

**Черняев Андрей Львович**

д. м. н., проф., зам. директора по научной работе НИИ пульмонологии Росздрава, зав. отделом патологии, биохимии и иммунологии НИИ пульмонологии Росздрава

## Редакционная колонка

*Уважаемые читатели!*

4 сентября 2006 г. исполнилось 15 лет со дня создания ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава. На сегодняшний день институт является головным учреждением в сфере диагностики и лечения болезней органов дыхания в России. За прошедшие годы окреп коллектив НИИ, возглавляемый лидером пульмонологической науки в стране д.м.н., профессором, академиком РАМН А.Г.Чучалиным. В институте проводится диагностический процесс с использованием передовых технологий, а также лечение таких заболеваний, как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, диффузные паренхиматозные заболевания легких, муковисцидоз, рак легкого, пневмония, легочная артериальная гипертензия, профессиональная патология, дыхательные расстройства во время сна. В представленном номере журнала ряд статей посвящен вопросам патогенеза, диагностики и лечения дыхательной недостаточности — одного из краеугольных камней пульмонологии.

В связи с юбилеем института впервые представлены истории лабораторий, входящих в его состав, и тематика проводимых ими исследований, демонстрирующих читателю широкий спектр современных диагностических подходов.

Большинство статей, вошедших в этот номер, — научные обзоры, включающие анализ и собственные данные авторов. Статья *А.Г.Чучалина и соавт.*, публикуемая при поддержке фармацевтической компании "ГлаксоСмитКляйн", носит фундаментально-эпидемиологической характер. Часть публикаций посвящена различным аспектам патогенеза, диагностики и лечения эмфиземы легких. В статье *Г.Ю.Бабаджановой* описаны генетические исследования при бронхиальной астме и стероидо-потребном сахарном диабете.

Представляется важной и актуальной проблемой взаимоотношение пневмонии и хронической обструктивной болезни легких, что отражено в двух статьях *С.Н.Авдеева и соавт.*

Лидером в изучении профессиональной патологии легких д.м.н. *О.С.Васильевой и соавт.* освещена проблема аллергии к латексу, что имеет важное значение для ряда промышленных предприятий, а также работников различных профессий, связанных с использованием изделий из латекса, в том числе медиков.

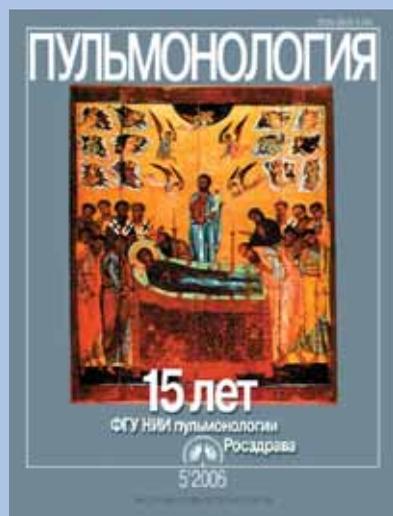
Лечебные программы помощи при отказе от курения подробно описаны в статье *Г.М.Сахаровой и соавт.*

Фундаментальная статья *С.К.Соодаевой* посвящена окислительному стрессу и антиоксидантной терапии при болезнях органов дыхания.

В целом представляемые в юбилейном номере журнала работы затрагивают актуальные вопросы патологии легких и свидетельствуют о неуклонном развитии пульмонологии в России на современном этапе.

*Член редколлегии журнала "Пульмонология"*

 А.Л. Черняев



Научно-практический журнал  
Выходит 6 раз в год  
Основан в 1990 году

## На обложке Успение Богоматери. Нач. XIII в

Богоматери был открыт последний день ее земной жизни. На тот момент Мария жила в доме Иоанна Богослова. Туда по ее желанию ангелы перенесли апостолов, чтобы они могли попрощаться с Божьей Матерью. Когда на третий день после ее кончины апостол Фома пришел ко гробу, тела ее не оказалось в гробнице. Она, как верует церковь, была взята на небо. Празднование Успения Богоматери 28 августа было установлено при византийском императоре Маврикии в 582 г.

На публикуемой иконе из ГТГ присутствует изображение апостолов на облаках. Такой тип композиции называется "облачным Успением".

Мастер, написавший икону, хоть и работал в Новгороде, испытывал сильное влияние византийской традиции. О ней говорят красивая, уравновешенная композиция, удлиненные изящные пропорции фигур, трактовка ликов, тонкая нюансировка цвета, золотой фон.

Около ложа, на котором лежит почившая Мария, кроме 12 апостолов изображены три епископа, сыгравшие существенную роль в разработке учения о Богоматери. Над смертным одром возвышается фигура Христа. Он держит в руках спеленатую фигурку – это душа Богоматери. Еще выше, над головой Христа изображены ангелы, которые уносят душу Марии в рай.

Нижняя часть иконы посвящена прощанию, печали. Позы апостолов выражают скорбь, порожденную разлукой с Богоматерью, и благоговейное отношение к ней. Фигуры плотно сдвинуты, преобладают темные, плотные краски.

Центром композиции, связующим звеном между нижней и верхней частями является фигура Христа. В грозно блистающих одеждах, он возвышается над апостолами, к нему направлены движения ангелов.

А верхняя часть, где на золотом фоне подобно изящной аппликации разбросаны изображения ангелов и апостолов, очень декоративна, она словно излучает свет. Там царит радость и ликование по поводу вознесения Марии на небеса. Из юдоли скорби она взята Своим Сыном и будет отныне пребывать рядом с ним и созерцать Божественный свет.

Е.Н.Зиничева

## Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

### Содержание

#### Передовая статья

*Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Бабаджанова Г.Ю., Васильева О.С., Белевский А.С., Авдеев С.Н., Марченков Я.В., Самсонова М.В., Сахарова Г.М., Соодаева С.К., Пашкова Т.Л., Черняк А.В., Чикина С.Ю.*  
История лабораторий ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава .....5

#### Оригинальные исследования

*Чучалин А.Г., Белевский А.С., Овчаренко С.И., Королева И.А.*  
Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего? (Результаты национального исследования ИКАР–ХОБЛ) .....19

*Сахарова Г.М.*  
Параметр "анионный разрыв" как индикатор дыхательной недостаточности ..29

*Степанян И.Э., Комиссарова О.Г.*  
Успешное применение тиотропиума при бронхиальной обструкции, рефрактерной к короткодействующим бронходилататорам, у пациента с туберкулезом легких и ХОБЛ .....34

*Бабаджанова Г.Ю.*  
Исследование полиморфизма некоторых известных генов классического сахарного диабета типа 2 у больных бронхиальной астмой с индуцированным стероидами сахарным диабетом .....37

*Марченков Я.В., Пашкова Т.Л., Чучалин А.Г., Синецких В.Е.*  
Диагностическая оценка функционального состояния трахей у больных ХОБЛ .....41

*Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Андреева С.А.*  
Гиперреактивность бронхов у курящих людей и ее коррекция с помощью Форадила во время отказа от курения .....49

#### Обзоры

*Васильева О.С., Казакова Г.А., Батын С.З., Ахметов Р.Х., Беляев Д.Л.*  
Латексная аллергия как проблема профессиональной заболеваемости .....57

*Чикина С.Ю.*  
Клиническая эффективность и безопасность беклометазона при ХОБЛ .....63

*Аверьянов А.В., Поливанова А.Э.*  
Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания .....74

*Авдеев С.Н.*  
Легочная гиперинфляция у больных хронической обструктивной болезнью легких .....82

*Аверьянов А.В., Поливанов Г.Э.*  
Роль компьютерной томографии в количественной оценке эмфиземы легких у больных ХОБЛ .....97

*Бабак С.Л., Горбунова М.В., Голубев Л.А.*  
Современная диагностика и лечение дыхательных расстройств во время сна в терапевтической практике .....104

<b>Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Чучалин А.Г.</b> Пневмония как причина острой дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ .....	115
<b>Соодаева С.К.</b> Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания .....	122
<b>Юбилейные даты</b>	
Василий Иванович Трофимов. К 60-летию со дня рождения .....	127
<b>Новости ERS</b> .....	128

## Contents

### Editorial

<b>Chuchalin A.G., Antonov N.S., Babadzhanova G.Yu., Vasilieva O.S., Belevsky A.S., Aveev S.N., Marchenkov Ya.V., Samsonova M.V., Sakharova G.M., Soodaeva S.K., Pashkova T.L., Chernyak A.V., Chikina S.Yu.</b> History of departments of Federal State Research Institute of Pulmonology .....	5
---	---

### Original studies

<b>Chuchalin A.G., Belevsky A.S., Ovcharenko S.I., Koroleva I.A.</b> Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: could we expect more? Results of IKAR–COPD national trial .....	19
<b>Sakharova G.M.</b> Anion gap as an indicator of respiratory failure .....	29
<b>Stepanyan I.E., Komissarova O.G.</b> Successful administration of tiotropium for treatment of bronchial obstruction refractory to short-acting bronchodilators in the patient with lung tuberculosis and COPD .....	34
<b>Babadzhanova G.Yu.</b> Investigation of some known type 2 diabetes mellitus gene polymorphism in asthma patients with steroid-induced diabetes .....	37
<b>Marchenkov Ya.V., Pashkova T.L., Chuchalin A.G., Sinityn V.E.</b> Evaluation of functional status of the trachea in COPD patients .....	41
<b>Chuchalin A.G., Antonov N.S., Sakharova G.M., Andreeva S.A.</b> Bronchial hyperreactivity and its correction with Foradil in smoking cessation programme .....	49

### 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, М.Н.Зубков, В.А.Игнатъев,  
М.М.Илькович, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров,  
Б.Л.Медников, С.И.Овчаренко,  
А.А.Овчинников, М.И.Перельман,  
Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков,  
Г.Б.Федосеев, Н.Е.Чернеховская,  
А.Л.Черняев, Е.И.Шмелев

### Редакционный совет

Абросимов В.Н. (Рязань),  
Визель А.А. (Казань),  
Кириллов М.М. (Саратов),  
Лещенко И.В. (Екатеринбург),  
Луценко М.Т. (Благовещенск),  
Мавраев Д.Э. (Махачкала),  
Путов Н.В. (Санкт-Петербург),  
Сидорова Л.Д. (Новосибирск),  
Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург),  
Суханова Г.И. (Владивосток),  
Трубников Г.В. (Барнаул),  
Усенко Ю.Д. (Киев),  
Шойхет Я.Н. (Барнаул),  
Voisin C. (Франция),  
Dieckersman R. (Германия)

Журнал выпускается при поддержке  
фармацевтических компаний:

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH**  
(Австрия)  
**GLAXOSMITHKLINE**  
(Великобритания)

### Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., дом 32 / 61  
НИИ пульмонологии Росздрава,  
редакция журнала "Пульмонология"  
телефон / факс 465-48-77  
e-mail: pulmo@pulmonology.ru  
http:// www.pulmonology.ru

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

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

### Ответственный редактор О.В.Дергачева

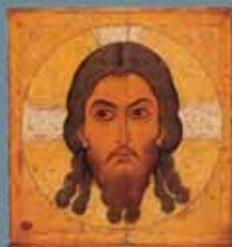
Научный редактор С.Н.Авдеев  
Корректор Н.В.Сухова  
Перевод С.Ю.Чикина  
Компьютерная верстка В.И.Рохлин  
Художественный редактор П.П.Ефремов

Подписано в печать 17.10.2006. Формат 60 х 90 1 / 8.  
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 973  
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"  
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"  
© Пульмонология, 2006

## Reviews

<i>Vasilieva O.S., Kazakova G.A., Batyn S.Z., Akhmetov R.Kh., Belyaev D.L.</i> Latex allergy as a occupational problem .....	57
<i>Chikina S.Yu.</i> Clinical efficacy and safety of beclomethasone in COPD .....	63
<i>Averyanov A.V., Polivanova A.E.</i> Netrophil elastase and respiratory disease .....	74
<i>Avdeev S.N.</i> Lung hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease .....	82
<i>Averyanov A.V., Polivanov G.E.</i> A role of computed tomography for quantified evaluation of lung emphysema in COPD patients .....	97
<i>Babak S.L., Gorbunova M.V., Golubev L.A.</i> Current detection and treatment of respiratory disorders during sleep in therapeutic practice .....	104
<i>Avdeev S.N., Baimakanova G.E., Zubairova P.A., Chuchalin A.G.</i> Pneumonia as a cause of acute respiratory failure in patients with COPD .....	115
<i>Soodaeva S.K.</i> Oxidative stress and antioxidant therapy in respiratory diseases .....	122
<b>Anniversaries</b>	
Trofimov Vasily I. By the 60th birthday Trofimov Vasily I. By the 60 <sup>th</sup> birthday .....	127
<b>ERS news</b> .....	128

## ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



### Читайте в следующем номере:

Саркоидоз: достижения и проблемы

*А.А.Визель*

Легочная гипертензия

*Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC)*

Значимость измерения окиси азота выдыхаемого воздуха при болезнях органов дыхания

*Т.Н.Биличенко, М.Ф.Балдуева*

*А.Г.Чучалин, Н.С.Антонов, Г.Ю.Бабаджанова, О.С.Васильева, А.С.Белевский, С.Н.Авдеев, Я.В.Марченков, М.В.Самсонова, Г.М.Сахарова, С.К.Соодаева, Т.Л.Пашкова, А.В.Черняк, С.Ю.Чикина*

## История лабораторий ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава

*A.G.Chuchalin, N.S.Antonov, G.Yu.Babadzhanova, O.S.Vasilieva, A.S.Belevsky, S.N.Avdeev, Ya.V.Marchenkov, M.V.Samsonova, G.M.Sakharova, S.K.Soodaeva, T.L.Pashkova, A.V.Chernyak, S.Yu.Chikina*

## History of departments of Federal State Research Institute of Pulmonology

### Лаборатория эпидемиологии и лечебно-профилактических программ

Лаборатория существует с первого дня образования НИИ пульмонологии. Ее первым заведующим (1991–1992 гг.) стал к.м.н. *А.В.Леонтьев*, под началом которого работали научные сотрудники *А.Г.Колесников, О.Ю.Стулова, М.Н.Говорков, Д.В.Нонилов, О.А.Польяникова, В.Б.Семушин*. Основные направления научной деятельности лаборатории формировались при непосредственном участии директора института академика РАМН *А.Г.Чучалина*.

Приоритетным для отечественной и зарубежной эпидемиологии явилось осуществление медико-экологического проекта, целью которого стало восстановление качества здоровья человека и окружающей среды. В его создании участвовали ведущие специалисты научно-исследовательского Центра космической экологии, молекулярной диагностики, Университета г. Бохума (ФРГ). Космический экологический мониторинг, оценка состояния экологической наземной обстановки позволили впервые получить объективную информацию об истинной распространенности бронхолегочных заболеваний и их связи с основными экологическими факторами риска.

С 1993 г. лабораторию возглавляет *Н.С.Антонов*. В том же году в ее состав вошли новые сотрудники *О.С.Васильева, О.Ю.Зайцева, Т.Г.Мелкомукова*, началась разработка, и были сформулированы основные принципы проведения эпидемиологических исследований в области пульмонологии с использованием стандартизованных эпидемиологических опросников, функциональных методов исследования легких и других методологий. Данные материалы реализованы в виде методических рекомендаций, утвержденных Министерством здравоохранения РФ. По разработанному в лаборатории техническому проекту фирма "Берингер Ингельхайм" создала передвижную клинично-функциональную эпидемиологическую лабораторию "Пульмобиль" и передала ее институту. Практическое внедрение проекта было осуществлено в рамках Государственной научно-тех-

нической программы "Здоровье населения России" в г. Нижнем Новгороде, г. Санкт-Петербурге, г. Самаре, г. Москве и других городах.

Вторым важным направлением научной деятельности лаборатории явилось изучение влияния факторов риска на развитие и течение хронических неспецифических заболеваний легких. Был проведен цикл исследований на предприятиях машиностроения, металлургии, текстильной промышленности, разработаны и внедрены профилактические мероприятия по снижению распространенности хронического бронхита. Отдельным предметом изучения явился факт депонирования радионуклеидных частиц в легочной ткани и его влияние на развитие хронического бронхита у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Проведенные скрининговые эпидемиологические исследования и ретроспективный анализ состояния здоровья ликвидаторов убедительно доказали прямую связь между развитием и прогрессированием особого варианта хронического бронхита и фактом нахождения в зоне аварийных работ, что в дальнейшем позволило сформировать группы лечебно-профилактических мероприятий.

Крупной областью деятельности лаборатории явилось создание обучающего материала и цикла практических занятий для врачей общей практики по методологии проведения эпидемиологических исследований в пульмонологии. Образование врачей позволило внедрить современные технологии в области эпидемиологии на региональном и федеральном уровнях, получить объективные данные по распространенности основных бронхолегочных заболеваний и внести поправочные коэффициенты в официальную медицинскую статистику, которые по бронхиальной астме составили 6–8, по хроническому бронхиту — 3–5. Кроме того, огромное значение для эффективной организации и повышения качества оказания медицинской помощи на региональном уровне имеет изучение климатического фактора

риска. Результаты исследования внедрены в Республике Саха-Якутия.

Уровень получаемых данных и используемых методик позволили повысить доверительность к данным официальной медицинской статистики со стороны Всемирной организации здравоохранения, Европейского респираторного общества и других международных организаций. С 1998 г. данные по основным показателям медицинской статистики в области пульмонологии Российской Федерации стали постоянно включаться в мировую статистику. Авторитетное европейское издание "Европейская белая книга по пульмонологии" ежегодно включает эпидемиологические данные по России, представляемые нашим институтом. Сама книга сотрудниками лаборатории переводится на русский язык и издается с 2003 г.

С 2003 г. лаборатория активно занимается изучением влияния на состояние бронхолегочной системы табакокурения как основного фактора, выделяемого ВОЗ, в развитии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Совместно с лабораторией компьютерной диагностики института (зав. лабораторией Г.М.Сахарова) изучены некоторые механизмы влияния табачного дыма на проходимость бронхиального дерева, разработаны принципы профилактики и лечения ХОБЛ. Лаборатория включена в глобальное эпидемиологическое исследование ВОЗ по табакокурению. Кроме того, получены предварительные данные по распространенности табакокурения и признаков ХОБЛ в различных трудовых коллективах и предложены конкретные эффективные программы по снижению распространенности табакокурения.

За время существования лаборатории защищено 4 докторских и 1 кандидатская диссертация, опубликовано более 280 научных работ в российских и зарубежных изданиях.

### Лаборатория генетики мультифакториальных заболеваний

Лаборатория генетики мультифакториальных заболеваний была создана 1 ноября 2001 г. Этому событию предшествовали работы по генетике таких мультифакториальных заболеваний, как бронхиальная астма (БА) и сахарный диабет (СД), которые проводились сотрудниками Института в различное время и в сотрудничестве с университетскими центрами Европы. Так, в 1993 г. совместно с учеными университетской клиники г. Вюрцбурга (ФРГ) было начато параллельное изучение полиморфизмов таких генов, как ген гликоген-синтазы и ген рецептора глюкагона, в немецкой и российской популяциях. Впервые в России был организован подбор семей пациентов с СД и ятрогенным диабетом при БА, осуществлены забор крови в соответствии с международными стандартами, первичная обработка крови с выделением лейкоци-

тарных пеллетов для дальнейшей экстракции и амплификации ДНК. Вся эта работа проводилась на базе НИИ пульмонологии. Была организована транспортировка крови в лабораторию г. Вюрцбурга, где сотрудником НИИ пульмонологии Г.Ю.Бабаджановой совместно с немецкими учеными проводился генетический анализ ДНК пациентов. В результате впервые в российской популяции был выполнен анализ полиморфизма двух генов. Полученные данные были сопоставлены с аналогичными исследованиями, проведенными в Финляндии, Франции, в Италии, Сардинии, Японии и Германии. Таким образом, Россия вошла в пятерку стран, в которой были впервые проведены такие исследования, а полученные результаты вошли в международный банк данных по данной проблематике. Работа получила высокую международную оценку, ее результаты были отражены в многочисленных выступлениях на международных научных форумах, а также опубликованы в таких ведущих научных журналах, как *Metabolism*, *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, "Терапевтический архив" и др.

