инициация респираторной поддержки, 1 больной — отказ от продолжения терапии, 1 больной — преждевременная выписка из стационара) и из 2-й группы выбыли 2 больных (1 больной — перевод в отделение интенсивной терапии по поводу развития острого коронарного синдрома, 1 больной — отказ от продолжения ингаляционной терапии). Таким образом, в окончательный анализ были включены данные 42 больных (по 21

больному в каждой группе). По своим исходным клиническим, демографическим и функциональным показателям сформированные группы сравнения практически не отличались друг от друга (табл.1), в основном больные имели тяжелую форму ХОБЛ и развитие обострения заболевания сопровождалось умеренной гипоксемией и гиперкапнией.

### Изменение функциональных параметров ФВД в ходе терапии

В течение времени исследования в обеих группах больных отмечалось увеличение показателей ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ (табл.2). Однако прирост данных параметров оказался более значимым у больных, принимавших пульмикорт (рис.2). При межгрупповом сравне-

Таблица 1

### Характеристика пациентов ХОБЛ

Характеристика больных	Пульмикорт	Плацебо
Число больных	21	21
Возраст, годы	66,6±7,4	67,5±6,7
Пол: М/Ж	17/4	18/3
BMI, кг/м <sup>2</sup>	23,5±4,6	24,3±5,0
Длительность заболевания, годы	18,1±3,4	16,8±4,9
Стаж курения, пачка/лет	51±6	54±9
Число обострений в 1 год	4,2±1,8	3,5±1,4
ОФВ <sub>1</sub> , л	0,81±0,20	0,84±0,23
ОФВ <sub>1</sub> , %	26±7	28±7
ФЖЕЛ, л	2,06±0,45	2,00±0,43
ФЖЕЛ, %	51±10	50±10
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> , мм рт.ст.	66,1±8,8	65,7±8,5
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	44,2±3,8	44,0±4,6
pH	7,37±0,02	7,37±0,03
S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> , %	93±4	93±3
Эозинофилы крови, %	0,7±0,6	0,8±0,6
Базисная терапия:		
ингаляционные β <sub>2</sub> -агонисты	21	21
ингаляционный ипратропиум	8	11
ингаляционные стероиды	3	5
теофиллины	9	5
кислород	2	1
Сопутствующие заболевания:		
сахарный диабет	4	5
артериальная гипертензия	7	5
ишемическая болезнь сердца	12	10
язвенная болезнь	5	5
артрит, артроз	6	3

Примечание. BMI — индекс массы тела,  $p > 0,005$ .

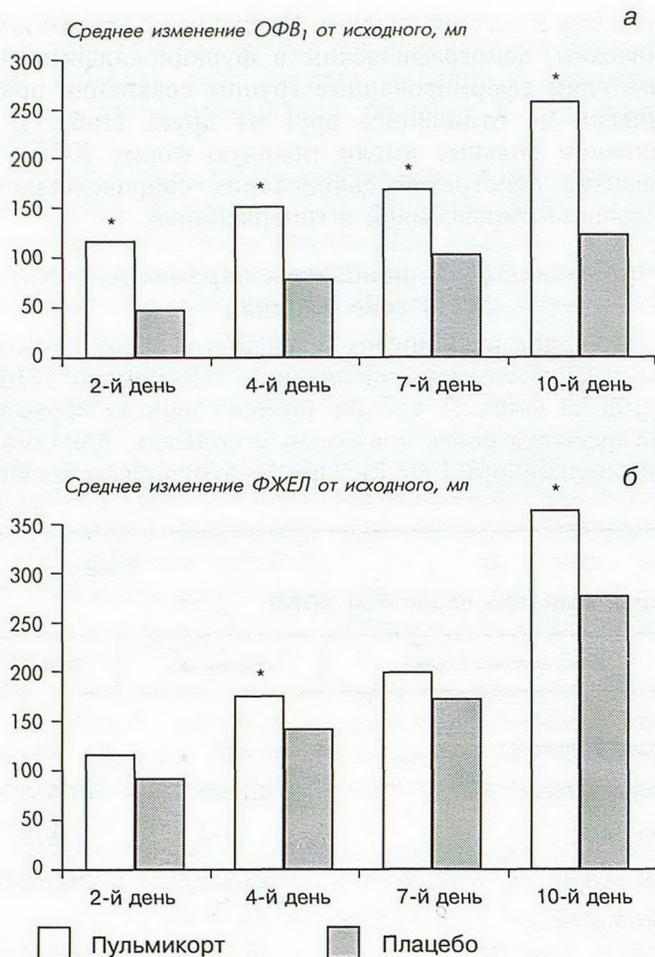


Рис.2. Средний прирост показателей ОФВ<sub>1</sub> (а) и ФЖЕЛ (б) на протяжении периода исследования.

\*  $p \leq 0,05$ ; vs placebo

нии ANOVA функциональных показателей было выявлено статистически значимое различие как по показателю ОФВ<sub>1</sub>, так и по ФЖЕЛ (см. табл.2), причем наибольшие различия между группами определялись на 10-й день терапии.

#### Изменение газового состава артериальной крови и электролитов

Во время исследования показатели газового состава артериальной крови улучшились в обеих группах. Динамика снижения  $p_aCO_2$  оказалась сходной в обеих группах ( $p < 0,05$ , см. табл.2). Более быстрый прирост  $p_aO_2$  наблюдался у больных 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы (рис.3). При межгрупповом сравнении ANOVA газометрических показателей статистически значимых различий выявлено не было.

#### Изменение клинических показателей

В ходе терапии в обеих группах наблюдалось снижение тахипноэ (в 1-й группе от  $24,7 \pm 3,4$  до  $19,6 \pm 1,9$  мин<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$  и во 2-й группе снижение ЧДД от  $24,5 \pm 3,8$  до  $20,1 \pm 2,2$  мин<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ ) и тахикардии (в 1-й группе от  $102 \pm 8$  до  $85 \pm 6$  мин<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$  и во 2-й группе от  $107 \pm 10$  до  $88 \pm 9$  мин<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ ), однако достоверных межгрупповых различий обнаружено не было.

При сравнении показателя диспноэ было выявлено снижение выраженности данного показателя к концу периода терапии на 49% у больных, принимавших пулмикорт, и на 40% у пациентов, получавших плацебо. Однако, несмотря на сходную динамику показателя в обеих группах, более быстрое улучшение диспноэ наблюдалось в 1-й группе, причем различие

Таблица 2

#### Показатели ФВД и газового состава артериальной крови больных ХОБЛ на протяжении периода исследования

Показатели	ОФВ <sub>1</sub> , л	ФЖЕЛ, л	$p_aO_2$ , мм рт.ст.	$p_aCO_2$ , мм рт.ст.
<b>Пулмикорт:</b>				
T <sub>0</sub>	0,81±0,20	2,06±0,45	66,1±8,8	44,2±3,8
T <sub>2</sub>	0,92±0,26	2,18±0,51	67,9±7,9	43,7±4,0
T <sub>4</sub>	0,96±0,21	2,23±0,32	68,4±8,0	41,6±3,5
T <sub>7</sub>	0,98±0,30	2,26±0,46	—	—
T <sub>10</sub>	1,07±0,17	2,41±0,31	71,2±8,7	40,1±3,3
<b>Плацебо:</b>				
T <sub>0</sub>	0,84±0,23	2,00±0,43	65,7±8,5	44,0±4,6
T <sub>2</sub>	0,89±0,27	2,10±0,42	66,9±8,1	43,9±3,8
T <sub>4</sub>	0,90±0,15	2,17±0,33	68,1±7,3	42,3±3,7
T <sub>7</sub>	0,95±0,28	2,18±0,41	—	—
T <sub>10</sub>	0,97±0,14	2,24±0,25	68,2±6,6	40,5±3,8
<i>p</i>	0,0439	0,0448	NS	NS

Примечание. Все представленные показатели получены после ингаляции сальбутамола. T<sub>0</sub> — исходные данные, T<sub>2</sub> — данные во 2-й день, T<sub>4</sub> — данные в 4-й день, T<sub>7</sub> — данные в 7-й день, T<sub>10</sub> — данные в 10-й день, *p* — межгрупповое сравнение ANOVA; NS — достоверных различий нет.

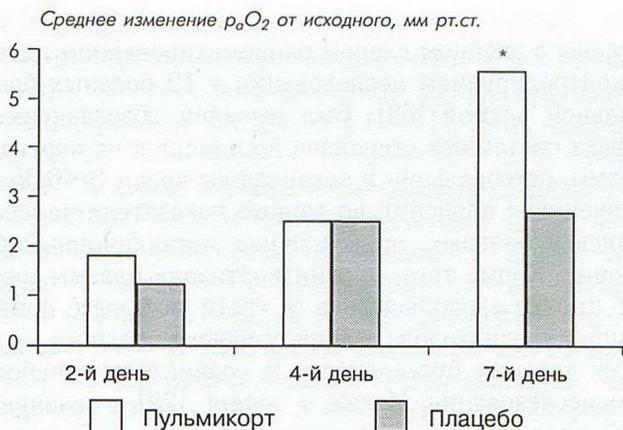


Рис.3. Средний прирост показателя  $p_aO_2$  на протяжении периода исследования.

\*  $p < 0,05$ ; vs placebo

оценки диспное по VAS оказалось статистически достоверным на 2-й день терапии ( $p=0,037$ ) (рис.4).

#### Побочные эффекты терапии и рецидивы обострения ХОБЛ

Ингаляционная терапия пульмикортом хорошо переносилась пациентами. Среди побочных эффектов в 1-й группе были отмечены гипергликемия: глюкоза крови  $>7$  ммоль/л (3 эпизода), гипокалиемия:  $K^+ < 3,5$  мэкв/л (3 эпизода), сухость во рту (2 эпизода), охриплость голоса (1 эпизод), кашель (1 эпизод). У больных, принимавших плацебо, наблюдались гипокалиемия (4 эпизода), кашель (2 случая), першение в горле (1 случай), сухость во рту (1 эпизод), гипергликемия (1 эпизод). Эпизоды гипергликемии были скорректированы диетой и медикаментозной терапией. Кроме случаев снижения  $K^+$  крови, не было отмечено других электролитных расстройств. Ни в одном случае развитие побочных эффектов не препятствовало дальнейшему проведению ингаляционной терапии. Таким образом, не было выявлено различий по частоте развития нежелательных реакций между пациентами двух сравниваемых групп.

Информация о рецидивах обострения ХОБЛ в течение 8 нед после окончания исследования была получена у 18 больных 1-й группы и 16 больных 2-й группы. Число рецидивов было достоверно ниже у больных, получавших ингаляционный пульмикорт (4 пациента), по сравнению с больными, принимавшими плацебо (8 пациента) ( $p=0,0488$ ).

#### Дискуссия

Подходы к назначению ГКС при обострении ХОБЛ претерпели значительные изменения в течение последних 5 лет. Если ранее рекомендации к их приему были основаны больше на мнении экспертов, чем на строгих научных доказательствах, то к настоящему времени роль ГКС при терапии обострения ХОБЛ считается доказанной [4,15,31]. Предпосылками положительного эффекта ГКС при обострении

ХОБЛ являются умеренное увеличение числа эозинофилов в слизистой дыхательных путей [28] и повышение уровня воспалительных цитокинов IL-6 [6], т.е. воспалительный ответ, который может быть подавлен кортикостероидами, в то время как при стабильном течении ХОБЛ в развитии воспаления принимают участие другие клеточные популяции (нейтрофилы, CD8-лимфоциты) и цитокины (IL-8, TNF- $\alpha$ ), что объясняет невысокий эффект стероидов вне обострения заболевания [37].

На основе результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) можно сделать следующие выводы: системные ГКС значительно улучшают функциональные легочные показатели к 3–5-му дню терапии, сокращают время госпитализации и снижают риск "неудач" терапии; длительность назначения стероидов не должна превышать 10–14 дней, средних доз ГКС (эквивалент 30–40 мг преднизолона *per os*) достаточно для достижения положительного клинического эффекта [1,2,7,12,29,35]. Поэтому современные международные руководства рекомендуют назначение внутривенных и оральных форм ГКС всем госпитализированным больным с обострением ХОБЛ [15]. Но в то же время некоторые рекомендации не столь категоричны, например, заключение метаанализа из *Cochrane Library* звучит следующим образом: "Терапия оральными или парентеральными кортикостероидами повышает скорость улучшения легочных функциональных показателей в течение первых 72 ч при обострении ХОБЛ, однако при этом значительно повышая риск развития побочных эффектов терапии" [39]. Более того, некоторые эксперты считают назначение системных ГКС больным с обострением ХОБЛ нецелесообразным [13].

Серьезными основаниями для беспокойства при назначении системных ГКС является высокий риск развития побочных эффектов [20]. В большинстве РКИ, приведенных выше, побочные эффекты плохо документированы. Однако в тех работах, где эти данные тщательно анализировались, представлена картина о значительном числе побочных реакций у больных, принимавших ГКС. Так, в исследовании

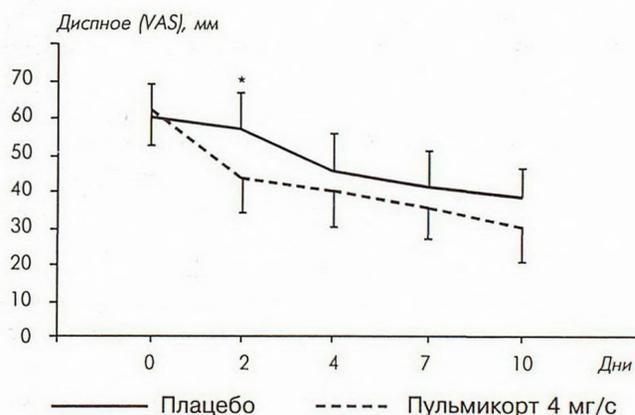


Рис.4. Динамика показателя диспное (VAS) в течение периода исследования.

\*  $p < 0,037$

SCOPE гипергликемия, требующая дополнительной терапии, чаще наблюдалась на фоне терапии стероидами (15 и 4% в группе плацебо,  $p=0,002$ ), кроме того, большее число больных группы терапии ГКС требовали повторной госпитализации в стационар (4,4 и 1,2%,  $p=0,07$ ) и особую тревогу вызывала тенденция к более частому развитию пневмоний во время терапии ГКС [24]. В исследовании *Aaron и соавт.* [1], посвященном сравнению терапии оральными ГКС и плацебо у больных с обострением ХОБЛ после выписки из отделения неотложной терапии, 10-дневный курс терапии преднизолоном в дозе 40 мг достоверно чаще приводил к повышению аппетита (46% против 22% в группе плацебо,  $p=0,003$ ), прибавке массы тела (13% против 1%,  $p=0,01$ ), бессоннице (48% против 21%,  $p=0,001$ ), и имела тенденция к более частому развитию эпизодов депрессии (19% против 10%,  $p=0,14$ ) и тревоги (27% против 19%,  $p=0,28$ ).

Достаточно хорошо документированы такие серьезные побочные реакции системных ГКС во время непродолжительных курсов терапии, как подавление функции надпочечников [16], снижение минеральной плотности костей и даже переломы позвонков [19], острые язвы желудка [21], миопатии периферических и дыхательных мышц [11,23], инфекционные осложнения, в том числе и такие фатальные, как инвазивный легочный аспергиллез [8]. С позиции оценки риск-польза терапии следует помнить, что типичный больной ХОБЛ — это человек пожилого возраста с несколькими сопутствующими заболеваниями, который может быть особенно уязвим к терапии стероидами. Больной ХОБЛ в среднем переносит 2–3 обострения заболевания в год, поэтому кумулятивная доза ГКС, полученная пациентом во время "коротких" курсов системных стероидов, может оказаться совсем не безопасной для такого больного. Например, риск развития стероидной миопатии очень высок при достижении больным кумулятивной дозы системных стероидов 600–900 мг (в пересчете на преднизолон) [11], а реальная угроза развития инвазивного легочного аспергиллеза у больных ХОБЛ возникает при достижении кумулятивной дозы преднизолона 700 мг [8], т.е. тех доз, которые нередко получает больной ХОБЛ во время обострения заболевания.

Более безопасной альтернативой системным ГКС являются ингаляционные стероиды. Преимуществом ингаляционных ГКС является гораздо меньший риск развития побочных эффектов при их использовании [26]. Для терапии больных с тяжелым обострением ХОБЛ в качестве способа доставки аэрозоля ГКС мы выбрали небулайзер, так как тяжесть состояния больных, возраст и их невысокая кооперация затрудняют правильное использование других типов ингаляторов, кроме того, небулайзер легко обеспечивает доставку высокой дозы ингаляционных препаратов. Системные эффекты небулизированного будесонида в дозах 1, 2 и 4 мг/сут и орального преднизолона в дозах 5, 10 и

20 мг (длительность каждого режима 7 дней) были изучены в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 12 больных бронхиальной астмой [38]. Был выявлен дозозависимый эффект системных стероидов по влиянию на кортизол плазмы, остеокальцин и эозинофилы крови ( $p<0,05$  по сравнению с плацебо), но данные показатели не изменились у больных, принимавших ингаляционный будесонид. Кроме того, уровни кортизола плазмы ниже 150 нмоль/л наблюдались у трети больных, принимавших преднизолон, и лишь у одного больного — во время терапии будесонидом. В сравнительно небольшом исследовании *Morice и соавт.* [22] в течение 5 дней проводилось сравнение эффектов небулизированного будесонида в дозе 2 мг 2 раза в сутки и орального преднизолона в дозе 30 мг в сутки у 19 больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой. Оба режима терапии привели к сходному улучшению функциональных легочных показателей, однако биохимические маркеры системной активности стероидов, такие как метаболиты стероидов в моче и остеокальцин сыворотки, были менее изменены у больных, принимавших ингаляционный будесонид (табл.3).

Использование небулизированных ГКС в качестве альтернативы системным стероидам оказалось успешным в "острых" ситуациях, таких как тяжелое обострение бронхиальной астмы у взрослых [17] и детей [33]. Данных об эффективности ингаляционных стероидов у больных с ХОБЛ пока немного. Наше исследование показало, что терапия небулизированным будесонидом улучшает объективные (спирометрия и газометрия) и субъективные показатели (диспноэ) и ускоряет разрешение обострения у больных с обострением ХОБЛ. Кроме того, что особенно важно в данной ситуации, небулизация будесонида является безопасным методом терапии, не отличаясь по числу побочных эффектов от плацебо. Кроме нашей работы, к настоящему времени опубликовано всего лишь одно исследование, посвященное использованию небулизированных ГКС при обострении ХОБЛ.

В мультицентровом двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании *Maltais и соавт.* [18] проводили сравнение эффективности ингаляционных и системных стероидов у 199 больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных

Таблица 3  
Биохимические маркеры системной активности ГКС у больных ХОБЛ [22]

Маркеры	Пульмикорт (4 мг/с)	Преднизолон (30 мг/с)
Метаболиты стероидов в моче, мг/сут	2012	1079
Остеокальцин сыворотки, нг/мл	2,3	0,6
Соотношение кальций/креатинин мочи	0,28	0,53

в стационар. Всем больным в дополнение к основной терапии (бронхолитики, антибиотики и кислород) в течение 3 сут назначали либо небулизированный пульмикорт 2 мг каждые 6 ч ( $n=71$ ), либо преднизолон *per os* 30 мг каждые 12 ч ( $n=62$ ), либо плацебо ( $n=66$ ). К концу периода исследования среднее изменение ОФВ<sub>1</sub> (после бронходилататора) было значительно выше у больных, принимавших ГКС, по сравнению с плацебо — пульмикорт против плацебо: 0,10 л (95% ДИ: 0,02–0,18 л); преднизолон против плацебо: 0,16 л (95% ДИ: 0,08–0,24 л). Различия ОФВ<sub>1</sub> между преднизолоном и пульмикортом было незначительны: — 0,06 л (95% ДИ: –0,14±0,02 л). Число серьезных побочных эффектов было сходным во всех группах, однако число гипергликемических реакций было выше у больных, принимавших преднизолон (10%). Таким образом, при обострении ХОБЛ небулизированный пульмикорт по своей клинической эффективности не уступал оральным ГКС, но сопровождался меньшим числом побочных реакций.

Несмотря на полученные сходные результаты, существуют определенные различия нашего исследования и работы *Maltais и соавт.* [18]. Например, в схемах назначения пульмикорта: 8 мг/с в течение 3 дней у наших коллег и 4 мг/с в течение 10 дней у нас. Выбор нами более длительного периода терапии основан на данных работы *Seyiner и соавт.* [29], продемонстрировавших большую эффективность 10-дневного курса терапии системными ГКС над 3-дневным курсом. Кроме того, больные, включенные в наше исследование, имели несколько более тяжелое обострение по сравнению с больными исследования *Maltais и соавт.* (средний рН артериальной крови 7,37 и 7,41 соответственно).

Наше исследование показало, что терапия ингаляционными ГКС больных ХОБЛ во время обострения приводит не только к более быстрому восстановлению функциональных показателей, но и позволяет снизить число рецидивов обострения после выписки из стационара. Подобный эффект терапии был показан при использовании системных стероидов. В недавно проведенном исследовании *Aaron и соавт.* у больных с обострением ХОБЛ терапия преднизолоном сопровождалась меньшим числом рецидивов обострения в течение 30 дней после лечения по сравнению с назначением плацебо (27% против 43%,  $p=0,05$ ) [1]. В проспективном исследовании *Seemungal и соавт.*, посвященном изучению временной динамики обострений ХОБЛ, были получены созвучные данные: после терапии системными ГКС значительно увеличивается среднее время до нового обострения (84 дня у больных, получавших стероиды, и 60 дней у пациентов, не получавших стероиды,  $p=0,037$ ) [30]. Возможным объяснением положительного влияния ГКС на снижение числа рецидивов обострений ХОБЛ является влияние стероидов на молекулы адгезии, в частности усиление *down*-регуляции ICAM-1 — рецептора, ответственного за взаимодействие вирус-эпителиальная клетка, что в свою очередь приво-

дит к снижению частоты обострений ХОБЛ, связанных с вирусными инфекциями [34].

Таким образом, на основании полученных данных, можно сделать следующие выводы: 10-дневный курс терапии небулизированным пульмикортом (4 мг/с) улучшает объективные и субъективные параметры больных ХОБЛ и ускоряет разрешение обострения болезни. Терапия небулизированным пульмикортом при обострении ХОБЛ является безопасным методом терапии, не отличается по числу побочных эффектов от плацебо и может уменьшить число рецидивов обострения ХОБЛ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Aaron S.D., Vandemheen K.L., Hebert P. et al.* Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2618–2625.
2. *Albert R.K., Martin T.R., Lewis S.W.* Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92: 753–758.
3. *Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al.* Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ibid.* 1987; 106:196–204.
4. *Bach P.B., Brown C., Gelfand S.E., McCrory D.C.* Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A summary and appraisal of published evidence. *Clinical practice guideline, part 2.* *Ibid.* 2001; 134: 134: 600–620.
5. *Barry P.W., O'Callaghan C.* The output of budesonide from nebulizers. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1998; 102: 321–322.
6. *Bhowmik A., Seemungal T.A.R., Sapsford R.J., Wedzicha J.A.* Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114–120.
7. *Bullard M.J., Shiumn-Jen L., Ying-Huang T. et al.* Early corticosteroid use in acute exacerbations of chronic airflow obstruction. *Am. J. Emerg. Med.* 1996; 14: 139–143.
8. *Bulpa P.A., Dive A.M., Garrino M.-G. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? *Intensive Care Med.* 2001; 27: 59–67.
9. *Connors A.F.Jr., Dawson N.V., Thomas C. et al.* Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 959–967.
10. *Davies L., Angus R.M., Calverley P.M.* Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456–460.
11. *Decramer M., Lacquet L.M., Fagard R. et al.* Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1994; 150: 11–16.
12. *Emerman C.L., Connors A.F., Lukens T.W. et al.* A randomized controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. *Chest* 1989; 95: 563–567.
13. *Fagon J.Y.* Faut-il utiliser des corticoides au cours de l'insuffisance respiratoire aigue des insuffisances respiratoires chroniques obstructive? *Rean Urg* 1998; 7 (suppl.1): 32–34.
14. *Gift A.G.* Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehab. Nurs.* 1989; 14: 313–325.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001. 1–100.
16. *Henzen C., Suter A., Lerch E. et al.* Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000; 355: 542–545.
17. *Higgenbottam T.W., Britton J., Lawrence D. et al.* On behalf of the PulmicortT Respules versus Oral Steroids: A prospective clinical trial in acute asthma (prospects). Adult study team.

- Comparison of nebulised budesonide and prednisolone in severe asthma exacerbation in adults. *BioDrugs* 2000; 14: 247–254.
18. *Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J.* Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 698–703.
  19. *McEvoy C.E., Niewoehner D.E.* Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. A critical review. *Chest* 1997; 111: 732–743.
  20. *McEvoy C.E., Ensrud K.E., Bender E. et al.* Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 704–709.
  21. *Messer J., Reitman D., Sacks H. et al.* Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 21–24.
  22. *Morice A.H., Morris D., Lawson-Matthew P.* A comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of exacerbations of obstructive pulmonary disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 60: 675–678.
  23. *Nava S., Fracchia C., Callegari G. et al.* Weakness of respiratory and skeletal muscles after a short course of steroids in patients with acute lung rejection. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 497–499.
  24. *Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H. et al.* Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1941–1947.
  25. *Otulana B.A., Varma N., Bullock A., Higgenbottam T.W.* High dose nebulized steroid in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir. Med.* 1992; 86: 105–108.
  26. *Pedersen S., O'Byrne P.* A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52 (suppl.39): 1–34.
  27. *Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl.16): 5–40.
  28. *Saetta M., Di Stefano A., Maestrelli P. et al.* Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1646–1652.
  29. *Sayiner A., Aytemur Z.A., Cirit M., Unsal I.* Systemic glucocorticosteroids in severe exacerbations of COPD. *Chest* 2001; 119: 726–730.
  30. *Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Bhowmik A. et al.* Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1608–1613.
  31. *Snow V., Lascher S., Mottur-Pilson C.* The evidence base for management of acute exacerbations of COPD. Clinical practice guideline, part 1. *Chest* 2001; 119: 1185–1189.
  32. *Stoller J.K.* Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 988–994
  33. *Sung L., Osmond M.H., Klassen T.* Randomized, controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma. *Acad. Emerg. Med.* 1998; 5: 209–213.
  34. *Takao M., Higgenbottam T.W., Audley T. et al.* Effects of inhaled steroids (Budesonide) on acute and chronic lung function in heart-lung transplant patients. *Transplant Proceedings* 1995; 27: 1284–1285.
  35. *Terajima M., Yamaya M., Sekizawa K. et al.* Rhinovirus infection of primary cultures of human tracheal epithelium: role of ICAM-1 and IL-1beta. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: L749–L759.
  36. *Thompson W.H., Nielson C.P., Carvalho P. et al.* Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 407–412.
  37. *Wedzicha J.A.* Oral corticosteroids for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55 (suppl.1): S23–S27.
  38. *Wilson A.M., McFarlane L.C., Lipworth B.J.* Systemic bioactivity profiles of oral prednisolone and nebulized budesonide in adult asthmatics. *Chest* 1998; 114: 1022–1029.
  39. *Wood-Baker R., Walters E.H., Gibson P.* Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*. Oxford, UK: Update Software; 2002; issue 2.

Поступила 25.07.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248-07

*А.Г.Чучалин<sup>1</sup>, А.С.Белевский<sup>1</sup>, И.В.Смоленов<sup>2</sup>, Н.А.Смирнов<sup>2</sup>, Я.Г.Алексеева<sup>2</sup>*

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В РОССИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

<sup>1</sup> НИИ пульмонологии Минздрава РФ;

<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет

QUALITY OF LIFE OF ASTHMA PATIENTS IN RUSSIA: RESULTS  
OF MULTI-CENTER POPULATION STUDY

*A.G.Chuchalin, A.S.Belevsky, I.V.Smolenov, N.A.Smirnov, Ya.G.Alexeeva*

### Summary

The aim of this study was to evaluate the quality of life in Russian men (population-based study) and in bronchial asthma patients. This project involved 3,500 people aged 18 to 74 yrs from 22 regions of Russia. The following groups were formed: 1,500 randomized inhabitants from 22 cities, 1,050 well-controlled asthma patients (according to the Bateria's criteria) and 1,050 poor-controlled asthma patients. The Russian version of MOS SF-36 questionnaire was used.