В связи с тем, что подходы и методика генетических исследований мультифакториальных заболеваний являются универсальными, проводилась работа и по другим заболеваниям. Г.Ю.Бабаджанова продолжила сотрудничество с Университетской клиникой г. Мюнхена (ФРГ) по генетическим исследованиям углеводных нарушений и метаболического синдрома (1996—1998 гг.). Биологический центр университета г. Вюрцбург вновь обратился с предложением участвовать в исследовании старческой абитрофии сетчатки, и вместе с Институтом глазных болезней г. Москвы были изучены популяции Новгородского региона в качестве изолированных (1999—2000 гг.).

Таким образом, молекулярная генетика мультифакториальных заболеваний оформилась в самостоятельное направление в деятельности института, и была создана данная лаборатория. В настоящее время в ней трудятся высококвалифицированные специалисты: д.м.н. Г.Ю.Бабаджанова (зав. лабораторией), д.м.н., с.н.с В.И.Кобылянский., к.м.н., н.с. А.Б.Нагорный, м.н.с. М.А.Соколова.

Ведется работа по теме "Бронхиальная астма и сахарный диабет: анализ взаимоотношений двух мультифакториальных заболеваний", целью которой является дальнейший прогноз риска развития стероидных нарушений у больных БА и поиск новых эффективных препаратов для лечения больных БА с индуцированным стероидами сахарным диабетом (ИССД). В ее ходе выполнены клинические, генеалогические и генетические исследования полиморфизма еще одного гена риска — гена фактора некроза опухоли (TNF-alpha). Изучены полимеразная цепная реакция PCR 238, PCR 308 у каждого пациента и полиморфизм гена. Данная работа проведена на базе генетической лаборатории университета г. Майнца (ФРГ) в 2003 г.

Изучается новый маркер жирового обмена — лептин у больных с вышеуказанными патологиями. Исследования являются новыми и оригинальными для России, впервые в мировой практике проводимыми с участием данных групп больных.

Лаборатория участвовала в исследовании по отечественному ингаляционному инсулину совместно с Институтом биоорганической химии им. М.Н.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН (лаборатория углеводов), которое было отмечено специальным призом за оригинальность. Большое место в ее деятельности занимают международные проекты: изучение генов риска старческой абииотрофии сетчатки и другой офтальмологической патологии вместе с Биологическим центром Университета г. Вюрцбурга (ФРГ) и Институтом глазных болезней г. Москвы, проект "Молекулярно-генетическое исследование у пациентов с биполярными аффективными расстройствами типа I по DSM-IV" совместно с Центром психического здоровья РАМН (руководитель — академик *А.С.Тиганов*) и университетами г. Гейдельберг-Маннхайма (ФРГ) и г. Антверпена (Бельгия). Работа над последним была начата в ноябре 2002 г. и активно продолжается. У подобранных лиц проведены забор крови, ее обработка и доставка в лабораторию г. Антверпен (Бельгия), где проведены экстракции ДНК и РНК. У пациентов заполнены полные версии интервью в соответствии с классификацией SKID, среди здоровых организовано целенаправленное анкетирование. Обработанные материалы направлены для дальнейшего компьютерного анализа в Университет г. Гейдельберг-Маннхайма (ФРГ). Для расширения данного исследования также подписан договор с московским НИИ психиатрии (руководитель — профессор *В.Н.Краснов*), где ведется аналогичная работа по подбору и анализу пациентов с биполярным расстройством. С 2003 г. лаборатория включена во Всемирный проект, в котором участвуют 36 стран, по исследованию генома СД 1-го типа (генотипирование полного генома, исследование антител и клеточных линий). Она является головной структурой, координирующей действия с российской стороны и отвечающей за создание отечественной сети институтов. Заключены договоры о сотрудничестве с Институтом *Steno* (Дания) и компанией *World Courier*. В ноябре 2005 г. под наблюдением координационных центров США и Дании успешно реализовано пилотное исследование. В настоящее время идет изучение реальных семей в соответствии с международным протоколом.

Лабораторией проводятся исследования по теме "Конституциональные и генетические особенности больных классическим СД 1-го и 2-го типа и больных БА с ИССД", в ходе которого осмотрено более 1 тыс. пациентов и контрольных персон для изучения их антропометрических особенностей. Углублены исследования об имеющемся конституциональном маркере СД 2-го типа и получены собственные данные, позволяющие судить о связи конституции

с генетической предрасположенностью к метаболическим нарушениям и диабету, в том числе ятрогенному (вторичному ИССД), как следствием применения стероидной терапии у больных БА.

Совместно с лабораторией, возглавляемой *С.Н.Авдеевым*, завершено в сентябре 2005 г. сравнительное исследование по изучению взаимосвязи между уровнями лептина и показателями газообмена у больных с обострением ХОБЛ и с метаболическими нарушениями. В настоящий момент проводится анализ полученных данных по изучению маркера жирового обмена — лептина у больных с обострением ХОБЛ и метаболическими нарушениями.

Совместно с отделением эндокринологии ГКБ № 57 г. Москвы ведется наблюдение за тяжелыми больными СД и кетоацидозом, их подготовка и подбор для участия в научных исследованиях (лептин, ингаляционный инсулин, изучение уровня СО<sub>2</sub>, генетические исследования). На базе Московского городского эндокринологического диспансера подбираются пациенты для подготовки учебного пособия по внутренним болезням. Сотрудниками лаборатории регулярно организуются Школы диабета для обучения пациентов и членов их семей на базе эндокринологического отделения ГКБ № 57.

*Г.Ю.Бабаджановой* прочитан цикл лекций по основам генетики мультифакториальных заболеваний и ее значению в практической медицине для аспирантов, научных сотрудников и молодых специалистов. Постоянно ведется практическая работа с пациентами и их научное консультирование в отделении эндокринологии. Налажен процесс определения гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) у больных с нарушениями углеводного обмена и СД. Разработаны планы проведения антропологических исследований для обеспечения международных проектов по поиску генов риска мультифакториальных заболеваний.

За время существования лаборатории ее сотрудники опубликовали более 20 научных работ. В журнале "Терапевтический архив" вышла статья по изученному новому маркеру жирового обмена — лептину у больных БА и СД в соавторстве с руководителем института *А.Г.Чучалиным*, *Г.Ю.Бабаджановой*, *А.Б.Нагорным*, а также *Ю.С.Лебединым*, в лаборатории которого проводились исследования. *Г.Ю.Бабаджановой* подготовлен обзор, посвященный анализу причин развития, механизмам и новым методам лечения пациентов с ИССД ("Терапевтический архив", 2005 г.). По результатам антропологического исследования *Г.Ю.Бабаджановой* и *М.А.Соколовой* опубликованы тезисы для 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания (г. Москва, 2005 г.), а их работа "Морфологические особенности больных сахарным диабетом и бронхиальной астмой" в октябре 2005 г. была премирована публикацией в сборнике лучших трудов Дунайского симпозиума по проблемам СД (г. Висбаден, ФРГ). Первые результаты работы по проекту исследования генома

СД 1-го типа напечатаны в журнале *Diabetes (Patrick Concannon, Henry A. Erlich, Cecile Julier & Consortium (G.Babadjanova). Type 1 Diabetes. Evidence for Susceptibility Loci from Four Genome-Wide Linkage Scans in 1,435 Multiplex Families)*. А итоги изучения биполярных расстройств были представлены на Всемирном конгрессе по психиатрии и опубликованы в *American Journal of Medical Genetics* в сентябре 2003 г.

### История лаборатории экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний

В 1995 г. в составе института появилась лаборатория, работа которой направлена на изучение заболеваний органов дыхания, вызванных факторами окружающей среды и профессиональной деятельностью. Со дня основания и по настоящее время ею заведует д.м.н. *О.С.Васильева*.

Основными направлениями деятельности лаборатории являются эпидемиология профессиональных заболеваний органов дыхания, латексная аллергия, изучение особенностей развития и течения бронхолегочной патологии под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, разработка методов диагностики, принципов лечения и профилактики профессиональных заболеваний.

С 1995 г. по 1997 г. сотрудниками лаборатории и аспирантами *О.С.Васильевой*, *Г.А.Казаковой*, *К.С.Дулиной*, а также врачами *Г.А.Осиповой* и *А.А.Бондаренко* проводились медицинские осмотры, клинико-функциональное и аллергологическое обследование работников текстильного и зерноперерабатывающего комбинатов. Были выявлены основные формы заболеваний органов дыхания, вызванные неблагоприятным воздействием смешанной органической и волокнистой пыли (биссиноз, БА, пылевой бронхит, экзогенный аллергический альвеолит), и проведено амбулаторное лечение больных.

В 1996 г. по материалам предыдущих научных исследований, выполненных в Саратовском НИИ гигиены села, и дополнительных результатов работы в НИИ пульмонологии *О.С.Васильевой* была защищена докторская диссертация на тему "Профессиональные заболевания органов дыхания у работников животноводства и зернопроизводства".

С 1998 г. по инициативе директора института — академика РАМН *А.Г.Чучалина* сотрудниками лаборатории изучается актуальная в мировом масштабе проблема аллергии к латексу. В первом составе ее разработчиков были д.м.н. *О.С.Васильева*, н.с. *Г.А.Казакова*, аспиранты *С.З.Батын* и *Р.Х.Ахметов*. Исследования проводились согласно протоколу Бостонского медицинского университета (США) среди двух основных профессиональных групп риска по латексной аллергии — медицинских работников (ГКБ № 57) и лиц, занятых в резино-техническом производстве (ОАО "Каучук"). Были освоены методы "золотого стандарта" диагностики этого заболева-

ния, впоследствии дополненные тестами натуральных экспериментов, позволяющими установить связь заболевания с профессией. На основе полученных данных был построен алгоритм диагностики дерматореспираторного синдрома латексной аллергии как профессионального заболевания. Были достигнуты положительные результаты лечения больных с латексной аллергией отечественными препаратами — полипептидом Рузам и лейкинфероном в сочетании с интерфероном- $\alpha$ , оказывающими противоаллергическое, противовоспалительное и иммунокорригирующее действие. По материалам исследований защищены две кандидатские диссертации: в 2002 г. *Г.А.Казаковой* по теме "Респираторный синдром при латексной аллергии" и в 2004 г. *С.З.Батын* по теме "Респираторный латексный синдром у медицинских работников: иммунокоррекция лейкинфероном и интерфероном- $\alpha$ ".

Итоги работы неоднократно обсуждались на международных симпозиумах Европейского конгресса по респираторным заболеваниям. Дважды ее участникам было предоставлено ERS "золотое спонсирование", обеспечившее выезд за рубеж для выступления с материалами исследований на конгрессе. Материалы научных разработок легли в основу утвержденных Минздравсоцразвития методических рекомендаций, пособий для врачей федерального уровня. Внесены дополнения в проект нового приказа МЗ РФ для включения латексной аллергии в список профессиональных заболеваний.

Сотрудники лаборатории *О.С.Васильева* и *С.З.Батын* проходили стажировку во Франции, в госпиталях г. Страсбурга и г. Клермонферана, где познакомились с тактикой амбулаторного и стационарного ведения больных с легочными заболеваниями, в том числе профессионального генеза, освоили некоторые диагностические приемы, методы лечения. Коллегами из страсбургского госпиталя любезно предоставлен диагностикум латексной аллергии, давший возможность продолжать исследования на протяжении ряда лет. *О.С.Васильева* также стажировалась в госпиталях г. Эдинбурга (Шотландия), является членом Британского общества исследователей профессиональных легочных заболеваний (BALR). Все сотрудники лаборатории — члены ERS.

Помимо латексной аллергии в лаборатории изучаются профессиональные ХОБЛ и БА у работников различных производств. Изучены особенности развития и течения профессиональной астмы (ПА), ее клинические формы. Разрабатываются методики выявления причинного фактора заболеваний дыхательной системы и его роли в развитии гиперреактивности бронхов и верхних дыхательных путей, аллергических реакций, неаллергического воспаления респираторной системы. Составлены схемы диагностики и лечения больных ХОБЛ, занятых в резино-техническом производстве, на мелькомбинатах. Разрабатываются эффективные меры профилактики профессиональных болезней.

На базе лаборатории проводились совместные научные исследования с коллегами из других регионов России. Так, при участии врача Оренбургской областной больницы *В.Г.Андреева* изучены особенности течения ХОБЛ у работников мелькомбинатов. Защищена докторская диссертация по теме "Лечебно-профилактические программы при заболеваниях легких и желудочно-кишечного тракта у работников мукомольной промышленности". Одним из ее консультантов является *О.С.Васильева*. Результатом совместной работы с ассистентом кафедры Ивановского медицинского университета *А.А.Овчинниковым* стала защита кандидатской диссертации под руководством *О.С.Васильевой* по теме "Оптимизация противовоспалительной терапии ХОБЛ с использованием арсенид-галлиевого лазерного излучения низкой интенсивности".

В настоящее время в состав лаборатории вошли молодые сотрудники, продолжающие начатые ранее исследования. Это к.м.н. *С.А.Корвяков*, н.с. *Е.Е.Гущина*, м.н.с. *Т.В.Колядова*, ст. лаборант *Н.Ю.Кравченко*.

В плане дальнейших работ — изучение профессиональной легочной патологии на клеточном и субклеточном уровнях, а также исследования по выявлению биологических маркеров ведущих заболеваний, вызванных неблагоприятными экологическими факторами.

За 11 лет деятельности лаборатории защищено 5 диссертаций, из них 2 докторских, проведено симпозиумов и школ — 21, разработано 11 методических рекомендаций и пособий для врачей, опубликовано 14 журнальных статей, 20 тезисов в сборниках международных конференций и конгрессов, 30 — в сборниках отечественных конференций и конгрессов, написано 8 глав в 5 монографиях.

### Лаборатория гуманистических исследований

Лаборатория гуманистических исследований образовалась в 2001 г. после серии работ по исследованию образовательных программ для больных БА по улучшению качества жизни. Стало ясно, что без разработки отдельного направления, которое можно определить как "гуманистическую медицину", рассматривающую пациента как личность, пульмонологическая наука будет неполной. Предметом изучения стали качество жизни, кооперативность, комплаенс и реабилитационные мероприятия, в том числе образовательные программы. Лабораторию возглавил д.м.н. *Н.Ю.Сенкевич*, в ее состав вошли проф. *А.С.Белевский*, доц. *Э.Г.Поливанов*, н.с. *Н.Н.Мещерякова*.

Основными научными разработками явились создание, валидизация и апробация вопросника по кооперативности больных БА (ИкБА-50), исследование качества жизни больных БА в России (ИКАР), изучение качества жизни больных ХОБЛ (ИКАР-ХОБЛ), ряд работ, направленных на исследование

влияния различных способов доставки лекарств в бронхиальное дерево на качество жизни и кооперативность, разработка новых программ обучения больных ХОБЛ, создание и внедрение реабилитационных программ для больных ХОБЛ. Лаборатория принимала участие в исследованиях, выполняемых другими лабораториями, в отношении изучения качества жизни и кооперативности.

С 2002 г. лабораторией руководит д.м.н., проф. *А.С.Белевский*, в ее составе в.н.с. *Э.Г.Поливанов*, н.с. *Н.Н.Мещерякова*, с 2003 г. — с.н.с., к.м.н. *А.Г.Малвин*.

В рамках изучения качества жизни и кооперативности больных с легочной патологией лаборатория участвовала в широкомасштабном исследовании качества жизни больных БА и ХОБЛ в различных возрастных группах по России (ИКАР). Благодаря данному исследованию в России появились критерии оценки качества жизни по среднепопуляционным показателям здоровья населения, а также здоровья населения по сравнению с другими странами. Выявлены характеристики показателей качества жизни в зависимости от степени тяжести, особенности терапии в различных возрастных группах у больных БА и ХОБЛ.

*Н.Н.Мещеряковой* было проведено исследование по изучению изменения показателей качества жизни и кооперативности больных БА при использовании оптимизированных способов доставки дозированных аэрозолей на примере беклометазона дипропионата. Результатом данной работы стала защита диссертации по теме "Показатели качества жизни и кооперативности больных бронхиальной астмой при использовании оптимизированных способов доставки дозированных аэрозолей" в декабре 2004 г.

Лаборатория участвовала в программе клинико-экономического исследования различных режимов противовоспалительной терапии у больных со среднетяжелой и тяжелой БА (КЭТ).

Проводилось изучение качества жизни для других лабораторий НИИ пульмонологии МЗ РФ: по арманору (2004 г.), по альмитрину (2005 г.), по применению спиривы у больных с муковисцидозом (2005 г.), по сравнению доз у крупнодисперсных и мелкодисперсных гормональных ингаляторов на примере беклометазона дипропионата.

Лаборатория занимается разработкой методик и исследованием влияния физической реабилитации и физической терапии больных ХОБЛ. Данное заболевание не только поражает респираторную систему, но имеет системный характер, нарастающий с течением времени по мере прогрессирования болезни. Системные эффекты связаны с поражением периферической мускулатуры, синовиальных оболочек, сосудов, а также с изменением психического статуса пациентов — преимущественно в виде депрессивных расстройств. Единственная возможность борьбы с этими явлениями, принятая во всем мире, — проведение курса физической реабилитации и физической

терапии. В рамках данной работы проводится большое сравнительное исследование по выявлению наиболее оптимальных методов реабилитации. Кроме того, изучается влияние физической реабилитации, проводимой в течение трех лет, на больных-ликвидаторов Чернобыльской аварии.

На базе пульмонологического отделения ГКБ № 57 организовано обучение больных ХОБЛ и БА под руководством *Н.Н.Мещеряковой* и *А.С.Белевского*, целью которого является улучшение качества жизни пациентов. У больных, прошедших школу ХОБЛ, уменьшается число обострений и госпитализаций, и появляется возможность их предотвращения.

*А.Г.Малявиным* было проведено исследование влияния физических факторов, их роли, места и эффективности в процессе лечения и реабилитации больных БА в зависимости от вариантов течения, степени тяжести патологического процесса и сопутствующей патологии. Были описаны наиболее оптимальные режимы воздействия ЭМВ на больных БА в зависимости от тяжести заболевания и его обострений, режимы и курсы лечения силвинитовой спелеотерапии, криомассажа, ИГТ и СМТ-электросна в зависимости от степени тяжести БА, подвергнуты сравнению различные методы физиотерапевтического лечения пациентов с БА и ХОБЛ. В результате этой работы *А.Г.Малявиным* в 2004 г. была защищена докторская диссертация "Физиотерапия и курортология в пульмонологии".

Сотрудниками лаборатории подготовлены методические рекомендации, проект раздела в федеральной программе, проект учебной программы, опубликованы 3 статьи и 9 тезисов.

### Лаборатория интенсивной пульмонологии и дыхательной недостаточности

Лаборатория интенсивной пульмонологии и дыхательной недостаточности, возглавляемая *С.Н.Авдеевым*, создана в 2000 г. Основное направление лаборатории — оказание помощи больным с наиболее тяжелыми заболеваниями органов дыхания. Ее сотрудники первыми в нашей стране внедрили такие методы терапии, как неинвазивная вентиляция легких в интенсивной терапии и в домашних условиях, длительная кислородотерапия, ингаляции гелиокса, ингаляции оксида азота, оценка маркеров воспаления дыхательных путей в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ).

С первых дней основания лаборатории ее сотрудниками являются к.м.н. *О.А.Суточникова* и к.м.н. *О.Е.Авдеева*. *О.А.Суточникова* принимает активное участие в исследовании новых препаратов, в том числе отечественных, в пульмонологии и интенсивной терапии. Основная тема *О.Е.Авдеевой* — разработка диагностических и лечебных программ для больных с диффузными паренхиматозными заболеваниями легких, к настоящему времени накоплен

опыт ведения около 400 таких больных. В настоящее время на базе лаборатории изучаются механизмы одышки у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (аспирант *З.М.Мержоева*).

С 2000 г. активное участие в работе лаборатории принимали аспиранты *М.А.Куценко* и *Л.В.Шогенова*, областью их научных интересов стало использование кислородо-гелиевых смесей в терапии острой дыхательной недостаточности (ОДН) у больных с обструктивными заболеваниями легких. В 2000 г. *М.А.Куценко* защитил кандидатскую диссертацию "Острая дыхательная недостаточность у больных с обструкцией ХОБЛ и ее лечение кислородо-гелиевой смесью", в 2003 г. состоялась защита кандидатской диссертации *Л.В.Шогеновой* "Эффективность терапии гелиоксом больных обструктивными заболеваниями легких при острой дыхательной недостаточности".