The population-based standards of the quality of life were established. Most parameters of the quality of life in mild asthma patients were increased compared to the standards. The moderate asthma patients showed decreased physical health status and social activity. The severe asthma patients demonstrated significantly altered physical and psychosocial health status.

#### Резюме

Целью данной работы явилась оценка качества жизни у мужчин (популяционное исследование) и больных бронхиальной астмой в России. В исследовании участвовали 3500 человек в возрасте от 18 до 74 лет из 22 регионов России. Были выделены следующие группы: 1500 жителей из 22 городов, 1050 больных хорошо контролируемой бронхиальной астмой (критерии Батермана) и 1050 больных плохо контролируемой астмой. Использовалась русская версия опросника SF-36.

В результате популяционного исследования были определены нормальные показатели качества жизни. По сравнению с ними у больных легкой бронхиальной астмой большинство параметров качества жизни были повышены, у больных среднетяжелой астмой были снижены показатели физического здоровья и социальной активности, у больных тяжелой астмой были значительно изменены показатели физического и психосоциального здоровья.

За последнее 10-летие во всем мире существенно возросла исследовательская активность в области изучения качества жизни больных, как одного из важнейших показателей эффективности здравоохранения [1,2]. Многие международные и отечественные нормативные документы, касающиеся диагностики, профилактики и лечения заболеваний, указывают на необходимость подобных исследований с целью повышения качества оказания медицинской помощи населению [3,4]. Не являются исключением и такие документы, как программа "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" [5] и руководство для врачей России "Бронхиальная астма. Формулярная система".

Бронхиальная астма и другие хронические заболевания, склонные к прогрессированию и протекающие с обострениями, приводят к стойкому ограничению всех аспектов (физических, психических, социальных) нормальной жизни человека. При этом исчезновение (ослабление) симптоматики и нормализация клинико-лабораторных показателей является лишь одной из задач, стоящих перед врачом. Целью лечения заболевания следует считать повышение качества жизни больного человека на фоне положительной клинической динамики.

Качество жизни (КЖ) — интегральный показатель, отражающий степень адаптации человека к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому положению. ВОЗ рекомендует определять КЖ как субъективное соотношение положения индивидуума в жизни общества с учетом культуры и систем ценностей этого общества с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью общего неустройства [6]. Другими словами, КЖ — степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества.

Решение проблемы улучшения КЖ конкретного больного с бронхиальной астмой возможно лишь при:

- наличии валидного, доступного, удобного для заполнения и интерпретации инструмента для изучения КЖ;

- наличии российских популяционных норм КЖ, без которых интерпретация результатов, полученных при тех или иных нозологических формах, является проблематичной;
- выявлении факторов, определяющих изменение КЖ при бронхиальной астме;
- определении возможностей медикаментозной и немедикаментозной терапии в отношении нормализации/улучшения КЖ.

Несмотря на то что в России исследования КЖ больных ведутся на протяжении последнего 10-летия, до настоящего времени не определены популяционные нормы КЖ, не стратифицированы факторы, оказывающие влияние на КЖ больных астмой, ограничены и противоречивы данные о влиянии различных фармакотерапевтических режимов на этот показатель у пациентов.

Для получения достоверной и современной информации относительно влияния бронхиальной астмы на КЖ потребовалось проведение широкомасштабного исследования в различных регионах страны, основанного на стандартной методике и проведенного в единый социально-экономический период жизни общества. Это и послужило поводом для создания и реализации проекта ИКАР (исследование качества жизни в России).

Данный проект ставил две основные цели: определить среднепопуляционные значения показателей КЖ лиц, проживающих в Российской Федерации, а также изучить влияния бронхиальной астмы на КЖ больных.

#### Субъекты исследования и методы

Исследование проводилось в 22 регионах РФ: Барнауле (координатор исследования *Т.И. Мартыненко*), Волгограде (*И.В. Смоленов, Н.А. Сосонная*), Екатеринбурге (*И.В. Лещенко*), Иркутске (*Б.А. Черняк*), Казани (*Р.С. Фассахов*), Краснодаре (*В.И. Гельвих*), Красноярске (*И.В. Демко*), Липецке (*Г.Г. Прозорова*), Москве (*А.Л. Верткин, Ю.К. Дмитриев, Н.И. Ильина, Н.И. Кокина*), Московской области (*Н.И. Косякова*,

Н.С.Татаурщикова), Мурманске (А.А.Тарковская), Нижнем Новгороде (И.С.Добротина), Новосибирске (Л.П.Короленко), Ростове-на-Дону (Е.Н.Гайдар, Л.Д.Евтеева, Л.И.Паничкина), Самаре (А.В.Жестков), Санкт-Петербурге (В.А.Игнатъев, В.И.Трофимов), Саратове (Н.Г.Астафьева), Смоленске (А.А.Пунин), Ставрополе (С.Г.Кечеджиева), Томске (Л.М.Волкова), Уфе (Ш.З.Загидуллин), Ярославле (Ш.Х.Палютин).

В каждом регионе были выбраны 2 когорты респондентов: жителей данного региона, отобранных случайным методом, а также больных астмой с контролируемым и неконтролируемым течением заболевания (по критериям *E. Bateman* [7]). Формирование выборок проводилось таким образом, чтобы половозрастная структура данных когорт была идентична и не отличалась от таковой, характерной для российской популяции в целом (рис.1). Определение объема и структуры выборки проводилось сотрудниками кафедры социологии Московского государственного университета (руководители проекта — профессора Ю.П.Аверин и Г.Н.Батулин).

Всего в исследование предполагалось включить 3600 респондентов в возрасте от 18 до 74 лет включительно (1500 человек в группу "популяционная норма", по 1050 человек в группы с контролируемым и неконтролируемым течением астмы).

Наличие у больного бронхиальной астмы должно было быть подтверждено инструментально (снижение  $ОФВ_1 < 80\%$  от должных значений, прирост  $ОФВ_1 > 12\%$  при проведении пробы с  $\beta$ -агонистом). В исследование не включали пациентов, имеющих острые заболевания и обострение астмы на момент анкетирования, а также больных, находившихся на стационарном лечении в течение последних 4 нед. У респондентов могли быть сопутствующие хронические заболевания вне обострения (если они не требовали увеличения объема проводимой терапии в течение 4 нед, предшествовавших анкетированию).

К группе пациентов с хорошо контролируемой астмой были отнесены больные, получавшие регу-

лярную противовоспалительную терапию на протяжении предшествующих 3 мес и достигшие следующих критериев:

- частота симптомов астмы  $\leq 2$  дней в неделю;
- частота использования короткодействующих бронхолитиков для купирования симптомов астмы —  $\leq 2$  дней в неделю (максимум 4 применения в неделю);
- отсутствие ночных пробуждений вследствие бронхиальной астмы;
- отсутствие обострений астмы;
- отсутствие неотложных визитов к врачу из-за астмы;
- отсутствие нежелательных явлений, вызванных противоастматическими препаратами.

К группе пациентов с неконтролируемой астмой были отнесены больные, которые обратились за медицинской помощью вследствие неэффективности/отсутствия ранее проводимого лечения астмы, и не соответствующие хотя бы одному из критериев хорошо контролируемой астмы.

Исследование КЖ проводилось с использованием общего "Краткого вопросника оценки статуса здоровья", являющегося официальным русскоязычным аналогом инструмента *MOS-SF-36* [8]. На основании результатов анкетирования проводился расчет 5 показателей, характеризующих физический статус респондента (физическая активность, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, боль, общее здоровье, жизнеспособность) и 5 параметров, отражающих его психосоциальный статус (роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, социальная активность, психическое здоровье, общее здоровье и жизнеспособность). Два последних показателя определяются как физическим, так и психическим статусом человека.

Статистическая обработка проводилась с использованием статистического пакета *SPSS for Windows v. 11.5* (*SPSS Inc.*, 1989–2002). Значимые изменения в показателях КЖ оценивались с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

В исследование был включен 2051 больной с бронхиальной астмой (97,7% от запланированного объема выборки) и 1495 человек, отнесенных к группе "популяционная норма" (99,7%). Среди лиц, включенных в исследование, преобладали женщины (53,6%), на долю респондентов 18–24 лет приходилось 13,9%, 25–34 лет — 19,2%, 35–44 лет — 24,1%, 45–54 лет — 18,5%, 55–64 лет — 13,7%, 65–74 лет — 10,6%.

В Центральном регионе РФ (Москва, Липецк, Смоленск, Ярославль) было включено 15,7% респондентов, в Северо-Западном (Санкт-Петербург, Мурманск) — 18,8%, в Поволжье (Казань, Нижний Новгород, Самара, Саратов, Уфа) — 23,8%, в Сибири (Барнаул, Иркутск, Красноярск, Новосибирск, Томск) — 20%, на Урале (Екатеринбург) — 7,5%, на Юге



Рис. 1. Половозрастная структура больных астмой ( $n=2100$ ), включенных в исследование.

России (Волгоград, Краснодар, Ростов-на-Дону, Ставрополь) — 14,2%.

Сформированные группы практически не различались по уровню профессиональной занятости. На момент анкетирования имели постоянную работу 68,8% лиц из группы "популяционная норма" и 71,7% больных астмой.

Выявлены определенные различия в уровне образования. Так, среди больных астмой существенно больше респондентов имели высшее образование по сравнению с популяционной группой (41% против 33,1%). Число респондентов со средним специальным/неполным высшим образованием в обеих группах не различалось (37,3 и 38,3%).

Среди больных астмой, включенных в исследование, 65,2% состояли в браке (в группе "популяционная норма" 60%), 8,5% (10,6%) были разведены, 18,3% (19%) — холосты/не замужем, 8% (10,4%) — вдовы/вдовцы.

Полученные путем анкетирования данные об уровне доходов свидетельствовали о более высоком благосостоянии пациентов с астмой. Так, низкий доход (менее 1000 руб. в месяц на 1 члена семьи) имели 24,3% лиц из группы "популяционная норма" и только 13,1% больных астмой. Уровень дохода 1001–5000 руб. в месяц был зарегистрирован у 67,7 и 63% респондентов соответственно. Высокий уровень доходов (более 5000 руб. в месяц) отмечался у 4,8% респондентов из группы "популяционная норма" и 12,3% больных астмой.

Среди больных астмой тяжелое течение заболевания отмечалось у 19,9% (мужчины — 17,5%, женщины — 22%), среднетяжелое — у 59,2% (60,8 и 57,7%), легкое — у 20,9% (21,7 и 20,3%). Среди больных с легким течением астмы преобладали пациенты с контролируемым заболеванием (рис.2). Соотношение между "контролируемой" и "неконтролируемой" астмой при среднетяжелом течении болезни было близким к 50/50. Процент больных с тяжелой астмой увеличивался с возрастом, при этом во всех



Рис.2. Распределение больных (в %) по тяжести заболевания и уровню контроля над астмой.

возрастных группах преобладали пациенты с неконтролируемым течением болезни.

Наличие сопутствующих хронических заболеваний изучалось с использованием перечня, приведенного в оригинальной версии вопросника *MOS-SF-36* [8]. Сочетанная хроническая патология (2 заболевания и более, требующих регулярной или периодической медикаментозной терапии) отмечалась у 32,6% больных астмой, заболевания желудочно-кишечного тракта — у 7,9%, гипертоническая болезнь — у 6%, заболевания кожи — у 2,15%, болезни почек и мочевыводящих путей — у 2,1%, заболевания костей и суставов — у 2,1%, ишемическая болезнь сердца — у 1,9%, другие заболевания — у 10,5%. Сопутствующие заболевания отсутствовали у 34,8% пациентов с астмой.

Подавляющее число (65,6%) пациентов с астмой наблюдалось врачами-специалистами (аллергологом или пульмонологом), 34,4% больных — участковыми терапевтами, 4,5% не находились на диспансерном учете на момент включения в исследование.

Большинство (90,7%) пациентов получали базисную противовоспалительную терапию в течение 3 мес, предшествовавших исследованию. При этом 37,3% принимали ингаляционные кортикостероиды, 23,3% — комбинированную противовоспалительную терапию (преимущественно комбинацию ингаляционных кортикостероидов с β-агонистами длительного действия), 16,5% — мембраностабилизирующие средства, 10,6% — системные кортикостероиды, 3% — другие препараты.

Полученные среднепопуляционные значения показателей КЖ имели существенные различия по сравнению с аналогичными параметрами, характерными для США [8]. В целом российские среднепопуляционные показатели КЖ были на 10–20% ниже по сравнению с референтными значениями, полученными у жителей США (табл.1). Наибольшие различия касались таких параметров, как "роль эмоциональных проблем (РЭ) в ограничении жизнедеятельности", "роль физических проблем (РФ) в ограничении жизнедеятельности" и "общее здоровье" (ОЗ). При этом нужно отметить, что вообще существуют значительные различия между среднепопуляционными значениями, характерными для разных стран [9,10]. Наиболее высокие значения были получены в скандинавских странах (Дании, Норвегии), США, странах Западной Европы. Существенно более низкие среднепопуляционные значения характерны для стран Центральной и Восточной Европы (Румынии, Хорватии). В целом российские значения соответствуют таковым, характерным для Восточной Европы [9,10]. Незначительные различия касаются значений показателей "роль физических/эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности". Это может быть объяснено использованием чрезмерно сложных для понимания лингвистических конструкций в авторизованной русскоязычной версии вопросника ("Случалось ли Вам за последние 4 нед испытывать за-

Таблица 1

## Среднепопуляционные значения показателей КЖ в разных странах (вопросник MOS-SF-36), средние значения

Страна	ФА	РФ	ОЗ	Ж	РЭ	ПЗ
США	84,15	80,96	71,95	60,86	81,26	74,74
Дания	89,25	84,25	74,95	70,35	87,33	78,12
Франция	86,7	83,5	68,8	61,05	83,66	69,0
Германия	84,0	81,25	64,9	62,05	83,33	72,88
Италия	89,4	82,75	67,75	64,65	79,0	69,0
Нидерланды	83,7	76,5	69,7	68,95	82,33	76,96
Норвегия	88,4	79,25	76,25	60,35	82,33	79,12
Испания	89,5	86,5	70,55	68,8	89,66	74,12
Великобритания	83,95	80,75	70,3	63,55	87,66	77,16
Хорватия	69,94	63,01	53,40	51,85	72,42	61,71
Россия	75,9	59,7	55,4	54,5	60,7	58,6

Примечание. Здесь и в табл.2-5: ФА — физическая активность, РФ — роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, Б — боль, ОЗ — общее здоровье, Ж — жизнеспособность, РЭ — роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, СА — социальная активность, ПЗ — психическое здоровье.

труднения в выполнении своих профессиональных обязанностей или другой повседневной деятельности из-за своего физического состояния, вследствие чего пришлось сократить количество времени, затрачиваемого обычно на работу или другие дела?"

Об адекватности полученных среднепопуляционных значений свидетельствует также снижение величин показателей КЖ с возрастом. Аналогичная тенденция отмечалась также в американской популяции [8]. При этом различия в абсолютных величинах показателей КЖ между двумя выборками больных сохраняются и при изменении возраста респондентов.

При анализе среднепопуляционных значений КЖ, полученных в различных регионах РФ, существен-

ные различия отсутствовали (табл.2). Несколько более низкие значения были характерны для Поволжья и Юга России, более высокие — для Урала и Северо-Запада (достоверные различия между показателями КЖ выявлены только при сравнении 2 регионов — Поволжья и Северо-Запада).

Полученные результаты свидетельствуют о возможности корректной интерпретации параметров КЖ, полученных при различных нозологических формах, только при использовании национальных популяционных нормативных значений.

Изучение КЖ больных астмой выявило значительные отклонения большинства параметров от среднепопуляционных значений. Так, при анализе физического статуса установлено, что ограничение физических

Таблица 2

## Качество жизни больных астмой в различных регионах РФ (среднее±ошибка среднего)

Регион	ФА	РФ	Б	ОЗ	Ж	СА	РЭ	ПЗ
Сибирь	63,95±1,15	55,11±1,96	70,81±1,36	49,01±0,92	52,18±0,99	70,88±1,13	63,70±1,92	59,13±0,91
Урал	63,17±1,82	60,42±3,32	77,44±2,22	50,16±1,60	56,19±1,95	78,29±2,04	69,87±3,30	61,79±1,80
Юг	61,86±1,37	49,15±2,39	70,82±1,76	48,18±1,21	48,93±1,30	66,19±1,52	58,31±2,38	55,28±1,14
Поволжье	60,91±1,08	51,60±1,79	66,64±1,26	43,47±0,92	48,47±0,92	65,80±1,12	58,87±1,86	54,40±0,84
Северо-Запад	67,76±1,23*	65,50±1,93*	78,49±1,34*	57,45±1,02*	60,91±1,04*	75,29±1,24*	77,30 ±1,88*	65,67±0,96*
Центр	66,48±1,25	52,41±2,21	71,77±1,56	49,47±1,02	51,23±1,14	68,01±1,35	64,80±2,25	57,66±1,12

\*  $p < 0,001$  между регионами "Поволжье" и "Северо-Запад".

возможностей пациентов с астмой детерминировано степенью тяжести заболевания и возрастом.

Так, при анкетировании больных с легкой степенью астмы моложе 35 лет обнаружено достоверное снижение 2 показателей, характеризующих физический статус респондента: "физическая активность" (ФА) (объем повседневной физической нагрузки, который не ограничен состоянием здоровья) и "общее здоровье" (оценка общего состояния здоровья респондентом на момент опроса). Значения показателя "жизнеспособность" (Ж) (оценка общего состояния жизненного тонуса респондентом за последние 4 нед) не отличалось от среднепопуляционных значений. При этом больные испытывали достоверно меньше болевых ощущений, а также ограничений в своей повседневной деятельности из-за проблем с физическим здоровьем. Об этом свидетельствуют более высокие по сравнению с "популяционной нормой" значения показателей КЖ "боль" (Б) и "роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности".

В возрастной группе 35–44 года значения показателей "физическая активность" и "общее здоровье" у пациентов с легкой степенью астмы достигли среднепопуляционных значений. У больных старше 45 лет значения всех показателей КЖ, отражающих физический статус, выше, чем в группе "популяционная норма".

Для больных со среднетяжелой астмой в возрасте до 45 лет было характерно снижение объема повседневной физической активности (показатель "физическая активность") и обычной деятельности из-за проблем с физическим здоровьем (показатель "роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности"). Кроме того, у этой группы больных была снижена оценка собственного здоровья (показатель "общее здоровье") и жизненного тонуса (показатель "жизнеспособность"). В возрастной группе 45–54 года данные показатели КЖ приближались к среднепопуляционным значениям ("физическая активность" в 55–64 года).

В старшей возрастной группе (старше 55 лет) большинство показателей, отражающих физический статус больных со среднетяжелой астмой, превосходили среднепопуляционные значения.

Шкала "боль", отражающая субъективные болевые ощущения, которые испытывал респондент за последние 4 нед, у пациентов со среднетяжелой астмой моложе 35 лет не отличалась от среднепопуляционных значений, а в более старшей возрастной группе — превосходило их.

Для больных с тяжелым течением астмы были характерны наиболее низкие значения всех показателей, характеризующие физический статус. При этом с возрастом происходило прогрессивное ограничение способностей больных выполнять физическую нагрузку. Лишь показатель "боль" у больных старше 44 лет находился на уровне среднепопуляционных значений.

При оценке психосоциального статуса больных астмой установлено, что при легком течении заболе-

вания эмоциональное состояние респондентов в меньшей степени ограничивало их повседневную активность, чем у лиц, вошедших в группу "популяционная норма". Для больных с легкой астмой независимо от возраста были характерны более высокие значения показателей "социальная активность" и "психическое здоровье", т.е. для этих пациентов нетипичным было наличие тревоги и депрессии, больные чаще ощущали себя бодрыми и полными сил. Это подтверждается также высокими значениями шкалы "жизнеспособность", особенно у лиц старше 35 лет. Сам факт наличия болезни скорее способствовал, нежели препятствовал, развитию нормальных социальных взаимоотношений у этой группы пациентов — общению с членами семьи, друзьями, коллегами.

Состояние психосоциального статуса пациентов со среднетяжелой астмой в значительной степени определялось их возрастом. Так, у больных до 45 лет показатели "психическое здоровье" и "роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности" не отличались от среднепопуляционных значений, при этом социальная активность пациентов была снижена. О значимом снижении психосоциального функционирования данной группы пациентов косвенно свидетельствует и снижение таких показателей, как "жизнеспособность" и "общее здоровье". У пациентов старше 45 лет все показатели КЖ, прямо или косвенно характеризующие психосоциальный статус ("социальная активность", "психическое здоровье", "роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности", "жизнеспособность" и "общее здоровье"), достоверно превосходили среднепопуляционные нормативы.

Для больных с тяжелым течением астмы было характерно достоверное и значительное снижение всех показателей, характеризующих психосоциальный статус. При этом наиболее низкие значения были характерны для таких показателей, как "жизнеспособность" и "общее здоровье".

Для больных астмой характерно менее значительное снижение с возрастом показателей, отражающих психосоциальный статус, чем в группе "популяционная норма".

В целом можно сказать, что легкое течение бронхиальной астмы оказывает некоторое негативное влияние на КЖ больных лишь молодого возраста (до 35 лет), приводя к умеренному снижению их физической активности и показателя "общее здоровье". При этом параметры, отражающие психосоциальный статус, превосходят среднепопуляционные значения.

У больных с легкой астмой старше 45 лет все показатели КЖ достоверно выше, чем среднепопуляционные значения. Безусловно, более высокое КЖ больных легкой астмой требует осмысления. Возможными гипотезами, объясняющими подобные различия, могут быть:

- некоторые различия в социальной структуре в двух группах респондентов. Среди больных с легкой астмой значительно больше лиц с высшим

образованием (43,6% против 33% в группе "популяционная норма"), имеющих постоянную работу (86 и 69,1% соответственно) и более высокий уровень доходов;

- различия в структуре сопутствующих заболеваний. 59,7% больных с легкой астмой моложе 45 лет не имели сопутствующих заболеваний (49,6% со среднетяжелой и 4,1% с тяжелой). В группе больных от 45 до 59 лет сопутствующие заболевания отсутствовали у 35,4, 19,9 и 12,1% больных с легкой, среднетяжелой и тяжелой астмой соответственно. И наконец, в группе пожилых больных (60 лет и старше) с легким течением астмы отсутствие сопутствующих заболеваний также было зарегистрировано чаще (27,3%), чем при среднетяжелой (6,9%) и тяжелой (4,2%) астме. Однако для подтверждения гипотезы "если легкая астма является ведущей медицинской проблемой, то сопутствующие заболевания отсутствуют или мало значимы", недостаточно данных о распространенности хронических заболеваний в популяции;
- преобладание больных с контролируемым течением болезни среди пациентов с легкой астмой. Соотношение "контролируемая / неконтролируемая" астма в возрастной группе от 18 до 24 лет составляет — 5,4/1, 35–44 года — 10,1/1, 65–74 года — 19/1. При этом необходимо заметить, что для контролируемого течения астмы вообще характерны более высокие показатели КЖ, чем для популяции в целом (рис.3). Возможно, исчезновение ограничений, длительно накладываемых заболеванием на повседневную жизнь больных астмой, приводит к более яркому осознанию вновь открывшихся возможностей в физической и психосоциальной сфере. При этом неясно, насколько длительно сохраняются эти более высокие по сравнению со среднепопуляционными показатели КЖ. Среднетяжелая астма накладывает безусловные ограничения на физическое функционирование больных моложе 45 лет, что подтверждается снижением большинства показателей, характеризующих физический статус (физической активности, роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности, об-



Рис.3. Влияние степени контроля над астмой на КЖ больных.

\*  $p < 0,001$  по отношению к популяционной норме.

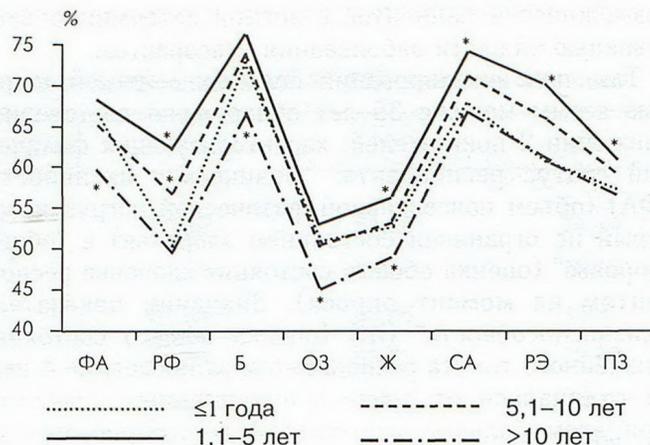


Рис.4. Влияние длительности заболевания астмой на КЖ больных.

\*  $p < 0,001$  по отношению к группе с длительностью астмы < 1 года.

щего здоровья и жизнеспособности). Ограничения, накладываемые состоянием физического здоровья, приводят к значимому снижению социальной активности больных. При этом другие показатели, отражающие психосоциальный статус (роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, психическое здоровье) находятся на уровне среднепопуляционных значений. У пациентов 45–54 лет показатели приближаются к таковым, характерным для группы "популяционная норма" (за исключением показателя "физическое здоровье", который сохраняется на более низком уровне до возраста 65 лет). У пожилых пациентов со среднетяжелой астмой большинство показателей КЖ превосходят среднепопуляционные значения.

Причины более высокого КЖ пожилых пациентов с бронхиальной астмой могут быть объяснены определенными различиями в социальной структуре групп. Так, среди больных со среднетяжелой астмой старше 45 лет 48,2% имели высшее образование, в группе "популяционная норма" — 34,2%. Уровень доходов более 5000 руб. в месяц на 1 члена семьи декларировали 10,7% больных астмой и 0,8% слу-

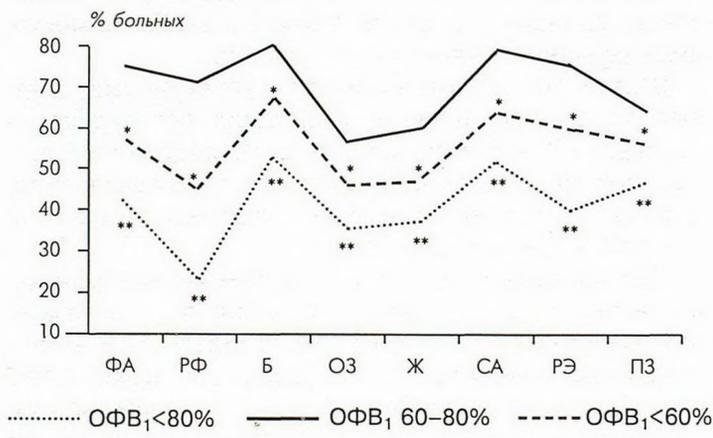


Рис.5. Влияние показателей легочной функции (ОФВ<sub>1</sub>) на КЖ больных астмой.

\* —  $p < 0,001$  по отношению к ОФВ<sub>1</sub> > 80%; \*\* —  $p < 0,001$  по отношению к ОФВ<sub>1</sub> 60–80%;  $p < 0,001$  по отношению к ОФВ<sub>1</sub> < 60%.

чайно отобранных респондентов. Кроме того, с возрастом изменялось и соотношение контролируемой и неконтролируемой астмы внутри группы больных со среднетяжелым течением болезни (18–24 года — 0,53, 45–54 года — 1,09, 65–74 года — 1,12).

Тяжелая астма оказывает выраженное негативное влияние на физические и психосоциальные компоненты КЖ, при этом наибольшие отклонения от среднепопуляционных значений зарегистрированы для показателей "физическая активность" и "роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности"

Если ставить задачу нормализации КЖ больных астмой, то мониторинг параметров КЖ безусловно необходим для пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. В последней группе больных наибольшую информативность имеют показатели, характеризующие физический статус и социальное функционирование. Мониторинг КЖ у больных с легким течением астмы, безусловно, интересен, но, вероятно, не имеет большого клинического значения.