Практически с момента открытия лаборатории одним из основных ее направлений является проблема первичных и вторичных форм легочных гипертензий (на фоне гипоксемических заболеваний легких, после перенесенных тромбоэмболий и др.). Впервые в нашей стране для терапии таких больных был применен ингаляционный оксид азота — селективный вазодилататор. В 2005 г. *Н.А.Царева* защитила кандидатскую диссертацию по теме "Эффективность ингаляционного оксида азота при различных формах легочной гипертензии". Признанием заслуг сотрудников лаборатории в данной области является присуждение в 2003 г. Премии Правительства РФ "За разработку и практическое применение новых методов диагностики, лечения и профилактики первичной, резидуальной и вторичной легочной гипертензии".

Опыт использования неинвазивной вентиляции легких в интенсивной терапии является одним из самых обширных в нашей стране (около 400 больных с различными заболеваниями: ХОБЛ, муковисцидоз, синдром ожирения-гиповентиляции, кифосколиоз, тяжелые формы сердечной недостаточности). В 2003 г. *С.Н.Авдеевым* была защищена докторская диссертация по теме "Острая дыхательная недостаточность у больных ХОБЛ". С 2003 г. в лаборатории работает н.с. *К.А.Попова*, основной сферой ее научных интересов является неинвазивная вентиляция легких у больных с рефрактерными формами сердечной недостаточности.

Неинвазивными методами диагностики воспаления дыхательных путей занимается д.м.н. *Э.Х.Анаев*. На базе лаборатории стандартизованы методы получения КВВ, ведутся совместные проекты с коллегами из МГУ, Академией наук Франции. В 2005 г. *Э.Х.Анаев* защитил докторскую диссертацию "Неинвазивный метод (конденсат выдыхаемого воздуха) в диагностических и лечебных программах при заболеваниях органов дыхания".

За период с 2000 г. сотрудники лаборатории опубликовали около 150 работ, приняли участие в напи-

сании глав в монографиях "Бронхиальная астма" (под ред. *А.Г.Чучалина*), "Хроническая обструктивная болезнь легких" (под ред. *А.Г.Чучалина*), "Пневмонии" (под ред. *А.Г.Чучалина, А.И.Синопальникова, Н.Е.Чернеховской*), "Актуальные проблемы пульмонологии" (под ред. *А.Г.Чучалина*), учебника для медицинских вузов "Патологическая физиология" (под ред. *А.Д.Адо, М.А.Адо, В.И.Пыцкого, Г.В.Порядина, Ю.А.Владимирова*), "Неотложные состояния" (под ред. *Е.И.Чазова*), "Бронхиальная астма у взрослых" (под ред. *А.Г.Чучалина*), учебника для студентов медицинских вузов "Физиология человека" (под ред. *В.М.Покровского, Г.Ф.Коротько*), "Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации" (под ред. *А.Г.Чучалина*), "Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания" (под ред. *А.Г.Чучалина*), "Клинические рекомендации. Пульмонология" (под ред. *А.Г.Чучалина*), "Пневмония" (под ред. *А.Г.Чучалина, А.И.Синопальникова, Л.С.Страчунского*).

*С.Н.Авдеев* является научным редактором журнала "Пульмонология". Сотрудники лаборатории активно участвуют в национальных и международных конгрессах по болезням органов дыхания, а также в национальной программе по проведению трансплантации легких, выступают с выездными лекциями в разных городах России.

### Лаборатория компьютерной томографии

В июне 2005 г. в ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава была открыта новая лаборатория — компьютерной томографии (КТ), оснащенная современным оборудованием медицинской визуализации — рентгеновским спиральным компьютерным томографом (*SIEMENS SOMATOM Emotion*), магнитно-резонансным томографом (*SIEMENS MAGNETOM Symphony*), а также цифровым флюорографом. Данное оборудование является частью Федеральной программы "Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера 2002–2006 гг."

Через лабораторию проходят пациенты различного нозологического профиля, что позволяет углубить клиническую диагностику, проводимую в отделениях ГКБ № 57. В частности, обследуются пациенты с заболеваниями центральной нервной системы, грудной клетки, брюшной полости, малого таза, а также с патологией ЛОР-органов.

Область научных интересов заведующего лабораторией к.м.н. *Я.В.Марченкова* — визуализация патологических изменений трахеи. В период с 2001 г. по 2004 г. им была написана кандидатская диссертация на тему "Диагностическая оценка функционального состояния трахеи у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью органов дыхания".

Сотрудниками лаборатории являются н.с. *А.А.Овсянников*, заведующий рентгенологическим отделением ГКБ № 57, аспирант ФГУ НИИ пульмонологии

Росздрава *Г.Э.Поливанов*, занимающийся КТ-оценкой эмфизематозных изменений легких, и рентгенлаборант *Т.М.Рвачева*.

В лаборатории реализуется ряд научных проектов, в частности обследование пациентов с интерстициальными заболеваниями легких совместно с лабораторией интенсивной пульмонологии, а также больных, страдающих эмфизематозными изменениями легких, в рамках программы подготовки к оперативной редукции легочной ткани.

Результаты научных исследований лаборатории представляются в виде докладов на европейских конгрессах по радиологии и заболеваниям органов дыхания (Европейский конгресс радиологов, Европейское респираторное общество).

Использование современного программного обеспечения (виртуальная бронхоскопия и программа оценки эмфизематозных изменений легких *Pulmo CT*) позволяет проводить диагностический поиск патологии бронхиального дерева, а также осуществлять количественную оценку эмфизематозных изменений.

В планах лаборатории — внедрение научных и диагностических программ с использованием метода магнитно-резонансной томографии: например, оценка легочного кровотока и структур средостения и грудной стенки (висцеральная и париетальная плевра) с использованием метода МР-ангиопульмонографии.

### Лаборатория патологической анатомии

Лаборатория патологической анатомии существует с 1991 г. Первым ее руководителем был проф. *А.Г.Марчев*, вместе с ним работал с момента основания к.б.н. *И.С.Серебряков*. Лаборатория занималась изучением ультраструктуры легких и клеток крови при разных видах патологии органов дыхания, а также исследованием процессов адаптации дыхательной системы к экстремальным условиям Севера.

С 15 ноября 1991 г. лабораторию возглавил д.м.н. *А.Л.Черняев*. Вместе с ним должности ведущих научных сотрудников заняли *Л.М.Воронина* и *О.М.Грובה*. Своим становлением лаборатория обязана научным сотрудникам, ранее работавшим в НИИ морфологии человека РАМН, где они защитили кандидатские и докторские диссертации. В феврале 1993 г. в состав лаборатории вошла выпускница медико-биологического факультета РГМУ *М.В.Самсонова*, а в январе 1995 г. — *Г.В.Неклюдова*.

В 1992 г. благодаря директору института академику *А.Г.Чучалину* и спонсорской помощи фирмы "Берингер Ингельхайм" лаборатория была оснащена самым современным патологоанатомическим оборудованием, позволяющим визуализировать морфологические изменения при разных видах патологии. Здесь всегда трудились квалифицированные лаборанты, обеспечивая качественную подготовку исследуемого материала.

Основные вопросы, которыми занимались сотрудники лаборатории в первые годы становления, касались цитологии бронхоальвеолярных смывов при БА, ХОБЛ, патологической анатомии легких при первичной легочной гипертензии, муковисцидозе. Изучение патологической анатомии легких при муковисцидозе взрослых было отражено в кандидатской диссертации *М.В.Самсоновой* на тему "Клинико-морфологическая характеристика воспаления в легких и оценка эффективности комплексной терапии у взрослых больных муковисцидозом".

С 1993 г. по настоящее время основным направлением стало исследование цитологических и патологических особенностей изменений в легких у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии, а в последующем — изучение патологической анатомии радиационных поражений легких работников радиохимического производства г. Железнодорожска (докторская диссертация *А.Э.Али-Ризы* "Патологическая анатомия и патогенез хронического бронхита и рака легкого у работников основного производства горно-химического комбината", написанная под руководством *А.Л.Черняева*). Эта работа представляет собой часть комплексного исследования, проводимого совместно с другими лабораториями института, отечественными научно-исследовательскими институтами, а также лабораториями Франции и Германии. На основании многолетних исследований в 1993 г. была издана книга "Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС" (*А.Г.Чучалин, А.Л.Черняев, С.Вуазен*). В 2005 г. *М.В.Самсоновой* была защищена докторская диссертация "Патологическая анатомия легких и особенности рака легкого при ингаляционном поражении многокомпонентной пылью после аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки".

Сотрудники лаборатории участвовали в написании глав в коллективных монографиях "Бронхиальная астма" (под ред. *А.Г.Чучалина*), "Хроническая обструктивная болезнь легких" (под ред. *А.Г.Чучалина*), "Пневмония" (под ред. *А.Г.Чучалина, А.И.Синопольникова, Н.Е.Чернеховской*).

В 1996 г. *А.Л.Черняев* получил звание профессора. Под его руководством защищено 5 докторских и 7 кандидатских диссертаций. С 2001 г. *А.Л.Черняев* становится заведующим отделом патологии, биохимии и иммунологии института и заместителем по научной работе, а лабораторию возглавляет *М.В.Самсонова*.

За весь период работы лаборатории наиболее существенным достижением является изучение распространенности и ошибок диагностики пневмоний в общесоматическом стационаре (кандидатская диссертация *Е.В.Никоновой* "Частота встречаемости, качество диагностики, клиника, этиология пневмоний в многопрофильном стационаре"), частоты и ошибок распространенности патологии легких по данным патологоанатомического бюро г. Санкт-Петербурга (кандидатская диссертация *И.А.Черемисиной* "Часто-

та патологии легких и уровень клинической диагностики в Санкт-Петербурге по данным аутопсий"). Последняя работа выполнена на обширном фактическом материале: проанализировано более 53 000 аутопсий. Проведено изучение морфологических особенностей диффузных паренхиматозных заболеваний легких (ДПЗЛ) и ХОБЛ. Начато и развивается новое исследование, связанное с морфометрическим изучением изменений сосудов легких при БА, ХОБЛ, ДПЗЛ и поиском взаимосвязи морфологических показателей с данными клинического, функционального и комплексного рентгенологического исследования. Продолжаются исследования по изучению муковисцидоза взрослых. В настоящее время в состав лаборатории входит рабочая группа по изучению муковисцидоза под руководством *Е.Л.Амелиной*.

За период с 1991 г. сотрудниками лаборатории среди других печатных работ был опубликован первый в России атлас по патологической анатомии легких (*А.Л.Черняев, М.В.Самсонова, 2004 г.*).

Сотрудники лаборатории постоянно читают лекции по патологической анатомии на факультете усовершенствования врачей РГМУ, а также выступают с выездными лекциями в разных городах России.

*М.В.Самсонова* проходила обучение и стажировку в Италии и Германии. Сотрудники лаборатории являются постоянными участниками ежегодных национальных и международных конгрессов по болезням органов дыхания.

Все годы сотрудники лаборатории совмещали научно-исследовательскую деятельность с практической работой по цитологической и патологоанатомической диагностике патологии легких, а также оказывали активную консультативную помощь другим учреждениям в диагностике и научных разработках. Они активно участвуют в работе журнала "Пульмонология". *А.Л.Черняев* является членом его редакционной коллегии и ежегодно выступает оппонентом и рецензентом множества диссертационных работ.

### Лаборатория компьютерной диагностики

Лаборатория компьютерной диагностики существует с 1991 г., т. е. с первых дней создания НИИ пульмонологии, хотя фактически она зародилась еще до официального основания института. Ей предшествовала группа медицинской кибернетики, которая была образована из сотрудников и аспирантов кафедры медицинской кибернетики медико-биологического факультета и кафедры внутренних болезней педиатрического факультета Второго МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова. Фактически в развитии новых медицинских технологий в России это было первое объединение двух кафедр (теоретической и клинической), которое стало возможным только благодаря прогрессивному научному мировоззрению двух ученых — заведующего кафедрой медицинской кибернетики проф. *С.А.Гаспаряна* и заведующего кафедр-

рой внутренних болезней проф. *А.Г.Чучалина*. Руководил научной группой в ту пору к.т.н. *А.Г.Устинов* (в последствии д.м.н., проф.). Группе была поручена новая для того времени задача — создание современного блока интенсивной терапии для пульмонологических больных с возможностью осуществления непрерывного автоматизированного слежения за их состоянием. Автоматизированная система должна была обеспечивать динамический анализ следующих сигналов: ЭКГ; артериального давления, измеренного неинвазивным методом; давления в легочной артерии, в правом желудочке сердца, давление легочного капиллярного клина; ЦВД; трансторакальной импедансной реоплетизмограммы; капнограммы; оксиграммы; пневмотахограммы; реопневмограммы; чрезкожного  $pO_2$  и  $pCO_2$ . Система была построена на базе вычислительного комплекса советского производства микро-ЭВМ "Искра-226", обеспечивая полной информацией о динамике физиологических параметров пациента ежеминутно, и получила название автоматизированной системы постоянного интенсивного наблюдения "КОМПАС-01". Была также разработана система автоматизированного контроля кислотно-щелочного состояния и оксигенации крови, которая работала как автономная подсистема "КОМПАС-01". Система применялась как для рутинного наблюдения за состоянием пациента, так и в процессе серьезных научных исследований. *А.Г.Чучалин* использовал ее в процессе разработки проводимых впервые в мире иммуносорбций, клинических испытаний сложного по своему механизму действия препарата Вектарион. Систему высоко оценили как специалисты в области разработки автоматизированных систем управления, так и врачи, и в 1989 г. она была награждена Бронзовой медалью ВДНХ.

После образования лаборатории в составе НИИ пульмонологии 1 октября 1991 г. ее научными сотрудниками стали с.н.с. *Е.А.Лимаренко* и *Е.А.Сиротин*, н.с. *О.Н.Макрецькая*, лаборант *Е.С.Качалина*. Заведующей лабораторией была назначена *Г.М.Сахарова*. Официально она называлась лабораторией компьютерной диагностики и психологического анализа, поскольку в нее вошла группа психологического анализа под руководством с.н.с. *Н.Д.Семеновой*, которая работала совместно с психологическим факультетом МГУ в области психологической диагностики и психотерапевтического воздействия на больных БА. Разработаны методики групповой и индивидуальной психотерапии, направленные на изменение картины болезни, отраженной в восприятии пациентов. Полученные данные легли в основу психологических аспектов разработки программ для астма-школ.

Создавались компьютерные диагностические системы, и продолжились исследования в области фундаментальной медицины. Новым направлением стало изучение вентиляционно-перфузионных соотношений при различных заболеваниях легких, механизмов

формирования газового состава артериальной крови, зависимости характеристик артериальной крови от типа вентиляционно-перфузионного соотношения. На базе математической модели была разработана компьютерная система расчета вентиляционно-перфузионных соотношений в легких, входными параметрами которой являлись газовый состав артериальной и смешанной венозной крови, газовый состав вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, минутный объем кровообращения. Как вариант системы была разработана обучающая компьютерная программа, с помощью которой наглядно можно было изучить механизмы развития различных типов нарушения газового состава крови. Еще одной сферой деятельности лаборатории стало изучение новых лекарственных препаратов. Совместно с проф. *Г.Я.Шварцем* с.н.с. *Е.А.Сиротин* занимался изучением отечественного м-холинолитика Тривентола, проводил его сравнение с зарубежными аналогами. Результаты проведенной работы явились составной частью крупного мультицентрического исследования, завершившегося созданием нового отечественного препарата. Кроме того, проводилось изучение возможности коррекции синдрома гиперреактивности бронхов с помощью липосомального препарата ЛИПИН.

Параллельно с научными исследованиями в лаборатории в 1992 г. был открыт проект по созданию обучающих школ для врачей. Первой была организована школа по функциональным методам исследования легких и оксигенации крови. В программу школы были включены физиология и патофизиология органов дыхания, фундаментальные основы и практическая реализация методов функциональной диагностики легких. Обучение было построено на базе лекций, решении задач и практических занятий на диагностической аппаратуре. Продолжительность обучения составляла 10 дней. Школу поддерживали фирмы "ЭРИХ ЕГЕР" (ФРГ), "БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ" (ФРГ) и "СИБА-КОРНИНГ" (Великобритания). Фирма "ЭРИХ ЕГЕР" передала институту лабораторию функциональной диагностики "МАСТЕРЛАБ", эргоспирометрическую лабораторию "ЭРГОСПРИНТ" и портативный спирометр "ФЛОУСКРИН". Фирма "СИБА-КОРНИНГ" поддерживала школу и проводимые научные исследования, передав кислотно-щелочную лабораторию с анализаторами электролитов, анализатор кальция и анализатор фракций гемоглобина. Фирмы высоко оценили проводимую работу в области научных исследований и обучающих программ, и в последствии все перечисленное оборудование было подарено институту безвозмездно. Школа работала в течение трех лет и пользовалась большим уважением со стороны слушателей. Второй стала школа по антибактериальной терапии продолжительностью обучения 3 дня.

С приходом в 1993 г. в лабораторию новых научных сотрудников — *В.А.Бражник* и *Э.А.Гвоздевой* — стали разрабатываться новые научные направления

в области изучения механизмов развития дыхательной недостаточности и ее коррекции. Началось исследование оксигенации крови и тканей с учетом сродства гемоглобина к кислороду, соотношения аэробного и анаэробного тканевого дыхания, резервных возможностей организма с помощью параметра "анионный разрыв". Большая работа проводилась в области исследования длительной и кратковременной кислородотерапии как средства коррекции тканевой гипоксии, влияния вдыхания различных кислородно-воздушных смесей на все звенья дыхательной цепи человека. Разрабатывались оптимальные режимы кислородотерапии для больных с различными заболеваниями легких и разными типами нарушения вентилиционно-перфузионных соотношений. Каждое из этих исследований было доведено до разработки алгоритмов диагностики и лечения. По их результатам Минздравом РФ были приняты методические рекомендации "Метод оценки оксигенации тканей с учетом сродства гемоглобина к кислороду" (№ 97/42, 1997 г.), "Длительная кислородотерапия в домашних условиях" (№ 96/55, 1996 г.). Комитет РФ по патентам и товарным знакам зарегистрировал изобретение "Способ определения резервных возможностей тканевого дыхания человека" (патент № 2081413, 1997 г.). Все эти работы были объединены в одно научное направление "Функциональное состояние системы дыхания у больных обструктивными и рестриктивными заболеваниями легких".

В 1999 г. под руководством *А.Л. Гузикова* в лаборатории началась разработка медицинских информационных систем — новое направление в области компьютерных технологий. Была создана компьютерная база для разработки подобных систем и в течение последних 3 лет создано 7 информационно-поисковых, обучающих и консультативных медицинских систем в области респираторной медицины.

В 1996 г. в лаборатории были начаты новые исследования влияния табачного дыма на дыхательную систему человека и разработки методов лечения курящего человека. В итоге были сформулированы принципы и разработаны алгоритмы комплексного лечения табачной зависимости. В 2003 г. Минздрав РФ утвердил методические рекомендации № 2002/154 "Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением табака". С 2000 г. эта работа была расширена, и начались эпидемиологические исследования распространенности курения и признаков ХОБЛ среди различных групп населения, включая проекты по глобальным исследованиям, проводимым ВОЗ. Эта работа проводится совместно с лабораторией эпидемиологии и лечебно-профилактических программ НИИ пульмонологии, возглавляемой д.м.н. *Н.С. Антоновым*. В настоящее время исследования влияния табачного дыма на дыхательную систему человека расширяются и начинаются исследования этого воздействия на другие физиологические системы. В 2002 г. в НИИ пульмонологии

силами сотрудников этих двух лабораторий был открыт кабинет по лечению курящего человека, который в 2005 г. был преобразован в центр по лечению табакокурения, сотрудничающий с ВОЗ. Одновременно началась работа по созданию школы для врачей по лечению табачной зависимости и профилактике неинфекционных заболеваний, вызываемых курением табака. Была разработана и утверждена в Минздраве РФ программа 2-дневной школы для врачей всех специальностей. Первая из них была организована в 2000 г., а с 2003 г. школы проводятся совместно с Минздравом РФ ежегодно в различных городах России.

С 2002 г. НИИ пульмонологии был вовлечен Минздравом РФ в борьбу против табака на федеральном и международном уровнях. *Г.М. Сахарова* вошла в состав рабочей группы Минздрава РФ по разработке национального стратегического плана по борьбе против табака, а также российской делегации, участвующей в разработке рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака. С 2004 г. *Г.М. Сахарова* является национальным координатором Европейской стратегии борьбы против табака от России в ВОЗ. В настоящее время идет активная работа в этом направлении. По инициативе нашего центра по лечению табакокурения под руководством академика РАМН *А.Г. Чучалина* в России проводятся национальные акции "Куришь? Проверь свои легкие", "Скажи табаку — нет". С 2004 г. центр стал национальным координатором международной акции "Брось курить и выиграй". Проводятся телевизионные и радиопередачи, призванные информировать население о вреде курения и методах лечения табачной зависимости. С 2005 г. ежегодно проходит российская конференция врачей против табака.