Одной из задач исследования было выявлении факторов, определяющих изменение КЖ при бронхиальной астме. Установлено, что на КЖ больных оказывают влияние следующие факторы:

- длительность заболевания. У больных с недавно выявленной астмой (давность симптомов менее 1 года) отмечается выраженное снижение всех показателей КЖ, что более выражено для параметров, характеризующих психосоциальный статус. У больных с длительностью симптомов астмы от 1 до 5 лет все показатели, отражающие психосоциальный статус (социальная активность, психическое здоровье, роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, жизнеспособность, общее здоровье), были достоверно выше, чем в предыдущей группе. Имеется тенденция к увеличению показателей физического статуса, но достоверное возрастание было зарегистрировано только в отношении одного из них — "роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности". У больных с давностью астмы 5–10 лет показатели КЖ снижались, при этом до-

стоверные различия с группой "недавно выявленной" астмы отсутствовали. И наконец, у больных с давностью заболевания более 10 лет были получены наиболее низкие значения всех параметров КЖ (рис.4). Впрочем в этой группе больных был наибольший процент лиц с тяжелым течением болезни;

- показатель ОФВ<sub>1</sub>. Установлена четкая связь между величиной ОФВ<sub>1</sub> и показателями КЖ, отражающими физический и психосоциальный статус респондентов (рис.5). При этом наиболее высокие значения параметров КЖ получены у лиц с ОФВ<sub>1</sub> >80%, наиболее низкие — при ОФВ<sub>1</sub> <60%;
- число пачко-лет. Некоторое возрастание показателей КЖ "физическая активность", "социальная активность", "роль эмоциональных/физических проблем в ограничении жизнедеятельности" зарегистрировано у лиц, имеющих небольшой стаж курения (до 5 пачко-лет) и экскурльщиков. Достоверное снижение всех показателей КЖ было зарегистрировано у больных, имеющих стаж курения более 20 пачко-лет (табл.3).
- характер проводимой противовоспалительной терапии. Установлено, что КЖ больных имеет существенные различия в зависимости от наличия и характера проводимой противовоспалительной терапии. Так, при среднетяжелой астме достоверно более высокие значения показателей "роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности", "роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности", "социальная активность", "психическое здоровье", "жизнеспособность" получены у больных, получавших базисную терапию (кромогликат натрия и ингаляционные кортикостероиды). Наиболее высокие значения всех показателей КЖ зарегистрированы у больных, получавших комбинированную терапию ингаляционными кортикостероидами и β-агонистами длительного действия (табл.4). При тяжелой астме достоверное возрастание показателей КЖ (по отношению к группе "отсутствие противовоспалительной терапии") зарегистрировано только у

Таблица 3

**Влияние индекса курения на качество жизни больных с астмой (среднее±ошибка среднего)**

Показатель	ФА	РФ	Б	ОЗ	Ж	СА	РЭ	ПЗ
Не курит	63,44±0,60	55,29±1,01	71,58±0,71	49,41±0,51	52,71±0,54	69,64±0,63	64,90±1,01	58,48±0,49
Курил ранее	69,18±1,66	61,11±2,89	73,30±2,01	49,65±1,52	52,89±1,52	74,12±1,80	69,98±2,84	59,27±1,41
Менее								
5 пачко-лет	71,53±2,76	58,05±5,04	73,56±3,46	49,36±2,71	53,31±2,74	69,28±3,25	66,10±5,00	60,75±2,69
5–20 пачко-лет	65,08±1,72	54,40±2,90	75,08±2,02	51,03±1,49	54,23±1,67	70,88±1,81	64,29±3,10	60,62±1,59
Более								
20 пачко-лет	53,27±3,04*	42,73±5,01*	66,91±4,17*	42,93±2,32*	45,36±2,82*	65,68±3,39*	56,36±5,73*	55,27±2,64*

\* p<0,01 по отношению к группе некурящих.

## Качество жизни больных со среднетяжелой астмой: влияние базисной терапии (среднее±ошибка среднего)

Режим терапии	ФА	РФ	Б	ОЗ	Ж	СА	РЭ	ПЗ
Кромогликат натрия	63,30±2,16	47,07±3,74*	71,34±2,84	48,79±1,98	50,48±2,25*	67,55±2,78*	62,06±4,21*	57,91±2,10*
Беклометазон	65,20±1,20	53,01±2,31*	72,96±1,59	47,06±1,09	52,00±1,14*	69,10±1,46*	62,87±2,30*	58,07±1,09*
Будесонид	67,48±1,59	59,48±3,22*	74,94±2,11	49,75±1,42	54,22±1,44*	76,96±1,64*	70,59±2,98*	60,60±1,43*
Флутиказон	68,44±2,37	61,72±5,04*	75,81±3,34	52,59±2,53	55,86±2,64*	71,68±3,03*	65,10±4,78*	58,38±2,70*
Серетид	76,67±2,47**	79,17±4,61**	83,67±3,29**	56,22±2,69**	62,59±2,45**	83,10±2,94**	81,48±4,55**	65,63±2,30**
Отсутствие терапии	58,74±2,34	35,92±3,51	65,52±2,91	44,48±1,92	41,21±1,97	61,77±2,12	42,72±4,05	49,63±1,75

\*  $p < 0,01$  по отношению к группе "отсутствие терапии", \*\*  $p < 0,001$ .

## Качество жизни больных с тяжелой астмой: влияние базисной терапии (среднее±ошибка среднего)

Режим терапии	ФА	РФ	Б	ОЗ	Ж	СА	РЭ	ПЗ
Беклометазон	52,29±3,66	31,25±5,44	62,63±4,37	36,92±2,98	40,63±3,29	57,29±3,62	38,89±5,47	51,50±2,97
Будесонид	53,50±4,84	28,75±5,52	62,40±5,84	36,45±3,31	33,75±3,57	53,75±3,96	33,33±8,38	47,80±3,98
ИГК + пролонгированный теофиллин	46,94±4,20	21,77±5,41	54,23±5,12	34,90±3,09	40,48±3,37	54,84±4,66	47,31±8,00	47,48±3,36
Флутиказон	52,64±3,51	31,94±5,51	59,92±4,88	39,22±3,18	45,14±3,57	54,86±3,35	42,59±6,85	52,11±3,42
Серетид	65,53±5,46*	61,84±9,04*	65,79±7,03*	55,11±4,36*	55,00±5,57*	75,66±5,01*	71,93±8,17*	61,47±4,79*
Отсутствие терапии	42,41±4,05	17,59±4,39	58,30±5,82	37,37±4,15	31,30±3,20	48,61±4,54	37,04±8,22	40,30±4,01

\*  $p < 0,001$  по отношению к группе "отсутствие терапии".

больных, получавших комбинированную терапию (табл.5). Однако для того чтобы доказать различия между режимами противовоспалительной терапии в отношении их влияния на КЖ больных, необходимо проведение рандомизированных контролируемых клинических исследований.

Таким образом, широкомасштабная апробация "Краткого вопросника оценки статуса здоровья"; определение среднепопуляционных значений КЖ лиц, проживающих в РФ, позволяют в дальнейшем решать прикладные задачи оптимизации терапии конкретного пациента с астмой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. Eur. Respir. J. 2001; 17 (4): 589-595.
2. Bungay K.M., Ware J.E. Measuring and monitoring health-related quality of life. Current concepts. Kalamazoo, MI: The Upjohn Company; 1993.
3. de La Loge C., Mesrobian X. Health related quality of life: A key driver of therapeutic value. QoL Newsletter 2002; 29: 4.
4. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. National asthma education program. Expert panel report. 2002.
5. Juniper E.F. Quality-of-life considerations in the treatment of asthma. PharmacoEconomics 1995; 8 (2): 123-138.
6. Mihaila V., Enachescu D., Davila C., Badulescu M. General population norms for Romania using the Short Form 36 Health Survey (SF-36). QoL Newsletter 2001; 26: 17-18.
7. Vuletic G., Babic-Banaszak A., Juresa V. Health-Related Quality of Life (HRQL) assessment in the Croatian population using the SF-36. Ibid. 2002; 29: 7.
8. Ware J.E. SF-36 health survey. Manual and interpretation guide. Second printing. Boston, Massachusetts: The Health Institute. New England Medical Center; 1997.
9. What is quality of life? - 2000.- Vol.1, № 9.- P.1-6. ([www.evidence-based-medicine.co.uk](http://www.evidence-based-medicine.co.uk)).
10. The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. Soc. Sci. med. 1995; 41: 1403-1409.

*А.С.Соколов, Т.Н.Гаркавая*

## **БИАСТЕН — КОМБИНИРОВАННЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

НИИ пульмонологии Минздрава России, Москва

### **BIASTEN AS A COMBINED RUSSIAN DRUG FOR BASIC THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA**

*A.S.Sokolov, T.N.Garkavaya*

#### **Summary**

The aim of this study was to search efficacy and safety of new Russian combined basic antiasthmatic drug Biasten containing 100 mcg of budesonid and 200 mcg of salbutamol hemisuccinate. The study involved 20 patients with stable asthma. Ten of them were treated with Biasten 2 inhaled doses twice a day and 10 patients received equal doses of Benacort (budesonid) and Salben (salbutamol). The results showed high clinical efficacy and safety of Biasten in the basic therapy of bronchial asthma patients.

#### **Резюме**

Целью работы было изучение эффективности и безопасности нового отечественного комбинированного препарата "Биастен", содержащего 100 мкг будесонида и 200 мкг сальбутамола гемисукцината, для базисной терапии больных бронхиальной астмой. В исследовании участвовало 20 пациентов, страдающих бронхиальной астмой в стадии ремиссии. 10 пациентов получали биастен по 2 ингаляции 2 раза в день, 10 пациентов — эквивалентные дозы бенакорта (будесонид) и сальбена (сальбутамол). Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности и безопасности комбинированного препарата "Биастен" для базисной терапии больных бронхиальной астмой.

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний человека. По данным Европейского респираторного общества, в развитых странах мира этим заболеванием страдает более 5% взрослого населения [1]. Современная фармакотерапия БА позволяет успешно купировать как острые проявления болезни, так и надежно контролировать его течение в период ремиссии. Согласно современной концепции болезни основу базисной терапии составляют ингаляционные (в крайне тяжелых случаях системные) глюкокортикостероиды и бронходилататоры различных фармакологических групп. Наиболее часто используются комбинации глюкокортикостероидов (беклометазон, флунизолид, будесонид) и агонистов  $\beta_2$ -адренергических рецепторов (сальбутамол, тербуталин, формотерол, сальметерол). До конца 20-го столетия эти лекарственные средства выпускались в виде монопрепаратов, что являлось причиной большого количества (8 и более) ингаляций в сутки. Это обстоятельство приводило к существенным недостаткам в процессе лечения, особенно у детей и лиц пожилого возраста, которым сложно выполнить синхронизацию маневра рука — вдох. Кроме того, это влияло и на стоимость лечения, так как одновременно использовались несколько ингаляторов. В начале 3-го тысячелетия в кли-

нической практике появились комбинированные препараты, содержащие в одном ингаляторе оба компонента (симбикорт, серетид, биастен). Многочисленные клинические исследования подтвердили их высокую эффективность и безопасность применения у больных бронхиальной астмой [2,3]. В НИИ пульмонологии Минздрава РФ проведено открытое параллельное исследование отечественного препарата "Биастен", содержащего 100 мкг будесонида и 200 мкг сальбутамола гемисукцината, помещенного в индивидуальный ингалятор циклохалер в виде порошка, в сравнении с аналогичной композицией (глюкокортикостероид в сочетании с  $\beta_2$ -агонистом короткого действия в виде ингаляции) у взрослых пациентов, страдающих БА среднетяжелого течения и находящихся в стадии ремиссии.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности препарата "Биастен" у взрослых пациентов, страдающих БА среднетяжелого течения и находящихся в стадии ремиссии, отработка режима терапии, выявление и анализ побочных эффектов, сравнение препарата с аналогом, изучение возможности использования биастена в базисной терапии БА.

Проведено лечение 10 пациентов биастеном (1-я группа) и 10 пациентов (контрольная группа) будесонидом (препарат "Бенакорт") и сальбутамолом (пре-

парат "Сальбен"), страдающих БА среднетяжелого течения. Возраст пациентов 1-й группы составлял от 21 года до 67 лет (средний возраст 51 год), масса тела — 59–113 кг (средняя 78,9 кг), длительность заболевания — от 3 до 23 лет (средняя 8,5 года). В контрольной группе возраст пациентов составил от 38 до 64 лет (средний возраст 53,9 года), масса тела — 59–89 кг (средняя 72,5 кг), длительность заболевания от 3 до 12 лет (средняя 6,6 года).

Больные 1-й группы получали по 2 ингаляционной дозы биастена 2 раза в день, больные контрольной группы получали по 2 ингаляционной дозы бенакорта и 2 ингаляционные дозы сальбена 2 раза в день в течение 1 мес. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 3 периодов: *run-in* — за 2 нед до лечения, собственно период лечения после рандомизации изучаемыми препаратами в течение 4 нед (посещение врача каждые 2 нед) и в течение 2 нед после лечения (*run-out*).

Оценка эффективности препарата проводилась по динамике клинического течения болезни (все больные вели дневник, в котором оценивали симптомы БА по специально разработанной шкале), результатам функционально-инструментальных методов исследования: функция внешнего дыхания с исследованием FEV<sub>1</sub> до и после лечения, пикфлоуметрия (PEF) регистрировались пациентом каждый день утром и вечером (максимальный показатель из 3), между 7–8-ю и 19–20-ю часами и фиксировались в дневнике пациента. РЕЕ измерялась до приема любого лекарственного препарата. Кроме того, проводилось микроскопическое исследование мокроты до и после лечения. Оценка безопасности препарата проводилась по влиянию на сердечно-сосудистую систему — ССС (измеряли АД и ЧСС до и после лечения), клинико-лабораторным показателям (клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи).

Во время *run-in*-периода, всего лечебного периода (1 мес) и в *run-out*-периоде все препараты для терапии БА, кроме ингаляционных β<sub>2</sub>-агонистов короткого действия, принимаются в той же дозе, что и в последние 2 нед, предшествующие началу исследования.

Препараты для лечения нелегочной патологии использовались в постоянной дозе в течение всего лечебного периода.

Критерии рандомизации:

- колебания FEV<sub>1</sub> были не более 20% от FEV<sub>1</sub>, определенного у данного больного в скрининге, но не более 80% от должного;
- один и более одного балла по шкале симптомов в течение 24 ч, а также использование β<sub>2</sub>-агонистов короткого действия в качестве скорой помощи в течение 4 из 7 дней в 1-ю или 2-ю неделю *run-in*-периода;
- прирост FEV<sub>1</sub> >12% через 15–30 мин после ингаляции 200 мкг сальбутамола;
- способность больного к сотрудничеству.

Шкала оценки дневных симптомов БА:

0 — отсутствие симптомов в течение дня;

1 — один короткий период с симптомами в течение дня;

2 — два и более коротких периода с симптомами в течение дня;

3 — наличие симптомов в течение большей части дня, которые, однако, не влияют на обычную дневную активность больного;

4 — наличие симптомов в течение дня, которые влияют на обычную дневную активность;

5 — наличие таких тяжелых симптомов, что больной не может ходить на работу или выполнять обычную дневную работу.

Шкала оценки ночных симптомов БА:

0 — отсутствие ночных симптомов;

1 — симптомы, заставляющие больного просыпаться 1 раз ночью или просыпаться рано утром;

2 — симптомы, приводящие к пробуждению больного 2 раза и более за ночь (включая раннее пробуждение);

3 — симптомы, мешающие больному спать большую часть ночи;

4 — симптомы такие тяжелые, что больной не может заснуть всю ночь.

## Результаты исследования

Пациенты, которым проводилось лечение биастеном, до лечения получали: 7 человек — бекотид, из них 3 человека 400 мкг, 1 человек 500 мкг, 2 — 200 мкг и 1 — 100 мкг; 3 человека получали фликсотид, 2 из них — 250 мкг и 1 — 125 мкг; 5 человек дополнительно получали тайлед. До назначения биастена в *run-in*-периоде состояние было стабильным. После назначения биастена другие ингаляционные глюкокортикоиды отменяли, остальные препараты больные продолжали применять.

Пациенты, которым проводилось лечение бенакортом и сальбеном, до лечения получали: 8 человек получали бекотид в дозе от 200 до 600 мкг (2 человека — 200 мкг, 1 — 300 мкг, 3 — 400 мкг, 1 — 500 мкг, 1 — 600 мкг) и 2 человека фликсотид в дозе 125 и 250 мкг; 2 человека дополнительно применяли тайлед. В *run-in*-периоде состояние больных было стабильным.

Таким образом, обе группы пациентов были сравнимы по клиническим показателям, предварительному лечению, по возрасту и длительности заболевания БА.

Результаты исследования приведены в таблице.

Со стороны клинических анализов крови значимых изменений на фоне терапии биастеном и комбинацией бенакорта и сальбена не обнаружено.

Таким образом, в результате исследования нами обнаружено, что биастен, примененный по вышеуказанной схеме, обладает высокой бронхолитической и противовоспалительной активностью, хорошо переносится пациентами, не вызывает побочных эффектов и при постоянном применении способен контролировать течение БА преимущественно при 2-й и 3-й ступени по критериям Консенсуса GINA (1996 г.).

## Динамика состояния больных на фоне терапии биастеном и бенакортотом или сальбеном

Параметр	Биастен		Бенакорт и Сальбен	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
FEV <sub>1</sub> , %	72,30±2,60	75,60±2,68	70,90±2,09	73,70±2,00
PEF, %	8,10±3,05	8,31±2,54	9,50±3,72	2,93±1,10
Симптомы, баллы	2,30±0,21	1,30±0,34	3,3±0,6	2,10±0,66
Количество дополнительных ингаляций β <sub>2</sub> -агониста	0,80±0,29	0,50±0,34	2,60±0,37	1,10±0,50
Частота сердечных сокращений в 1 мин	73,0±2,0	72,0±1,5	75,6±1,97	75,6±1,6
АД, мм рт.ст:				
систолическое	126±2,96	124±3,53	131,5±2,99	129,4±4,53
диастолическое	82,5±1,52	84,0±2,66	91,0±1,52	86,0±1,75

По данным опроса пациентов, получавших биастен, 4 человека оценили препарат как хороший, 6 человек — как удовлетворительный. Среди больных, которые получали бенакорт и сальбен, улучшение отметили 4 человека, значительное улучшение — 2 человека и в 4 случаях эффекта не было.

### Заключение

Таким образом, данные, полученные в результате проведенного исследования по безопасности и клинической эффективности отечественного комбинированного препарата "Биастен", убедительно показали, что данная лекарственная форма обладает высокой клинической эффективностью у больных БА среднего и тяжелого течения. Использование его в качестве базисной терапии позволяет надежно контролировать течение БА, при его применении уменьшаются степень и тяжесть дневных и ночных симптомов и значительно повышается качество жизни больных БА. Препарат позволяет уменьшить количество ингаляций при использовании его в качестве базисной терапии, что является одним из преимуществ

по сравнению с отдельным использованием его компонентов. Следует отметить, что, по данным нашего исследования, возможна замена глюкокортикостероидов и β<sub>2</sub>-агонистов адренергических рецепторов импортного производства (будесонид, фликсотид, вентолин) на отечественные биастен, бенакорт, сальбен. Препарат хорошо сочетается с лекарственными средствами различных фармакологических групп, применяемых для лечения бронхиальной обструкции. Побочные эффекты не выходят за рамки, характерные для комбинации глюкокортикостероидов с β<sub>2</sub>-агонистами адренергических рецепторов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (формулярная система). М.; 2002; вып.3.
2. Ильина Н.И. и др. Серетид: Достижение контроля бронхиальной астмы и улучшение качества жизни пациентов. Пульмонология 2002; 4: 58–62.
3. Княжеская Н.П. Комбинированный препарат "Симбикорт" и его место в терапии бронхиальной астмы. Там же 2001; 4: 118–122.

Поступила 01.09.03

*Т.В.Латышева, О.В.Романова*

**ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ.  
БЕКЛОДЖЕТ — ПРЕПАРАТ С НОВОЙ СИСТЕМОЙ ДОСТАВКИ  
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА**

ГНЦ Институт иммунологии Минздрава РФ, Москва

INHALED CORTICOSTEROIDS. BECLOJET AS A DRUG WITH A NEW DELIVERY SYSTEM

*T.V.Latysheva, O.V.Romanova*

Summary

Beclojet is a dosed freon-free aerosol inhaler containing beclomethazone dipropionate and a jet delivery system. The aim of this study was to investigate clinical efficacy and safety of Beclojet in moderate to severe bronchial asthma patients who had been treated before with inhaled and/or systemic glucocorticosteroids (GCS).

Forty patients aged 18 to 65 years have received Beclojet for 2 months in doses equal to those of previously given inhaled GCS or in combination with previously given systemic GCS without growing of their doses. The efficacy was evaluated before and after the therapy with Beclojet on the background of BA drug stability according to the need of  $\beta$ -agonists, daytime and nighttime BA symptoms, lung function parameters. The effectiveness of Beclojet was compared with the previous therapy with inhaled GCS.

The Beclojet application in moderate to severe BA patients was quite effective at various clinical situations. There was not adverse events for the 2-month follow-up period. The drug was easy to use, economically reasonable (it was cheaper than other inhaled GCS). The results allow to recommend Beclojet for widespread application as the basic BA therapy.

Резюме

Беклоджет — бесфреоновый дозированный аэрозольный ингалятор, содержащий беклометазона дипропионат и оснащенный *Jet*-системой. Цель: изучение клинической эффективности и безопасности беклоджета у больных с бронхиальной астмой (БА) среднетяжелого и тяжелого течения, леченных ингаляционными и/или системными глюкокортикостероидами (ГКС).

У 40 больных в возрасте от 18 до 65 лет в течение 2 мес проводили терапию беклоджетом, который назначался в дозах, эквивалентных предшествующей терапии ингаляционными ГКС (иГКС) или в комбинации с предшествующей терапией системными ГКС без увеличения дозы последних. Эффективность оценивалась до и после применения беклоджета на фоне медикаментозной ремиссии БА по потребности в  $\beta$ -агонистах, выраженности дневных и ночных симптомов БА, динамике показателей ФВД. Эффективность беклоджета сравнивалась с исходной базисной терапией иГКС.

Применение беклоджета у пациентов с БА среднетяжелого и тяжелого течения в различных клинических ситуациях показало хорошую эффективность, отсутствие нежелательных побочных эффектов (период наблюдения 2 мес), удобство применения, экономическую целесообразность (более низкая стоимость беклоджета по сравнению с другими иГКС). Полученные данные позволяют рекомендовать беклоджет для широкого применения в качестве базисной терапии БА.

Бронхиальная астма (БА) в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний человека. Эпидемиологические исследования последних 25 лет свидетельствуют о том, что заболеваемость БА достигла уровня 5% среди взрослого населения, а среди детей 10%, представляя собой серьезную социальную, эпидемиологическую и медицинскую проблему, привлекая пристальное внимание врачей и общества. Основной целью лечения БА является улучшение качества жизни больного за счет предотвращения обострений, обеспечения нормаль-

ной функции легких, поддержания нормального уровня физической активности, исключения побочного действия лекарственных средств, применяющихся при лечении. Современные способы лечения позволяют достичь медикаментозно-контролируемой ремиссии с сохранением удовлетворительного качества жизни у большинства больных БА. В известных руководствах по диагностике и лечению БА, иГКС признаны средством первого выбора [3]. Они имеют самую высокую эффективность в профилактике и снижении воспаления по сравнению с другими мето-

дами лечения, что значительно уменьшает вероятность прогрессирования заболевания. Согласно Глобальной стратегии терапии БА, иГКС целесообразно назначать начиная со 2-й степени (тяжесть течения астмы от легкого персистирующего и выше) [4]. Беклоджет является относительно новым препаратом на отечественном фармацевтическом рынке, поэтому целью исследования было изучение клинической эффективности и безопасности этого препарата.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 40 больных БА (в возрасте от 18 до 65 лет) со среднетяжелым и тяжелым течением, из них 17 (42,5%) мужчин и 23 (57,5%) женщины с длительностью заболевания от 1 года до 45 лет. У всех больных БА диагноз и степень тяжести установлены согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики БА [4].

Больные были распределены на 3 группы: 1-я группа — 11 (27,5%) человек, находившиеся в стадии медикаментозной ремиссии БА, постоянно применяющие системные ГКС (в пересчете на преднизолон в средней дозе 7,5 мг/сут) и иГКС (в пересчете на беклометазон в средней дозе 750 мкг/сут) в возрасте от 50 до 65 лет (средний возраст 56,6 года).

2-я группа — 20 (50%) человек — в стадии медикаментозной ремиссии БА, постоянно применяющие иГКС (в пересчете на беклометазон в средней дозе 630 мкг/сут) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 45,2 года).

3-я группа — 9 (22,5%) человек, получавшие системные ГКС и иГКС или системные ГКС, находящиеся в стадии клинических проявлений БА (неадекватная базисная терапия), из них 6 человек периодически применяли только системные ГКС, 3 человека — иГКС и периодически системные ГКС.

### Результаты и обсуждение

В 1-й группе больных на фоне замены других иГКС на беклоджет в эквивалентной дозе объективных и субъективных изменений состояния пациентов не отмечено, достоверных изменений показателей ФВД не выявлено ( $p > 0,2$ ).

Во 2-й группе на фоне замены других иГКС на прием беклоджета объективных и субъективных изменений состояния пациентов не отмечено, в показа-

Таблица 1  
Динамика показателей ФВД до и после лечения в 1-й группе пациентов

Показатель	ОФВ <sub>1</sub>	ФЖЕЛ	Индекс Тиффно
До лечения	78,05±5,2	94,7±5,8	59,5±3,7
После лечения	78,56±7,3	9,637±7,5	66,32±3,25

Таблица 2  
Динамика показателей ФВД до и после лечения в 2-й группе пациентов

Показатель	ОФВ <sub>1</sub>	ФЖЕЛ	Индекс Тиффно
До лечения	87,5±0,18	104,94±0,18	65,09±0,15
После лечения	92,25±5,1	110,3±5,17	74,13±3,62

телях ФВД достоверно изменился только индекс Тиффно (прирост на 9,04%;  $p < 0,02$ ).

Беклоджет оказался эффективен в эквивалентной дозе у 100% пациентов 1-й и 2-й групп.

В 3-й группе на фоне приема беклоджета объективно отмечено исчезновение сухих хрипов в легких (аускультативно), субъективно — исчезновение дневных и ночных симптомов БА, снижение потребности в  $\beta_2$ -агонистах (6,45–1,25 до 1,34–0,41), в показателях ФВД достоверный прирост ( $p < 0,01$ ) ОФВ<sub>1</sub> (на 20,89%), ФЖЕЛ (на 17,9%), индекса Тиффно (на 37,7%).

К моменту начала исследования 6 человек постоянно не применяли иГКС, а периодически использовали системные ГКС (в пересчете на преднизолон в средней дозе 5 мг/сут). При постоянном применении беклоджета в средней дозе 1500 мкг/сут у 4 пациентов за 2 мес удалось снизить среднюю дозу системных ГКС с 5 до 2,5 мг/сут (на 50%), а у 2 пациентов полностью отменить системные ГКС.

К моменту начала исследования 3 человека постоянно применяли иГКС в средней дозе 500 мкг/сут и периодически (2–4 раза в неделю) системные ГКС (в пересчете на преднизолон в средней дозе 2,5 мг/сут). На фоне терапии беклоджетом в средней дозе 1000 мкг/сут удалось добиться ремиссии БА и отмены системных ГКС.

У всех пациентов (6 человек, 15%), применявших ранее фликсотид (в средней дозе 750 мкг/сут), удалось заменить его на беклоджет в эквивалентной дозе (1500 мкг/сут) без потери контроля над БА.

Преимущество препарата беклоджет (по мнению больных):

Таблица 3  
Динамика показателей ФВД до и после лечения в 3-й группе пациентов

Показатель	ОФВ <sub>1</sub>	ФЖЕЛ	Индекс Тиффно	Потребность в $\beta_2$ -агонистах
До лечения	78,34±0,08	94,35±5,8	62,1±0,12	6,45±1,25
После лечения	99,23±0,39	112,3±5,2	99,8±0,15	1,34±0,41

## Фармакоэкономический анализ препарата "Беклоджет"

Препарат	Действующее вещество	Доза, мкг	Количество доз	Средняя цена, руб.	Доза, руб.	Цена месяца лечения, руб.
Беклоджет	Беклометазон	250	200	300	1,5	180,1
Беклазон Эко	"	100	200	365	1,8	547,5
		250	200	567	2,8	339,9
Беклазон Легкое дыхание	"	100	200	444	2,2	666,6
		250	200	633	3,2	379,7
Бекотид	"	50	200	158	0,8	472,5
		100	200	161	0,8	240,8
Альдецин	"	50	200	167	0,8	499,6
Беклофоте	"	250	80	413	5,2	619,1
		250	200	386	1,9	231,6
Ингакорт	Флюнисолид	250	120	567	4,7	1133,0
Фликсотид	Флютиказон	50	60	244	4,1	1222,0
		50	120	333	2,8	833,3
		125	60	614	10,2	1227,8
		250	60	851	14,2	850,5
Будесонид	Будесонид	200	200	303	1,5	181,6
Бенакорт	"	200	100	167	1,7	200,7

- отсутствие привкуса лекарства во рту (22 человека, 55%),
- уменьшение першения в горле (27 человек, 67,5%),
- удобство применения (32 человека, 80%),
- уменьшение сухости во рту (7 человек, 17,5%),
- более четкий прием лекарства (29 человек, 72,5%).

Нежелательные эффекты: жалобы на учащенное сердцебиение после приема беклоджета (без объективной симптоматики) отмечал 1 человек.

За время наблюдения побочных эффектов от применения беклоджета не было.

Отмечен высокий комплаенс беклоджета: 2-кратное использование беклоджета по своей эффективности не уступало 4-кратному приему других ИГКС и превосходило предшествующую терапию по таким показателям, как индекс Тиффно (во 2-й группе). Вероятнее всего полученные результаты связаны с повышением общего индекса кооперации больных при переходе от обычного дозированного ингалятора к ингалятору, оснащенный *Jet*-системой, так как при исследовании оценивался новый способ доставки лекарственного вещества (*Jet*-система), а не самого беклометазона дипропионата.

В связи с ростом заболеваемости БА и смертности от нее тщательному изучению подвергаются факторы, способные повлиять на течение заболевания и его неблагоприятный исход. По материалам ВОЗ, в мире ежегодно умирают от БА около 2 млн человек, смер-

ность составляет в среднем 1,3%. Причинами смерти считают: 1) развитие асфиксии в результате обструкции слизистой бронхиального дерева; 2) гипоксия, обусловленная диффузным спазмом гладкой мускулатуры на высоте астматического приступа; 3) спонтанный пневмоторакс; 4) тромбоз ветвей легочной артерии; 5) декомпенсированное легочное сердце; 6) бесконтрольный прием высоких доз  $\beta_2$ -агонистов [5].

Современные способы лечения позволяют достичь медикаментозно-контролируемой ремиссии с сохранением удовлетворительного качества жизни у подавляющего большинства больных БА. Исходя из ведущей роли воспаления в патогенезе БА, лечение предусматривает использование противовоспалительных средств, наиболее эффективными из которых являются ГКС [6]. Они уменьшают сосудистую проницаемость, предотвращают отек бронхиальной стенки, снижают выход эффекторных клеток воспаления в бронхоальвеолярное пространство и блокируют выработку ими медиаторов воспаления [4]. Еще в конце 40-х годов XX века врачи стали использовать системные ГКС для лечения БА. Однако, несмотря на высокую эффективность этих препаратов, врачи столкнулись с выраженными побочными эффектами (синдром Иценко-Кушинга, стероидный сахарный диабет, остеопороз, язвы желудка и кишечника, миопатии и т.д.) и были вынуждены искать варианты более безопасной терапии БА. Ситуация в значительной степени разрешилась благодаря созданию в конце 60-х годов систем для локального введения

ГКС в дыхательные пути. Ингаляционный путь доставки ГКС быстро создает высокую концентрацию лекарственного средства непосредственно в трахеобронхиальном дереве и позволяет избежать развития системных побочных эффектов, но и иГКС дают побочные действия. В основном это местные осложнения, возникающие при длительном лечении: орофарингеальный кандидоз и дисфония. Они могут быть настолько тяжелыми, что приходится снижать дозу, а в некоторых случаях даже прекращать лечение и переводить больных на прием системных ГКС. Редко при лечении иГКС могут развиваться системные побочные эффекты, так как при введении ГКС в виде аэрозоля определенная его часть неизбежно попадает не в дыхательные пути, а в желудочно-кишечный тракт. При использовании высоких доз уровень препаратов в крови может оказаться достаточным для подавления функции системы гипоталамус — гипофиз — надпочечники. В детском и пожилом возрасте эти эффекты могут развиваться и при регулярном использовании иГКС в низких дозах. Однако нет данных о том, что ингаляции разумных доз этих препаратов повышают риск развития надпочечниковой недостаточности. Только у больных, длительно получающих иГКС в дозе более 1500 мкг/сут (в пересчете на беклометазона дипропионат) рекомендуется контролировать функцию системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники [8,9].

Таким образом, перед практикующим врачом стоит задача проведения эффективного и безопасного лечения БА, не нарушая основную заповедь — "не навреди". От чего же зависит высокое качество терапии и выбор иГКС?

Для быстрого достижения эффекта от иГКС и снижения частоты местных осложнений необходимо, чтобы максимальное количество препарата попадало в дыхательные пути и минимальное количество оседало в ротовой полости. Количество иГКС, доставляемого в респираторный тракт, зависит не только от номинальной дозы иГКС, но и от характеристик ингалятора, способа доставки, вида препарата (аэрозоль или сухая пудра), наличия в качестве пропеллента хлорфторуглерода (фреона) или его отсутствия (безфреоновые ингаляторы), объема используемого спейсера, а также техники выполнения ингаляции больным [3]. 30% взрослых и 70–90% детей испытывают трудности при использовании дозированных аэрозольными ингаляторами, связанные с проблемой синхронизации нажатия на баллончик с дыхательным маневром. При использовании порошковых ингаляторов эффективность снижается из-за недостаточной или, наоборот, слишком большой скорости вдоха. Плохая техника влияет на доставку дозы в дыхательные пути и оказывает влияние на величину терапевтического индекса, уменьшая легочную биодоступность и соответственно селективность препарата. Более того, плохая техника приводит к неудовлетворительному ответу на лечение. Больные, испытывающие трудности с использованием ингаляторов, ощущают, что препарат не дает улучше-

ния и перестают его применять. Поэтому при терапии иГКС необходимо осуществлять постоянный контроль за техникой ингаляций и проводить обучение больных. Решением проблемы может стать спейсер, однако, учитывая необходимость приобретения его дополнительно к ингалятору и большие размеры, некоторые пациенты, ведущие активный образ жизни, предпочитают обходиться без него [7]. Наиболее удобными в применении, особенно для детей и пожилых людей, являются ингаляторы, активируемые вдохом (легкое дыхание) и ингалятор, оснащенный *Jet*-системой.

*Jet*-система представляет собой современный спейсер с улучшенными характеристиками. Данное устройство состоит из двух полипропиленовых полусфер, которые формируют круглую расширительную камеру около 10 см в диаметре, имеющую насадку-диффузор и загубник. Несмотря на меньшие размеры, *Jet*-система обладает всеми достоинствами классического спейсера. Новое устройство сконструировано таким образом, что при нажатии на баллончик с лекарством в камере образуется вихревой поток. Благодаря этому крупные частицы оседают на стенках камеры и не попадают на слизистую рта. Такая особенность *Jet*-системы повышает эффективность профилактики кандидоза ротовой полости и других возможных осложнений терапии иГКС. Под действием силы вращения происходит испарение газа-пропеллента, а мелкие частицы лекарства (респираторная фракция менее 5 мкм) удерживаются во взвешенном состоянии, что облегчает их проникновение в нижние отделы респираторного тракта. Таким образом, по сравнению со спейсером *Jet*-система имеет ряд преимуществ.

Клиническим проявлением положительного результата длительного лечения иГКС являются выраженности симптомов заболевания, потребности в бронхолитиках, улучшение показателей функции легких со снижением variability их колебаний. Таким образом, уменьшается частота обострений, госпитализаций и снижается риск смерти от астмы, а также предотвращается развитие необратимой обструкции дыхательных путей [4]. Включение в комплексную терапию иГКС у больных, длительно получающих системные ГКС, позволяет снизить дозу системных препаратов, тем самым уменьшив частоту осложнений этой терапии.

Хочется отметить, что успех лечения БА зависит от качества медикаментозной терапии, правильного выбора режима дозирования и удобства систем ингаляционной доставки препарата в легкие. Особенно необходимо обратить внимание на то, что обязательным условием успешного лечения любого заболевания является точное выполнение пациентом всех врачебных рекомендаций. Только при сочетании всех перечисленных выше условий можно рассчитывать на то, что эффект от лечения будет максимальным [1,5,6].

Как уже было сказано выше, иГКС используются при лечении БА более 30 лет и являются базисной

терапией для большинства больных. В настоящее время существует много видов ингаляторов, и всякий раз после установления диагноза БА перед врачом возникает целый ряд вопросов: чем лечить, какую способу доставки отдать предпочтение.

Рассмотрим возможность индивидуального подбора ингалятора на примере первого иГКС — беклометазона дипропионата (БДП). Он применяется в клинической практике более 20 лет и остается одним из самых эффективных и часто используемых препаратов. Разрешено применение препарата у беременных. Выпускается в виде дозированного аэрозольного ингалятора (бекотид 50 мкг, беклофорте 250 мкг, альдецин 50 мкг, беклокорт 50 и 250 мкг, бекломет 50 и 250 мкг), дозированного ингалятора, активируемого вдохом (беклазон легкое дыхание 100 и 250 мкг), порошкового ингалятора (бекодиск 100 и 250 мкг в 1 дозе ингалятор дискхалер; мультидозовый ингалятор изихейлер, бекломет 200 мкг/доза), бесфреонового дозированного аэрозольного ингалятора, оснащенного *Jet*-системой (беклоджет 250 мкг).

Учитывая многообразие форм ингаляторов, содержащих БДП, при индивидуальном подборе терапии важным моментом, определяющим простоту лечения, является кратность применения лекарственного препарата в течение дня. По имеющимся данным, чем выше кратность применения лекарства, тем ниже кооперативность больных [1,6,7]. Хочется обратить внимание и на количество лекарственного вещества, содержащегося в одной дозе. Пациенты получают иГКС в дозе от 50 до 2000 мкг/сут, средней считается доза 460 мкг/сут (в пересчете на беклометазона дипропионат) [1]. Пациентам с легкой формой БА удобно пользоваться низкодозированными иГКС (например, альдецин, бекотид содержат в 1 ингаляции 50 мкг беклометазона дипропионата). Однако у пациентов со средней и тяжелой формой БА, вынужденных принимать иГКС от 500 до 2000 мкг/сут, резко возрастает риск развития местных осложнений при использовании низкодозированных иГКС, что может повлечь за собой, как уже говорилось, необходимость уменьшения и прекращения терапии иГКС. В этих клинических ситуациях преимущество имеют лекарственные формы, содержащие высокую дозу активного вещества в одной ингаляции.

При выборе иГКС необходимо учитывать особенности местного здравоохранения и индивидуальные возможности пациента, так как проблема льготного обеспечения противоастматическими препаратами решена еще не во всех регионах страны и пациенты вынуждены покупать необходимые лекарственные средства за счет личных средств. Доказано, что высокая стоимость предполагаемого лечения отрицательно влияет на кооперативность больных [2]. Назначая терапию, врач должен убедиться в том, что она в полном объеме доступна пациенту, и иметь данные о наличии препарата в аптечной сети.

Таким образом, идеальное устройство доставки иГКС должно обеспечивать депозицию большой фракции препарата в легких, быть достаточно про-

стым в использовании, надежным, доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания, обладать хорошим комплайенсом, иметь доступную цену.

К числу таких препаратов относится беклоджет, который в настоящее время широко используется в европейских странах, в полной мере отвечая высоким требованиям ингаляционной терапии. На примере проведенного нами исследования показано, что беклоджет дает хороший клинический эффект, возможность эквивалентной замены других групп иГКС: в 100% случаев ухудшения показателей ФВД не отмечено. Нежелательных побочных эффектов за время наблюдения (в течение 2 мес) не выявлено. Его применение не требует координации нажатия на баллончик и вдоха, удобен в использовании (проведение ингаляций 2 раза в день), имеет небольшие размеры, за счет чего пациенты отмечают более четкое использование препарата. Благодаря высокому комплайенсу беклоджета у 4 пациентов удалось снизить суточную дозу системных ГКС в 2 раза, а у 2 пациентов полностью их отменить. Беклоджет оснащен *Jet*-системой, позволяющей наиболее качественно доставлять препарат в респираторный тракт, с чем, вероятнее всего, связано некоторое улучшение показателей ФВД (достоверный прирост индекса Тиффно во 2-й группе на 9,04%). Препарат обладает невысокой стоимостью (месячный курс лечения в суточной дозе 1000 мкг обходится в 180 руб.), что дает возможность многим пациентам приобретать препарат в случае необходимости из личных средств [4]. Все это позволяет рекомендовать беклоджет для широкого применения в качестве базисной терапии лечения БА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ведущие направления в диагностике и лечении бронхиальной астмы. Основные положения отчета группы экспертов EPR2: Пер. с англ. под ред. А.Н.Цой, М.: Грантъ; 1998.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2002. 89–99.
3. Емельянов А.В., Тренделева Т.Е., Краснощечкова О.И. и др. Терапевтические возможности применения высоких доз беклометазона дипропионата у больных бронхиальной астмы. Аллергология 2002; 1: 41–43.
4. Ильина Н.И. Ингаляционные глюкокортикоиды. Астма.ru. Аллерг. респиратор. забол. 0\*2001; пилот. вып.
5. Ильина Н.И., Червинская Т.А., Латышева Т.В. и др. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность Беклоджета у больных бронхиальной астмой. В кн.: IX Российский нац. конгресс "Человек и лекарство". Тезисы докладов. М.; 2002. 180.
6. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Средства для доставки лекарств в дыхательные пути при бронхиальной астме. Рус. мед. вестн 2003; 1: 15–21.
7. Суточникова О.А. Ингаляционные ГКС — наиболее эффективные и безопасные противовоспалительные препараты для лечения астмы. Рус. мед. журн. 1997; 5 (17): 1115–1120.
8. Цой А.Н. Параметры фармакокинетики современных ингаляционных глюкокортикостероидов. Пульмонология 1999; 2: 73.
9. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. Am. J. Respir. Care Med. 1998; 157 (3, pt 2, suppl.): 1–53.

Поступила 28.08.03

*З.Р.Айсанов*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИОТРОПИУМА БРОМИДА ПО ВЛИЯНИЮ НА ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ: ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Среди новых возможностей в лечении больных ХОБЛ как терапевтических, так и хирургических наиболее важной остается бронходилатационная терапия, которая последние годы непрерывно совершенствуется. Появляются новые более удобные медленно высвобождающиеся лекарственные формы, средства доставки ингаляционных продуктов, комбинированные препараты. Тем не менее на сегодня нет убедительных доказательств, что какое-либо терапевтическое вмешательство, способно повлиять на кардинальный признак ХОБЛ, определяющий фатальность заболевания, — повышенную скорость снижения легочной функции [13].

Руководства по бронходилатационной терапии в основном рекомендуют антихолинергические препараты как поддерживающую терапию первой линии для пациентов с постоянными симптомами ХОБЛ [12,13,16]. Положительные эффекты антихолинергиков, наиболее применяемым и изученным из которых является ипратропиума бромид, объясняются их влиянием на повышенный холинергический тонус дыхательных путей у пациентов ХОБЛ.

В человеческом легком идентифицировано 3 субтипа мускариновых рецепторов ( $M_1$ ,  $M_2$  и  $M_3$ ), которые играют разную функциональную роль [3].  $M_1$ -рецепторы локализованы в парасимпатических ганглиях и ответственны за холинергическую нейротрансмиссию. Они найдены также в разных экзокринных железах [19].  $M_2$ -рецепторы присутствуют в миокарде и гладкой мускулатуре [19] и осуществляют обратную связь, уменьшая тем самым выработку ацетилхолина [15]. Блокада  $M_2$ -рецепторов приводит к повышенному высвобождению ацетилхолина [3,10,16].  $M_3$ -рецепторы, локализованные в дыхательных путях, отвечают за бронхоконстрикцию и секрецию слизи [16,22]. Хотя  $M_4$ -рецепторы и были идентифицированы, их роль в дыхательных путях человека окончательно не установлена. Таким образом, идеальный антихолинергический препарат для ХОБЛ должен быть преимущественно антагонистом  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторов

или только  $M_3$ -рецепторов, обладая при этом незначительной аффинностью к  $M_2$ -рецепторам [3,22].

В наибольшей степени на сегодня представлениям об идеальном ингаляционном антихолинергическом препарате для лечения ХОБЛ соответствует тиотропиума бромид (ТБ) — новый препарат [14], создающий устойчивый бронходилатационный эффект вследствие длительного взаимодействия с  $M_3$ -рецепторами [2,4]. Исследования с назначением как однократных, так и множественных доз с использованием 18 мкг тиотропиума в сутки продемонстрировали по меньшей мере 24-часовую продолжительность действия, подтвержденную спирометрическими данными [20,21].

В последние годы проводятся интенсивные исследования различных аспектов действия тиотропиума. Однако особый интерес представляют данные о его влиянии на респираторную функцию, повышенная скорость падения которой является основным признаком ХОБЛ, отличающим его от других легочных заболеваний и определяющим его неуклонно прогрессирующий характер.

Все исследования, в которых изучалось влияние тиотропиума на легочную функцию, можно разделить на 4 основные группы:

- исследования влияния различных доз тиотропиума на спирометрические данные и гипервосприимчивость,
- контролируемые клинические исследования,
- сравнительные клинические исследования,
- исследования влияния на легочные объемы и физическую нагрузку.

### Влияние различных доз тиотропиума на спирометрические данные и гипервосприимчивость

Спирометрический ответ на назначение препарата обычно всегда использовался как важный стандарт для предварительной оценки применения различных доз бронходилататоров. В двойном слепом 4-этапном

исследовании [22], включавшем 12 пациентов с легкой астмой, исследовалась эффективность тиотропиума в порошковом ингаляторе в дозах 10, 40, 80 мкг по сравнению с плацебо. Каждый лечебный период был отделен от другого периодом вымывания длительностью от 8 до 24 сут. После назначения препарата пациентам проводили повторные бронхоконстрикторные тесты с метахолином через 2, 12, 24, 36 и 48 ч. Степень бронхопротекции считалась клинически значимой, если 20% снижение  $ОФВ_1$  в группе с тиотропиумом достигалось при концентрациях вдвое больших, чем таковые у пациентов, получавших плацебо. В данном исследовании  $ОФВ_1$  повышался в группе, получавшей 10 мкг тиотропиума, через 2 ч на  $6,7 \pm 3,4\%$  и через 24 часа на  $7,3 \pm 3,5\%$  ( $p < 0,05$ ). Клинически значимая протекция при проведении метахолинового теста поддерживалась у 9 пациентов, получавших 10 мкг тиотропиума в течение 48 ч. Результаты этого исследования показывают, что тиотропиум обладает бронходилатационными свойствами и бронхопротективным эффектом против метахолина, который наступает через 2 ч и продолжается по меньшей мере в течение 24 ч [22].

В другом двойном слепом, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании [21] изучали дозозависимую бронходилатационную эффективность и продолжительность действия тиотропиума. У 35 пациентов имела место бронхиальная обструкция средней степени ( $ОФВ_1 < 65\%$  от должных величин,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ ); у 33 пациентов, завершивших исследование, средняя исходная  $ОФВ_1$  составляла 1,34 л, или 44% от должных величин. В течение 5 дней каждого из этапов исследования пациенты получали либо тиотропиум в дозах 10, 20, 40 или 80 мкг в форме порошковых капсул для ингаляции, либо лактозу. Период вымывания между различными лечебными этапами составлял 72 ч. На следующий день  $ОФВ_1$  был достоверно выше, чем средний предозовый  $ОФВ_1$  в первый тестовый день (1,41 л), и в тех случаях, если был назначен тиотропиум в дозе 10 мкг, он составлял 1,51 л, 20 мкг — 1,48 л или 80 мкг — 1,58 л ( $p < 0,05$ ). Прирост  $ОФВ_1$  не был достоверным для дозы 40 мкг — 1,45 л ( $p > 0,05$ ). Пиковый ответ отмечался приблизительно через 4 ч после назначения препарата. Средний пиковый подъем  $ОФВ_1$  был достоверно выше для групп, получавших 20, 40 и 80 мкг (0,33, 0,35, 0,38 л соответственно;  $p < 0,05$ ), чем для группы плацебо (0,24 л). Временная динамика  $ОФВ_1$  продемонстрировала суточное снижение легочной функции через 15–23 ч после назначения тиотропиума вследствие физиологических изменений холинергической активности и влияния других механизмов в ночное время. В утренние часы  $ОФВ_1$  вновь возрастал по сравнению с исходным уровнем до истечения 32 ч после назначения последней дозы 20, 40 или 80 мкг. Подводя итоги данного исследования, можно сказать, что пиковый ответ тиотропиума является дозозависимым и наступает приблизительно через 4 ч после назначения.

Отсроченный эффект тиотропиума отмечался в течение 72 ч, но уровень  $ОФВ_1$  на этом временном промежутке не был достоверно выше исходного [21]. На основании того, что бронходилатационная активность в дозах от 9 до 36 мкг была сопоставимой и соотношение терапевтического и побочных эффектов в дозировках ниже 36 мкг было благоприятным, доза 18 мкг была выбрана как оптимальная для использования в дальнейших научных и клинических исследованиях [20].

### Контролируемые клинические исследования

Оптимальная дозировка препарата в ходе пилотных исследований нуждалась в дальнейших исследованиях с целью установления ее эффективности в контролируемом режиме.

Для проведения 92-дневного рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования было включено 470 больных ХОБЛ в клинически стабильном состоянии [6]. Пациенты были старше 40 лет, курильщиками с анамнезом курения более 10 пачек/лет и показателями  $ОФВ_1$  менее 65% от должных величин. Больные с астмой и серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также пациенты, находящиеся на кислородотерапии и принимавшие преднизолон в дозе более 10 мг в день, исключались из исследования. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:2 для назначения тиотропиума в порошковом ингаляторе, использующем капсулы в дозе 18 мкг (279 пациентов) или плацебо (191 пациент) 1 раз в сутки в течение 13 нед. Исходные демографические показатели в группах достоверно не отличались. Средние показатели анамнеза курения исходно составляли 63 пачки/лет, а средний  $ОФВ_1$  — 1,02 л (39% от должного), соотношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  — 46,2%. В качестве первичной конечной точки был выбран показатель  $ОФВ_1$  перед приемом бронхолитика, *trough*  $ОФВ_1$ , в последний день исследования. Вторичными конечными точками были: изменение  $ОФВ_1$  через 3 ч после назначения дозы; показатели шкалы симптомов для оценки свистящих хрипов, одышки, кашля, чувства заложенности в груди; общая оценка здоровья специалистом, осуществляющим наблюдение. Показатели шкалы общей оценки здоровья варьировали от 1 балла (плохое) до 8 баллов (отличное) и базировались на результатах оценки исследователем. 432 пациента прошли исследование до конца, включая его завершающий визит 5. Показатели минимальной утренней  $ОФВ_1$  через 13 нед лечения тиотропиумом возросли на 0,11 л по сравнению с исходными, в то время как при использовании плацебо отмечалось снижение средних показателей на 0,04 л ( $p < 0,001$ ).  $ОФВ_1$  через 3 ч после назначения препарата увеличивался по сравнению с исходными показателями (1,04 л) на 0,20–0,21 л с 1-й недели лечения и продолжалось в течение 13 нед исследования ( $p < 0,001$  по сравнению с плацебо). При этом средненедельная

суточная потребность в экстренных ингаляциях сальбутамола составляла 3,7 ингаляции в сутки для группы плацебо и 2,6 ингаляции в сутки для тиотропиума ( $p<0,001$ ). Достоверной разницы по количеству обострений в исследуемых группах найдено не было. Общая врачебная оценка здоровья была достоверно выше в группе тиотропиума в течение всех дней, когда осуществлялись визиты ( $p<0,001$ ). Оценка симптомов (в баллах) продемонстрировала эффективность тиотропиума в отношении свистящих хрипов и затруднения дыхания ( $p<0,01$ ), но не ощущения заложенности в груди или кашля. Сухость во рту более часто возникала при лечении тиотропиумом (9,3% против 1,6%,  $p<0,05$ ) [6].

Тот же коллектив авторов провел исследование 921 пациента со среднетяжелой ХОБЛ при стабильном течении заболевания, в котором пациенты рандомизировались и двойным слепым методом были распределены на 2 близкие группы исследования [7]. Критерии включения и исключения были идентичны описанным выше. Пациентам назначался либо тиотропиум 18 мкг 1 раз в сутки с использованием порошкового ингалятора (550 человек), либо плацебо (371 человек) в течение 1 года. Достоверной разницы в исходных показателях между группами не отмечено. Исходный ОФВ<sub>1</sub> составлял 1,04 л (39,1% от должного) в группе тиотропиума и 1,00 л (38,1% от

должного) в группе плацебо. 24% обследуемых прекратили участие в протоколе через 9 мес, из-за истечения срока использования препарата (просроченные препараты не заменялись новыми). Исследователи полагали, что поскольку запланированный объем выборки был превзойден вследствие низкого выбывания, дополнительные партии препарата не были заказаны. Эти пациенты были включены в конце исследования в анализ в соответствии с намерением применить вмешательство (*ITA — intention to treat analysis*) и рассматривались как пациенты, завершившие исследование.

Минимальный уровень ОФВ<sub>1</sub> в группе, получавшей тиотропиум, возрос в среднем ( $\pm$  стандартная ошибка средней) на  $0,11-0,13\pm 0,01$  л по сравнению с исходным и статистически достоверно отличался от аналогичного показателя в группе плацебо ( $p<0,01$ ). В группе тиотропиума по сравнению с группой плацебо было отмечено достоверно меньшее количество обострений ХОБЛ (0,76 против 0,95 эпизода на одного пациента в год,  $p=0,045$ ) и связанных с ними госпитализаций ( $p=0,019$ ).

### Сравнительные клинические исследования

Так как разные клинические исследования могут несколько различаться по дизайну, тестовым проце-

Таблица

#### Сравнительные клинические исследования влияния тиотропиума (порошковый ингалятор, 18 мкг/сут) на легочную функцию

Количество пациентов	Сравниваемый препарат и доза	Длительность	Исходная утренняя минимальная ОФВ <sub>1</sub> , л	Изменение утреннего добронходилатационного исследования ОФВ <sub>1</sub> в конце исследования, л	Изменения потребности в ингаляторах в конце исследования, инг.доз/сут	Частота обострений, %
470 [6]	Плацебо 1 раз в день, в порошковом ингаляторе	13 нед	Тиотропиум 1,04, плацебо 1,00	Тиотропиум +0,11, плацебо -0,04 ( $p<0,001$ )	Тиотропиум -0,8, плацебо +0,1 ( $p<0,001$ )	Тиотропиум 16, плацебо 21,5 (NS)
921 [7]	То же	12 мес	То же	Тиотропиум +0,11-0,13, в сравнении с плацебо +0,12-0,15 ( $p<0,01$ )	Тиотропиум -0,2, плацебо +0,7 ( $p<0,01$ )	Тиотропиум 36, плацебо 44 ( $p<0,05$ )
288 [25]	Ипратропиум 40 мкг 4 раза в день в дозируемом ингаляторе	13 нед	Тиотропиум 1,24, ипратропиум 1,19	Тиотропиум +0,16, ипратропиум +0,03	Тиотропиум -1,5, ипратропиум -1,0 ( $p<0,05$ )	Тиотропиум 11,0, ипратропиум 12,4 (NS)
535 [26]	То же	12 мес	Тиотропиум 1,25, ипратропиум 1,18	Тиотропиум +0,120, ипратропиум -0,030	Тиотропиум -4 в сравнении с ипратропиумом ( $p=0,05$ )	Тиотропиум 35, ипратропиум 46 ( $p=0,014$ )
623 [11]	Сальметерол 50 мкг 2 раза в день или плацебо 2 раза в день, оба в дозируемом ингаляторе	6 мес	Тиотропиум 1,11, сальметерол 1,07, плацебо 1,06	Тиотропиум в сравнении с плацебо +0,137, тиотропиум в сравнении с сальметеролом +0,052, сальметерол в сравнении с плацебо +0,085	Тиотропиум -1,45 в сравнении с плацебо ( $p<0,0001$ ), сальметерол -1,44 в сравнении с плацебо ( $p<0,0001$ )	Тиотропиум 36,8, сальметерол 38,5, плацебо 45,8 (NS)

Примечание. NS — не достоверно; NR — нет данных.