### Лаборатория клинической и экспериментальной биофизики

Лаборатория была основана в 1992 г. и первоначально называлась лабораторией свободнорадикальных механизмов патологий органов дыхания. Основное направление ее деятельности — исследование молекулярных и клеточных механизмов заболеваний легких, разработка методов определения свободнорадикального статуса организма при различных легочных патологиях с целью поиска средств их диагностики, лечения и профилактики.

С момента основания лаборатории и по настоящее время ее руководителем является д.м.н. *С.К. Соодаева*. Сотрудниками лаборатории с 1992 г. по 2000 г. являлись в.н.с., к.б.н. *А.А. Тимофеев*, с.н.с., к.б.н. *А.В. Бизюкин*, с.н.с. *Б.Х. Ягмуров* и др. С 1997—1998 гг. активное участие в научной деятельности принимали аспиранты *Н.А. Вознесенский*, *К.С. Дулин* и *О.Н. Шифрина*.

В настоящее время в лаборатории работают с.н.с., к.м.н. *О.Н. Бродская*, н.с. *Н.Н. Татаурова*,

м.н.с. *И.А.Климанов*, м.н.с. *А.В.Лисица*, а также студенты — дипломники МГУ, ГОУ ВПО РГМУ Росздздра.

С 1992 г. проводятся исследования дисбаланса в системе "оксиданты—антиоксиданты" при различных заболеваниях респираторного тракта. Выявлены корреляции динамики свободнорадикальных процессов (СРП) с клиническими и функциональными показателями. Подробный анализ позволил четко обосновать возможности использования исследований свободнорадикального статуса (СРС) для оценки тяжести заболевания и эффективности проводимой терапии. Изучены механизмы усиления генерации активных форм кислорода (АФК) и процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при экспериментальном бронхоспазме.

Впервые разработан комплекс современных методов по определению антирадикальных, антиоксидантных и физико-химических свойств соединений для скрининга и отбора лекарственных средств коррекции СРС при патологических состояниях респираторного тракта.

В 1992 г. были также начаты исследования молекулярных механизмов действия М-холинолитиков — атропина, атровента и тровентола. Впервые посредством регистрации и анализа доннановского потенциала удалось доказать, что ключевую роль в эффективности действия этих препаратов играют их электростатические взаимодействия с альвеолярными макрофагами. У тровентола зарегистрированы выраженные антиоксидантные (АО) и мембраностабилизирующие свойства. Результаты этих изысканий суммированы в главе монографии "Тровентол в профилактике и лечении хронических обструктивных болезней легких" (2003 г.).

В 1993 г. начались работы по исследованию СРП на отдаленных сроках радиационного воздействия, а также по влиянию различных доз N-ацетилцистеина (НАС) на СРС у легочных больных, ликвидаторов Чернобыльской аварии. Усиление СРО выявлено как в бронхо-альвеолярном лаваже (БАЛ), так и в периферической крови, причем отличительной особенностью является повышение внутриклеточной генерации АФК клетками БАЛ. Оптимальной выбрана доза НАС 1 200 мг/сутки, при которой достигалась стойкая стабилизация уровня СРО. Данные по этой тематике были резюмированы в главе в монографии "Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на ЧАЭС" (1998 г.).

С 2000 г. в сотрудничестве с Институтом биофизики клетки РАН (г. Пущино) проводятся исследования нового белка антиоксиданта пероксиредоксина VI у человека. Впервые обнаружено, что пероксиредоксин VI локализуется на поверхности эпителия всего респираторного тракта человека от трахеи до терминальных бронхиол и относится к группе АО первой линии защиты. По результатам исследования был получен патент "Пероксиредоксин. Его применение" от 12.04.2001 г. Кроме того, в лаборатории создана высокочувствительная экс-

пресс-тест-система для непосредственного определения пероксиредоксинов в биологических пробах, с помощью которой производится разработка новых диагностикумов заболеваний респираторного тракта. Полученные данные явились основанием для выдачи патента "Способ диагностики заболеваний органов дыхания" от 01.08.2003 г.

В сотрудничестве с НИИ им. А.Н.Белозерского МГУ были проведены исследования паранеопластического антигена рековерина при раке легкого. Установлено, что частота экспрессии рековерина клетками немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легких составляет 90 % и 69 % соответственно. Выявлены факторы, взаимосвязанные с продукцией антител против рековерина.

Научной прерогативой лаборатории является изучение молекулярно-клеточных механизмов патологических состояний, вызываемых различными агрессивными поллютантами и дисбалансом окислительного метаболизма. Впервые выявлено, что обострение легочных заболеваний связано с генерацией конкретных радикалов. Так, при обострении БА легкого течения образуется в основном пероксинитрит, а при обострении ХОБЛ — гидроксильные радикалы. Основные данные изложены в главе в монографии "Хронические обструктивные болезни легких" (1998 г.).

Постоянной "горячей точкой" интересов лаборатории является поиск и изучение средств усиления АО защиты при различных легочных заболеваниях. В целях выявления механизмов ингибирующей активности в зависимости от факторов активации СРП проведено детальное и поэтапное исследование в модельных химических, ферментативных, клеточных системах и в клинике различных АО препаратов. Но особое внимание было уделено изучению НАС — муколитика, обладающего выраженными хелаторными, антирадикальными, АО и др. свойствами. Выявлено влияние препарата на СРС больных БА, ХОБЛ, здоровых курильщиков, при поллинозе, радиационных пневмопатиях. Основные результаты приведены в монографии "Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии заболеваний органов дыхания" (2004 г.).

В фокусе научных исследований в лаборатории всегда находились новые неинвазивные методы диагностики легочных заболеваний. Впервые в России было проведено исследование выдыхаемого оксида азота (NO) и его метаболитов у больных с заболеваниями органов дыхания (БА, ХОБЛ, муковисцидоз, интерстициальные заболевания и др.) В дальнейшем был сделан акцент на разработке других неинвазивных методов диагностики бронхолегочных заболеваний — исследовании монооксида углерода (CO) в выдыхаемом воздухе и биомаркеров в КВВ. Были получены данные об изменениях концентрации эндогенных CO и NO, а также окислительного метаболизма при ряде патологий органов дыхания. Обнаружены достоверные корреляции изменений

выделения исследованных молекул. Эта работа проводилась в рамках государственной программы "Эпидемиология хронических неспецифических заболеваний легких, обусловленных неблагоприятными экологическими и производственными факторами: исследование диагностической значимости определения выдыхаемых окиси углерода (СО), окиси азота (NO) и свободнорадикального статуса при легочной патологии" (1998 г.).

В 2000 г. были продолжены начатые ранее разработки по выявлению характера и динамики атопического воспаления у пациентов с поллинозом и БА до и после экспозиции сезонными аллергенами. В этих группах мы ежегодно исследуем выдыхаемый NO и его стабильные метаболиты — суммарную концентрацию нитратов / нитритов в КВВ. Для выяснения механизмов адаптации к гипоксии нами была подробно изучена динамика метаболизма NO в ходе ингаляционных гипоксических тестов детям с атопической БА. Совместно с группой академика В.Б.Кудрявцева (мехмат МГУ) проведено теоретическое обоснование стандартизации преаналитического этапа исследования КВВ.

В рамках программы по разработке и усовершенствованию новых неинвазивных методов диагностики бронхолегочных заболеваний нами в 2001 г. разработан новый метод определения ионов свободного железа в КВВ. Особое внимание было уделено исследованию механизмов генерации пероксида водорода в КВВ (1999—2001 гг.). Согласно нашим данным уровень пероксида водорода зависит от присутствия в среде ионов железа и может рассматриваться как биомаркер у больных ХОБЛ вне обострения.

Пристальное внимание уделяется мембраностабилизирующим соединениям и созданию средств адресной доставки лекарственных препаратов. Совместно с НИИ биологической и медицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН в 2003 г. проведены доклинические исследования по изучению АО активности фосфолипидсодержащих препаратов, осуществлена оценка их влияния на СРС при различных формах легочной патологии. Создана фундаментальная теоретическая база и разработана методика применения фосфолипидных лекарственных препаратов в пульмонологической практике.

Проведено исследование встраиваемости глюкокортикоидного препарата будесонида в липосомы, стабильности разработанного комбинированного препарата и получены данные об эффективности его влияния на подавление аллергического воспаления при бронхоспазме. Предварительные результаты позволяют рассматривать данный комбинированный препарат как перспективный в адресной доставке активных субстратов при терапии легочных заболеваний.

В настоящее время планируется продолжение работы согласно основному научному направлению. Особое внимание будет уделено созданию средств адресной доставки лекарственных соединений с ис-

пользованием научно обоснованных и разработанных в лаборатории методических приемов, которые в настоящее время патентуются. Актуальной остается разработка новых лекарственных средств, способных подавить генерацию свободных радикалов и восстановить поврежденные окислительной агрессивной клеточные структуры и мембраны.

Пристальное внимание планируется уделить изучению свойств и механизмов функциональной активности пероксиредоксина VI, а также повышению чувствительности и специфичности разработанных и модифицированных методик неинвазивной диагностики бронхолегочных заболеваний. Благодаря дальнейшим исследованиям молекулярных механизмов воспаления и ремоделинга при легочных заболеваниях можно будет определять патогенетические варианты заболеваний, более точно оценивать стадию болезни, прогнозировать и повышать эффективность лечения у конкретного больного.

Лаборатория активно сотрудничает с МГУ им. М.В. Ломоносова, РГМУ, Институтом биофизики клетки РАН (г. Пущино), ММА им. И.М.Сеченова, НИИФХМ, НИИБМХ, Военно-медицинским институтом ФСБ РФ (г. Нижний Новгород), Нижегородским государственным университетом им. Н.И.Лобачевского, ВлГУ и др.

За время существования лаборатории были защищены диссертации: докторская — С.К.Соодаева "Свободнорадикальные механизмы влияния асбестовых волокон на организм" (1996 г.); 5 кандидатских — Б.Х.Ягмуров "Влияние антохолинэргических препаратов на процессы свободнорадикального окисления при бронхиальной астме и хроническом обструктивном бронхите" (1995 г.), Н.А.Вознесенский "Выдыхаемый оксид азота — биомаркер бронхиальной астмы" (2000 г.), К.С.Дулин "Роль биомаркеров в диагностике хронического обструктивного бронхита", Е.А.Запруднова "Изучение динамики метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов) в конденсате выдыхаемого воздуха у детей при атопии" (2002 г.) и О.Н.Шифрина "Пероксиредоксин VI и рековерин в респираторной системе человека". Сотрудники лаборатории являются авторами более 200 работ, ряда глав в 5 монографиях, 5 методических рекомендаций. Они принимали участие в таких мероприятиях, как ежегодный Национальный конгресс по болезням органов дыхания, симпозиумы "Свободнорадикальные процессы при патологии легких", "Биомаркеры болезней органов дыхания", "Окислительный стресс в патогенезе ХОБЛ", школы по маркерам воспаления, национальные научно-практические конференции с международным участием "Свободные радикалы и болезни человека", международный семинар "Неинвазивное мониторирование воспаления органов дыхания", национальные конгрессы "Человек и лекарство", семинары "*Perspectives of antioxidant therapy in pulmonology*", "*Perspectives of noninvasive methods in pulmonology*", симпозиум при NATO "*Free Radicals, nitric oxide, and Inflammation: molecular, bio-*

*chemical, and clinical aspects*". Подготовлены и проведены 6 российских школ по клинической биофизике "Свободные радикалы и болезни легких". Сотрудники лаборатории принимают участие в работах ежегодного конгресса Европейского респираторного общества, Свободнорадикального общества и др.

### Лаборатория функциональных и ультразвуковых методов исследования

До основания лаборатории ультразвуковых и функциональных методов исследования внедрение методов диагностики заболеваний кардио-респираторной системы выполнял кабинет функциональной диагностики под руководством старшего научного сотрудника научно-исследовательской группы при кафедре госпитальной терапии Второго МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова к.м.н. *Т.Л.Пашковой*.

В 1991 г. с организацией НИИ лаборатория была сформирована лаборатория и возглавила ее *Т.Л.Пашкова*. В ее состав вошли сотрудники кафедры госпитальной терапии Второго МОЛГМИ и отделения функциональной диагностики ГКБ № 57 *Е.Н.Калманова* и *А.А.Бичев*. В 1992 г. в лабораторию пришел выпускник медико-биологического факультета РГМУ *А.В.Черняк*, который в течение 1991–1992 гг. на базе лаборатории писал дипломную работу "Автоматизация рабочего места врача ультразвуковой диагностики". Эти сотрудники сыграли важную роль в становлении лаборатории.

В 2001 г. был создан отдел клинической физиологии (под рук. д.м.н. *З.Р.Айсанова*), в который была включена и лаборатория функциональной диагностики. Ее руководителем стал *А.В.Черняк*, сотрудниками — в.н.с. *Т.Л.Пашкова*, с.н.с. *Ж.К.Науменко*, с.н.с. *Г.В.Неклюдова*, н.с. *С.Ю.Чикина*, ст. лаборант *М.В.Бичева*.

Благодаря директору института академику РАМН *А.Г.Чучалину* лаборатория была оснащена самым современным оборудованием для исследования респираторной системы, которое в последующем постоянно обновлялось и модернизировалось. Это позволило проводить всестороннюю оценку параметров легочной вентилиации, механики дыхания, а также силы дыхательных мышц (максимальное ротовое инспираторное и экспираторное давление:  $P_{\text{imax}}$  и  $P_{\text{Eimax}}$ ) и инспираторной активности дыхательного центра (P0.1). Сотрудники лаборатории стажировались в ведущих клиниках Европы: в 1993 г. *Е.Н.Калманова* и *А.В.Черняк* проходили обучение в отделении патофизиологии легких Академического медицинского центра при университете г. Амстердама, Голландия (*Department of Pathophysiology of the Lung, Academic Medical Centre of the University of Amsterdam, the Netherlands*), в 2001 г. *А.В.Черняк* обучался в отделении физиологии университета г. Бохума, Германия (*Department of Applied Physiology Ruhr-University Bochum, Germany*).

Исследования бронхиальной гиперреактивности у больных БА, влияния на нее фармакологических препаратов и взаимосвязи бронхиальной проходимости и гипервосприимчивости дыхательных путей, изучение бронхотективного действия  $\beta_2$ -агонистов и их воздействия на бронхиальную гипервосприимчивость к гистамину, метахолину, аденозин-монофосфату оформились в кандидатскую диссертацию "Влияние  $\beta_2$ -агонистов на бронхиальную гиперреактивность у больных бронхиальной астмой", которая была защищена *А.В.Черняком* в 1996 г.

Научные направления деятельности лаборатории связаны с разработкой алгоритма диагностики утомления дыхательной мускулатуры и программы реабилитации у больных БА, ХОБЛ, муковисцидозом. Изучена связь параметров потребления кислорода с физической работоспособностью и легочной вентилиацией, диагностическая и прогностическая ценность анаэробного порога; клинические, функциональные и лабораторные признаки утомления дыхательных мышц у больных ХОБЛ. Разработана программа по выявлению синдрома утомления дыхательной мускулатуры. В результате этих исследований создана программа физической реабилитации больных с обструктивными заболеваниями органов дыхания, разработана методика по применению электрической стимуляции диафрагмы и тренировки инспираторных мышц. Эта работа нашла отражение в кандидатских диссертациях *А.А.Бичева* "Патогенетические аспекты утомления респираторной мускулатуры и пути коррекции дыхательной недостаточности макроэргическими препаратами" и *М.Г.Лиревой* "Анаэробный порог и физическая работоспособность у больных бронхиальной астмой".

Важным научным направлением явилось исследование хронического кашля под руководством *Т.Л.Пашковой*, в результате чего была создана система регистрации кашлевых звуков и разработан алгоритм диагностики причин кашля. Эта работа легла в основу кандидатской диссертации "Методологические подходы в диагностике и лечении хронического кашля", которая была защищена в 1999 г. *А.В.Аверьяновым*. В 2004 г. аспирант *Я.В.Марченков* продолжил эту тему в своей кандидатской диссертации "Диагностическая оценка функционального состояния трахеи у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью органов дыхания".

С 1993 г. ведется работа по изучению состояния бронхолегочной системы у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Сотрудники лаборатории *С.Ю.Чикина*, *Т.Л.Пашкова* и *Г.В.Неклюдова* занимаются долговременным мониторингом клинического и функционального состояния кардио-респираторной системы, изучают патогенез одышки и физическую толерантность у этой группы больных. Результаты работы позволили выделить ведущий клинический синдром пневмопатии, характеризующий поражение органов дыхания при ингаляции радионуклидосодержащей пыли, требующий особого

подхода к диагностике и лечению. В 2002 г. *С.Ю. Чичкина* защитила кандидатскую диссертацию "Клинико-морфологическая и генетическая характеристика бронхолегочной системы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки".

Сегодня приоритетным направлением в деятельности лаборатории является исследование патофизиологических характеристик тяжелой ХОБЛ, оценка состояния кардио-респираторной системы у больных с эмфиземой и влияние хирургической редукции объема легочной ткани, разработка показаний к хирургическому лечению ХОБЛ и определение объема хирургического вмешательства на основании функционального статуса больных, изучение влияния хирургической редукции легких на выживаемость больных. Эта работа ведется совместно с институтом РНЦХ и лабораторией интенсивной пульмонологии и дыхательной недостаточности под руководством *С.Н. Авдеева*. Кроме того, проводятся исследования кардио-респираторной системы у взрослых больных муковисцидозом и у больных с легочной гипертензией как первичной, так и на фоне других заболеваний органов дыхания: тромбоэмболии легочной артерии, ХОБЛ, интерстициального легочного фиброза.

Новым направлением в работе лаборатории стала оценка дыхательных шумов у больных с заболеваниями легких. Апробируется новый метод исследования — бронхофонография, проводится анализ временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов, возникающих при изменении диаметра воздухоносных путей. Дыхательные шумы изучаются с помощью компьютерно-диагностического комплек-

са "Паттерн", принцип работы которого основан на фиксировании и последующем анализе амплитудно-частотных характеристик дыхательных шумов, что позволяет визуализировать и объективно оценивать звуковые характеристики дыхания, часто не выявляемые при физикальном обследовании.

За период существования лаборатории сотрудниками опубликовано более 100 печатных работ. Они участвовали в написании глав в коллективных монографиях "Бронхиальная астма" (под ред. *А.Г. Чучалина*), "Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС" (под ред. *А.Г. Чучалина, А.Л. Черняева, К. Вуазена*), "Трентол в профилактике и лечении хронических obstructивных болезней легких" (под ред. *А.Г. Чучалина, Г.Я. Шварца*), в учебнике "Физиология человека" (под ред. *В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько*).

Сотрудники лаборатории являются постоянными участниками ежегодных национальных и международных конгрессов по болезням органов дыхания, активно занимаются преподавательской деятельностью, читают лекции по функциональной диагностике, физиологии дыхания и патофизиологии легких на факультете усовершенствования врачей РГМУ, а также проводят выездные лекции в разных городах России, совмещают научно-исследовательскую деятельность с практической работой по функциональной диагностике патологии легких, оказывают консультативную помощь другим учреждениям в диагностике и научных разработках.

Поступила 06.07.2006  
© Коллектив авторов, 2006  
УДК [616.24-074/078:061.6](091)

А.Г.Чучалин<sup>1</sup>, А.С.Белевский<sup>2</sup>, С.И.Овчаренко<sup>3</sup>, И.А.Королева<sup>3</sup>

## Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего? (Результаты национального исследования ИКАР–ХОБЛ)

1 – НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

2 – Кафедра пульмонологии РГМУ, г. Москва

3 – Кафедра факультетской терапии № 1 лечебного факультета ММА, г. Москва

*A.G.Chuchalin, A.S.Belevsky, S.I.Ovcharenko, I.A.Koroleva*

## Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: could we expect more?