дурам или исследуемой популяции, прямые сравнения внутри одного исследования предоставляют важную информацию для рационального применения препаратов в клинике. Краткая обобщенная информация по проведению прямых сравнительных исследований тиотропиума с другими бронходилататорами приведена в таблице.

Ипратропиум до последнего времени рассматривался как препарат первой линии у пациентов с выраженной симптоматикой ХОБЛ [17,18]. С целью оценки эффективности и безопасности тиотропиума в дозе 18 мкг 1 раз в сутки в форме порошкового ингалятора (191 пациент) было проведено его сравнительное исследование с ипратропиумом в дозе 40 мкг 4 раза в сутки в форме дозированного ингалятора (97 пациентов). Исследование продолжалось в течение 13 нед и было рандомизированным, двойным слепым, двойным маскированным [27]. Критерии включения и исключения были идентичными таковым в описанных выше исследованиях. Исходные характеристики, включая получаемую терапию, были статистически близки между двумя группами. Исключения из исследования преимущественно были связаны с побочными действиями, частота которых была сопоставима в обеих группах (тиотропиум — 9,9%, ипратропиум 11,3%). Исходная средняя ОФВ<sub>1</sub> в группе тиотропиума составляла 1,24 л (42% от должных величин) и 1,19 л (40% от должного) в группе ипратропиума. Спирометрическое исследование проводилось за 1 ч и непосредственно перед приемом, а также через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 ч после приема препарата. В 1-й день действие ипратропиума наступало несколько быстрее со средним подъемом ОФВ<sub>1</sub> на 18% через 30 мин по сравнению с тиотропиумом, после назначения которого 30-минутный прирост ОФВ<sub>1</sub> составлял 15% ( $p < 0,05$ ). Этот эффект исчезал на 8-й день, когда большая продолжительность действия тиотропиума приводила к существенному повышению утреннего (минимального) ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с показателями в группе ипратропиума. В 1-й день через 6 ч после назначения тиотропиума отмечалось 21% повышение среднего ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходным показателем, в то время как для ипратропиума этот показатель составлял лишь 9% ( $p < 0,05$ ). Достоверно более высокие показатели ОФВ<sub>1</sub> поддерживались в группе тиотропиума в промежутке между 2-мя и 6-ю часами после назначения в дни 8, 50, 92-й ( $p < 0,05$ ).

Пациенты, принимавшие участие в вышеупомянутом исследовании [27], были последовательно переведены для продолжения участия в другом 12-месячном рандомизированном, двойном слепом клиническом испытании с похожим дизайном [28]. Тиотропиум в дозе 18 мкг в день (356 пациентов) сравнивали с ипратропиумом, назначаемым по 40 мкг 4 раза в день (179 пациентов). Критерии включения и исключения были идентичны таковым в вышеописанных протоколах. При проведении данного комбинированного исследования 82,8% завершили протокол; 13% пациен-

тов в каждой группе прекратили прием препаратов вследствие истечения срока годности (не было проведено своевременной замены вследствие достижения размера планируемой выборки). Статистический анализ исследования осуществляли в соответствии с намерением применить вмешательство — ИТА. Исходный уровень ОФВ<sub>1</sub> составлял 1,25 л (41,9% от должных величин) и 1,18 л (39,4% от должного) соответственно для групп тиотропиума и ипратропиума. По окончании 1-й недели лечебного периода, а также во все последующие дни проведения исследования показатели ОФВ<sub>1</sub> были достоверно выше в группе, получавшей тиотропиум ( $p < 0,05$ ). Прирост минимального утреннего ОФВ<sub>1</sub> был статистически достоверно выше в группе, получавшей тиотропиум, как на 8-й день лечебного периода (0,14 л против 0,02 л по сравнению с исходным,  $p < 0,05$ ), так и через 1 год (0,12 л против 0,03 л по сравнению с исходным,  $p < 0,001$ ).

Эффективность тиотропиума сравнивалась с сальметеролом и плацебо у 623 пациентов со среднетяжелой ХОБЛ в полугодовом исследовании [11]. Пациенты в соответствии с лечебным режимом были рандомизированно распределены по трем группам: 1-я — тиотропиум в порошковом ингаляторе в дозе 18 мкг в день (209 пациентов), 2-я — сальметерол 50 мкг 2 раза в день (213 пациентов) и 3-я — плацебо в дозированном ингаляторе (201 пациент). Достоверной разницы между исходными показателями в группах отмечено не было. Средний возраст для всей популяции составлял 65 лет; 75% были мужчины, а средний ОФВ<sub>1</sub> — 1,08 л (40% от должных величин). Через 6 мес разница по показателю минимального утреннего ОФВ<sub>1</sub> между активным препаратом и плацебо составляла 0,137 и 0,085 л соответственно для тиотропиума и сальметерола ( $p = 0,0001$  для обоих препаратов по сравнению с плацебо). Минимальный утренний ОФВ<sub>1</sub> через 6 мес в группе тиотропиума был статистически достоверно выше, чем в группе сальметерола ( $p = 0,0088$ ). Тиотропиум вызывал достоверное повышение только вечернего, но не утреннего пикового экспираторного потока по сравнению с сальметеролом ( $p < 0,05$ ). Изменения респираторной функции под действием тиотропиума сопровождалось изменением качества жизни у большего числа пациентов, чем под действием сальметерола (51% против 40%,  $p < 0,05$ ).

В настоящем исследовании тиотропиум в целом демонстрировал более эффективное влияние на показатели повторных спирометрических измерений. Тем не менее необходимо отметить 2 других ценных наблюдения: первое — выраженность и скорость наступления бронходилатационного эффекта после однократного назначения в 1-й день обоих препаратов были примерно одинаковы; второе — ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ, измеренные через 24 ч после применения тиотропиума, хотя и превышали 12-часовые показатели после назначения сальметерола, но это превышение было статистически недостоверным ( $p > 0,05$ ).

## Исследования влияния на легочные объемы и физическую нагрузку

Центральная и периферическая бронходилатация приводит к снижению сопротивления и возрастанию инспираторных и экспираторных потоков в покое и при нагрузке. При повышении экспираторных потоков в покое легким удается осуществлять более полный выдох, что приводит к снижению воздушной ловушки и легочной гипервоздушности в покое. Это в свою очередь приводит к повышению емкости вдоха и снижению функциональной остаточной емкости легких. Таким образом, бронходилатация позволяет поддерживать требуемую альвеолярную вентиляцию при более низкой кислородной стоимости дыхания.

Тиотропиум приводит к устойчивому снижению эластических и резистивных нагрузок на респираторные мышцы, а также к повышению функциональной эффективности, означающей, что меньшие инспираторные усилия требуются для поддержания большего дыхательного объема при нагрузке [8,24].

Влиянию тиотропиума на легочную гипервоздушность при ХОБЛ было посвящено рандомизированное двойное слепое параллельногрупповое контролируемое исследование [23]. В протокол было включено 187 пациентов, из которых 96 получали тиотропиум, а 91 — плацебо. Исходно достоверных различий между сравниваемыми группами по демографическим показателям и легочным функциональным параметрам не отмечено (ОФВ<sub>1</sub> 1,24±0,03 л, или 43% от должного). Утренние бронходилатационные значения (*trough response*) таких параметров, как ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, остаточный объем — ОО, общая емкость легких (ОЕЛ), объем воздушной ловушки (*trapped air volume — TAV*), были выбраны в качестве первичных исходов, которые оценивались через 3 и 6 нед терапии. Полученные результаты демонстрировали наряду с положительной спирометрической динамикой ( $p < 0,0001$ ) достоверный минимальный утренний ответ показателей, отражающих легочную гипервоздушность (ОЕЛ,  $p = 0,0116$ ) и воздушную ловушку ( $p = 0,0098$ ) через 6 нед лечения тиотропиумом по сравнению с группой плацебо.

Низкая толерантность к физической нагрузке является одним из основных клинических проявлений ХОБЛ. Диспноэ при нагрузке — наиболее частая жалоба и инвалидизирующий симптом этого заболевания. В то время, как прогрессирование заболевания мониторируется и документируется врачом при регистрации ухудшения легочной функции, пациент ощущает это прогрессирование возрастанием степени выраженности диспноэ. Поэтому объективное мониторирование параметров в ответ на физический стресс и диспноэ может считаться частью общего оценочного процесса.

Динамическая гипервоздушность во время нагрузки у больных ХОБЛ проявляется снижением емкости вдоха (*inspiratory capacity — IC*) и дыхательного объема (*tidal volume — Vt*) [8]. С целью исследова-

ния возможного влияния тиотропиума на переносимость физической нагрузки 187 больным ХОБЛ в рамках вышеприведенного исследования были проведены нагрузочные велоэргометрические тесты с постоянным уровнем нагрузки на уровне 75% максимальной физической работоспособности исходно и через 135 мин после назначения препарата [24]. Исследования повторно проводились на 3-й и 6-й неделях лечебного режима. Средний показатель времени переносимости субмаксимальной нагрузки (*endurance time — ET*), исходно составлявший 491,7 с, достоверно повысился к 3-й неделе на 66,8 с ( $p = 0,039$ ), а к 6-й неделе — на 105,2 с ( $p = 0,0098$ ). Такая последовательно нарастающая динамика может объясняться не только дальнейшим возрастанием терапевтического эффекта после 3-й недели, но и физиологической адаптацией, вследствие возросшей повседневной активности.

Тиотропиум также продемонстрировал свою способность снижать степень гипервоздушности легких, что проявлялось повышением емкости вдоха уже на 3-й неделе исследования на 216,5% ( $p < 0001$ ), а на 6-й неделе прирост составил 154,8% ( $p = 0,0027$ ).

Таким образом, тиотропиум, представляющий собой ингаляционный препарат новой генерации, обладает выраженным и устойчивым влиянием на респираторную функцию, оказывая прежде всего более выраженный и устойчивый бронхорасширяющий эффект по сравнению с другими препаратами при однократном суточном назначении [5]. Мощное бронходилатирующее действие сопровождается "фармакологической редукцией" легочных объемов, что положительно сказывается на физической работоспособности и основном симптоме, лимитирующем ее, — диспноэ. Кроме того, бронходилатационная эффективность тиотропиума, как и других ингаляционных антихолинергиков, обычно сохраняется в течение продолжительного времени без признаков наступления лекарственной толерантности.

Учитывая все это, в сочетании с удобством однократного применения тиотропиум может рассматриваться как терапия первого выбора для коррекции регистрируемых нарушений респираторной функции у пациентов ХОБЛ.

## 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: S77–S120.
2. Barnes P.J., Belvisi M.G., Mak J.C.W. et al. Tiotropium bromide (Ba 679 Br), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease. *Life Sci.* 1995; 56: 853–859.
3. Barnes P.J. Novel approaches and targets for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1999; 160: S72–S79.
4. Barnes P.J. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest* 2000; 117: S63–S66.
5. Calverley P.M. The future for tiotropium. *Ibid.* S67–S69.
6. Casaburi R., Briggs D.D.Jr., Donohue J.F. et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. *Ibid.* 118: 1294–1302.

7. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
8. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kestel S. Improvements in inspiratory capacity with tiotropium in patients with COPD. *Ibid.* (suppl.): 3079.
9. Disse B., Raichl R., Speck G.A. et al. BA679BR, a novel anticholinergic bronchodilator. *Life Sci.* 1993; 52: 537–544.
10. Disse B., Speck G.A., Rominger K.L. et al. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Ibid.* 1999; 64: 457–464.
11. Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D. 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; 122: 47–55.
12. ERS Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398–1420.
13. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (executive summary). Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2001.
14. Gross N.J., Skorodin M.S. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 421–425.
15. Haddad E.B., Mak J.C.W., Barnes P.J. Characterization of [<sup>3</sup>H]Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping. *Mol. Pharmacol.* 1994; 45: 899–907.
16. Joos G.F. Potential usefulness of inhibiting neural mechanisms in asthma. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2000; 55: 411–414.
17. Karpel J.P. Bronchodilator responses to anticholinergic and adrenergic agents in acute and stable COPD. *Chest* 1991; 99: 871–876.
18. LeDoux E.J., Morris J.F., Temple W.P. et al. Standard and double dose ipratropium bromide and combined ipratropium bromide and inhaled metaproterenol in COPD. *Ibid.* 1989; 95: 1013–1016.
19. Lefkowitz R.J., Hoffman B.B., Taylor P. Neurohumoral transmission: the autonomic and somatic motor nervous systems. In: Gilman A.G. et al. eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. Elmsford, NY: Pergamon Press, Inc.; 1990. 84–121.
20. Littner M.R., Ilowite J.S., Tashkin D.P. et al. Long-acting bronchodilation with once daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1136–1142.
21. Maesen F., Smeets J., Sledsens T. et al. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1506–1513.
22. O'Connor B.J., Towse L.J., Barnes P.J. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 876–880.
23. O'Donnel D.E., Helgo Magnussen H., Gerken F. et al. Mechanisms of improved exercise tolerance in COPD in response to tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (suppl.): 1826.
24. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. ATS statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: S77–S120.
25. Van Noord J.A., Bantje Th.A., Eland M.E. et al. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 289–294.
26. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.

Поступила 31.07.03

© ЛОПАТИН А.С., 2003

УДК [616.211+616.216]–002.28–092

А.С.Лопатин

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

Отделение оториноларингологии ЦКБ МЦ УД Президента РФ

Полипозный риносинусит (ПРС) — хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), характеризующееся образованием и рецидивирующим ростом полипов, состоящих преимущественно из отежной ткани, инфильтрированной эозинофилами. ПРС, также как аллергический ринит, нередко сочетается с бронхиальной астмой, непереносимостью препаратов пиразолонового ряда, муковисцидозом, что свидетельствует об общности патогенеза различных заболеваний дыхательной системы.

Результаты эпидемиологических исследований, изучавших распространенность ПРС, существенно отличаются друг от друга. Выборочное исследование, основанное на обращаемости, проведенное в Санкт-Петербурге, показало, что распространенность

ПРС среди населения составляет примерно 0,05%: от 1,3 до 13,1 на 10 000 населения в разных поликлиниках [1]. Эта цифра свидетельствует лишь о том, что результаты изучения обращаемости явно недооценивают истинную распространенность заболевания. Исследования в популяции, в частности проведенные D.Slobova [22], показали, что распространенность ПРС среди населения Чехословакии составляет 1,1%. Наши наблюдения, основанные на диспансерном обследовании 50 000 жителей Москвы с использованием передней и задней риноскопии, дали примерно такой же результат: полипы в полости носа были обнаружены у 1,02% обследованных.

Приведенные выше результаты касаются только клинически манифестированных форм заболевания. Реальная распространенность ПРС с учетом субкли-

нических форм значительно выше. Еще в 1892 г. *E.Zuckerhandl* [25] сообщал, что он обнаруживал полипы в ОНП при каждом 8-м вскрытии (12,5%). *P.L.Larsen* и *M.Tos* [13] исследовали аутопсийные назотомоидальные блоки, удаленные у 19 людей, умерших от сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний, и обнаружили полипы в решетчатом лабиринте у 5, т.е. более чем в четверти всех случаев. Бесспорно, ПРС представляет собой очень серьезную и нерешенную проблему в современной медицине. Пациенты с ПРС составляют 5% среди обращающихся в ЛОР-кабинеты поликлиник и 4% среди обращающихся к аллергологу [15].

Последнее 10-летие ознаменовалось интенсивными исследованиями патогенеза ПРС, поиском новых методов его нехирургического лечения, попытками создания международного консенсуса и стандартов лечения. В 1994 г. в журнале "*Rhinology*" было впервые опубликовано короткое коммюнике, в котором группа ведущих ученых из разных стран, проанализировав результаты исследований последних лет, заявила, что проблема ПРС должна рассматриваться скорее с терапевтических позиций, а не как заболевание, изначально требующее хирургического лечения [21]. Было высказано мнение о том, что дальнейший прогресс здесь, вероятно, будет связан с детальным изучением патогенеза и разработкой новых медикаментозных препаратов, а не с совершенствованием хирургической техники.

Первая консенсусная конференция по ПРС прошла в 2000 г. в Сиене (Италия), вторая — в мае 2002 г. в Загребе (Хорватия). На последней конференции было принято решение о создании международного общества, президентом которого был избран *Р.Младина*, а вице-президентом — *А.Лопатин*. Своими основными целями новое общество считает координацию дальнейших исследований по проблеме ПРС и проведение тематических конференций, конечным итогом которых будет создание международного консенсуса по проблеме ПРС и клинических рекомендаций по его лечению. Создание такого консенсуса является делом не самого ближайшего будущего, так как патогенез заболевания по-прежнему большей частью не понятен, а существующие средства медикаментозного лечения позволяют лишь приостанавливать рост полипов, удлинять промежутки между рецидивами, но не излечивают заболевание полностью, связанное с изменениями в иммунной системе и общей реактивности организма.

Общепринятым стало мнение о том, что лечение ПРС (за исключением солитарных полипов и тотального полипоза) следует начинать с медикаментозной терапии, а хирургическое вмешательство должно выполняться лишь при неэффективности консервативного лечения. Не исключено, что классические операции, сопровождающиеся радикальным удалением слизистой оболочки околоносовых пазух и носовых раковин, являются одним из факторов, способствующих постоянному рецидивированию

нию носовых полипов и прогрессированию бронхиальной астмы.

### Современные гипотезы патогенеза ПРС

До сих пор нет единодушного согласия в вопросе, являются ли носовые полипы самостоятельной нозологической формой, т.е. состоянием, характерным лишь для слизистой оболочки носа и ОНП, или одним из проявлений системных, в частности аллергических, заболеваний: бронхиальной астмы, непереносимости аспирина, муковисцидоза, синдрома Картагенера и др. Можно с большой долей уверенности сказать, что крупные солитарные (например, антрохоанальные) полипы являются самостоятельным заболеванием, которое развивается в результате патологических условий в самих ОНП (рис.1). Такие условия могут возникнуть при наличии большого дополнительного соустья и гипервентиляции верхнечелюстной пазухи, которая способствует развитию в пазухе особой формы воспаления, характеризующегося мукоидной дегенерацией подслизистого слоя с образованием большого количества псевдокист. Результатом становится образование крупного полипа, состоящего из двух частей: кистозной, находящейся в пазухе, и солидной, расположенной в полости носа и носоглотке [2,8,14].

Противоположность солитарным полипам представляет собой распространенный, или диффузный, полипоз ОНП (рис.2), когда практически все пазухи заполнены утолщенной полипозной слизистой оболочкой и вязкой резиноподобной слизью. Это состояние, часто ассоциированное с бронхиальной астмой, безусловно, является проявлением не локальной, а системной патологии в организме, связанной с изменениями в иммунной системе и общей реактивности организма.

В течение длительного времени аллергия считалась, если не главным фактором в этиологии ПРС, то по крайней мере моментом, предрасполагающими к развитию этого заболевания. Рассматривалась связь между ПРС и различными вариантами аллер-

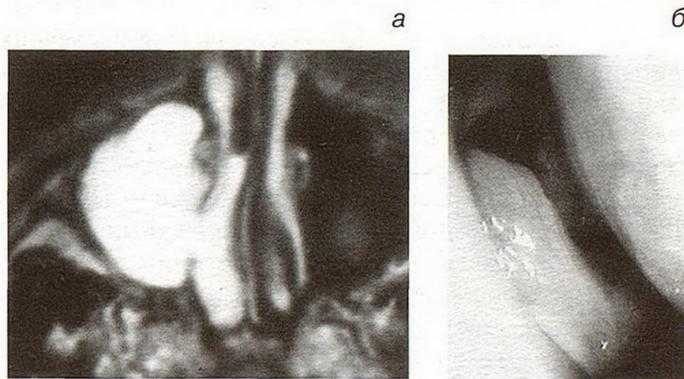


Рис.1. Антрохоанальный полип.

а — МРТ, режим T2, аксиальная проекция, видны антральная (расположенная в пазухе) часть полипа и сам полип, растущий в носоглотку; б — эндоскопия: ножка полипа, выходящая через дополнительное соустье левой верхнечелюстной пазухи.

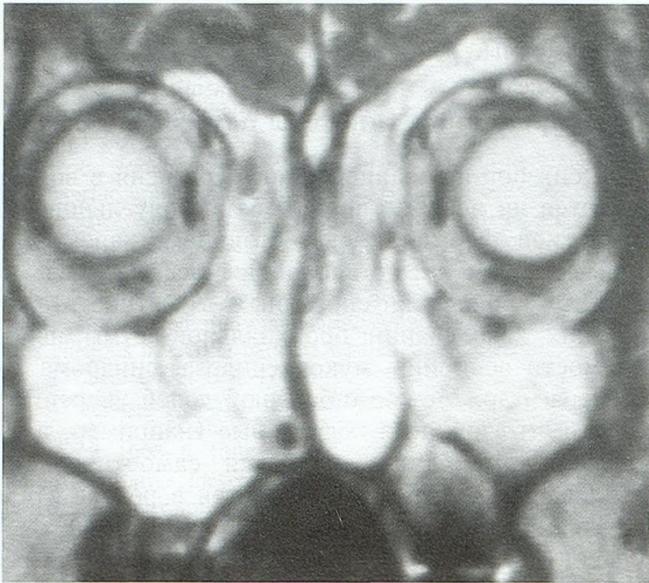


Рис.2. Диффузный полипоз — МРТ, режим T2, коронарная проекция: тотальное поражение всех ОНП.

гии, в частности с бактериальной сенсibilизацией. Действительно, кажется очевидным, что аллергия, вызывая выраженный и достаточно продолжительный отек в полости носа, может приводить к формированию полипов в узких полостях решетчатого лабиринта. Гистологические находки в ткани полипов и слизистой оболочке носа при аллергическом рините сходны: для обоих заболеваний характерны тканевый отек, клеточная инфильтрация, представленная преимущественно эозинофилами. В этой связи различные методы лечения аллергических заболеваний, такие как специфическая иммунотерапия и антигистаминные препараты, применялись с целью уменьшения и предупреждения роста полипов.

Однако этиологическую роль IgE-зависимой аллергии в развитии полипов носа до сих пор не удалось (и, вероятно, уже не удастся) достоверно доказать. Напротив, целый ряд эпидемиологических и клинических наблюдений продемонстрировали обратное. Распространенность аллергии к пыльце растений у больных ПРС и в общей популяции одинакова и составляет примерно 10% [9]. Исследования последних лет показали, что у больных поллинозом и ПРС полипы не растут быстрее во время сезона цветения растений [12]. В плане возможной связи между аллергическим ринитом и ПРС представляет интерес исследование, проведенное *D.Wong* и *J.Dolovich* [24], которые изучили результаты кожных проб у больных, направленных для полипотомии носа. При постановке проб с 14 ингаляционными и 5 пищевыми аллергенами положительная реакция хотя бы на один из тестируемых аллергенов была выявлена у 66% пациентов. Однако в контрольной группе, которую составили лица, направленные для других операций, 74% больных имели положительные реакции. Потребность в повторных полипотомиях у пациентов с положительными кожными пробами не выше, чем у

лиц без признаков атопии [9,24]. Исследования содержания аллергенспецифических IgE в ткани полипов дали пока противоречивые результаты, исследования на больших когортах больных не выявили в полипах этих маркеров I типа аллергии [17].

С гистологической точки зрения типичный полип носа состоит из поврежденного, нередко метаплазированного эпителия, расположенного на утолщенной базальной мембране, и отечной стромы, содержащей небольшое количество желез и сосудов и практически лишенной нервных окончаний (рис.3,а). Строма типичного полипа содержит фибробласты, формирующие опорный каркас, псевдокисты и клеточные элементы, основными из которых являются эозинофилы (рис.3,б), расположенные вокруг сосудов, желез и непосредственно под покровным эпителием. Одна из популярных теорий патогенеза ПРС предполагает, что на ранней стадии образования полипа в результате повторных инфекций развивается хронический отек собственного слоя слизистой оболочки, вызванный нарушением внутриклеточного транспорта жидкости. На определенной стадии это приводит к разрыву базальной мембраны эпителия, пролапсу собственного слоя и образованию грануляционной ткани [23].

Эозинофилы играют ключевую роль в патогенезе ПРС, но нам пока неизвестно, каким именно образом эозинофильное воспаление приводит к образованию и росту полипов. Результаты исследований *S.Bachert* и соавт. [4,5] пролили свет на отдельные моменты формирования полипов. Они показали, что в ткани полипа повышено содержание интерлейкина-5 (IL-5), эотаксина, эозинофильного катионного белка (ЕСР) и альбумина. Гистоморфологический анализ ранней стадии формирования полипа показал, что на этой стадии эозинофилы образуют купол над областью слизистой оболочки, в которой затем формируется псевдокиста, заполненная жидкостью, богатой белками плазмы, в частности альбумином.

Что же "привлекает" эозинофилы в определенные зоны слизистой оболочки носа и каким образом рекрутированные сюда гранулоциты способствуют об-

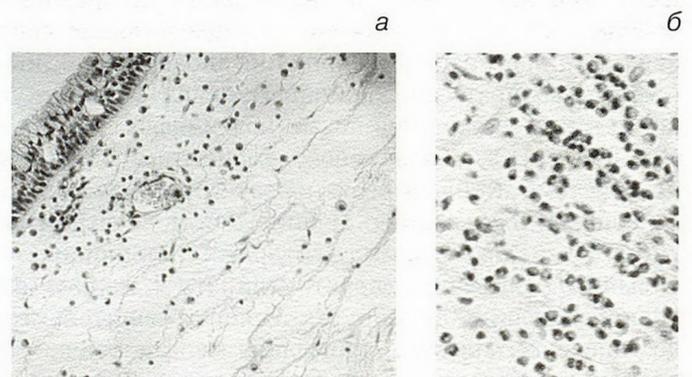


Рис.3. Типичные гистологические находки в слизистой оболочке при ПРС.

а — отек стромы, тканевые лакуны и псевдокисты; б — эозинофильная инфильтрация.

разованию полипов? Предполагают, что процесс рекрутирования эозинофилов может регулироваться цитокинами и хемокинами. Цитокины, продуцируемые Th<sub>2</sub>-лимфоцитами: интерлейкины-3 и 5 (IL-3, IL-5) и колониестимулирующий фактор (GM-CSF) могут вызывать эозинофилию путем стимуляции пролиферации эозинофилов в костном мозге и их выхода в кровеносное русло, а также путем ингибирования их апоптоза. Недавние исследования дают основания предположить, что IL-5 и эотаксин являются ключевыми факторами в патогенезе ПРС, которые индуцируют процессы хоуминга эозинофилов, их миграции в ткани и дегрануляции [16].

Эозинофильное воспаление должно разрешаться после элиминации этих клеток из ткани путем их апоптоза — запрограммированной смерти. В этой ситуации IL-5 также играет важнейшую роль, регулируя процессы созревания, дифференцировки, активации и дегрануляции эозинофилов. Известно, что действие IL-5 на эозинофилы зависит от экспрессии трансмембранного рецептора IL-5. Исследования *C. Bachert и соавт.* [4] показали, что именно в ткани полипа, а не в слизистой оболочке носа здоровых лиц и больных аллергическим ринитом повышена экспрессия изомера трансмембранного рецептора IL-5, причем его активность в отличие от секретированной формы не подавляется воздействием кортикостероидов.

Таким образом, большинство полипов с гистологической точки зрения характеризуется эозинофильным воспалением, причинами которого являются либо повышенная миграция эозинофилов, либо удлинение срока их жизни в ткани, либо комбинация двух этих факторов.