### Results of IKAR–COPD national trial

#### Summary

When considering growing prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Russia and necessity of optimal therapeutic strategy for these patients, a trial of quality of life of COPD patients (IKAR–COPD trial) was performed in 13 centers of 10 Russian regions. The trial consisted of 2 parts: a cross-sectional population-based study of effects of COPD on the patients' quality of life which results had been published earlier, and opened prospective trial comparing effects of salmeterol / fluticasone propionate or bronchodilators on quality of life, symptoms, and rate of exacerbations in severe COPD patients. Results of the latter are presented in the current paper. The trial involved 242 COPD stage III out patients aged of  $\geq 40$  years with smoking history of  $\geq 10$  pack-years,  $FEV_1 / FVC < 70\%$ ,  $30\% \leq$  post-bronchodilating  $FEV_1 < 50\%$  pred. and improvement in  $FEV_1$  after inhalation of salbutamol  $400 \leq g \leq 12\%$  or 200 mL. 132 patients were treated with salmeterol / fluticasone propionate (Seretide) 25 / 250 2 doses b.i.d. and 110 patients received any bronchodilator alone but not tiotropium. Control patients could take any bronchodilators. The treatment duration was 12 weeks. Quality of life was evaluated with the Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ), Russian version. We also assessed need in bronchodilators (mean daily dose number) and dyspnea severity using 6-point score. When compared with the bronchodilator group, therapy with salmeterol / fluticasone propionate resulted in rapid and significant improvement in quality of life, reduction in proportion of severely dyspnoeic patients from 80 % to 44 % and in need of short-acting bronchodilators. The decrease in the total SGRQ score was not clinically significant in the bronchodilator group and the number of severely dyspnoeic patients in this group reduced from 86 % to 63 %. Exacerbations of COPD occurred in 23 % of the salmeterol / fluticasone propionate patients and in 38 % of the bronchodilator patients ( $p = 0.026$ ). Recurrent exacerbations developed in 5 % of the salmeterol / fluticasone propionate patients and in 20 % of the bronchodilator patients. While the treatment duration prolonged, there was 4-fold reduction in the risk of recurrent exacerbations of COPD in the salmeterol / fluticasone propionate group (RR, 4.05; 95 % CI: 1.55–10.54;  $p = 0.001$ ). Therefore, Seretide improved COPD symptoms, rapidly and significantly improved quality of life and reliably reduced the risk of exacerbations of COPD.

#### Резюме

Учитывая растущую распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в России и потребность в выработке оптимальной стратегии терапии этого заболевания, проведено многоцентровое исследование качества жизни пациентов с ХОБЛ в России (ИКАР–ХОБЛ). В нем приняли участие 13 центров из 10 регионов России. Исследование состояло из двух частей: одномоментное популяционное исследование влияния ХОБЛ на качество жизни больных, результаты которого были опубликованы ранее, и открытое проспективное исследование, сравнивавшее влияние терапии сальметеролом / флутиказона пропионатом либо бронхолитиками на качество жизни, выраженность симптомов и частоту обострений при тяжелой ХОБЛ, результаты которого представлены в данной статье. В исследовании приняли участие 242 амбулаторных пациента с ХОБЛ III стадии не моложе 40 лет с индексом курения  $\geq 10$  пачко-лет,  $O_{FV_1} / F_{ЖЕЛ} < 70\%$ ,  $30\% \leq$  постбронходилатационным  $O_{FV_1} < 50\%$  долж., приростом  $O_{FV_1}$  после ингаляции 400 мкг салбутамола  $\leq 12\%$  ( $i \leq 200$  мл). Из них 132 больных получали сальметерол / флутиказона пропионат (Серетид) 25 / 250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день, 110 больных получали любые бронхолитики короткого или длительного действия за исключением тiotропиума. Пациенты контрольной группы могли принимать любые бронхолитические средства. Продолжительность лечебного периода составила 24 нед. Качество жизни оценивали с помощью русскоязычной версии "Респираторного вопросника Госпиталя святого Георгия" (SGRQ). Также рассчитывали потребность в бронхолитиках (среднее количество ингаляций в сутки), оценивали выраженность одышки от 0 до 5 баллов. Применение сальметерол / флутиказона пропионата сопровождалось быстрым и выраженным улучшением качества жизни по сравнению с терапией бронхолитиками. Уменьшилась выраженность одышки: доля пациентов с тяжелой одышкой снизилась с 80 до 44 %. Снизилась потребность в бронхолитиках короткого действия. У пациентов, получавших только бронхолитики, снижение суммарного балла SGRQ не было клинически значимым, доля больных с тяжелой одышкой снизилась с 86 до 63 %. Обострения ХОБЛ были зарегистрированы у 23 % пациентов группы сальметерола / флутиказона пропионата и у 38 % в группе бронхолитической терапии ( $p = 0,026$ ). Повторные обострения развились у 5 % пациентов группы сальметерола / флутиказона пропионата и 20 % в группе бронхолитической терапии. По мере увеличения длительности лечения сальметерол / флутиказона пропионат снижал риск развития повторных обострений в 4 раза по сравнению с терапией бронхолитиками (относительный риск 4,05; 95 % доверительный интервал 1,55–10,54;  $p = 0,001$ ). Таким образом, Серетид по сравнению с бронхолитиками уменьшает выраженность симптомов ХОБЛ, приводит к быстрому и клинически значимому улучшению качества жизни и значительно снижает риск обострений.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире и одной из ведущих причин смерти [1–3]. Распространенность ХОБЛ во всех возрастных группах составляет около 1 %, а у лиц старше 40 лет она может достигать 10 % и более [4].

При этом заболевание часто не диагностируется, даже в экономически развитых странах выявляется не более 30 % случаев ХОБЛ [5, 6]. В настоящее время ХОБЛ занимает 4-е место по частоте смертей (по данным на 2002 г. 2,75 млн смертей в год обусловлены ХОБЛ) [7]. Согласно прогнозам к 2020 г. ХОБЛ выйдет на 3-е место среди причин смерти и обусловит 4,7 млн смертей в год [8]. ХОБЛ представляет собой тяжелое экономическое бремя для общества, пациентов и членов их семей из-за неуклонного прогрессирования, приводящего к инвалидизации [9].

В России ХОБЛ занимает лидирующее положение в структуре распространенности заболеваний органов дыхания и составляет более 55 % всех хронических болезней дыхательной системы [10]. По официальным данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ в России зарегистрированы 2,4 млн больных ХОБЛ, однако результаты эпидемиологических исследований позволяют предположить, что их число может составлять около 16 млн человек [11].

В соответствии с общепринятым определением ХОБЛ — это заболевание, характеризующееся не полностью обратимым ограничением воздушного потока, которое, как правило, неуклонно прогрессирует и вызвано воспалительной реакцией легочной ткани на воздействие патогенных частиц или газов [9].

Прогрессирование нарушений вентилиционной функции легких приводит к появлению и нарастанию таких симптомов ХОБЛ как кашель, отхождение мокроты, одышка при нагрузке, а также сопровождается развитием обострений, характеризующихся резким увеличением выраженности этих симптомов. Прогрессирование симптомов ХОБЛ существенно ограничивает возможность пациентов жить полноценной жизнью: снижает переносимость физической нагрузки, а затем и повседневной деятельности, вызывает постоянное ощущение трудностей, связанных с актом дыхания, страх задохнуться и зависимость от лекарств или определенных условий жизни. Все это значительно снижает качество жизни пациентов [10]. О выраженности ограничений, которые ХОБЛ накладывает на повседневную жизнь, свидетельствуют результаты исследования *Confronting COPD*. Каждый пятый из включенных в это исследование пациентов с ХОБЛ отмечал нехватку воздуха даже в покое, в положении сидя или лежа, а 24 % пациентов задыхались при разговоре. Треть пациентов жаловались на одышку при легкой работе по дому, и подавляющее большинство (70 %) испытывали одышку при подъеме на один лестничный пролет [12]. ХОБЛ влияет на все аспекты жизни, включая общение, разговор и сон. Как более ранние, так и недав-

ние исследования подтверждают выраженное снижение качества жизни у пациентов с ХОБЛ, уже начиная с легкой и умеренной стадий [13, 14].

Несмотря на то, что врач, назначая лечение, должен в первую очередь стремиться к замедлению прогрессирования заболевания, добиваясь замедления снижения функции легких и увеличения продолжительности жизни, именно повседневная жизнь и ее качество — это главное, что волнует пациента, испытывающего выраженные ограничения, связанные с болезнью. По данным опроса пациентов с ХОБЛ их жизнь связана с постоянным страхом и тревогой. Объектами этой тревоги служат [15]:

- симптомы, прежде всего одышка / нехватка воздуха; особенный страх вызывает резкое возрастание тяжести симптомов в случае обострения;
- плохая переносимость физической нагрузки и связанная с этим невозможность поддерживать приемлемый уровень физической или социальной активности;
- психический дискомфорт — депрессия из-за невозможности жить полной жизнью и постоянная боязнь простудиться или как-либо еще ухудшить свое состояние.

Особенно выраженное снижение качества жизни отмечается в случае развития обострения. При заполнении вопросников многие пациенты отмечали, что обострения, потребовавшие госпитализации, сопровождались такими ощущениями, которые казались им "хуже, чем смерть" [16, 17].

Существуют стандартизированные параметры, позволяющие оценить влияние ХОБЛ на разные аспекты качества жизни пациентов. Несмотря на большое значение показателей функции легких в диагностике и определении степени тяжести ХОБЛ, они лишь слабо коррелируют с тяжестью симптомов и качеством жизни пациентов с ХОБЛ и не могут заменять специальные инструменты для оценки качества жизни [18].

В настоящее время для оценки качества жизни при ХОБЛ используются несколько вопросников, например *SF-36* [19], *EuroQol-5D* [19, 20] и *CRQ* [19–20]. Вероятно, наиболее широко распространенным вопросником для оценки качества жизни при ХОБЛ является заполняемый пациентами вопросник *SGRQ* [22]. В него входят 50 вопросов, с помощью которых можно оценить 3 компонента или аспекта качества жизни, связанного со здоровьем:

- "симптомы" — влияние на качество жизни одышки и кашля;
- "активность" — влияние ХОБЛ на физическую активность пациента;
- "воздействия" — ограничение социальных функций и психологические проблемы.

Сумма баллов при оценке ответов на этот вопросник составляет от 0 до 100, при этом 0 является лучшим из возможных значений. Изменение суммы баллов на 4 единицы считается клинически значимым. В исследовании *ISOLDE* (Ингаляционные стероиды

при обструктивной болезни легких в Европе) [23] было показано, что вопросник *SGRQ* позволяет измерить прогрессирующее ухудшение качества жизни, которое зависело от скорости снижения объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) и частоты обострений [24]. Ухудшение показателей по трем компонентам вопросника свидетельствует об одновременном ухудшении всех аспектов качества жизни при ХОБЛ.

Для того чтобы оценить объективное значение качества жизни при ХОБЛ, в ряде исследований изучали взаимосвязь между качеством жизни и смертностью пациентов [25–27], частотой обострений и госпитализаций [28].

Качество жизни пациентов с ХОБЛ напрямую связано с показателями выживаемости, и снижение качества жизни по результатам заполнения вопросника *SGRQ* сопровождалось выраженным увеличением смертности больных ХОБЛ [22, 25–27]. Так, в исследовании *T.Oga et al.* [27], в которое вошли 150 мужчин с диагнозом ХОБЛ (средний возраст 69 лет, средняя ОФВ<sub>1</sub> 47 %<sub>долж.</sub>), выживаемость в течение 5 лет составила 80 %, при этом отмечена четкая взаимосвязь частоты смертей и качества жизни. Одновариантный анализ по методу *Cox* показал, что увеличение общей оценки по вопроснику *SGRQ* на каждый балл сопровождалось ростом риска смерти на 3,3 % [27]. В исследовании *P.Almagro et al.* [29], включавшем 141 участника (мужчины и женщины), госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, сопровождавшегося признаками дыхательной недостаточности (средний возраст 72 года, средний ОФВ<sub>1</sub> 37 %<sub>долж.</sub>), смертность пациентов за время исследования составила 47 % (средняя продолжительность периода наблюдения 838 дней). При этом увеличение общей оценки по *SGRQ* на 10 ед. сопровождалось ростом смертности в период после выписки из стационара на 21 % [29].

В исследовании *A.Domingo-Salvany et al.* [26] был включен 321 мужчина, амбулаторно наблюдавшийся по поводу ХОБЛ (средний возраст 65 лет, средний ОФВ<sub>1</sub> 45 %<sub>долж.</sub>). Частота смертей за период наблюдения (в среднем 4,8 лет) составила 33 %. При этом увеличение (ухудшение) оценки по вопроснику *SGRQ* на 1 стандартное отклонение сопровождалось ростом смертности среди мужчин с ХОБЛ на 61 %. Аналогичным фактором риска смерти являлось ухудшение качества жизни по данным вопросника *SF-36* [26].

Доказана связь качества жизни и обострений ХОБЛ. В исследовании, включавшем 438 пациентов с обострением хронического бронхита, *S.Spencer* и *P.W.Jones* [28] показали, что развитие повторных обострений отмечалось у пациентов со значительно более высокой суммой баллов *SGRQ* при включении в исследование (т. е. с худшим качеством жизни). В исследовании *ISOLDE* ( $N = 613$ ) также была выявлена взаимосвязь более частых обострений ХОБЛ

с более низким исходным качеством жизни по вопроснику *SGRQ* ( $p < 0,0001$ ) и более быстрым его ухудшением ( $p < 0,0003$ ) [23].

Ухудшение качества жизни также сопровождается увеличением частоты госпитализаций. В исследовании *I.M.Osman et al.* [29] были включены 238 пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ (средний возраст 68 лет, средний ОФВ<sub>1</sub> 39 %<sub>долж.</sub>). Пациенты, которые были повторно госпитализированы в течение первого года после выписки из стационара, имели общую оценку по *SGRQ* на 4,8 балл выше, чем пациенты, которые в повторной госпитализации не нуждались [30].

## Качество жизни и эффективное лечение ХОБЛ

В соответствии с общепринятым определением ХОБЛ — это "заболевание, которое можно предотвратить и лечить..." [31, 32], однако в настоящее время не имеется доказательств того, что какие-либо из существующих лекарственных препаратов могут замедлять прогрессирующее снижение функции легких при длительном применении у больных ХОБЛ (уровень доказательности А\*) [*GOLD*]. Поэтому первоочередной целью лекарственного лечения ХОБЛ является влияние на уменьшение выраженности симптомов и осложнений, а также улучшение качества жизни пациентов.

В такой ситуации вопросники для оценки качества жизни представляют собой важные инструменты для подбора наиболее эффективной терапии ХОБЛ. В исследовании *ISOLDE* [23] было показано, что длительная терапия флутиказона пропионатом замедляет скорость ухудшения всех показателей качества жизни при ХОБЛ. Эти данные впервые продемонстрировали возможность приостановить прогрессирующее ухудшение состояния здоровья при ХОБЛ и стали одной из предпосылок к включению ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в мировые стандарты лечения пациентов с ХОБЛ.

Аналогично в более крупном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании *TRISTAN* [33] было отмечено, что терапия сальметеролом / флутиказона пропионатом 50 / 500 мкг 2 раза в сут. обеспечивала улучшение качества жизни по сравнению с группой плацебо уже через 2 мес. от начала лечения (снижение суммы баллов вопросника *SGRQ* на 4,3). Статистически значимое различие с группой плацебо ( $p < 0,001$ ) сохранялось до конца исследования (52 нед.). Одной из вероятных причин улучшения качества жизни являлось снижение частоты обострений на фоне терапии сальметеролом / флутиказоном пропионатом. Результаты исследования *TRISTAN* подтвердили важную роль комбинированной терапии в достижении

\* Уровень доказательности А — большое количество данных, полученных в многоцентровых исследованиях с высоким уровнем дизайна.

таких значимых целей лечения ХОБЛ, как уменьшение частоты обострений и улучшение состояния здоровья пациентов.

Таким образом, комбинированная терапия (сальметерол / флутиказона пропионат) на сегодняшний день обеспечивает наиболее выраженное благоприятное влияние на состояние пациентов с ХОБЛ.

## Исследование качества жизни пациентов с ХОБЛ в России

Учитывая растущую распространенность ХОБЛ в России и потребность в выработке оптимальной стратегии терапии этого заболевания, было проведено многоцентровое исследование ИКАР–ХОБЛ (исследование качества жизни пациентов с ХОБЛ в России). Это исследование было многоцентровым, в нем приняли участие 13 центров в 10 регионах России: г. Москва (главные исследователи — А.С.Белевский, С.И.Овчаренко, Е.И.Шмелев, Н.М.Шмелева), г. Санкт-Петербург (В.И.Трофимов), г. Екатеринбург (И.В.Лещенко), г. Иркутск (Б.А.Черняк), г. Барнаул (Т.И.Мартыненко), г. Самара (А.В.Жестков), г. Волгоград (Н.А.Сонная), г. Казань (Р.С.Фассахов), г. Ярославль (Ш.Х.Палютин), г. Смоленск (А.О.Молотков).

Исследование состояло из двух частей. Первая часть представляла собой одномоментное популяционное исследование, целью которого было изучить влияние ХОБЛ на качество жизни больных. Результаты этой части исследования свидетельствовали о снижении качества жизни у пациентов с ХОБЛ по сравнению с лицами, не имеющими ХОБЛ, и больными бронхиальной астмой (БА) и были опубликованы ранее [34]. В настоящей статье представлены результаты 2-й части исследования ИКАР–ХОБЛ — открытого проспективного исследования, в котором сравнивали влияние терапии сальметеролом / флутиказона пропионатом или регулярного применения бронхолитиков на качество жизни, выраженность симптомов и частоту обострений при тяжелой ХОБЛ.

Цель исследования — изучить влияние ХОБЛ и тактики ее лечения на качество жизни больных и определить пути оптимизации ведения пациентов.

## Пациенты и методы исследования

### Пациенты

В исследовании приняли участие 242 пациента с тяжелым течением ХОБЛ (стадия III), соответствовавшие следующим критериям включения:

- амбулаторные больные с тяжелым течением ХОБЛ;
- возраст больного  $\geq 40$  лет;
- индекс курения  $\geq 10$  пачко-лет (в том числе для "бывших курильщиков");
- $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$  (индекс Тиффно)  $< 70$  %;

- $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%_{\text{долж}}$  (после ингаляции бронходилататора);
  - прирост  $ОФВ_1 \leq 12\%$  (и  $\leq 200$  мл) по сравнению с исходным значением после ингаляции 400 мкг салбутамола.
- В проспективное исследование не включались:
- больные, регулярно принимающие иГКС и / или системные ГКС;
  - пациенты с профессиональными заболеваниями органов дыхания;
  - больные с аллергическими заболеваниями органов дыхания;
  - больные с признаками декомпенсации легочного сердца;
  - больные с туберкулезом, бронхоэктатической болезнью;
  - больные с онкологическими заболеваниями;
  - больные, госпитализированные по поводу обострения ХОБЛ в течение 4 нед. до включения в исследование;
  - пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда в течение последних 3 мес. или недавно госпитализированные по поводу застойной сердечной недостаточности;
  - лица, перенесшие острое заболевание, обострение / декомпенсацию хронического заболевания или оперативное вмешательство в течение последних 4 нед.;
  - лица, принимавшие психотропные препараты в течение последних 4 нед.;
  - лица, злоупотребляющие алкоголем и / или наркотиками в анамнезе.

## Терапия

Продолжительность лечебного периода составила 24 нед.

Пациенты были распределены в следующие группы (рис. 1):

- 1) сальметерол / флутиказона пропионат, препарат Серетид, дозирующий аэрозольный ингалятор (ДАИ) 25 / 250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день — (132 больных);

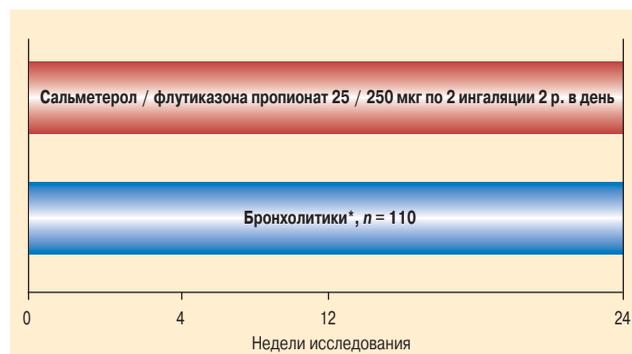


Рис. 1. Дизайн исследования ИКАР–ХОБЛ

Примечание: \* — только бронхолитические средства (коротко- и длительнодействующие  $\beta$ -агонисты, теофиллины короткого и пролонгированного действия, ипратропиума бромид, комбинированные бронхорасширяющие препараты) за исключением тиотропиума бромида.

2) любые бронхолитики короткого или длительного действия, исключая тиотропиум (110 больных).

Все пациенты могли использовать бронхолитики короткого действия в режиме "по требованию". На протяжении всего исследования не разрешалось принимать иГКС и / или системные ГКС, а также тиотропиума бромид.

Пациенты, отнесенные к контрольной группе, могли регулярно принимать любые бронхолитические средства (коротко- и длительнодействующие  $\beta$ -агонисты, теофиллины короткого и пролонгированного действия, ипратропиума бромид, комбинированные бронхорасширяющие препараты).

### Оценка качества жизни

Качество жизни оценивали с помощью русскоязычной версии "Респираторного вопросника Госпиталя святого Георгия" (*SGRQ*) [22]. Вопросник *SGRQ* позволяет рассчитывать качество жизни больных по трем критериям:

- "симптомы" — недомогание вследствие респираторных симптомов;
- "активность" — нарушения физической активности и ограничение подвижности, обусловленные одышкой;
- "воздействия" — психо-социальные последствия болезни.

Официальная русскоязычная версия специфического вопросника качества жизни *SGRQ* была предоставлена разработчиком. Специализированный вопросник "Респираторный вопросник *St. George*" является официальной русскоязычной версией *SGRQ*, прошедшей полный курс культурной и языковой адаптации в РФ.

### Критерии оценки

Основные критерии оценки — качество жизни по результатам вопросника *SGRQ*.

С помощью вопросника *SGRQ* оценивали влияние заболевания и проводимой терапии на каждый из трех критериев качества жизни ("симптомы", "активность", "воздействия"), а также суммарный балл *SGRQ*, характеризующий общее воздействие болезни на состояние здоровья.

Дополнительные критерии оценки — потребность в бронхолитиках короткого действия, выраженность одышки и частота среднетяжелых и тяжелых обострений.

Потребность в бронхолитиках рассчитывалась по данным за последнюю неделю перед очередным визитом в клинику, вычислялось среднее количество ингаляций в сутки. Выраженность одышки оценивалась на визитах по 6-балльной шкале от 0 баллов (нет одышки) до 5 баллов (одышка в покое или при минимальной нагрузке). Среднетяжелые обострения определялись как состояния, при которых было необходимо применение антибиотиков и / или системных ГКС. Обострения, требовавшие госпитализации, расценивались как тяжелые.

### Статистический анализ

Использовали пакет программ *Statistica 6.0*. Для сравнения частот качественных признаков (в таблицах сопряженности  $2 \times 2$ ) использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой по Йейтсу или двусторонний точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Группы пациентов статистически значимо не различались по исходным демографическим и клиническим характеристикам.

### Качество жизни

Применение сальметерол / флутиказона пропионата 25 / 250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день сопровождалось быстрым, в течение первых недель терапии, и выраженным улучшением качества жизни по сравнению с терапией бронхолитиками. Среднее изменение суммарного балла *SGRQ* за первые 4 нед. использования комбинированного препарата превысило порог клинически значимых изменений (4 балла) более чем в 2 раза, что свидетельствует о том, что пациенты могут ощутить значительное улучшение самочувствия уже в самом начале лечения (рис. 2).

У пациентов, получавших только бронхолитики, отмечалось значительно менее выраженное улучшение качества жизни: в этой группе отсутствовало клинически значимое снижение суммарного балла *SGRQ* на всех этапах исследования (0–4, 4–12, 12–24 нед.; рис. 2). Более того, при терапии бронхолитиками улучшение качества жизни по критериям "симптомы" и "активность" достигло плато уже к 12-й нед. терапии, в то время как у больных, использовавших сальметерол / флутиказона пропионат, продолжалось улучшение всех отдельных составляющих суммарного показателя *SGRQ* до окончания исследования (рис. 3).

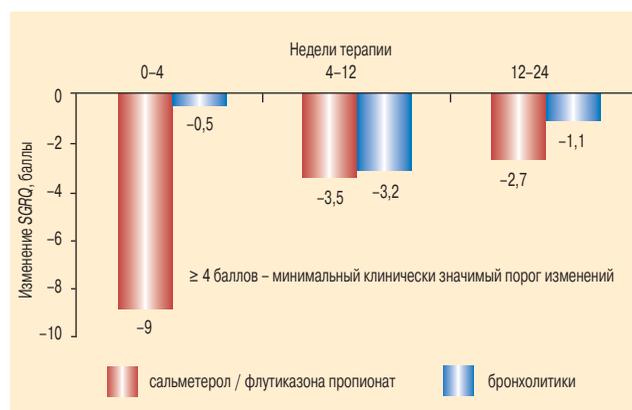


Рис. 2. Изменения суммарного балла *SGRQ* в ходе исследования по сравнению с предыдущим значением на фоне сравниваемых режимов терапии

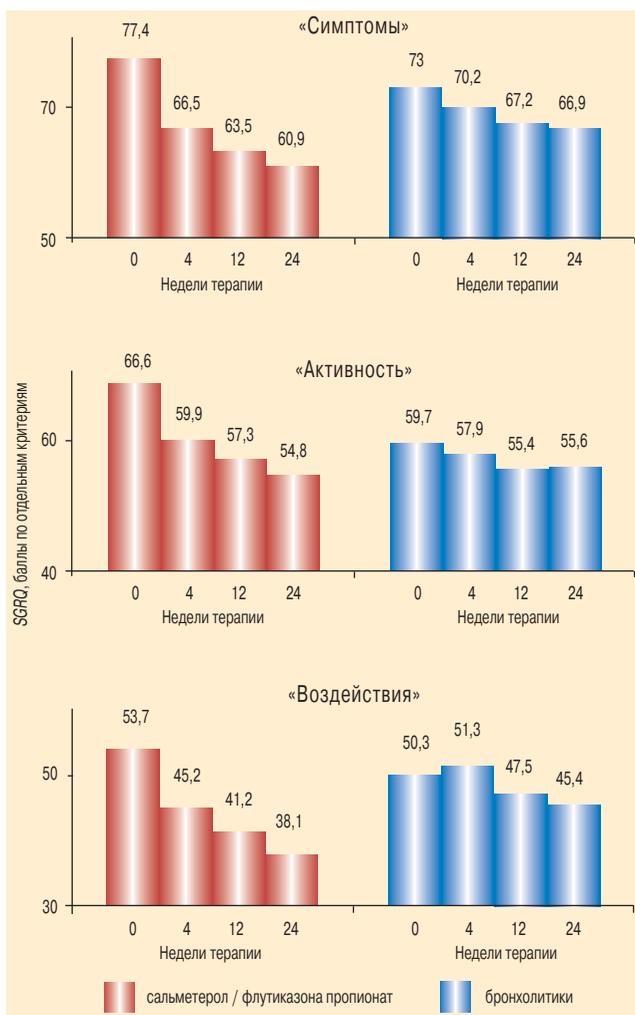


Рис. 3. Динамика отдельных критериев качества жизни по данным опросника SGRQ на фоне сравниваемых режимов терапии

### Клинические показатели

Улучшение качества жизни у пациентов, получавших сальметерол / флутиказона пропионат, сопровождалось уменьшением выраженности симптомов ХОБЛ. Применение сальметерола / флутиказона пропионата приводило к уменьшению выраженности одышки — основного и наиболее тяжело переносимого симптома ХОБЛ. К окончанию исследования

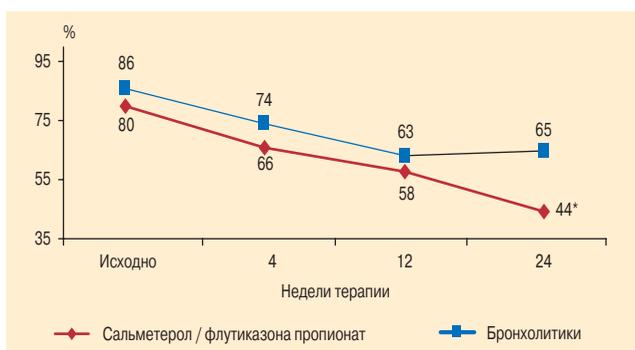


Рис. 4. Доля пациентов (%) со значительно выраженной одышкой (3–5 баллов) в зависимости от режимов и продолжительности терапии  
Примечание: \*  $p = 0,002$  по сравнению с группой бронхолитической терапии.



Рис. 5. Доля пациентов (%) с потребностью в бронхолитиках короткого действия < 1 ингаляции в сут. в зависимости от режимов и продолжительности терапии

Примечание: \*  $p = 0,001$  по сравнению с группой бронхолитической терапии; \*\*  $p = 0,012$  по сравнению с группой бронхолитической терапии; \*\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с группой бронхолитической терапии.

терапия сальметеролом / флутиказона пропионатом обусловила уменьшение доли пациентов со значительно выраженной одышкой (3–5 баллов по применявшейся шкале) почти в 2 раза — с 80 до 44 %. В группе бронхолитической терапии доля таких больных снизилась с 86 до 63 % к 12-й нед. лечения, дальнейшее снижение этого показателя к 24-й нед. не наблюдалось (рис. 4).

На фоне терапии сальметеролом / флутиказона пропионатом наблюдалось снижение потребности в бронхолитиках короткого действия и постоянное увеличение доли пациентов, использовавших  $\beta_2$ -агонисты короткого действия менее одной ингаляции в сутки. В группе сальметерола / флутиказона пропионата уже через 4 нед. лечения число таких пациентов было значительно больше, чем в группе бронхолитической терапии (рис. 5).

Обострения ХОБЛ представляют собой большую клиническую проблему, поскольку тесно связаны со смертностью и прогрессированием заболевания [9]. У пациентов, перенесших тяжелое обострение, смертность в течение года после госпитализации может достигать 40 % [29, 35]. В соответствии со стратегией терапии ХОБЛ [9] предотвращение обострений является одной из главных целей лечения ХОБЛ, а терапевтические подходы, способные это обеспечить, могут влиять на снижение темпов ухудшения функции легких [9, 29], смертность и качество жизни [23, 28].

В исследовании ИКАР–ХОБЛ было продемонстрировано выраженное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений при применении комбинированного препарата сальметерол / флутиказона пропионат. В течение второй половины лечебного периода (12–24 нед.) обострения ХОБЛ были зарегистрированы у 23 % пациентов, получавших сальметерол / флутиказона пропионат, в то время как в группе бронхолитической терапии таких больных было существенно больше (38 %,  $p = 0,026$ ; рис. 6). Еще более выраженные различия были обнаружены в частоте повторных среднетяжелых и тяжелых

## освобождает от симптомов и предотвращает обострения астмы



### Инструкция по применению препарата СЕРЕТИД

П №011630/01 10.03.2006 (Мультилик)

П №015957/01 2000 26.10.2004 (ДАИ)

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Дозированный ингалятор для ингаляций 25/50 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/250 мкг/доза, 120 штук; Мультилик (дозированный переносной для ингаляций) 90/100 мкг/доза, 90/250 мкг/доза, 50/200 мкг/доза, 60 доз. **СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующие вещества: сальметерол хлорида, флутиказон пролонгат. Вспомогательные вещества: 1,1,1,2-тетрафторэтан (ДАИ), ланолин моногидрат (Мультилик).

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Серетид содержит сальметерол и флутиказон пролонгат, которые оказывают разнонаправленные действия. Сальметерол предостерегает бронхиальную слизистую, флутиказон пролонгат улучшает легочную функцию и предотвращает обострения. **ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ.** Безусловно терапия заболелых, сопровождающихся обратной обструкцией дыхательных путей (включая бронхиальную астму у детей и взрослых), когда требуется комбинированная терапия: бронходилататор и препарат из группы ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Серетид, помимо ланолена, обеспечивает эффективные поддерживающие дозы агонистов бета-2-адренорецепторов длительного действия и ИКС; ланолин, у которых сохраняются симптомы на фоне терапии ИКС; пациентам, получающим регулярное лечение бронходилататорами и нуждающимся в ИКС. Поддерживающая терапия при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Серетид применяется только для ингаляции. Для получения оптимального эффекта препарат следует применять регулярно, даже при отсутствии соответствующих симптомов. Менять дозу препарата можно только по рекомендации врача. Новорожденному пациенту следует назначать только ингалятор Серетид, который содержит дозу флутиказона пролонгата, соответствующую тяжести его болезни. Если у пациента не удается добиться контроля болезни с помощью ингалятора ИКС, переход на терапию комбинированным препаратом Серетид, содержащим эквивалентную дозу флутиказона, может привести к улучшению контроля бронхиальной астмы; переход на терапию Серетидом может позволить снизить дозу ингаляционного кортикостероида без потери контроля бронхиальной астмы. **РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ.** Длительный ингаляционный ингалятор: Возраст и дети 12 лет и старше: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пролонгата 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пролонгата 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонгата 2 раза в сутки. Дети 4-11 лет и старше: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пролонгата 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): для взрослых назначается ингаляционная комбинация для взрослых: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонгата 2 раза в сутки. Мультилик: Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонгата 2 раза в сутки, или одна ингаляция 90 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонгата 2 раза в сутки. Дети в возрасте 4-11 лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонгата 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): максимальная рекомендуемая доза составляет одну ингаляцию 90 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пролонгата 2 раза в сутки. **Действие при применении Серетид Мультилик у детей и взрослых 4-11 лет.** Основным группам пациентов: нет необходимости снижать дозу Серетид у пациентов подросткового, а также у пациентов с нарушениями функции почек или печени. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому ингредиенту, возраст до 4 лет. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Серетид содержит сальметерол и флутиказон пролонгат, поэтому следует следить, что бы не возникли побочные эффекты, характерные для каждого компонента. Нет данных о том, что из перечисленных побочных эффектов возникает дополнительные побочные эффекты. Редко возникают тремор, сонливость, головная боль, охриплость голоса и кандидоз полости рта и глотки, парадоксальный бронхоспазм (в случае его возникновения следует немедленно прекратить применение короткодействующего ингаляционного бронходилататора, принять Серетид и при наличии возможности начать ингаляцию короткодействующего бета-2-адренорецепторного агониста). **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ.** Серетид, предназначен для длительного лечения заболелых, а не для купирования приступов. Пациентов нужно проинформировать о том, чтобы они всегда носили под рукой препарат для купирования острых симптомов. Из-за опасности обострения при бронхиальной астме нельзя резко прекращать лечение Серетидом; дозу препарата следует снижать постепенно под контролем симптомов и функции легких. Следует соблюдать осторожность у пациентов с гипотонией, аритмией и ишемической болезнью сердца. Возможные системные эффекты включают снижение функции щитовидной железы, остеопороз, задержку роста у детей, катаракту, глаукому. Ввиду возможности усиления нервно-мышечной, парезов, параличей с парализованной ингаляционной терапией Серетидом, следует лечить с особой осторожностью и регулярно контролировать у них функцию щитовидной железы. Рекомендуется регулярно следить за динамикой роста детей, получающих ингаляционные кортикостероиды в течение длительного времени. **ПРИМЕНИМОСТЬ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Беременным и кормящим женщинам, как и любым пациенткам, Серетид можно назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза для пациентки превышает любой потенциальный риск для плода или ребенка.

Дата выпуска рекламного материала: август 2006

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ГлаксоСмитКляйн Трейдинг"

по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5,

Бизнес-Парк "Крылатские Холмы",

тел. (495) 777 89 00, факс (495) 777 89 01

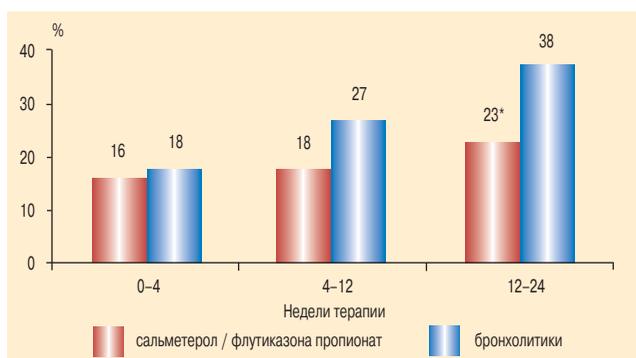


Рис. 6. Доля пациентов (%), имевших среднетяжелые и тяжелые обострения ХОБЛ, в различные периоды исследования в зависимости от режимов терапии  
Примечание: \*  $p = 0,026$  по сравнению с группой бронхолитической терапии.

обострений в течение второй половины лечебного периода. К окончанию терапии повторные обострения развились только у 5 % пациентов (6 из 119) в группе сальметерола / флутиказона пропионата, а в группе бронхолитической терапии доля пациентов с повторными обострениями составила 20 % (20 из 98; рис. 7). Таким образом, по мере увеличения длительности лечения терапия сальметеролом / флутиказона пропионатом обуславливала снижение риска развития повторных обострений в 4 раза по сравнению с терапией бронхолитиками (относительный риск 4,05; 95 % доверительный интервал 1,55–10,54;  $p = 0,001$ ).

ХОБЛ имеет многокомпонентную патофизиологию, включающую хроническое воспаление, мукоцилиарную дисфункцию, структурные изменения слизистой бронхов и системный компонент, которые приводят к ограничению воздушного потока [9]. Очевидно, что для достижения максимального эффекта необходимо использовать те варианты терапии, которые способны воздействовать на все составляющие патогенеза.

Как было показано в данном исследовании, применение комбинированного препарата Серетид, содержащего длительнодействующий  $b_2$ -агонист сальметерол и ИГКС флутиказона пропионат, по сравнению с использованием только бронхолитиков, наряду с уменьшением выраженности симптомов, сопровождается быстрым и клинически значимым улучшением качества жизни. Очень важно, что

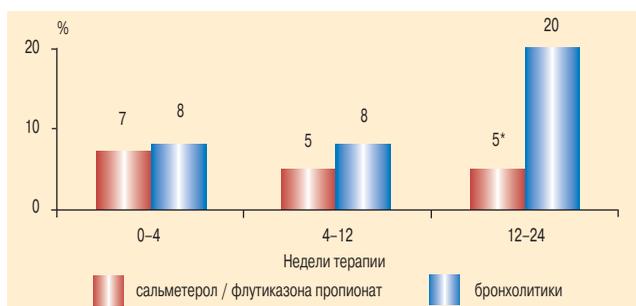


Рис. 7. Доля пациентов (%), имевших повторные среднетяжелые и тяжелые обострения ХОБЛ, в различные периоды исследования в зависимости от режимов терапии  
Примечание: \*  $p = 0,001$  в сравнении с группой, получавшей бронхолитики.

терапия сальметеролом / флутиказона пропионатом значительно снижает риск развития обострений. Данные о выраженном превосходстве комбинированной терапии над использованием только бронхолитиков при ХОБЛ чрезвычайно значимы. Можно предположить, что комбинированная терапия, обеспечивающая многофакторное воздействие на компоненты патогенеза ХОБЛ, сохранит свои преимущества перед бронхолитиками при использовании любых коротко- и длительнодействующих бронходилататоров и их комбинаций, однако этот вопрос требует дополнительных исследований.

## Литература

1. Chen J.C., Mannino D.M. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1999; 5: 93–99.
2. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance — United States, 1971–2000. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 2002; 51: 1–16.
3. Pauwels R.A., Rabe K.F. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364: 613–620.
4. Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B. et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 188–207.
5. Stang P., Lydick E., Silberman C. et al. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. *Chest* 2000; 117 (suppl. 2): 354S–359S.
6. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398–1420.
7. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>. По состоянию на 22.06.2006.
8. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
9. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2005 (Based On An April 1998 NHLBI/Who Workshop). [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org), accessed on 20.11.2005.
10. Чучалин А.Г. (ред.) Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. М.: Издательство "Атмосфера"; 2004.
11. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. МЗ РФ, ПРО, МАКМАХ, 2005. <http://www.antibiotic.ru/files/pdf/copd-2005-project.pdf>.
12. Rennard S. et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000; subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 799–805.
13. Garrido P.C., Diez J.M., Gutierrez J.R. et al. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality of life of patients. Results of the EPIDEPAC study. *Health and Quality of Life Outcomes* 2006, 4:31 (in press) doi:10.1186/1477-7525-4-31.
14. Ferrer M., Alonso J., Morera J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1997; 127: 1072–1079.