Можно предположить, что клетки воспаления мигрируют в слизистую оболочку, чтобы фагоцитировать патогенные бактерии. Однако ключевые клетки в патогенезе ПРС (эозинофилы) обычно участвуют в защите организма человека от более крупных нефагоцитируемых микроорганизмов и паразитов. В этой связи внешне логичной и обоснованной выглядит грибковая теория патогенеза ПРС [19]. Исследования, проведенные в клинике *Мауо* (США) и позднее повторенные в Граце (Австрия), показали, что элементы мицелия грибов выявляются у подавляющего большинства больных хроническим риносинуситом и практически у всех здоровых лиц в контрольной группе (рис.4). У 96% больных хроническим риносинуситом в содержимом ОНП были выявлены эозинофилы, мигрирующие сюда из слизистой оболочки и образующие кластеры вокруг грибковых элементов. Иммунологические исследования подтвердили, что Т-лимфоциты больных хроническим риносинуситом в случае презентации грибковых аллергенов могут выделять определенные цитокины, которые способны рекрутировать (IL-13) и активировать (IL-5) эозинофилы.

Грибковая теория патогенеза ПРС, появившаяся в результате этих исследований, выглядит следующим образом. В отличие от Т-лимфоцитов здоровых лиц

Т-лимфоциты больных ПРС активируют эозинофилы и заставляют их мигрировать в слизь, содержащуюся в ОНП, где и в норме всегда присутствуют грибы, попадающие в пазухи в процессе нормального воздухообмена. Группы эозинофилов окружают и уничтожают грибковые элементы путем выделения содержащихся в их цитоплазме токсических белков: главного эозинофильного белка (*major basic protein — MBP*), катионного протеина эозинофилов (*eosinophil cationic protein — ECP*), эозинофильной пероксидазы и эозинофильного нейротоксина. В результате в просвете ОНП образуется очень густой муцин, содержащий большое количество этих токсичных белков, который и оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку, вызывая в ней хронический воспалительный процесс и рост полипов [10].

Выделяемый из гранул главный эозинофильный белок может действовать и на электролитный обмен эпителиальных клеток, блокируя натриевые насосы и усиливая выход ионов хлора из клетки. Развивающийся вследствие электролитных нарушений интерстициальный отек также способствует росту полипов. На этой стадии присоединяется еще один патогенетический фактор, способствующий росту полипов, а именно нарушения лимфооттока: сначала лимфостатический отек и затем лимфогенный склероз, которые можно рассматривать как разновидность элифантиаза, развивающегося в отечной слизистой оболочке носа и ОНП [7].

Бактериальное воспаление, больше не рассматривается как один из основных патогенетических механизмов ПРС. Так, сторонники грибковой теории считают, что бактерии могут проникать в поврежденную токсичными белками эозинофилов, утратившую свою интегральную целостность слизистую оболочку и вносить свой вклад в развитие рецидивов воспаления [20]. Что бактериальная сенсibilизация также может участвовать в развитии воспалительного процесса при ПРС подтверждается, в частности, результатами исследований *В.Ф.Филатова* и *С.В.Филатова* [3], выявивших положительные кожные пробы к одному бактериальному аллергену у 27,3%, а к нескольким — у 54,2% больных ПРС. Чаще всего на-

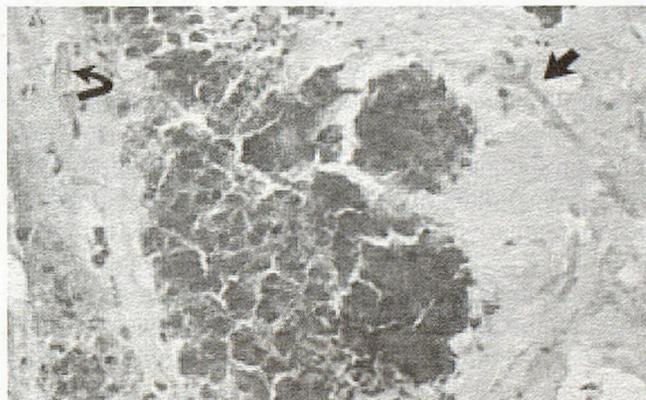


Рис.4. Грибковые элементы (указаны стрелками) в секрете ОНП.

блюдалась сенсбилизация к стафилококковому и стрептококковому антигенам. Недавние исследования *S. Bachert и соавт.* [6] установили повышенное содержание специфического IgE к золотистому стафилококку в ткани полипов носа. Предполагают, что энтеротоксин золотистого стафилококка может играть роль суперантигена, который вызывает бурный рост полипов и как один из вариантов развитие сопутствующей бронхиальной астмы. Этиологическую роль бактерий подтверждает и существование так называемых нейтрофильных полипов или полипозно-гнойной формы хронического синусита. Бактериальное воспаление может развиваться не только в слизистой оболочке, но и вовлекать подлежащие периост и кость, что становится еще одним фактором, способствующим персистенции заболевания и пролиферативным изменениям. Экспериментальные исследования *J.R. Perloff и соавт.* [18] подтвердили возможность поражения костной ткани и появления очагов периостита и остита при хроническом воспалительном процессе в ОНП.

Еще один патогенетический механизм ПРС, интенсивно изучаемый в последние годы, — нарушение метаболизма арахидоновой кислоты. Классическая клиническая картина аспириновой триады подразумевает наличие бронхиальной астмы в комбинации с эозинофильным ринитом или ПРС, проявления которой резко усиливаются после приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПП). Известно, что НПП могут вмешиваться в метаболизм эйкозаноидов, ингибируя циклооксигеназу, которая катализирует расщепление арахидоновой кислоты до простагландинов и тромбоксанов. Ингибирование циклооксигеназы ведет к активизации альтернативного пути метаболизма арахидоновой кислоты, которая превращается в лейкотриены под воздействием 5-липоксигеназы. Продуктами липоксигеназного пути распада арахидоновой кислоты являются лейкотриены LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> и др., которые являются мощными провоспалительными медиаторами, в сотни и тысячи раз более активными, чем гистамин и простагландины. Лейкотриены способны стимулировать миграцию эозинофилов в слизистую оболочку дыхательных путей, вызывать бронхоконстрикцию и усиливать секрецию слизи.

Исследования, проведенные *J. Gosepath и соавт.* [11], показали, что существует множество скрытых и субклинических форм непереносимости НПП, которые не проявляются развернутой классической картиной аспириновой триады. Так, лабораторное исследование соотношения содержания простагландина E<sub>2</sub> и пептидолейкотриенов в венозной крови (так называемый PGE<sub>2</sub>/pLT-индекс) выявило нарушение метаболизма арахидоновой кислоты примерно у 80% с первичным и более чем у 90% с рецидивирующим ПРС. Основанная на этих исследованиях гипотеза утверждает, что большинство больных ПРС имеют скрытую непереносимость НПП, хотя она и не манифестирует в развернутую клиническую картину, на-

пример из-за того, что эти пациенты избегают приема аспирина. Однако полностью исключить прием НПП невозможно, так как эти вещества содержатся во многих фруктах и овощах (апельсины, виноград, клубника, малина, огурцы, помидоры, смородина, яблоки и др.), некоторых пищевых красителях и консервантах. Постоянное попадание в организм большого различных доз НПП с пищей вызывает рецидивы эозинофильного воспаления в слизистой оболочке верхних дыхательных путей и приводит к росту аспириноиндуцированных полипов.

Исследования последних лет пролили свет на некоторые неизвестные ранее механизмы патогенеза ПРС и инициировали появление новых методов хирургического лечения этого заболевания. К сожалению, большинство этих методов находится пока в стадии разработки, и их эффективность требует подтверждения в контролируемых клинических испытаниях. С позиций современных взглядов на патогенез ПРС оптимальной лечебной тактикой при этом заболевании является рациональное сочетание щадящих хирургических вмешательств с длительными курсами лечения топическими кортикостероидными препаратами, а при некоторых формах полипоза — с противогрибковой и противовоспалительной терапией, десенситизацией к аспирину и др.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ланцов А.А., Рязанцев С.В., Цецарский Б.М., Кошель В.И. Эпидемиология полипозных риносинуситов. СПб; 1999. 6–17.
2. Пискунов С.З., Барсуков В.С., Завьялов Ф.Н. и др. К вопросу о патогенезе и морфогенезе антрохоанальных полипов. Рос. ринол. 1997; 3: 22–27.
3. Филатов В.Ф., Филатов С.В. Полипозный этмоидит. Вестн. оторинолар. 1999; 2: 11–14.
4. Bachert C., Wagenmann M., Rudack C. et al. The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. Allergy. 1998; 53: 2–13.
5. Bachert C., Gevaert P., Van Cauwenberge P. Nasal polyposis — a new concept on the formation of polyps. ACI Int. 1999; 11 (4): 130–135.
6. Bachert C., Gevaert P., Van Cauwenberge P. Staphylococcus aureus and nasal polyposis. Рос. ринол. 2001; 2: 57–58.
7. Выкова В.П. How and why nasal polyps grow: Opinion of pathologists. Am. J. Rhinol. 2000; (Special Issue: Abstracts of IX Congress of International rhinologic society, Washington DC, USA, Sept. 20–23, 2000): A105.
8. Chung S.K., Chang B.C., Dhong H.J. Surgical, radiologic and histologic findings of the antrochoanal polyp. Am. J. Rhinol. 2002; 16: 71–76.
9. Drake-Lee A.B. Nasal polyps. In: Mackay I., ed. Rhinitis: mechanisms and management. London; New-York: Royal Society of Medicine; 1989. 141–152.
10. Ferguson B.J. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: A distinct clinicopathological entity. Laryngoscope 2000; 110 (5, p-t 1): 799–813.
11. Gosepath J., Hoffmann F., Schaefer D. et al. Aspirin intolerance in patients with chronic sinusitis. ORL 1999; 61: 146–150.
12. Keith P.K., Conway M., Evans S. et al. Nasal polyps: Effects of seasonal allergen exposure. J. Allergy Clin. Immunol. 1994; 93 (3): 567–574.
13. Larsen P.L., Tos M. Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed naso-ethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material. Rhinology 1995; 33: 185–188.
14. Lopatin A.S., Выкова В.П., Пискунов Г.З. Choanal polyps: one entity, one surgical approach? Ibid. 1997; 35 (2): 79–83.

15. *Maran G.D., Lund V.J.* Clinical rhinology. Stuttgart; New-York: Thieme; 1990. 94–98.
16. *Mould A.W., Matthaei K.I., Young I.G., Foster P.S.* Relationship between interleukin-5 and eotaxin in regulating blood and tissue eosinophilia in mice. *Clin. Invest.* 1997; 99: 1064–1071.
17. *Perkins J.A., Blakeslee D.B., Andrade B.* Nasal polyps: A manifestation of allergy. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1989; 101: 641–645.
18. *Perloff J.R., Gannon F.H., Bolger W.E.* Bone involvement in sinusitis: An apparent pathway for the spread of disease. *Laryngoscope* 2000; 110 (12): 2095–2099.
19. *Ponikau J.U., Sherris D.A., Kern E.B. et al.* The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74: 87–884.
20. *Ponikau J.U.* Chronic rhinosinusitis: The war of the immune system against the fungi. In: Mladina R., ed. *Nasal polyposis.* Zagreb; 2002. 74–76.
21. Position statement on nasal polyps. *Rhinology* 1994; 32(3): 126.
22. *Stolbova D.* Dedicna slozka v etiologii nosnich polypu. *Csl. Otolaryngol.* 1982; 15 (3/4): 211–217.
23. *Tos M., Morgensen C.* Pathogenesis of nasal polyps. *Rhinology.* 1977; 15: 87–95.
24. *Wong D., Dolovich J.* Blood eosinophilia and nasal polyps. *Am. J. Rhinol.* 1992; 6: 195–198.
25. *Zuckerhandl E.* Normale und pathologische Anatomie der Nasenhohle und ihrer pneumatischen Anhangе.— Wien: Wilhelm Braumuller; 1892.

Поступила 27.11.02

© КАЛМАНОВА Е.Н., АЙСАНОВ З.Р., 2003

УДК 616.24–036.12–085.23

*Е.Н.Калманова, З.Р.Айсанов*

## ФОРАДИЛ В ТЕРАПИИ ХОБЛ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

История применения стимуляторов  $\beta_2$ -адренергических рецепторов в лечении обструктивных легочных заболеваний насчитывает несколько десятилетий. Естественная эволюция препаратов этого класса привела к тому, что появились длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты, обладающие большей продолжительностью действия, свободные от недостатков, которые присущи препаратам короткого действия, и с доказанным противовоспалительным и протективным действием на дыхательные пути.

На сегодняшнем фармацевтическом рынке представлены два основных препарата, классифицируемых как пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты: формотерола фумарат и сальметерола ксинафоат. Формотерол в свою очередь существует в двух лекарственных формах (средствах доставки): турбухалер (оксис) и аэролайзер (форадил).

Известно, что аэролайзер, являясь устройством с низким сопротивлением, имеет определенные преимущества перед другими ингаляторами с более высоким сопротивлением. При проведении сравнительного исследования с одним из лучших на сегодняшний день средств доставки турбухалером была показана одинаковая клиническая эффективность этих двух форм, однако аэролайзер был признан пациентами как более легкий и удобный в обращении, что отражалось на комплаентности пациентов, т.е. готовности следовать врачебным рекомендациям [15,25].

Фармакологические различия формотерола и другого пролонгированного  $\beta_2$ -агониста сальметерола, как и принадлежность их к различным химическим классам, хорошо известны: формотерол является де-

риватом фенилэтанолamina, в то время как сальметерол — это салигенин, структурно напоминающий сальбутамол. Эта разница в химической структуре обуславливает существенные различия во взаимодействии с рецепторами и в биофизических свойствах и в конечном итоге определяет клинический профиль этих двух препаратов.

Порошок формотерола фумарата для ингаляций был впервые представлен на рынок в лекарственной форме "Форадил" в 1990 г. в Швейцарии [15,25]. Эта форма одобрена регулирующими инстанциями многих стран, в частности FDA (*Food and Drug Administration*) в США, как препарат для поддерживающей терапии пациентов ХОБЛ в форме сухого порошкового ингалятора "Форадил аэролайзер" ("Новартис Фарма", Швейцария) в дозе 12 мкг 2 раза в день. Несмотря на то что формотерол классифицируется как длительно действующий бронходилататор из группы  $\beta_2$ -агонистов, он обладает быстрым началом действия, сопоставимым с коротко действующими препаратами и более широким спектром терапевтического применения по сравнению с другими  $\beta_2$ -агонистами.

### Форадил при ХОБЛ: обоснование применения

Эффективность формотерола при ХОБЛ помимо бронходилатации, обусловленной релаксацией гладкой мускулатуры в результате взаимодействия с  $\beta_2$ -адренорецепторами, объясняется способностью оказывать и целый ряд других эффектов, таких как угнетение пролиферации гладкомышечных клеток, снижение высвобождения воспалительных медиато-

ров и др. Существует и целый ряд механизмов действия, не связанных с функцией гладких мышц [21]. Авторы считают, что именно эти негладкомышечные эффекты могут вносить вклад в клиническую эффективность этого класса препаратов.

Бронходилатационный ответ при ХОБЛ под действием форадила возникает приблизительно так же быстро, как и у астматиков. Это было подтверждено в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 24 пациентов, в котором сравнивались скорость и выраженность бронходилатационного эффекта формотерола в дозе 24 мкг (в качестве средства доставки использовали аэролайзер) с сальбутамолом [3]. Оба препарата демонстрировали примерно одинаковое начало действия, вызывая приблизительно 15% подъем  $ОФВ_1$  через 5 мин и достигая близкого к максимальному через 30 мин после назначения. Быстрое начало действия и связанное с этим улучшение симптоматики является важным элементом комплаентности пациентов. Это является необходимым требованием к ингаляторам, используемым по потребности. Возможно, это свойство формотерола может позиционировать препарат для использования по потребности у больных ХОБЛ в легкой стадии заболевания.

Хотя  $ОФВ_1$  в связи с простотой его измерения, высокой чувствительностью и воспроизводимостью и используется как один из основных параметров, определяющих эффективность влияния бронходилататора на легочную функцию, бронходилатационная терапия у этой категории пациентов может привести лишь к незначительному возрастанию этого показателя. Кроме того, степень прироста  $ОФВ_1$  не всегда отражает динамику симптомов [2].

В перекрестном контролируемом исследовании однократная доза формотерола (и 6 мкг, и 24 мкг) вызвала клинически и статистически значимое улучшение по сравнению с исходными параметрами легочной функции, измеренными при спокойном дыхании, и сопротивлении дыхательных путей ( $p \leq 0,02$ ) [26]. Формотерол в дозе 24 мкг достоверно повышал  $ОФВ_1$  по сравнению с плацебо или формотеролом в дозе 6 мкг.

В другом крупном мультицентровом исследовании, проведенном у 780 пациентов, получавших разные лечебные режимы в течение 12 нед (формотерол в дозах 12 и 24 мкг 2 раза в день, ипратропиум по 40 мкг 4 раза в день и плацебо), площадь под кривой  $ОФВ_1$  относительно времени ( $AUC$ ) была использована как первичная переменная эффективности (*primary efficacy variable*) [13]. Анализ этого параметра показал статистически достоверную разницу для формотерола в дозе 12 и 24 мкг по сравнению с плацебо соответственно 0,223 л ( $p < 0,01$ ) и 0,194 л ( $p < 0,01$ ). Клинически значимое и статистически достоверное повышение 12-часового профиля среднего  $ОФВ_1$  отмечалось как после первой дозы, так и через 3 мес лечения у пациентов, получавших формотерол по сравнению с группой плацебо. Средние показатели утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) до приема препарата для обеих доз формотерола на

протяжении всего лечебного периода были также достоверно выше по сравнению с плацебо.

### Влияние формотерола на клинические проявления

Основной причиной обращения пациентов ХОБЛ к врачам первичного звена, а также нетрудоспособности являются такие классические симптомы ХОБЛ, как кашель, избыточная продукция мокроты и диспноэ [32]. Хотя  $ОФВ_1$  использовался как суррогатный маркер одышки во многих исследованиях продемонстрировано, что уменьшение выраженности диспноэ может не сопровождаться каким-либо улучшением легочной функции [19,28,33].

В одном из исследований сопоставлялась симптоматика заболеваний с данными дневников пациентов, которые включали использование неотложной терапии и 6 параметров (способность поддерживать повседневную активность; одышка в течение последних суток; ночные просыпания, обусловленные респираторной симптоматикой; одышка при подъеме; кашель и продукция мокроты), каждый из которых оценивался по 4-балльной шкале [13]. Подсчет среднего общего количества баллов усредненного за 3-месячный лечебный период показал, что назначение формотерола в дозах 12 и 24 мкг вызывало достоверное улучшение симптоматики по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$  и  $p < 0,007$  соответственно). Обе дозы препарата способствовали снижению потребности в неотложных назначениях бронходилататоров. Среднее ежедневное использование ингаляционных доз сальбутамола усредненное для 12-месячного лечебного периода было 1,2, 1,7 и 2,5 у пациентов, соответственно принимавших 12 и 24 мкг формотерола, а также плацебо ( $p < 0,001$ ).

Анализ усредненных результатов аналогичных дневниковых параметров производимый в другом исследовании [34], через 3-месячный интервал показал отсутствие статистической достоверности снижения выраженности симптомов при общей положительной тенденции. Среднее количество ингаляционных доз сальбутамола в день "по потребности" было достоверно более низким у пациентов, получавших формотерол в обеих дозах, при сопоставлении с группой плацебо для каждой временной точки ( $p \leq 0,040$ ) и при усреднении за весь лечебный период (1,1, 0,7 и 1,8 инг.доз/сут для формотерола 12 и 24 мкг плацебо соответственно). Средний процент дней за весь лечебный свободный от использования ингаляций "по потребности" был выше в группах формотерола 12 мкг (44%), формотерола 24 мкг (62%) по сравнению с плацебо-группой (13%).

### Форадил и качество жизни

В ранее упоминавшихся исследованиях [13,34] для исследования качества жизни использовался Респираторный опросник госпиталя Св.Георгия (*SGRQ*). Опрос проводили до назначения первой дозы препа-

рата и после окончания лечебного периода. В первом исследовании отмечалось статистически значимое улучшение показателей *SGRQ* по сравнению с плацебо по истечении 3 мес лечения [13]. Общее количество баллов у пациентов, получавших формотерол в дозе 12 мкг, превышало на 4 пункта данные леченных плацебо пациентов, что считается клинически значимым улучшением. Эти же пациенты демонстрировали статистически и клинически достоверное улучшение для обеих доз формотерола по доменам отражающим симптоматику ( $p < 0,003$ ) и активность. Похожие результаты были получены в другом исследовании по окончании 12-месячного лечебного периода для обеих доз формотерола по сравнению с плацебо ( $p = 0,030$  и  $p = 0,009$  для формотерола в дозах 12 и 24 мкг соответственно) [34].

При сопоставлении влияния формотерола 12 мкг (19 пациентов) и плацебо (17 больных) в течение 6 нед у 36 пациентов ХОБЛ [12] формотерол по сравнению с плацебо вызывал достоверно большую положительную динамику показателей домена, отражающего активность ( $p = 0,0041$ ), и общего количества баллов ( $p = 0,0410$ ) по окончании лечебного периода.

### Формотерол и коротко действующие $\beta_2$ -агонисты

Сравнительные исследования формотерола с коротко действующими  $\beta_2$ -агонистом сальбутамолом у пациентов ХОБЛ показали сопоставимо быстрое начало действия обоих препаратов, но значительно превышающую продолжительность действия у формотерола [3,5,16]. В одном из них — двойном слепом, двойном маскированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном у 16 пациентов, сравнивалось начало действия формотерола в дозах 12 и 24 мкг (через турбухалер) по сравнению с сальбутамолом 400 и 800 мкг (дозуемый ингалятор) [5]. Формотерол вызывал бронходилатационный эффект так же быстро, как и сальбутамол, и достоверной разницы в отношении начала действия между двумя препаратами не отмечалось. Возрастание показателя  $ОФВ_1$  на 15% и более отмечалось для формотерола 12 мкг, формотерола 24 мкг, сальбутамола 400 мкг и сальбутамола 800 мкг соответственно через 15,2, 15,1, 13,6 и 14,5 мин; а среднее время подъема  $ОФВ_1$  на 200 мл составило 14,7, 12,7, 11,1 и 13,0 мин, соответственно. Эти данные несколько различаются с приведенными ранее этим же коллективом авторов результатами исследования, в котором сальбутамол демонстрировал более быстрый ответ по сравнению с формотеролом и сальметеролом [10]. Авторы объясняют это тем, что в более раннем исследовании средний исходный  $ОФВ_1$  был ниже, что может отражаться на приросте показателя, рассчитываемого в процентах.

Недавно проведенное исследование с однократными дозами форадила и сальбутамола (дискхалер) у 24 больных ХОБЛ подтвердило сопоставимое начало

действия обоих препаратов (повышение  $ОФВ_1$  на 15% приблизительно через 5 мин и достижение уровня  $ОФВ_1$  близкого к максимальному через 30 мин после приема препарата). Оба препарата вызывали одинаковый бронходилатационный эффект в течение 3 ч. Изменения показателя площади под кривой  $ОФВ_1$  от 0 до 30 мин были близкими для обоих препаратов и достоверно выше, чем таковые для плацебо ( $-0,32 \pm 2,59$  л;  $p < 0,0001$ ).

### Формотерол и сальметерол у больных ХОБЛ

Сравнительные исследования действия сальметерола, проведенные у больных ХОБЛ, продемонстрировали, что так же, как и при астме, формотерол обладает значительно более быстрым появлением бронходилатационного эффекта [6,9–11,23]. Кривая доза-ответ формотерола (в дозах 12, 24 и 36 мкг) по сравнению с сальметеролом (25, 50 и 75 мкг) исследовалась с применением перекрестного дизайна у 12 пациентов с тяжелым течением ХОБЛ и частичной обратимостью спирометрических показателей (12–32% от должной  $ОФВ_1$ ) [9]. Все перечисленные дозы препаратов индуцировали положительную достоверную спирометрическую динамику на протяжении 12 ч после приема препаратов по сравнению с плацебо ( $p < 0,01$ ). Формотерол в отличие от сальметерола вызывал дозозависимое повышение показателей  $ОФВ_1$ , ФЖЕЛ и форсированного экспираторного потока при 50% ФЖЕЛ. Средняя пиковая бронходилатация достигалась через 1 ч после назначения формотерола и через 2 ч после сальметерола и была приблизительно одинакова для обоих препаратов. Эта же группа исследователей позже провела сравнительное простое слепое плацебо-контролируемое исследование формотерола в дозах 6, 12 и 24 мкг (турбухалер) с сальметеролом 50 мкг (дискус) у 16 пациентов со стабильной ХОБЛ [6]. Данные, полученные в результате измерения в течение 12 ч среднего повышения  $ОФВ_1$ , показали, что формотерол 24 мкг был достоверно более эффективен в отношении этого показателя, чем сальметерол 50 мкг ( $p = 0,041$ ).

Бронходилатационный ответ после назначения однократной ингаляции формотерола в дозе 12 мкг и сальметерола 50 мкг (форма доставки дозуемый ингалятор — *MDI*) был изучен у 22 пациентов в другом исследовании с перекрестной сменой терапевтических режимов [11]. И хотя формотерол демонстрировал более быстрое начало действия, тем не менее продолжительность эффекта обоих препаратов была примерно одинакова. Пиковый бронходилатационный ответ для обоих бронходилататоров, как и в предыдущем исследовании, был сопоставим и наступал для формотерола через 1 ч (0,39 л), а для сальметерола через 2 ч (0,40 л). Площадь под кривой динамики показателей  $ОФВ_1$  в течение 12 ч была приблизительно одинаковой для обоих препаратов ( $3,5 \pm 1,3$  л·1 ч — для формотерола и  $3,2 \pm 1,2$  л·1 ч — для сальметерола).

При сопоставлении эффектов единичных доз обоих препаратов в форме сухого порошка (формотерол 12 и 24 мкг, доставляемого через аэролайзер; сальметерол 50 и 100 мкг — через дискус) у 47 больных со среднетяжелой ХОБЛ [23] в качестве основного критерия эффективности рассматривалась площадь под кривой ОФВ<sub>1</sub> в течение 1-го часа после назначения утренней дозы препарата. Форадил демонстрировал больший эффект воздействия на функцию дыхательных путей как в отношении степени повышения ОФВ<sub>1</sub>, так и скорости наступления бронходилатационного эффекта. В дозе 12 мкг он вызывал большую степень прироста показателя площади под кривой ОФВ<sub>1</sub> (0,086 л;  $p < 0,0044$ ).

### Эффективность формотерола и ипратропиума при ХОБЛ

Сравнение эффективности форадила с антихолинэргиками, являющимися одними из препаратов первой линии в лечении больных ХОБЛ, представляет особый интерес, так как препараты этой группы наиболее широко используются для поддерживающей терапии. В уже упомянутом ране исследовании форадил в дозах 12 и 24 мкг 2 раза в день сравнивался с ипратропиумом 40 мкг 4 раза в день (*MDI*) в мультицентровом двойном слепом, двойном маскированном исследовании в течение 12 нед у 780 больных ХОБЛ [13]. При проведении анализа в соответствии с намерением применить вмешательство (*intention-to-treat analysis*) были получены результаты, свидетельствующие о статистически подтвержденном более выраженном эффекте формотерола в обеих дозах по сравнению с ипратропиумом ( $p = 0,001$  для формотерола 24 мкг и  $p = 0,024$  для формотерола 12 мкг). Кроме того, формотерол демонстрировал более быстрое наступление бронходилатационного эффекта (в течение 5 мин) и большую его продолжительность (по меньшей мере в течение 12 ч).