15. *Van der Molen T, Pieters W, Bellamy D, Taylor R.* Measuring the success of treatment for chronic obstructive pulmonary disease — patient, physician and health-care payer perspectives. *Respir. Med.* 2002; 96 (suppl. C): S17–S21.
16. *Spencer S., Williams A.* The health status burden of exacerbations in COPD measured using the EQ-5D. *Eur. Resp. J.* 2002; 20 (Suppl. 38): 249s.
17. *O'Reilly J., Williams A.E., Ledger G., Rice L.* Health utility burden for exacerbation of COPD requiring admission into hospital as measured by the EQ-5D. *Am. J. Resper. Crit. Care Med.* 2003; 167 (7, suppl): A229.
18. *Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M.* Why quality of life measures should be used in the treatment of patients with respiratory illness. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1994; 49: 79–82.
19. *Ware J.J., Sherbourne C.D.* The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care* 1992; 30: 473–83.
20. The EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Hlth Policy* 1990; 16: 199–208.
21. *Guyatt G.H., Berman L.B., Townsend M. et al.* A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42: 773–778.
22. *Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P.* A selfcomplete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1321–1327.
23. *Spencer S. Calverley P.M.A., Burge P.S et al.* on behalf of the ISOLDE Study Group. Health Status Deterioration in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 122–128.
24. *Spencer S., Calverley P.M., Burge P.S., Jones P.W.* Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 698–702.
25. *Carone M., Ambrosino N., Bertolotti G. et al.* Quality of life evaluation and survival study: a 3-yr prospective multinational study on patients with chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2001; 56: 17–22.
26. *Domingo-Salvany A., Lamarca R., Ferrer M. et al.* Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 680–685.
27. *Oga T., Nishimura K., Tsukino M. et al.* Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 544–549.
28. *Spencer S., Jones P.W.* Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; 58: 589–593.
29. *Almagro P., Calbo E., de Echaguen A.O. et al.* Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121: 1441–1448.
30. *Osman I.M., Godden D.J., Friend J.A. et al.* Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 6771.
31. *Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M et al., GOLD Scientific Committee.* 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.
32. *Celli B.R., MacNee W.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
33. *Calverley P.M.A., Pauwels R., Vestbo J. et al.* Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
34. *Чучалин А.Г., Белевский А.С., Черняк Б.А. и др.* Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования "ИКАР–ХОБЛ". *Пульмонология* 2005; 1: 93–102.
35. *Wildman M., Groves J., Walia S.* Hospitalised COPD exacerbations: survival and univariate outcome predictors, 36 month follow-up. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; Vol. 165 (pt 2): A272.

Поступила 28.06.2006  
© Коллектив авторов, 2006  
УДК 616.24-036.12-036.8

# 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-В-242 № 005548

Г.М.Сахарова

# Параметр "анионный разрыв" как индикатор дыхательной недостаточности

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

G.M.Sakharova

## Anion gap as an indicator of respiratory failure

### Summary

Adequacy of tissue oxygen uptake can be assessed with concentration of partially oxidized products in blood. Anion gap (AG) is a parameter used to evaluate plasma anion and cation ratio. We studied interrelationship between oxygen uptake in anaerobic threshold  $\text{VO}_2$  (AT) and arterial AG at rest, and dynamics of AG under treatment of various obstructive or restrictive lung diseases compared to typical assessment of lung function and blood oxygenation. The patients evolved were divided into 2 subgroups. The 1st subgroup (investigation of relationship between  $\text{VO}_2$  (AT) and AG consisted of 23 subjects (20 males, 3 females, the mean age, 36 yrs), of them 4 healthy volunteers, 12 patients with chronic obstructive bronchitis (COB), 3 asthma patients, 1 cystic fibrosis patient, 1 patient with lung mycosis, 2 patients with pulmonary fibrosis. The 2nd subgroup (analysis of AG dynamics under the treatment) included 5 patients (3 males, 2 females, the mean age, 68 yrs), of them 3 COB patients, 1 asthma patient, 1 pneumonia patient which were examined in admission and 2 weeks after starting the therapy. We performed spirometry, body plethysmography, arterial blood gas and electrolyte analysis in both subgroups patients. Moreover, anaerobic threshold (AT) was measured in the 1st subgroup using ergospirometry and bicycle exercise test. We found strong inverse correlation between AG and  $\text{VO}_2$  (AT) ( $r = -0.83$ ,  $p < 0.05$ ). According to the results, normal AG does not exceed 11 mmol/L. To estimate sensitivity (Se) and specificity (Sp) of the method, we compared the results to those of etalon detection of AT by calculation of maximal oxygen uptake per 1 kg of body weight ( $\text{VO}_2/\text{kg}$ ). Se of 40 % and Sp of 100 % were estimated for  $\text{VO}_2/\text{kg} < 20 \text{ ml/kg} \cdot \text{min}^{-1}$  (mild to moderate to severe tissue oxygen uptake insufficiency); Se of 83 % and Sp of 100 % were estimated for  $\text{VO}_2/\text{kg} < 15 \text{ ml/kg} \cdot \text{min}^{-1}$  (moderate to severe tissue oxygen uptake insufficiency). Therefore, AG reflects adequacy of oxygen uptake in tissue and physical tolerability of patients and can be applied to evaluate tissue respiration efficiency and involvement of compensatory mechanisms in respiratory pathology. AG also allows estimation a proportion of anaerobic mechanisms in metabolism without exercise testing. AG is sensitive in moderate to severe tissue oxygen uptake insufficiency in and specific in obstructive or restrictive lung diseases with no comorbidity causing acid-base imbalance.

### Резюме

По концентрации недоокисленных продуктов в крови можно оценить адекватность потребления кислорода тканями. Существует параметр, который используется для оценки соотношения анионов и катионов плазмы, — "анионный разрыв" (AG — *anion gap*). Мы исследовали взаимосвязь между потреблением кислорода в момент анаэробного порога  $\text{VO}_2$  (AT) и AG артериальной крови в покое, а также динамику AG у пациентов на фоне лечения совместно с традиционной оценкой функционального состояния легких и оксигенации крови. Так, 1-я подгруппа (исследование зависимости между  $\text{VO}_2$  (AT) и AG) состояла из 23 человек (20 мужчин и 3 женщины, средний возраст 36 лет): 4 здоровых добровольца, 12 больных с хроническим обструктивным бронхитом, 3 — с бронхиальной астмой (БА), 1 с муковисцидозом, 1 с микозом легкого, 2 с фиброзирующим альвеолитом. 2-я подгруппа (анализ динамики AG на фоне лечения) включала 5 пациентов (трое мужчин, 2 женщины, средний возраст 68 лет): 3 человека с хроническим обструктивным бронхитом, 1 — с БА, 1 — с острой пневмонией. Исследование проводилось при поступлении в стационар и через 2 нед. после начала лечения. Пациентам обеих подгрупп проводили спирометрию, бодиплетизмографию, анализ газового и электролитного состава артериальной крови. Кроме того, в 1-й подгруппе определяли анаэробный порог с использованием эргоспирометрии и велоэргометрии. Выявлена сильная обратно пропорциональная корреляция между AG и  $\text{VO}_2$  (AT):  $r = -0.83$ ,  $p < 0.05$ . Согласно полученным результатам нормальные значения AG не превышают 11 ммоль/л. Для определения чувствительности (Se) и специфичности (Sp) теста его результаты сравнивали с результатами эталонного метода — определения анаэробного порога с расчетом максимального потребления кислорода на 1 кг веса ( $\text{VO}_2/\text{kg}$ ). Для критерия  $\text{VO}_2/\text{kg} < 20 \text{ мл/кг} \cdot \text{мин}$  (легкая, средняя и тяжелая степень недостаточности потребления кислорода тканями) Se = 40 %, Sp = 100 %; для критерия  $\text{VO}_2/\text{kg} < 15 \text{ мл/кг} \cdot \text{мин}$  (средняя и тяжелая степень недостаточности потребления кислорода тканями) Se = 83 %, Sp = 100 %. Таким образом, AG отражает адекватность потребления кислорода тканями и толерантность к физической нагрузке, что позволяет использовать его для оценки эффективности процесса дыхания и вовлечения компенсаторных механизмов у пациентов с заболеваниями органов дыхания. AG позволяет оценить долю анаэробных механизмов тканевого дыхания в метаболизме без использования нагрузочного теста. Тест является чувствительным при средней и тяжелой степени недостаточности потребления кислорода тканями и специфическим при обструктивных и рестриктивных заболеваниях легких без сопутствующей патологии, приводящей к нарушению кислотного-щелочного баланса.

Потребление кислорода тканями представляет собой заключительный этап в цепи дыхания, начинающейся с поступления воздуха в дыхательные пути и заканчивающейся метаболизмом в тканях. Известно, что нарушение любой стадии этого многоэтапного процесса может привести к недостаточному поступлению кислорода к тканям и, следовательно, к присоединению анаэробных механизмов метаболизма.

Для оценки соотношения аэробных / анаэробных механизмов тканевого дыхания в настоящее время используется метод определения анаэробного порога (AT; *anaerobic threshold*) при физической нагрузке [1, 2, 7–9, 12]. Однако данный метод имеет ряд ограничений — например, связанных с наличием противопоказаний к проведению теста с физической нагрузкой у ряда пациентов.

Активизация анаэробных механизмов продукции энергии приводит к накоплению в крови недоокисленных продуктов метаболизма. Таким образом, по концентрации недоокисленных продуктов в крови можно судить об увеличении доли анаэробных механизмов метаболизма и, следовательно, оценить адекватность потребления кислорода тканями. Существует параметр, который используется для оценки соотношения анионов и катионов плазмы, — анионный разрыв (AG; *anion gap*) [3]. Определение AG базируется на принципе электронейтральности плазмы и рассчитывается следующим образом [4, 5]:

$$AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-],$$

где  $[Na^+]$  — концентрация катионов  $Na^+$  в плазме;  $[K^+]$  — концентрация катионов  $K^+$  в плазме;  $[Cl^-]$  — концентрация анионов  $Cl^-$  в плазме;  $[HCO_3^-]$  — концентрация анионов  $HCO_3^-$  в плазме.

При недостаточном поступлении кислорода к тканям концентрация недоокисленных продуктов в крови увеличивается, следовательно, увеличивается и AG. Мы предположили, что в такой ситуации анаэробное дыхание можно зарегистрировать не только при физической нагрузке по АТ, но и в покое по увеличенному AG. Для доказательства нашего предположения была исследована взаимосвязь между значением потребления кислорода в момент АТ  $VO_2$  (АТ), который был взят в качестве эталонного метода — "золотого стандарта", и параметром AG артериальной крови, измеренным в покое [6, 10, 11].

Мы также исследовали динамику параметра AG у пациентов в процессе лечения совместно с динамикой параметров, традиционно используемых для оценки функционального состояния легких и оксигенации крови.

## Материалы и методы исследования

Поскольку исследование велось по двум направлениям — 1) исследование зависимости между  $VO_2$  (АТ) и AG, 2) исследование динамики AG в процессе лечения, то исследуемая группа была поделена на две подгруппы.

23 человека (20 мужчин и 3 женщины) составили 1-ю подгруппу (исследование зависимости между  $VO_2$  (АТ) и AG). Средний возраст — 36 лет. Из них 4 были здоровыми добровольцами, а у остальных пациентов были диагностированы следующие заболевания: хронический обструктивный бронхит (12), бронхиальная астма (БА; 3), муковисцидоз (1), микоз легкого (1), фиброзирующий альвеолит (2).

При включении в эту подгруппу использовались следующие критерии:

- 1) способность выполнять физическую нагрузку на велоэргометре;
- 2) отсутствие нарушений электролитного баланса;
- 3) пациенту не проводилась инфузионная терапия.

Во 2-ю подгруппу (анализ динамики параметра AG в процессе лечения) вошли 5 пациентов (3 мужчин, 2 женщины), которые были обследованы до лечения и через 2 нед. после начала лечения. Средний возраст пациентов — 68 лет. В группе были диагностированы следующие заболевания: хронический обструктивный бронхит (3), БА (1), острая пневмония (1).

Всем пациентам как 1-й, так и 2-й подгруппы проводили исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с использованием лаборатории *MasterLab* (*Erich Jaeger*, Германия). Исследование включало в себя проведение спирометрии с записью кривой "поток—объем" и бодиплетизмографии. При этом учитывались следующие основные параметры:

Спирометрические показатели:

- показатели легочной вентиляции — VT (дыхательный объем);
- VF (частота дыхания);
- MV (минутная вентиляция);
- скоростные показатели — FEV<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за 1-ю с);
- FEV<sub>1</sub> / FVC (индекс Тиффно);
- PEF (пиковая скорость выдоха);
- MEF<sub>25%</sub> (максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25 % форсированной жизненной емкости);
- MEF<sub>50%</sub> (максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50 % форсированной жизненной емкости);
- MEF<sub>75%</sub> (максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75 % форсированной жизненной емкости);
- основные легочные объемы — FVC (форсированная жизненная емкость);
- VC (жизненная емкость легких);
- ERV (резервный объем выдоха);
- IRV (резервный объем вдоха);
- IC (емкость вдоха).

Показатели бодиплетизмографии:

- ITGV (внутригрудной объем газа);
- RV (остаточный объем);
- TLC (общая емкость легких);
- RV / TLC % (доля остаточного объема в общей емкости легких);
- R<sub>tot</sub> (общее сопротивление легких).

Для оценки вышеперечисленных параметров использовали их процентное соотношение с должными величинами, которые рассчитывались автоматически при проведении исследования в соответствии со стандартами Общества угля и стали.

Всем пациентам (как 1-й, так и 2-й подгруппы) производили анализ артериальной крови. Забор артериальной крови производили из лучевой артерии пациента в состоянии покоя. Исследование газового и электролитного состава артериальной крови проводили с использованием газоанализатора *Blood Gas System 288* и *Co-oximeter 270* фирмы *Ciba Corning*. При анализе основное внимание было уделено следующим параметрам:

- рН;
- $PaO_2$  (парциальное давление кислорода в артериальной крови);
- $PaCO_2$  (парциальное давление углекислого газа в артериальной крови);
- $StO_2$  (содержание кислорода в артериальной крови);
- $[Na^+]$ ;
- $[K^+]$ ;
- $[Cl^-]$ ;
- $[HCO_3^-]$ ;
- AG.

Определение АТ проводили в 1-й подгруппе с использованием методики эргоспирометрии на анализаторе *EOS Sprint* и велоэргометре *ER900* (*Erich Jaeger*, Германия). Для определения АТ мы использовали метод *V-slope*.

Режим подачи нагрузки был следующим: 2–3 мин безнагрузочного педалирования, затем нагрузка начиная с 20 Вт постепенно увеличивалась каждые 3 мин на 20 Вт до достижения АТ. Для выражения АТ мы использовали абсолютные единицы потребления кислорода  $VO_2$  (л/мин). В процессе выполнения физической нагрузки состояние пациента контролировали путем измерения артериального давления и пульса. В случае перенапряжения сердечно-сосудистой системы либо уменьшалась нагрузка, либо исследование останавливалось.

Протокол исследования включал регистрацию следующих параметров:

- W (мощность нагрузки);
- BF (частота дыхания);
- HR (частота сердечных сокращений);
- $VO_2$  (потребление кислорода);
- $VCO_2$  (потребление углекислого газа);
- VE (минутная вентиляция);
- RQ (дыхательный коэффициент);
- $FeO_2$  (фракция  $O_2$  в выдыхаемом воздухе);
- $FeCO_2$  (фракция  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе);
- $FetCO_2$  (фракция  $CO_2$  в конце выдоха).

У пациентов 2-й подгруппы проводилось исследование ФВД и анализ артериальной крови при поступлении в стационар и через 2 нед. после начала лечения.

Анализ зависимости между параметрами AG и АТ проводился с использованием линейного регрессионного анализа.

## Результаты исследования

В результате исследования взаимосвязи между параметрами AG и  $VO_2$  (АТ) была выявлена сильная обратно пропорциональная корреляция между этими параметрами ( $r = -0,83$ ,  $p < 0,05$ ; рис. 1).

Для оценки зависимости между данными параметрами был применен метод линейной регрессии. В результате получена зависимость:

$$AG = 16 - 5,93 \times VO_2 (АТ).$$

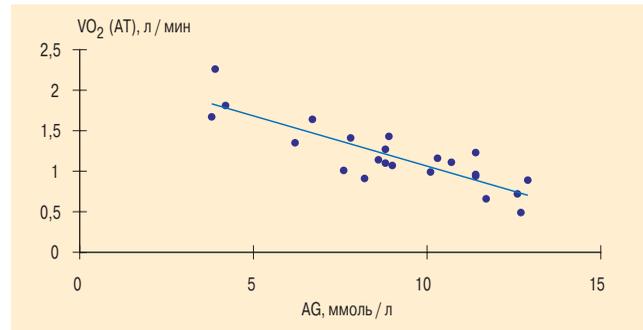


Рис. 1. Зависимость между  $VO_2$  (АТ) и AG

Проверка коэффициента регрессии подтвердила статистическую значимость выявленной линейной зависимости. По полученным нами данным нормальными значениями AG являются значения, не превышающие 11 ммоль/л.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с увеличенным значением параметра AG в покое при нагрузке АТ наступает раньше, что говорит о снижении потребления кислорода и толерантности к физической нагрузке. Таким образом, параметр AG отражает адекватность потребления кислорода тканями и толерантность к физической нагрузке и, следовательно, может использоваться для этой цели наряду с параметром АТ.

То обстоятельство, что группа исследуемых включала как пациентов с нарушениями функции легких, так и здоровых добровольцев, свидетельствует о том, что полученная зависимость между параметрами  $VO_2$  (АТ) и AG является физиологической закономерностью. Однако говорить о применении параметра AG для оценки потребления кислорода тканями можно только в том случае, когда у пациента исключаются нарушения электролитного баланса, заболевания почек и не проводится инфузионная терапия.

При исследовании взаимосвязи параметра АТ с параметрами  $PaO_2$ ,  $stO_2$ ,  $FEV_1 / FVC$  (рис. 2, 3, 4) было выявлено отсутствие статистически значимой зависимости между вышеуказанными параметрами. Этот факт согласуется с тем, что при нарушении какого-то одного звена дыхательной цепи другие звенья могут взять на себя компенсаторную функцию. Так,

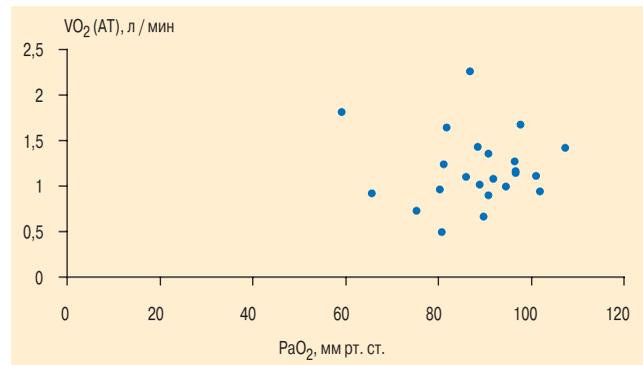
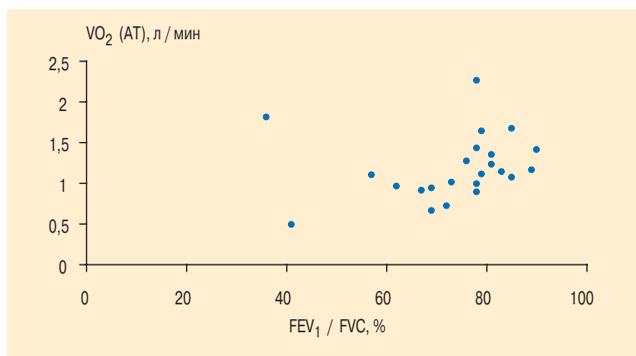
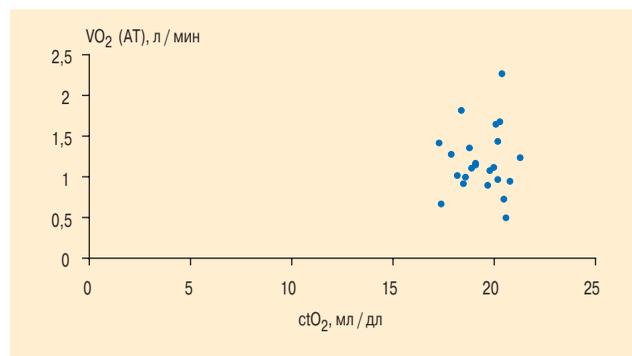


Рис. 2. Взаимосвязь между  $VO_2$  (АТ) и  $PaO_2$

Рис. 3. Взаимосвязь между  $VO_2$  (АТ) и  $FEV_1 / FVC$ Рис. 4. Взаимосвязь между  $VO_2$  (АТ) и  $ctO_2$ 

например, при снижении  $PaO_2$  за счет сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина (изменения сродства гемоглобина к кислороду), доставка кислорода к тканям может оставаться неизменной, и АТ будет в норме. Следовательно, для оценки адекватности потребления кислорода тканями недостаточно пользоваться такими параметрами, как  $PaO_2$ ,  $ctO_2$ ,  $FEV_1 / FVC$ .