Форадил показал свое преимущество и в отношении показателя суммарной балльной оценки симптомов по сравнению с ипратропиумом ( $p = 0,009$  для формотерола 24 мкг и  $p = 0,06$  для формотерола 12 мкг). 12-недельный лечебный период вызывал достоверную разницу в повышении общей суммы баллов по *SGRQ* для формотерола по сравнению с ипратропиумом ( $p = 0,002$ ). В то же время эффект ипратропиума не отличался существенно от плацебо-эффекта ( $p = 0,314$ ). При раздельном анализе отдельных доменов было показано статистически достоверная разница между формотеролом и ипратропиумом по их влиянию на все домены ( $p \leq 0,036$ ). Эффект ипратропиума в свою очередь не отличался от плацебо по всем позициям. Пациенты, принимавшие формотерол, имели меньшее количество легких обострений ХОБЛ, чем в группе ипратропиума. Отмечался значительно более низкий процент "плохих" дней у пациентов, принимавших форадил, по сравнению с больными, находившимися на терапии ипратропиумом ( $p < 0,001$  для

12 мкг и  $p < 0,01$  для 24 мкг). Достоверной разницы по данному показателю между ипратропиумом и плацебо не отмечалось ( $p = 0,414$ ).

Большой интерес представляет оценка того, насколько рационально сочетание формотерола с антихолинэргическими препаратами и имеет ли оно преимущество по сравнению с каждым из этих препаратов в отдельности. С этой целью у 27 пациентов [35] было проведено сравнительное простое слепое плацебо-контролируемое исследование оценки бронходилатационных эффектов формотерола 12 и 24 мкг, ипратропиума 40 и 80 мкг, а также формотерола 12 мкг плюс ипратропиум 40 мкг. Бронходилатирующий эффект отдельного приема формотерола (средний пиковый прирост ОФВ<sub>1</sub> для 12 мкг составил  $283 \pm 25,9$  мл, для 24 мкг —  $300 \pm 27,7$  мл) достоверно не отличался от комбинации его с ипратропиумом ( $335 \pm 24,6$  мл), но был существенно выше, чем у пациентов, принимавших ипратропиум отдельно (ипратропиум 40 мкг  $225 \pm 26,1$  мл; ипратропиум 80 мкг  $246,0 \pm 27,0$  мл). Кроме того, формотерол обладал более быстрым началом действия и более длительным эффектом, чем ипратропиум.

Сочетанное использование коротко действующих  $\beta$ -агонистов и антихолинэргических препаратов широко применяется в лечении ХОБЛ, что и привело к созданию лекарственных форм с фиксированной комбинацией этих агентов. Для сравнительного изучения эффективности комбинации ипратропиума с форадилом по сравнению с сочетанным назначением сальбутамола и ипратропиума было проведено двойное маскированное, 2-этапное перекрестное исследование у больных ХОБЛ, течение заболевания у которых недостаточно контролировалось монотерапией ипратропиумом [16]. Пациенты рандомизированно были распределены на 2 группы, получавшие в различной последовательности 2 разных 3-недельных курса: 1-я — форадил 12 мкг 2 раза в день в сочетании с ипратропиумом 40 мкг 4 раза в день (*MDI*); 2-я — сальбутамол 200 мкг 4 раза в день в сочетании с ипратропиумом 40 мкг 4 раза в день. Было показано, что утренние показатели ПСВ и динамика площади под кривой ОФВ<sub>1</sub> были достоверно выше у пациентов, получавших комбинацию формотерола и ипратропиума, по сравнению с другой комбинированной терапией (соответственно  $p = 0,003$  и  $p < 0,001$ ) [16]. Исследование динамики индивидуальных симптомов (одышка, кашель, продукция мокроты) продемонстрировало преимущество комбинации формотерола и ипратропиума ( $p = 0,0042$ ). Средний процент дней, свободных от приема экстренных ингаляций, был достоверно выше у пациентов, использующих комбинацию, содержащую форадил (72,3% против 68,8%). Количество пациентов с отсутствием обострений ХОБЛ было несколько выше при проведении комбинационной терапии, содержащей формотерол (34,6%), по сравнению с комбинацией сальбутамола и ипратропиума (30,8%). В дополнение к этому процент пациентов сообщавших о "плохих" днях был ниже при использовании комбинации с содержанием

формотерола, однако эта разница не была статистически достоверной [16].

### Форадил и теofilлин

Теofilлин рекомендуется как дополнительная терапия для пациентов, которые неадекватно контролируются ингаляционными бронходилататорами [1,4,17,18]. Медленно высвобождающиеся препараты теofilлина обладают пролонгированным действием и могут быть назначены дважды в день перорально. Поэтому они особенно показаны пациентам с ХОБЛ, у которых наблюдаются ночные и ранние утренние симптомы, или же тем больным, которые неспособны пользоваться ингаляционными препаратами [1,4,17,18]. Кроме того, теofilлин может оказывать стимулирующее влияние на центральную регуляцию дыхания (респираторный драйв), респираторные мышцы и снижать легочное сосудистое сопротивление, т.е. вызывает эффекты, которые желательны при обструктивных заболеваниях с выраженными клиническими проявлениями [29,36]. Однако при этом требуется очень точное дозирование и необходим контроль уровней препарата в плазме, что довольно сложно в повседневной клинической практике.

С целью сравнения эффективности, безопасности и переносимости форадила и теofilлина было проведено исследование продолжительностью 12 мес, в которое были включены 854 пациента ХОБЛ с выраженными симптоматическими проявлениями, получавшие 4 рандомизированно назначенных терапевтических режима: формотерол в дозах 12 и 24 мкг двукратно, индивидуально подобранные дозы теofilлина и плацебо [34].

Анализ в соответствии с намерением применить вмешательство (*intention-to-treat analysis*) стандартизированной площади под кривой  $FEV_1$  ( $AUC-FEV_1$ ) после назначения утренней дозы исследуемого препарата показал, что бронходилатационный эффект формотерола в обеих дозах был статистически и клинически значимым по сравнению с плацебо через 3 и 12 мес лечебного периода. И хотя теofilлин был достоверно эффективней плацебо, меньшая доза форадила вызывала достоверно более высокий рост  $AUC-FEV_1$  по сравнению с теofilлином для обоих временных точек, а форадил в дозе 24 мкг показал себя достоверно более эффективным, чем теofilлин после 3 мес лечения. Очень важным представляется то, что формотерол, независимо от дозы, продемонстрировал достоверно большую эффективность по сравнению с плацебо в субпопуляции, в которой отмечалась относительно фиксированная обструкция в соответствии с определением этого понятия в современных руководствах [4,18]. Теofilлин демонстрировал эффект близкий к плацебо в этой группе пациентов с необратимой и частично обратимой обструкцией.

Анализ динамики абсолютного уровня показателей  $OFB_1$ , соответствующих индивидуальным временным точкам, начиная от утренней дозы исследуемого пре-

парата, через 3 и 12 мес лечения подтвердил статистически достоверное и клинически значимое превышение бронходилатационного эффекта плацебо форадилом. Эффект проявлялся уже через 5 мин после приема дозы и поддерживался по меньшей мере в течение 12 ч. Статистическая достоверность и пролонгированность превышающего эффекта над плацебо были отмечены и для теofilлина, однако этот эффект не достигал требуемого порога клинической значимости (т.е. 120 мл) во всех временных точках. Бронходилатационный эффект теofilлина был достоверно ниже по величине по сравнению с эффектами форадила в обеих дозировках, особенно в течение первых 4 ч после назначения утренней дозы исследуемого препарата.

Улучшение легочной функции под влиянием форадила сочеталось с существенным снижением использования экстренной терапии и с достоверным снижением частоты легких обострений (т.е. количества "плохих" дней), в то время как теofilлин не оказывал существенного влияния на эти характеристики ( $p \leq 0,035$ ).

Количество тяжелых обострений ХОБЛ и госпитализаций, связанных с ними, было достоверно более низким у пациентов, получавших форадил. Это показывало, что продемонстрированное снижение количества "плохих" дней не было связано лишь с маскированием обострений и могло быть обусловлено другими факторами

По сравнению с терапевтически эффективными дозами медленно-высвобождающегося теofilлина, назначаемого дважды в день, форадил в обеих дозировках вызывал меньшее количество побочных эффектов и отказов от лечения. Большинство пациентов, преждевременно прекративших прием теofilлина, получали дозы, приводившие к плазменным уровням, считающимся относительно хорошо переносимыми (т.е. менее 15 мг/л) [17].

В последнее время все больше высказывается мнение по поводу того, что спирометрия не всегда является параметром, отражающим истинную клиническую эффективность бронходилататора. Одними из основных жалоб больных ХОБЛ является непереносимость физической нагрузки вследствие сниженной вентиляционной функции и нарушенного газообмена. Поэтому исследование влияния бронходилататоров на физическую работоспособность и метаболизм при нагрузке представляет большой интерес.

В НИИ пульмонологии Минздрава РФ было проведено рандомизированное, контролируемое параллельно-групповое сравнительное исследование форадила (12 мкг 2 раза в сутки) и одной из медленно-высвобождающихся лекарственных форм теofilлина теопэка (300 мг 2 раза в сутки) [22]. Эргоспирометрическое исследование с субмаксимальной ступенчато-возрастающей нагрузкой и тестом на выносливость на уровне 80% максимального потребления кислорода были проведены исходно и после 14-дневного курса лечения в обеих группах.

После 2-недельного лечебного периода отмечалось достоверное повышение показателя потребления кислорода —  $VO_2$  ( $p < 0,01$ ) в обеих группах. Однако максимальная частота сердечных сокращений на пике нагрузки была достоверно более высокой у пациентов, получавших теofilлин. Время выполнения теста на выносливость при 80%  $VO_2$  повысилось на фоне форадила на 24% и было достоверно выше, чем в группе теопэка.

Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что по сравнению с теofilлином форадил оказывает достоверно большее действие на аэробную физическую работоспособность, выносливость и в то же время дает меньшие побочные сердечно-сосудистые эффекты, проявляющиеся в повышении тахикардического ответа на физическую нагрузку. Это в целом подтверждает рассматриваемые ниже данные литературы.

### Селективность и сердечно-сосудистые эффекты формотерола

Очень важным свойством, определяющим соотношение терапевтической эффективности и побочных влияний, является  $\beta_2$ -адренергическая селективность. Идеальными  $\beta_2$ -агонистами могли бы считаться те препараты, которые вызывали бы максимальный бронходилатационный эффект и минимальные побочные реакции (которые возникают из-за одновременной стимуляции  $\alpha$ - и  $\beta_2$ -рецепторов). В большинстве случаев активность в отношении  $\beta_2$ -рецепторов не ведет к развитию побочных эффектов, хотя полностью и не исключает риск их появления. Дело в том, что  $\beta_2$ -рецепторы можно обнаружить в различных тканях, особенно в левом желудочке, в правом предсердии, где они представляют 26% всех рецепторов. Их стимуляция вызывает различные побочные реакции, включая тахикардию, трепетание предсердий и ишемию миокарда. Стимуляция  $\beta_2$ -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического давления. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к увеличению интервала  $Q-T$ , что предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция  $\beta_2$ -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор [31].

Эксперименты, выполненные *in vitro* и *in vivo* на животных, для исследования фармакологических свойств формотерола подтвердили высокую селективность препарата. Поэтому, как и ожидалось, кардиостимулирующий эффект и релаксирующее воздействие на гладкую мускулатуру наблюдались при концентрациях разного порядка [24,30].

В вышеприведенных исследованиях форадил демонстрировал хорошую переносимость, и профиль побочных эффектов был сопоставим с плацебо [14]. Особый интерес вызывали побочные сердечно-сосудистые эффекты, которые возникли у 1 пациента, получавшего 12 мкг формотерола, 2 пациентов при до-

зе 24 мкг формотерола и 5 пациентов — в группе плацебо. Побочные действия, связанные с приемом препарата, были зарегистрированы у 11% пациентов, получавших формотерол 12 мкг, 19% — формотерол 24 мкг и 12% — плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом препарата были головная боль, тремор, сухость во рту, мышечные спазмы, кашель, обострения ХОБЛ, диспноэ и зуд.

В сравнительном исследовании формотерола с теofilлином отмечалась примерно такая же картина [34]. Формотерол, независимо от дозы, достоверно не отличался от плацебо в отношении безопасности и переносимости. Побочные действия, связанные с приемом препарата, отмечались у 9% пациентов, получавших формотерол в дозе 12 мкг, 8% — формотерол 24 мкг и 8% — плацебо. Нарушения ритма отмечались у 2% пациентов, принимавших 12 мкг формотерола, у 3% — 24 мкг формотерола и у 2% — плацебо. Никакой зависимости между дозой форадила и частотой или количеством побочных эффектов отмечено не было.

При сравнении профилей безопасности двух основных пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов формотерола и сальметерола было отмечено, что, так же как и в исследованиях у больных астмой, при ХОБЛ профиль безопасности обоих препаратов существенно не различается [5,11]. При сравнении с теofilлином [34] формотерол представляется более переносимым препаратом с меньшими побочными эффектами и реже вызывает побочные реакции, а также служит причиной меньшего количества больных, выведенных из исследования, чем теofilлин. Количество пациентов, выбывших из исследования в первые 3 мес, было в 3 раза выше в группе теofilлина, чем формотерола [34].

Так как популяция больных ХОБЛ характеризуется высоким удельным весом пожилых пациентов и гипоксией миокарда, предрасполагающей к нарушениям ритма, существуют опасения, что  $\beta_2$ -агонисты могут усугублять это состояние. Исследования у астматиков показали, что формотерол относительно хорошо переносим, обладает хорошим профилем безопасности и низким уровнем побочных сердечно-сосудистых эффектов [20,27].

С целью изучения кардиальных эффектов формотерола было проведено простое слепое, плацебо-контролируемое исследование препарата в дозировках 12 и 24 мкг и сальметерола 50 мкг у 12 больных ХОБЛ с сопутствующими нарушениями ритма и гипоксемией [8]. Полученные результаты показали, что хотя кардиальные эффекты и могут возникать у этих пациентов при применении формотерола, тем не менее они встречаются редко при назначении препарата в дозе 12 мкг, что позволяет поддерживать достаточно хороший профиль безопасности. В еще одном крупном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании кардиальных эффектов различных доз форадила, проведенном у 1231 пациенте [14], коли-

чество больных с побочными сердечно-сосудистыми проявлениями было приблизительно одинаковым в группах пациентов, которым был назначен формотерол в дозе 12 мкг (26 (6,4%) из 405 пациентов), формотерол 24 мкг (29 (7,1%) из 406 пациентов) и плацебо (25 (6,0%) из 420 пациентов). Сердечно-сосудистые проявления были оценены как связанные с приемом препарата у 6 пациентов в обеих группах, принимавших формотерол, и у 5 пациентов в группе плацебо. Частота аномальных ЭКГ-проявлений, увеличения продолжительности QTc, пониженного уровня калия в плазме в группах, получавших формотерол и плацебо, не различалась.

### Заключение

Таким образом, результаты целого ряда масштабных клинических исследований больных ХОБЛ свидетельствуют о том, что формотерол уникально сочетает в себе 2 ценных свойства: быструю бронходилатацию и максимально-достижимую на сегодняшний день для  $\beta$ -агонистов продолжительность действия. По своему соотношению эффективность-безопасность форадил как минимум не уступает, а зачастую и превосходит другие препараты первой линии в лечении ХОБЛ.

По сравнению с ипратропиумом он обладает более быстрым началом и продолжительным действием, в большей степени улучшает легочную функцию и качество жизни. Кроме того, формотерол, назначаемый дважды в дозе 12 мкг, обладает преимуществом перед стандартными дозами ипратропиума в отношении контроля симптомов и потребности в экстренных ингаляциях. Применение формотерола в комбинации с ипратропиумом продемонстрировало более эффективный бронходилатационный и контролирующий симптоматику эффект, чем сочетание салбутамола и ипратропиума. Эти результаты не только свидетельствуют о том, что форадил самостоятельно может использоваться в качестве терапии первого выбора у больных ХОБЛ, но и показывают, что он является наиболее подходящим компонентом комбинированной терапии в сочетании с антихолинэргическими препаратами у пациентов, течение заболевания которых недостаточно контролируется монотерапией.

В одном из недавних исследований [7] было показано, что назначение формотерола в дозе 24 мкг "по потребности" вызывало быстрое купирование бронхоспазма у пациентов, переносящих обострение ХОБЛ. И хотя в современных руководствах форадил пока еще не позиционируется в качестве препарата, рекомендуемого к использованию "по потребности" у больных ХОБЛ, его быстрый бронходилатационный эффект у таких больных делает его одним из предпочтительных препаратов для применения.

### 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: S77-S120.

2. Appleton S., Smith B., Veale A., Bara A. Long-acting  $\beta_2$ -agonists for COPD (Cochrane review). In: The Cochrane Library. Oxford, UK: Update Software; 2000; issue 3. Available from <http://www.update-software.com/clubng/clublogon.htm>.
3. Benhamou D., Muir J.-F., Leclerc V. et al. Rapid onset of bronchodilation in COPD: a placebo-controlled study comparing formoterol (Foradil Aerolizer<sup>®</sup>) with salbutamol (Ventodisk<sup>™</sup>). *Respir. Med.* 2001; 95: 817-821.
4. British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 (suppl.): S1-S28.
5. Cazzola M., Santangelo G., Piccolo A. et al. Effect of salmeterol and formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol.* 1994; 7: 103-107.
6. Cazzola M., Matera M.G., Santangelo G. et al. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir. Med.* 1995; 89: 357-362.
7. Cazzola M., Imperatore F., Salzillo A. et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998; 114: 411-415.
8. Cazzola M., Di Perna F., Califano C. et al. Formoterol Turbuhaler (F) versus salmeterol Diskus (S) in patients with partially reversible stable COPD [abstr]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: A798.
9. Cazzola M., Centanni S., Regorda C. et al. Onset of action of single doses of formoterol administered via Turbuhaler in patients with stable COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001; 14: 41-45.
10. Cazzola M., Di Perna F., D'Amato M. et al. Formoterol Turbuhaler<sup>®</sup> for as-needed therapy in patients with mild acute exacerbations of COPD. *Respir. Med.* 2001; 95: 917-921.
11. Celik G., Kayacan O., Beder S. et al. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: a crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration* 1999; 66: 434-439.
12. Cordina M., Cacciottolo J.M., Jones C.H., Saliba N. Health-related quality of life (HRQL) and the use of formoterol in patients with COPD [abstr]. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (suppl.33): 55s.
13. Dahl R., Kristufek P., Greefhorst A.P.M. et al. The cardiac safety profile of formoterol dry powder is similar to placebo in patients with COPD [abstr]. *Ibid.* 2000; 16 (suppl.31): 51s.
14. Dahl R., Greefhorst L.A.P.M., Nowak D. et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 778-784.
15. Di Bartolito C.G., Gonzalez J.G., Ruggieri M.P. et al. Evaluation of the effectiveness and acceptability of Foradil<sup>®</sup> Aerolizer<sup>™</sup> and Oxis Turbuhaler<sup>®</sup> in asthmatics. In: Program and abstracts of the 96th International conference of the American Thoracic Society. Toronto, Ontario; 2000. Session A21.
16. D'Urzo A.D., De Salvo M.C., Ramirez A. et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium. *Chest* 2001; 119 (5): 1347-1356.
17. ERS Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398-1420.
18. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (executive summary). Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2003.
19. Guyatt G., Townsend M., Keller J. et al. Measuring functional status in chronic lung disease: conclusions from a randomized control trial. *Respir. Med.* 1991; 85 (suppl.B): 17-21.
20. Hacki M.A., Hinz G.W., Medici T.C. Clinical experience over five years of daily therapy with formoterol in patients with bronchial asthma. *Clin. Drug Invest.* 1997; 14: 165-174.
21. Johnson M., Rennard S. Alternative mechanisms of long-acting  $\beta_2$ -adrenergic agonists in COPD. *Chest* 2001; 120: 258-270.
22. Kalmanova E.N., Stulova O.Y., Aisanov Z.R. Influence of long-acting  $\beta_2$ -agonist and sustained-release theophylline on maximal

- exercise capacity and endurance time in asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (suppl.35) (in press).
23. Kottakis J., Cioppa G.D., Creemers J. et al. Faster onset of bronchodilation with formoterol than with salmeterol in patients with stable, moderate to severe COPD: results of a randomized, double-blind clinical study. *Can. Respir. J.* 2002; 9: 107–115.
  24. Linden A., Bergendal A., Ullman A. et al. Salmeterol, formoterol, and salbutamol in the isolated guinea-pig trachea: differences in maximum relaxant effect and potency but not in functional antagonism. *Thorax* 1993; 48: 547–553.
  25. Lotvall J., Mellen A., Arvidsson P. et al. Similar bronchodilation with formoterol delivered by aerolizer or turbuhaler. *Can. Respir. J.* 1999; 6: 412–416.
  26. Maesen B.L.P., Westermann C.J.J., Durkens V.A.M., van den Bosch J.M.M. Effects of formoterol in apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1103–1108.
  27. Maesen F.P.V., Costongs R., Smeets S.J. et al. Formoterol as dry powder inhalation: a dose finding study in comparison with formoterol metered dose inhaler and placebo. *Chest* 1992; 101: 1376–1381.
  28. Mahler D., Tomlinson D., Olmstead E. et al. Changes in dyspnea, health status, and lung function in chronic airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 61–65.
  29. McKay S.E., Howie C.A., Thomson A.H. et al. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; 48: 227.
  30. Naline E., Zhang Y., Qian Y. et al. Relaxant effects and durations of action of formoterol and salmeterol on the isolated human bronchus. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 914–920.
  31. O'Connor B.J., Alkinan S.L., Barnes P.J. Tolerance to the non-bronchodilator effects of inhaled  $\beta_2$ -agonists in asthma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1204–1208.
  32. Pauwels R.A., Buist S.A., Calverley P.M.A. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1256–1276.
  33. Redelmeier D., Goldstein R., Minutes S. et al. Spirometry and dyspnea in patients with COPD: when small differences mean little. *Chest* 1996; 109: 1163–1168.
  34. Rossi A., Kristufek P., Levine B.E. et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Ibid.* 2002; 121: 1058–1069.
  35. Sichletidis L., Kottakis J., Marcou S. et al. Bronchodilatory responses to formoterol, ipratropium, and their combination in patients with stable COPD. *Int. J. Clin. Pract.* 1999; 53: 185–188.
  36. Ziment I. Pharmacological therapy of obstructive airway disease. *Clin. Chest Med.* 1990; 11: 461–486.

Поступила 28.08.03

© СОКОЛОВ А.С., 2003

УДК [616.23+616.21]–085.23

А.С.Соколов

## ЭРЕСПАЛ (ФЕНСПИРИД) В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ И ЛОР-ОРГАНОВ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

В поддержании гомеостаза организма воспаление является одной из важнейших физиологических реакций. Фармакологическое воздействие на патогенетические процессы воспаления осуществляется через применение противовоспалительных препаратов. В настоящее время наиболее часто для этого используют глюкокортикостероиды и так называемые классические нестероидные противовоспалительные препараты (салицилаты, производные пирозолона, индола, арилпропионовой и арилуксусной кислоты, фениматы и оксикамы). Особое место среди препаратов, влияющих на процессы воспаления, занимает фенспирид.

Фенспирид — действующее вещество препарата "Эреспал" (фирма "Сервье", Франция), по своей химической структуре не принадлежит ни к классу стероидных препаратов, ни к классическим нестероидным противовоспалительным средствам. Однако спектр фармакологических свойств позволяет с успехом использовать его в лечении заболеваний бронхолегочной системы и ЛОР-органов, в основе которых лежит воспаление.

### Экспериментальная фармакология

В начале противовоспалительная активность фенспирида была продемонстрирована на модели отека лапы крысы, индуцированного различными воспалительными агентами, в конце 60-х годов XX века [12]. Затем эта активность была подтверждена на моделях острого плеврита, вызываемого с помощью каррагенина у мышей или зимозана у крыс, и хронического легочного воспаления, вызываемого с помощью ингаляции  $SO_2$  в течение 4 нед [10,14].

В обеих моделях острого воспаления было показано, что фенспирид снижает объем плеврального экссудата на 50–70%, уменьшает в нем количество белка и воспалительных клеток, причем у мышей противовоспалительная активность была сопоставима с таковой индометацина и пироксикама и превосходила таковую у аспирина и фенилбутазона. У крыс противовоспалительная активность была дозозависимой в пределах 5–60 мг/кг.

Противовоспалительное действие фенспирида при хроническом воспалении проявлялось на различных

уровнях дыхательного тракта. В верхних дыхательных путях, трахее и дистальных отделах фенспирид снижал гиперплазию бокаловидных клеток, секретирующих муцин, уменьшал количество секрета и содержание в нем гексозы и фукозы, которые возрастали по мере увеличения действия  $SO_2$  [6].

К настоящему времени механизм действия фенспирида изучен в отношении антигистаминного действия, влияния его на свободные радикалы, на метаболический каскад арахидоновой кислоты. Кроме того, были изучены антиаллергические и спазмолитические свойства препарата, его влияние на функцию внешнего дыхания и показатели газообмена, на мукоцилиарный клиренс и др.

Без сомнения, гистамин играет одну из ключевых ролей в воспалительных реакциях. Реализация действия гистамина происходит через связывание его с гистаминовыми рецепторами  $H_1$ ,  $H_2$  и  $H_3$ . В основном активизация гистаминергической системы выражается в повышении сосудистой проницаемости, гиперсекреции слизи, сокращении гладкой мускулатуры и зуде ( $H_1$ -рецепторы), повышении синтеза простагландинов и уровня цАМФ ( $H_2$ ) и цГМФ ( $H_1$ ), а также усилении или торможении хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов ( $H_1$  и  $H_2$ ), угнетении высвобождения тахикининов из нервных волокон —  $H_3$ -рецептор [9,17].

Изучение связывания фенспирида с гистаминовыми рецепторами на препаратах мозговых оболочек крысы и морской свинки, антагонистического эффекта на сокращение гладкой мускулатуры, вызванное агонистами  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторов, изучение протективного действия фенспирида против гистамина в отношении ulcerогенного эффекта в двенадцатиперстной кишке у мышей, а также высвобождение гистамина на изолированной трахее морской свинки, базофилах человека и перитонеальных тучных клетках крысы показало, что фенспирид обладает антигистаминным действием. Это проявляется в блокировании  $H_1$ -рецепторов. Данная активность фенспирида является умеренной и не может объяснить все фармакологические эффекты в целом. Антиаллергическое действие фенспирида, изученное *in vivo* и *in vitro*, показало, что он уменьшает аллергические реакции в ЛОР-органах и бронхиальном тракте, причем в противоположность антигистаминным препаратам фенспирид оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру уже при развившемся бронхоспазме. Это объясняется тем обстоятельством, что фенспирид предотвращает сокращения гладкой мускулатуры, вызываемые ацетилхолином, серотонином, субстанцией P, нейрокинами, лейкотриеном  $D_4$ . Действие это было неспецифическим и проявлялось в отношении всех контрактивных агентов [4,11,15].

### **Влияние фенспирида на свободные радикалы**

Активация клеток, вовлеченных в воспалительный процесс (лейкоцитов, эозинофилов макрофагов и др.),

приводит к высвобождению свободных кислородных радикалов, которые инактивируются с помощью супероксидазы, каталазы и глутатионпероксидазы. Повышенное накопление продуктов свободнорадикального окисления приводит либо к прямому токсическому воздействию на соседние клетки, либо через образование перекисей липидов, являющихся промежуточными компонентами для синтеза простагландинов. Установлено, что фенспирид снижает образование перекиси водорода примерно на 30% и подавляет продукцию малонового диальдегида на 43%. При этом фенспирид не действует путем прямого разрушения свободных радикалов, а, вероятно, действует на раннюю стадию клеточной продукции свободных радикалов [11].

В экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* изучено влияние фенспирида на освобождение тромбоксана B, простагландинов ( $PGD_2$  и  $9\alpha 11\beta PGF_2$ ) и лейкотриенов ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ), а также на синтез дериватов арахидоновой кислоты. Данные, полученные в этих исследованиях, суммировались авторами следующим образом: фенспирид оказывает противовоспалительное действие за счет ингибирующего влияния на синтез провоспалительных медиаторов — простагландинов и лейкотриенов. Этот эффект является результатом уменьшения образования арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран путем блокады фосфолипазы  $A_2$ , возникающей вследствие снижения транспорта ионов  $Ca^{2+}$ , необходимых для активации данного фермента. В эксперименте показано, что фенспирид снижает миграцию клеток воспаления за счет уменьшения образования факторов хемотаксиса, ингибирует продукцию ряда медиаторов, секретируемых клетками респираторного тракта, в частности высвобождение фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [10,11].

Спектр фармакологического действия препарата не ограничивается сказанным выше. Установлено, что фенспирид является также  $\alpha_1$ -адренолитиком и, кроме этого, вызывает специфическую ингибицию фосфодиэстеразы — фермента, участвующего в катаболизме цАМФ. Эти свойства также вносят свой вклад в противовоспалительную активность этого препарата [3,15].

Таким образом эреспал (фенспирид) обладает уникальным фармакологическим спектром действия в отношении воспалительных процессов, протекающих в организме.

### **Клинические исследования**

Острые и хронические воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, а также ЛОР-органов часто имеют сходную этиологию. Это связано с аналогичностью анатомического и гистологического строения их слизистой оболочки. Однако воспаление в ЛОР-органах (отиты, синуситы) имеет свою отличительную особенность, так как развивается в структурах (придаточные пазухи носа и пирами-

да височной кости), имеющих ограниченный объем и неизменяемую форму. Отек слизистой оболочки, увеличение количества и вязкости секрета приводят к нарушению оттока из этих структур. При отсутствии адекватного лечения состояние переходит в хронический процесс, образуя замкнутый круг.

Клиническая эффективность применения эреспала при острых и хронических отитах, гайморитах, синуситах, фарингитах, трахеитах и бронхитах изучена как за рубежом, так и в России.

### **Клиническая эффективность эреспала при острых воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей**

Так, по данным мультицентрового исследования, проведенного в Польше и получившего название POSiTIF (18), эффективность эреспала изучена у 725 больных в возрасте от 6 мес до 85 лет (333 ребенка и 392 взрослых). Исследование проводилось в амбулаторных условиях. Период лечения и наблюдения составлял от 7 до 14 дней. Взрослые больные получали эреспал в дозе 80 мг 3 раза в день в течение 7 дней. Дети до 2 лет или массой тела до 10 кг — 4 мг/кг (2–4 чайные ложки сиропа) вместе с пищей, старше 2 лет или массой тела больше 10 кг — 2–4 столовые ложки сиропа ежедневно перед едой. Часть взрослых больных параллельно принимала био-парокс в течение 6 дней или парацетамол в течение 4–6 дней, или антибиотик в течение 4–8 дней. Применение других лекарственных средств, таких как НПВС, отхаркивающие, антигистаминные препараты и глюкокортикостероиды, исключалось. Распределение по нозологическим формам было следующим: взрослые — инфекции верхних дыхательных путей множественные неуточненной локализации (J06) — 119, острый назофарингит (J00) — 108, острый фарингит (J02) — 42, острый синусит (J01) — 36, острый бронхит (J20) — 35, острый тонзиллит (J03) — 26, острый ларингит и трахеит (J04) — 19, грипп с неидентифицированным вирусом (J11) — 7; дети — (J00, J06) — 51%, (J20) — 16%, (J02) — 14%, (J01, J03, J04, J11) — 9% соответственно.

В результате исследования было установлено, что статистически достоверное исчезновение болей в горле, кашля, чихания и заложенности носа наступает уже после 1-х суток от начала терапии. Через 7 дней лечения полное излечение у взрослых составило 57%, частичное — у 39%, отсутствие улучшения — у 4%, у детей — соответственно 54, 41 и 3%. Врачебная оценка эффективности эреспала составила: у взрослых (высокая и хорошая) 90%, у детей 93%, переносимость препарата у детей составила — отличная и хорошая (в 99%), у взрослых (94%). Только у 14,5% больных наблюдались нежелательные эффекты — сердцебиение, сонливость и диспептические расстройства, выразившиеся в основном в легкой форме.

Результаты исследований, проведенных в Санкт-Петербургском НИИ уха, горла, носа и речи, в НИИ экс-

периментальной медицины РАМН, а также на кафедре болезней уха, горла и носа ММА им. И.М.Сеченова полностью, подтвердили полученные данные [1,2].

### **Клиническая эффективность эреспала при лечении хронических синуситов и отитов**

Как уже указывалось выше, лечение хронических синуситов и отитов представляет серьезную проблему для оториноларингологии. Хронический воспалительный процесс с трудом поддается лечению и требует длительной противовоспалительной терапии. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов в связи с хорошо известными недостатками и плохой переносимостью значительно ограничивает их использование с этой целью.

#### *Эффективность эреспала в лечении хронического синусита*

Эффективность эреспала в лечении хронических синуситов изучена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [10]. В исследование были включены 42 пациента с хроническим воспалением околоносовых пазух длительностью не менее 6 мес. Больные принимали эреспал по 80 мг 3 раза в день в течение 30 дней. Эффективность оценивалась по уменьшению заложенности носа, боли, уменьшению носового секрета, а также данным рентгенологической картины околоносовых пазух на 10-й и 30-й день лечения. В результате исследования установлено, что уже через 10 дней в группе больных, получавших эреспал, наблюдается значительное снижение интенсивности симптомов заболевания. На 30-й день лечения результаты оказались следующими: заложенность носа у получавших эреспал — значительное улучшение у 42,1%, улучшение у 26,3%, отсутствие улучшения у 31,6%; в группе плацебо — у 11,1, 27,8 и 61,1% соответственно. Характер и объем носовой секреции — в группе получавших эреспал — значительное улучшение у 61,1%, улучшение — 0, отсутствие улучшения — 38,9%, в группе плацебо — у 17,6, 17,6, 64,8% соответственно. Болевой синдром в группе эреспала — значительное улучшение у 31,2%, улучшение у 25,0%, без улучшения у 43,8%, а группе плацебо — соответственно 0, 29,4 и 70,6%. Динамика рентгенологической картины: улучшение в группе эреспала составило 64,3%, без улучшения — 35,7%, в группе плацебо — 20 и 80% соответственно. Эти данные были подтверждены исследованиями, проведенными в Санкт-Петербургском НИИ уха, горла, носа и речи [1].

#### *Эффективность эреспала в лечении хронического среднего отита*

Воспалительный процесс при хроническом среднем отите по патофизиологическим механизмам сходен с таковым при хроническом синусите. Здесь воспали-

ние протекает также в ограниченном пространстве. Воспалительные явления в полости среднего уха (при отсутствии перфорации барабанной перепонки) приводят к повышению в ней давления, обуславливая боль и нарушение слуха.

Оценка эффективности эреспала при лечении хронического среднего отита изучена в амбулаторных условиях при лечении 845 больных как с перфорацией барабанной перепонки, так и без нее [7]. В исследование включались пациенты с длительностью заболевания не менее 6 мес. Эреспал применялся в течение 3 мес по 80 мг 3 раза в день (табл.1). Оценку эффективности проводили через 6 нед и через 3 мес от начала лечения. Были оценены боль в ухе, степень потери слуха и в случае перфорации барабанной перепонки количество и качество ушного секрета, а также интенсивность воспаления слизистой оболочки среднего уха. У больных с неповрежденной барабанной перепонкой оценивали ее цвет, форму и характер поверхности.

В результате исследования было обнаружено, что уже через 6 нед после начала лечения интенсивность болей у пациентов с перфорацией барабанной перепонки уменьшилась в 64,7% случаев, а у пациентов без перфорации — в 65,9%. У 2/3 больных с перфорацией перепонки отмечалось уменьшение количества секрета и улучшение его качества, а также снижение интенсивности воспаления слизистой оболочки среднего уха. У лиц без перфорации барабанной перепонки по данным отоскопической картины наблюдалось улучшение цвета, формы и характера ее поверхности. Через 3 мес лечения положительной динамики удалось добиться у пациентов с перфорацией: по снижению интенсивности боли — у 81,5% пациентов, объему секрета — у 79,4% и качеству — у 81,8%. Кроме того, у 35 из 443 больных произошло закрытие перфо-

рации, причем у 19 пациентов оно произошло через 6 нед лечения. У лиц без перфорации перепонки через 3 мес лечения интенсивность болей снизилась у 83,5%, улучшилась форма барабанной перепонки — у 45,6%, цвет — у 55,9%. Уменьшение воспаления в области среднего уха у больных без перфорации барабанной перепонки позволило улучшить слух в среднем на 10 дБ в частотном диапазоне 500–1000 Гц.

### Клиническая эффективность эреспала (фенспирида) в лечении хронических обструктивных болезней легких

Особый интерес представляет использование эреспала при лечении хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ). В современной медицинской практике ХОБЛ продолжают составлять значительный процент, несмотря на очевидные успехи в области раскрытия механизмов возникновения, процессов развития этих заболеваний, а также появление новых высокоэффективных лекарственных препаратов с различными фармакологическими свойствами.

В настоящее время понятие ХОБЛ используют для обозначения гетерогенной группы заболеваний, классификация которых принята Американским торакальным обществом, пользующейся наибольшей популярностью. По мнению этого общества, в группу хронических обструктивных заболеваний легких входят:

- хронический обструктивный бронхит,
- бронхиальная астма (необратимая бронхиальная обструкция),
- эмфизема.

К настоящему времени клинический опыт показывает, что ХОБЛ являются неуклонно прогрессирующими заболеваниями, характерными чертами которых

Таблица 1

#### Показатели функции дыхания у больных ХОБЛ (общая выборка)

Показатель	Препарат	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
ОФV <sub>1</sub> , л	Плацебо	1,688±0,06	1,64±0,06	1,61±0,06
	Фенспирид	1,727±0,07	1,829±0,08	1,858±0,088*
ОФV <sub>1</sub> , % долж	Плацебо	56,3±1,8	54,9±2,0	53,6±1,8
	Фенспирид	56,7±1,9	60,2±2,2	61,1±2,5**
ЖЕЛ, л	Плацебо	3,14±0,07	3,14±0,08	3,08±0,08
	Фенспирид	3,17±0,09	3,29±0,1	3,28±0,1*
ОФV <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	Плацебо	53,5±1,3	52,3±1,5	52,0±1,4
	Фенспирид	54,4±1,5	55,6±1,7	56,6±1,8
ООЛ, л	Плацебо	2,7±0,08	2,7±0,08	2,8±0,1
	Фенспирид	2,7±0,09	2,5±0,09	2,7±0,1
ОЕЛ, %	Плацебо	96,6±1,2	97,6±1,4	96,8±1,6
	Фенспирид	98,4±1,7	97,3±1,9	99,1±2,2

Примечание. \*  $p < 0,05$  — здесь и в табл.2, \*\* —  $p < 0,01$ .

являются малообратимая обструкция дыхательных путей, нарушение архитектоники терминальных отделов дыхательных путей и повышение секреции мокроты.

Целью современной терапии ХОБЛ является предупреждение развития симптомов и рецидивов обострения, сохранение легочной функции как на данный момент, так и в будущем, повышение активности и качества жизни больного.

В основе современной фармакотерапии ХОБЛ лежит ступенчатый подход, при котором различные препараты назначаются в соответствии со степенью тяжести заболевания. Перечень основных фармакологических групп включает симпатомиметики, М-холинолитики, метилксантины, глюкокортикостероиды, муколитики, антибиотики.

По данным Европейского респираторного общества, хронический обструктивный бронхит (ХОБ) своевременно диагностируется в 25% случаев заболевания. Основной фактор риска для хронического бронхита — курение. Кроме этого значительную роль играет загрязнение окружающей среды. ХОБ характеризуется хроническим диффузным неаллергическим воспалением бронхов, ведет к прогрессирующему нарушению легочной вентиляции и проявлению кашля, одышки, выделению мокроты, не связанными с поражением других органов и систем. Не вдаваясь в вопросы клиники и патогенеза заболевания, можно отметить, что в настоящее время лечение ХОБ остается не систематизированным. Симптоматический эффект бронходилататоров, противовоспалительных средств, муколитиков и препаратов других фармакологических групп хорошо известен, однако различные клинические школы оценивают их по-разному.

В свете этого, учитывая фармакологический спектр действия эреспала, были проведены исследования его клинической эффективности при данном заболевании. Группа (*P. Leophonte*) провела двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению влияния фенспирида на показатели функции внешнего дыхания и состояние слизистой оболочки бронхов у больных хроническим бронхитом [13].

В исследование были включены 19 мужчин от 41 года до 78 лет. У всех больных наблюдался длитель-

ный ХОБ с умеренной дыхательной недостаточностью ( $p_aO_2$  выше 65 мм рт.ст.). В исследование не включались больные, получавшие глюкокортикостероиды, не вакцинированные против гриппа и получавшие нестероидные противовоспалительные средства, муколитики, антигистаминные и противоастматические препараты.

В течение 3 мес больным проводился курс монотерапии эреспалом по 3 таблетки ежедневно. 8 пациентов получали эреспал в дозе 80 мг (1 таблетка), 11 — плацебо.

В результате исследования было установлено, что после проведенного лечения статистически значимых различий по клинической картине в обеих группах не отмечено. Авторы объясняют это незначительной тяжестью клинических проявлений у исследуемых больных, так как в начале исследования состояние их было удовлетворительным. Однако наличие признаков улучшения состояния в группе больных, получавших эреспал, было у 50%, в то время как в группе плацебо — у 27%. По данным спирометрии в группе больных, получавших эреспал, улучшились средние величины: ОФВ<sub>1</sub> на 11,2%, ЖЕЛ на 8%, индекс Тиффно на 9,7%. По данным исследования газов крови обнаружено, что  $p_aO_2$  в группе "эреспала" увеличилось на 8,2%, тогда как в группе "плацебо" такого прироста не наблюдалось:  $p_aCO_2$  уменьшилось на 8,3 и 5,2% в группах соответственно. Все пациенты, получавшие эреспал, отмечали хорошую переносимость препарата, никаких побочных реакций зафиксировано не было.

В другом двойном слепом многоцентровом исследовании изучено влияние эреспала на функцию дыхания и показатели газообмена у 212 больных, страдающих ХОБ средней тяжести [5]. Больные были рандомизированы по 106 человек в каждую группу. Обследование проводили до, через 3 и 6 мес лечения. Основная группа получала эреспал по 80 мг 2 раза в день, группа сравнения — плацебо. Исследование завершил 171 пациент: 81 в группе активного лечения эреспалом и 90 в группе плацебо. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести состояния, длительности заболевания и характеру медикаментозного лечения.

Таблица 2

Показатели содержания газов крови у больных ХОБЛ (общая выборка)

Показатель	Препарат	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
$p_aO_2$ , мм рт.ст.	Плацебо	71,7±0,7	71,9±0,8	71,2±0,9
	Фенспирид	71,0±0,8	72,9±1,1	73,7±0,7*
$p_aCO_2$ , мм рт.ст.	Плацебо	39,3±0,5	39,2±0,4	39,1±0,5
	Фенспирид	38,9±0,5	38,8±0,7	38,5±0,4
рН	Плацебо	7,4±0,003	7,4±0,003	7,4±0,003
	Фенспирид	7,4±0,003	7,4±0,003	7,4±0,003

Влияние на показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и показатели газов крови представлены в табл.1 и 2.

Анализ полученных данных показал, что различия ОФВ<sub>1</sub> между двумя группами были статистически достоверны. В группе получавших фенспирид ОФВ<sub>1</sub> к 6-му мес исследования был значительно больше, чем в группе плацебо. Небольшое, но статистически достоверное уменьшение остаточного объема и увеличение ЖЕЛ отмечалось у больных, получавших эреспал, в то время как у больных, получавших плацебо, эти показатели изменялись статистически недостоверно.

Из данных, приведенных в табл.2, установлено, что показатель р<sub>а</sub>О<sub>2</sub> статистически достоверно увеличивался в группе получавших эреспал (различия между группами достоверны). По другим показателям достоверных различий между группами выявить не удалось.

Таким образом, клинические исследования подтверждают высокую эффективность эреспала у больных ХОБЛ. Кроме положительного влияния на показатели ФВД авторами установлено и значительное улучшение в клинической картине, выражавшееся в изменении характера и уменьшении количества выделяемой мокроты, а также снижении интенсивности кашля у больных, получавших эреспал, по сравнению с плацебо.

Побочные эффекты при использовании эреспала (диспептические расстройства, кожный зуд, сухость во рту) выражены незначительно и не отличаются от таковых при применении плацебо. Следовательно, использование фенспирида в комплексной терапии значительно улучшает прогноз и позволяет существенно повысить качество жизни больных, страдающих ХОБЛ.

### Заключение

Таким образом, спектр фармакологической активности эреспала, установленный в экспериментальных условиях, позволяет с успехом использовать его в клинической практике при лечении острых и хронических воспалительных заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов. Высокая клиническая эффективность эреспала, его безопасность и хорошая переносимость доказаны при лечении острых и хронических отитов, синуситов, острых и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и трахеобронхиального дерева. Эреспал является надежным партнером в комбинированной терапии этих заболеваний. Высокая безопасность позволяет использовать препарат в течение нескольких месяцев непрерывно. Это обстоятельство является не-

сомненным преимуществом эреспала перед системными глюкокортикостероидами и НПВС. Лекарственные формы эреспала позволяют использовать его как у взрослых, так и у детей. Появление в фармакологическом арсенале такого препарата, как эреспал, значительно расширяет возможности клиницистов в контроле над воспалительной реакцией, лежащей в основе большого числа заболеваний.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дроздова М.В., Полевщиков А.В., Рязанцев С.В. Высокая клиническая эффективность Эреспала при лечении заболеваний верхних дыхательных путей у детей. В кн.: Новости оториноларингологии и логопатологии. СПб; 1999. 2.
2. Овчинников Ю.М., Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М. Опыт применения препарата Эреспал при лечении больных с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей. Южно-рос. мед. журн. 2001; 3-4: 22-44.
3. Advenier C., Regoli D. Anti-histaminiques. Sem. Hop. Paris 1987; 21: 1699-1714.
4. Advenier C. Fenspiride et relaxation de la musculature tracheo-bronchique. Mecanisme d'action. Rhinology 1988; suppl.4: 67-75.
5. 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.
6. Broillet A., White R., Ventrone R., Giessinger N. Efficacite du fenspiride dans la bronchite chronique induite par le SO<sub>2</sub> chez le rat et dans la rhinite allergique du cobaye. Rhinology 1988; suppl.4: 77-86.
7. Buhannic L., Shutz D. Interet de Pneumorel 80 mg dans le traitement de l'inflammation dans les otites chroniques de l'adulte. Propos Biopharma 1988; 73: 18-25.
8. Cuneant G. Efficacy of Pneumorel 80 mg (fenspiride) in the treatment of chronic sinusitis. Double-blind, placebo-controlled study. Rhinology 1988; suppl.4: 21-29.
9. DuBuske L.M. Clinical comparison of histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonist drugs. J. Allergy Clin. Immunol. 1996; 98: 307-318.
10. Evrard Y., Lhoste F., Advenier C., Duhault J. Le fenspiride et le systeme broncho-pulmonaire: nouvelle approche pharmacologique. Sem. Hop. Paris 1986; 62 (19): 1375-1381.
11. Evrard Y., Kato G., Bodinier M.C., Chapelain B. Fenspiride et inflammation en pharmacologie experimentale. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (rev.2): 93-100.
12. Le Douarec J.C., Duhault J., Laubie M. Etude pharmacologique du chlorhydrate de phenethyl -8- $\alpha$ -diaz-3,8-spiro (4.5) decanone 2 ou fenspiride (JP 428). Arzneimittel-Forschung (Drug Res.) 1969; 19: 1263-1271.
13. Leophonte P., Thach K.S., Voigt J.J. et al. Le fenspiride (pneumorel) dans le traitement des bronchopneumopathies chroniques obstructives. Vie Med. 1986; 23/24: 1047-1051.
14. Lima M.C.R., Hatmi M., Martins M.A. et al. Mediateurs de l'inflammation et antagonisme par le fenspiride de la pleuresie experimentale chez le rat. Rhinology 1988; suppl.4: 87-95.
15. Lonchamps M., Evrard Y., Duhault J. Donnees recentes sur pharmacologie du fenspiride. Ibid. 59-66.
16. Pjusa N., Nawacka K. Ocena skuteczności i tolerancji fenspirydu u dorosłych chorych na ostre zapalenie dróg oddechowych. Pol. Merk. Lek. 1998; 5 (30): 368.
17. White M.V., Kaliner M.A. Histamine in allergic diseases. In: Simons F.E. Histamine and H<sub>1</sub>-receptor antagonists in allergic disease. New York: Marcel Dekker; 1996. 61-91.

Поступила 04.09.03



## Российское представительство на Конгрессе

Российская делегация на Европейском форуме состояла из 265 ведущих врачей и ученых Сибири, Дальнего Востока, Москвы, Санкт-Петербурга, представляющих пульмонологию и различные направления респираторной медицины. Доклады отечественных ученых вызвали живой интерес и заслужили высокое признание европейских ученых. Так, около 40 выступлений получили высшую оценку научного комитета за содержательность и глубину исследования. Было отмечено рост количества членов Европейского Респираторного Общества от стран Восточной Европы. Как показал Конгресс, количество членов ERS от России возросло на 38% и составило 675 человек, что выдвинуло Россию на 3-е место среди стран Восточной Европы. Это очень важно, поскольку представительное участие отечественных ученых и врачей в международном врачебном сообществе заставляет обращать внимание на проблемы респираторной медицины и здравоохранения России в целом.

Важным является участие Всероссийского научно-практического общества пульмонологов в работе международного Конгресса. С этой целью в течение последних 3 лет в рамках программы "Национальная деревня" организуется стенд, представляющий лучшие достижения отечественной пульмонологии. По результатам проведенного конкурса среди 67 стендов, представляющих различные национальные врачебные сообщества, Российский стенд в этом году занял 3-е место после стендов Канады и Франции. Русский стенд явился не только "кусочком России", где русскоязычные участники Конгресса могли пообщаться на родном языке и обменяться впечатлениями, но и хорошей возможностью продемонстрировать русское гостеприимство, щедрость и радушие. Каждому посетителю русского стенда были вручены памятные подарки, полезная информация и уделено внимание, хотя таких посетителей было до 350 в каждый день проведения Конгресса.

Хочется верить, что по завершении Конгресса у участников остались самые приятные воспоминания о новых знакомствах, плодотворной атмосфере делового сотрудничества в одном из самых красивых городов Западной Европы.

## 13-й Конгресс ERS в Вене

В период с 27 сентября по 1 октября 2003 г. в красивейшем городе Австрии Вене прошел 13-й ежегодный Конгресс Европейского Респираторного Общества (ERS), явившийся ведущим событием этого года в жизни мирового пульмонологического сообщества. Конгресс собрал рекордное количество участников: 14 500 врачей, представляющих Западную и Восточную Европу, встретились в столице Австрии, чтобы поделиться научными достижениями, полученными за истекший год.

Высокий научный и образовательный уровень Конгресса определялся участием в нем более 670 ведущих специалистов в области респираторной медицины, большим числом практикующих врачей и в сравнении с предыдущими конгрессами значительно возросшей аудиторией молодых ученых. Научная программа Конгресса включала 384 научные сессии, 3715 постерных презентаций, 40 крупных "вечерних симпозиумов", организованных при содействии ведущих фармакологических компаний мира.

Международный форум стал настоящей школой, где врачи в области респираторной медицины имели возможность расширить свои профессиональные знания, повысить квалификацию, обогатиться опытом коллег. Особое внимание было уделено 22 основным школам последипломного образования, которые прошли 27 сентября, и в которых приняли участие более 1000 молодых специалистов. Тематикой школ явились такие направления мировой пульмонологии, как рак легкого, бронхиальная астма, обструктивное апноэ сна, генетика в пульмонологии, хроническая обструктивная болезнь легких, неинвазивная вентиляция легких, рентгенологическая диагностика в пульмонологии.

Новыми направлениями Конгресса явились школы по успешному научному сотрудничеству и медицине, основанной на доказательствах, вызвавшие громадный интерес как начинающих исследователей, так и опытных профессионалов.



Aventis Pharma



[www.tavanic.ru](http://www.tavanic.ru)

главное — победа, а не участие

**1**  
Таваник  
удобный  
антибиотик.  
Эффективность  
подтверждена  
у 200 миллионов  
пациентов

 **ТАВАНИК**  
(левофлоксацин)

# Серетид<sup>™</sup> Мультидиск<sup>™</sup>

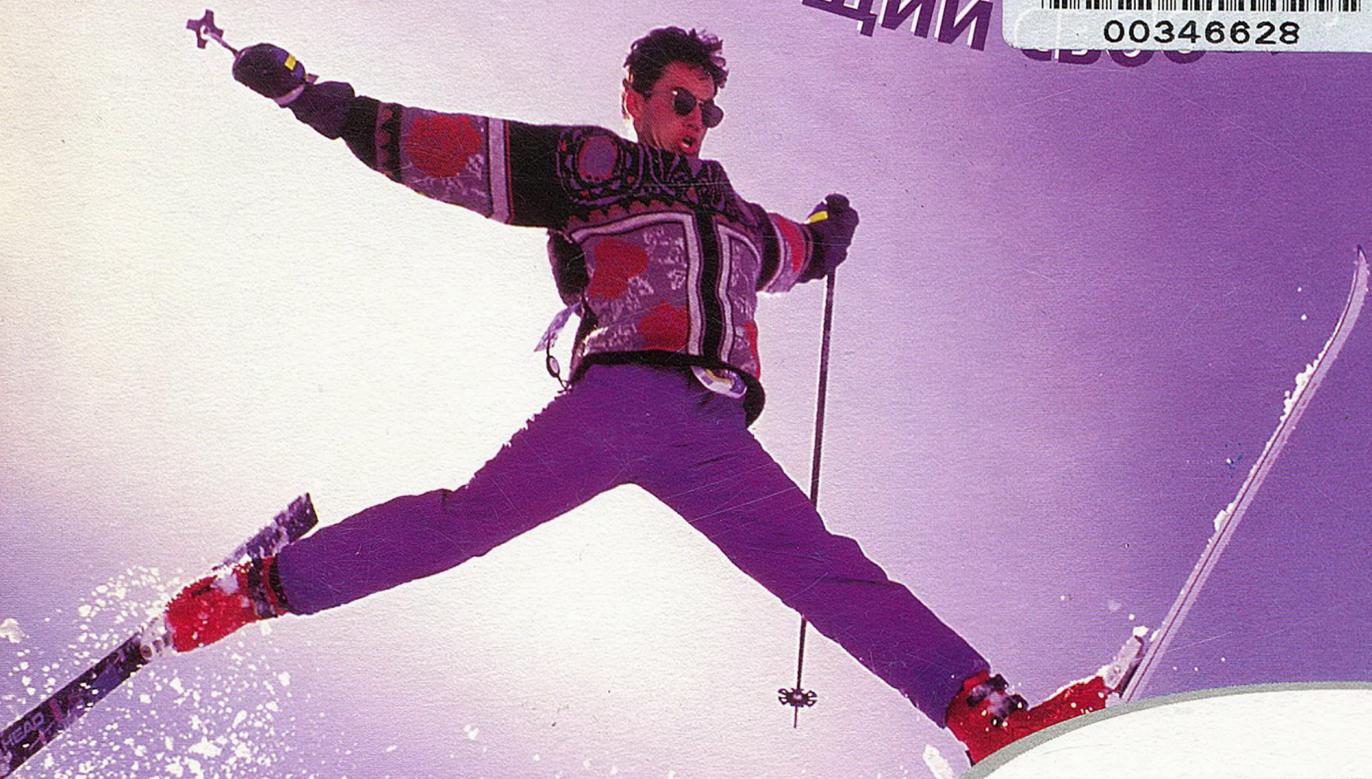
Сальметерол / флутиказона пропионат

29767

Подписной индекс – 73322

Для организаций – 80642

## Контроль астмы дающий



- Полный контроль бронхиальной астмы с помощью одного ингалятора
- Уменьшение тяжести симптомов с первого дня лечения
- Комплементарность действия компонентов, позволяющая контролировать астму более низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов
- Высокий профиль безопасности
- Уникальная система доставки с точным счетчиком доз
- Удобная схема дозирования: по одной ингаляции два раза в день
- Повышение приверженности пациентов терапии бронхиальной астмы
- Улучшение качества жизни
- Снижение стоимости лечения по сравнению с одновременным применением сальметерола и флутиказона в отдельных ингаляторах



Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство GlaxoSmithKline по адресу:  
Россия, 117418 Москва,  
ул. Новочеремушкинская, 61  
Тел. (095) 777 8900  
Факс (095) 777 8901

 GlaxoSmithKline