Для определения точности теста был использован метод доказательной медицины для определения чувствительности и специфичности теста при сравнении его результатов с результатами эталонного метода — "золотого стандарта". Как уже указывалось, в качестве "золотого стандарта" был выбран метод определения АТ с расчетом максимального потребления кислорода на 1 кг веса —  $VO_2$  кг. Были обследованы 22 больных обструктивными (90 %) и рестриктивными (10 %) заболеваниями легких без сопутствующих заболеваний, приводящих к нарушению кислотно-щелочного баланса крови. Значение  $AG > 11$  ммоль/л было выявлено у 24 % больных. Чувствительность диагностического критерия определялась как доля лиц с положительным результатом теста в сравнении с результатами "золотого стандарта" для двух уровней недостаточности потребления кислорода тканями:

- 1)  $VO_2 / \text{кг} < 20$  мл/кг • мин, что соответствует легкой, средней и тяжелой степени недостаточности потребления кислорода тканями;
- 2)  $VO_2 / \text{кг} < 15$  мл/кг • мин, что соответствует средней и тяжелой степени недостаточности потребления кислорода тканями.

По соотношениям между результатом, полученным при использовании диагностического теста  $AG > 11$  ммоль/л, и верным заключением, полученным с использованием "золотого стандарта", были рассчитаны чувствительность (Se) и специфичность (Sp) диагностического теста:

1. для критерия  $VO_2 / \text{кг} < 20$  мл/кг • мин: Se = 40 %, Sp = 100 %;
2. для критерия  $VO_2 / \text{кг} < 15$  мл/кг • мин: Se = 83 %, Sp = 100 %.

Таким образом, диагностический тест нарушения тканевого дыхания на базе параметра AG артериальной крови является чувствительным при средней и тяжелой степени недостаточности потребления кислорода тканями. Критерий является специфическим в популяции больных с обструктивными и рестриктивными заболеваниями легких, без сопутствующей патологии, приводящей к нарушению кислотно-щелочного баланса.

На разработанный нами диагностический тест в 1997 г. получен патент Комитета РФ по патентам и товарным знакам № 2081413 "Способ определения резервных возможностей тканевого дыхания человека".

Результаты исследования динамики параметра AG у пациентов в процессе лечения представлены в таблице. Из приведенных данных видно, что улучшение состояния, объективизированное с помощью параметров  $FEV_1 / FVC$ ,  $PaO_2$ ,  $ctO_2$ , сопровождалось также снижением значения параметра AG, что может свидетельствовать о нормализации потребления кислорода тканями и увеличении толерантности к физической нагрузке.

*Таблица*  
*Динамика показателей ФВД и параметров артериальной крови в процессе лечения*

№	Период наблюдения	Возраст, лет	$FEV_1$ , л (%)	FVC, л (%)	$PaO_2$ , мм рт. ст.	$ctO_2$ , мл/дл	Ag, ммоль/л
1	До лечения через 14 дн.	69	0,56 (18,5)	1,98 (50,1)	57,0	17,0	9,8
			0,68 (22,4)	1,94 (49,2)	54,9	19,0	8,0
2	До лечения через 14 дн.	66	0,68 (20,4)	2,46 (57,1)	53,8	18,3	10,9
			0,72 (21,6)	2,33 (54,1)	56,2	17,7	7,5
3	До лечения через 14 дн.	71	2,12 (114)	2,43 (107)	53,7	15,0	12,4
			2,44 (115)	2,88 (109)	81,1	16,9	5,2
4	До лечения через 14 дн.	46	0,56 (19,2)	0,96 (28,3)	53,8	20,2	12,9
			0,88 (30,2)	1,80 (53,2)	64,7	20,6	3,9
5	До лечения через 14 дн.	57	1,92 (62,3)	3,31 (85,9)	64,7	20,5	13,9
			2,20 (71,3)	3,31 (85,9)	85,4	20,7	4,4

Итак, проведенное исследование показало, что параметр АГ отражает адекватность потребления кислорода тканями и толерантность к физической нагрузке. Выявлена статистически значимая линейная зависимость между параметрами АГ артериальной крови в покое и  $\text{VO}_2$  (АТ), что позволяет использовать параметр АГ для оценки эффективности процесса дыхания в целом и вовлечения компенсаторных механизмов у пациентов с заболеваниями органов дыхания. Параметр АГ позволяет оценить долю анаэробных механизмов тканевого дыхания в метаболизме без использования нагрузочного теста. Увеличенное значение параметра АГ свидетельствует о снижении потребления кислорода тканями и о сдвиге соотношения "аэробный / анаэробный метаболизм" в сторону анаэробного и, следовательно, о снижении толерантности к физической нагрузке.

### Литература

1. *Beaver W.L., Wasserman K., Whipp B.J.* Improved detection of lactate threshold during exercise using a log-log transformation. *J. Appl. Physiol.* 1985; 59: 1936–1940.
2. *Davies S.W., Lipkin D.P.* Exercise physiology and the role of the periphery in cardiac failure. *Cur. Opin. in Cardiol.* 1992; 3: 389–395.
3. *Gabow P.A.* Disorders associated with an altered anion gap. *Kidney Int.* 1985; 27: 472–483.
4. *Rooth G.* Acid-base and electrolyte balance. Lund; 1975. 33–36.
5. *Walmsley R.N., White G.H.* Normal "Anion Gap" (hyperchloremic) acidosis. *Clin. Chem.* 1985; 31 (N 2): 309–313.
6. *Moran R.F.* Oxygen saturation and content: clinical implications of versus estimation. Medfield; 1991. 5–7.
7. *Orr G.W., Green H.J., Hughson R.L., Bennett G.W.* A computer linear regression model to determine ventilatory anaerobic threshold. *J. Appl. Physiol.* 1982; 52: 1349–1352.
8. *Patessio A., Casaburu R., Carone M. et al.* Comparison of gas exchange, lactate, and lactic acidosis thresholds in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 622–626.
9. *Roca J., Whipp B.J.* Clinical exercise testing. ERS Journals Ltd., 1997. 92–163.
10. *Green H.J., Hughson R.L., Orr G.W., Ranney D.A.* Anaerobic threshold, blood lactate and muscle metabolites in progressive exercise. *J. Appl. Physiol.* 1983; 54: 1032–1038.
11. *Kremser C.B., Raifer S.I.* Cardiopulmonary exercise testing. New York; 1986. 113–117.
12. *Whipp B.J.* Cardiopulmonary exercise testing. New York; 1986. 3–7.
13. *Whipp B.J., Ward S.A.* Cardiopulmonary exercise testing. New York; 1986. 55–60.
14. *Yeh M.H., Gardiner R.N., Adams T.D. et al.* *J. Appl. Physiol.* 1983; 55: 1178.

Поступила 07.07.06  
© Сахарова Г.М., 2006  
УДК 616.24-008.44-074

## Успешное применение тиотропиума при бронхиальной обструкции, рефрактерной к короткодействующим бронходилататорам, у пациента с туберкулезом легких и ХОБЛ

ГУ ЦНИИ туберкулеза РАМН, г. Москва

I.E.Stepanyan, O.G.Komissarova

## Successful administration of tiotropium for treatment of bronchial obstruction refractory to short-acting bronchodilators in the patient with lung tuberculosis and COPD

### Summary

An experience of treatment of bronchial obstruction in a 60-year old smoking man with infiltrative lung tuberculosis, who did not benefit from therapy with inhaled Berodual, has been presented in the paper. Apparent clinical and functional improvement was reached 3 weeks after Berodual had been changed to tiotropium (Spiriva) 18 mkg daily. Such late response to the tiotropium could be due to particularities of the combined lung pathology. The stable improvement in bronchial obstruction provided by tiotropium compared to long-term unsuccessful treatment with short-acting bronchodilators can be attractive in terms of future application of tiotropium in similar settings.

### Резюме

В статье описан опыт лечения бронхообструктивного синдрома у 60-летнего курильщика с инфильтративным туберкулезом легких. Ингаляционная терапия беродуалом у этого пациента оказалась неэффективна. Отчетливое клиническое и функциональное улучшение получено через 3 нед. после замены беродуала на длительнодействующий бронходилататор тиотропиум (Спирива) 18 мкг 1 раз в сутки. Поздний ответ на терапию можно объяснить особенностью сочетанного поражения легких. Стойкое уменьшение бронхиальной обструкции под влиянием тиотропиума после длительного неэффективного лечения короткодействующими бронходилататорами заслуживает внимания с точки зрения перспектив применения тиотропиума в подобных ситуациях.

60-летний мужчина, электромонтер, был направлен в противотуберкулезное учреждение с подозрением на туберкулез в конце 2005 г. За 2 года до этого в связи с жалобами на периодически усиливавшуюся одышку, эпизоды спастического кашля с выделением скудной слизистой мокроты, нарушения проходимости дыхательных путей, по данным функции внешнего дыхания (ФВД), был установлен диагноз бронхиальной астмы (БА). В течение 2 последующих лет пациент получал ингаляционную бронхорасширяющую терапию беродуалом. Регулярное врачебное наблюдение и контроль показателей ФВД не проводились. Стаж курения составил 40 пачко-лет, в возрасте 20 лет имело место случайное вдыхание аэрозоля хлорпикрина, после которого у пациента длительно сохранялся надсадный кашель. В течение последних 3 лет пациент постоянно отмечал малопродуктивный кашель по утрам и нарастание одышки при нагрузке. В октябре 2005 г. по поводу обострения БА пациент был госпитализирован в НИИ иммунологии, где на рентгенограмме в верхней доле правого легкого выявили инфильтративные изменения. Ранее туберкулезом не болел, туберкулез у родственников и контакт с больными не установлены.

При поступлении 3 ноября 2005 г. пациент жаловался на кашель с эпизодическим выделением скудной слизистой мокроты, одышку при быстрой ходьбе и подъеме на один пролет лестницы, слабость. При осмотре грудная клетка была бочкообразной. Над всеми отделами легких перкуторный звук с коробочным оттенком. Аускультативно в легких на фоне ослабленного дыхания с удлиненным выдохом выслушивались единичные рассеянные сухие хрипы. На рентгенограмме легкие эмфизематозны, верхняя доля правого легкого уменьшена в объеме за счет фиброза, в ней определяются разнокалиберные очаги с обширной перифокальной

инфильтрацией; в проекции средней и нижней долей правого легкого имеются признаки деформирующего бронхита (рисунок). В гемограмме: Нв 143 г/л, эр  $4,6 \cdot 10^{12}/л$ , лц  $6,4 \cdot 10^9/л$ , п/я 1 %, с/я 75 %, эо 5 %, лф 16 %, м. 3 %, СОЭ 22 мм/ч. В анализах мокроты методами люминесцентной микроскопии и посева дважды были обнаружены кислотоустойчивые микобактерии и дважды — ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) методом ПЦР. ФВД от 7.11.2005 г.: ФЖЕЛ 3,3 л (86 %), ОФВ<sub>1</sub> 1,6 л (53 %), ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ 68 %. При пробе с 400 мкг фенотерола прирост ОФВ<sub>1</sub> составил 300 мл (10 %). На ЭКГ синусовая тахикардия 103 в мин, вертикальное положение электрической оси сердца, перегрузка правого предсердия, изменения миокарда ниже-боковой и передней стенок левого желудочка.

На основании результатов обследования был установлен диагноз инфильтративного туберкулеза верхней доли правого легкого, МБТ (+); ХОБЛ II стадии в фазе ремиссии; ДН 2; хронического легочного сердца, НК I. Пациенту была назначена терапия 4 противотуберкулезными препаратами (изониазидом, рифампицином, пипразинамидом и этамбутолом), продолжены ингаляции беродуала по 2 дозы 2–3 раза в день.

После 4 мес. лечения у пациента уменьшилась слабость, прекратилось бактериовыделение, на рентгенограмме отмечалось значительное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений в правом легком, однако кашель, периодическое выделение слизистой мокроты и одышка оставались на прежнем уровне. В легких продолжали выслушиваться единичные рассеянные сухие хрипы. Данные на 16.03.2006 г. таковы: ФЖЕЛ 3,1 л (81 %), ОФВ<sub>1</sub> 1,7 л (56 %), ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ 77 %. В связи со стойким сохранением симптомов и спирометрических признаков бронхиальной обструкции ингаляционная бронхорасширяющая терапия была

# ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Теперь в льготном  
перечне ДЛО<sup>1</sup>

## Беродуал® Н

комбинированный бронхолитик

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

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

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

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

1. Приказ Минздрава России № 1136-н/05 от 26.09.2005 «О государственной регистрации цен на лекарственные средства, которые поставляются в аптеки сетями городов».  
[http://www.roszdrnadzor.ru/Voprosy/Files/1136%2005\\_1046-3071.doc](http://www.roszdrnadzor.ru/Voprosy/Files/1136%2005_1046-3071.doc),  
[http://www.roszdrnadzor.ru/Voprosy/Files/11786%2005\\_60719-62879.doc](http://www.roszdrnadzor.ru/Voprosy/Files/11786%2005_60719-62879.doc), дата вступления в силу 28.09.2005

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

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1  
тел: +7 (495) 411 78 01  
факс: +7 (495) 411 78 02  
E-mail: [info@mos.boehringer-ingenheim.com](mailto:info@mos.boehringer-ingenheim.com)



Регистрационный номер: П № 013312/01-2001  
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:  
ипратропия бромид – 20 мкг, фенотерол гидробромид – 30 мкг.

 **Boehringer  
Ingelheim**

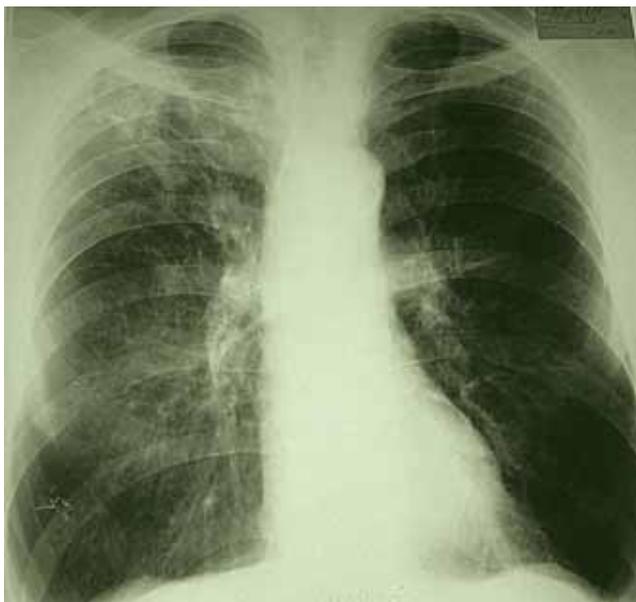


Рисунок. Обзорная рентгенограмма грудной клетки пациента при поступлении

изменена: вместо беродуала назначены ингаляции тиотропиума (Спиривы) по 18 мкг 1 раз в сут.

После недели лечения пациент не отметил существенного изменения самочувствия, однако количество хрипов в легких немного уменьшилось, показатели ФВД улучшились незначительно: 23.03.2006 г. — ФЖЕЛ 4,1 л (107 %), ОФВ<sub>1</sub> 1,8 л (62 %), ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ 67 %. Лечение было продолжено.

Еще через 2 нед. пациент отметил отчетливое и стойкое уменьшение кашля и одышки, улучшение переносимости физической нагрузки (стал подниматься без одышки на 3–4 лестничных пролета), в легких хрипы не выслушивались, показатели ФВД заметно улучшились по сравнению с исходными: 5.04.2006 г. — ФЖЕЛ 4,1 л (107 %), ОФВ<sub>1</sub> 2,1 л (72 %), ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ 64 %.

При контрольном обследовании спустя 40 дней после назначения тиотропиума показатели ФВД "вышли на плато": 26.04.2006 г. ФЖЕЛ 4,0 л (105 %), ОФВ<sub>1</sub> 2,1 л (72%), ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ 66 %. Пациенту было рекомендовано длительно продолжить ингаляционную бронхорасширяющую терапию Спиривой в амбулаторных условиях под наблюдением пульмонолога.

## Комментарий

Как отечественные, так и зарубежные фтизиатры уделяют недостаточное внимание проблеме бронхиальной обструкции у больных туберкулезом, о чем свидетельствует отсутствие крупномасштабных исследований в этой области [1]. В то же время известно, что нарушение проходимости дыхательных путей определяется у 30–80 % больных активным туберкулезом органов дыхания [2, 3]. Причиной обструкции бронхов могут являться самостоятельные сопутствующие заболевания, формированию бронхообструктивного синдрома также способствует длительно существующий воспалительный процесс в дыхательной системе при туберкулезе [4–6]. Успешное лечение туберкулеза у значительной части пациентов приводит к улучшению или нормализации показателей бронхиальной проходимости даже

без применения бронхорасширяющей терапии. Сочетание двух заболеваний подразумевает наличие особенностей проявления бронхообструктивного синдрома и необходимости разработки специальной лечебной тактики [6, 7].

В приведенном наблюдении демонстрируется стойкое сохранение бронхиальной обструкции у больного с сочетанием активного туберкулеза легких и ХОБЛ. После 4 мес. противотуберкулезной и бронхорасширяющей терапии выраженность бронхообструктивного синдрома не претерпела изменений, несмотря на регрессию туберкулезного процесса. Регулярного применения комбинированной ингаляционной терапии короткодействующими бронходилататорами, как это рекомендуется в современных руководствах по лечению ХОБЛ, оказалось недостаточно для достижения эффекта у пациента с сочетанной патологией. Переход на применение длительнодействующего бронходилататора оказался эффективным, однако ответ на изменение терапии последовал только через 3 нед. лечения, что, на наш взгляд, является особенностью, характерной для сочетания двух заболеваний. Стойкое уменьшение бронхиальной обструкции под влиянием терапии тиотропиумом после длительного периода неэффективной бронхорасширяющей терапии у нашего пациента заслуживает внимания с точки зрения перспективности применения названного препарата в подобных случаях.

## Литература

1. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2003 г. М.: Атмосфера; 18.
2. Нефедов В.Б., Попова Л.А. Изменение функции легких у больных впервые выявленным туберкулезом при лечении короткими курсами интенсивной контролируемой терапии. Пробл. туб. 2001; 7: 27–31.
3. Приймак А.А., Шестерина М.В., Свистунова А.С. Ранняя диагностика сопутствующих неспецифических заболеваний легких у больных туберкулезом. Пробл. туб. 1987; 3: 16–18.
4. Вильдерман А.М. Хронические неспецифические заболевания легких у больных туберкулезом органов дыхания. Пробл. туб. 1978; 11: 42–45.
5. Минстер В.А. Впервые выявленный деструктивный туберкулез легких у больных с бронхиальной обструкцией. Пробл. туб. 1985; 7: 7–10.
6. Хоменко А.Г., Омаров Т.О., Каминская Г.О. и др. Применение простагландина Е<sub>2</sub> при бронхообструктивном синдроме у больных туберкулезом легких. Клини. мед. 1991; 11: 43–46.
7. Шмелев Е.И., Куклина Г.М. Современные принципы лечения бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких. Пробл. туб. 2001; 7: 36–40.

Получено 11.07.06

© Степанян И.Э., Комиссарова О.Г., 2006

УДК [616.24-002.5+616.24-036.12]-085.234

Г.Ю.Бабаджанова

## Исследование полиморфизма некоторых известных генов классического сахарного диабета типа 2 у больных бронхиальной астмой с индуцированным стероидами сахарным диабетом

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

G. Yu. Babadzhanova

## Investigation of some known type 2 diabetes mellitus gene polymorphism in asthma patients with steroid-induced diabetes

### Summary

Different associations between type 2 diabetes occurrence and genetic factors are reported in different European countries. The aim of our work was to investigate whether XbaI polymorphism of skeletal muscle glycogen synthase gene GYS1 and BstEII polymorphism of glucagon receptor gene GCG-R could be markers of type 2 diabetes in Russian population. We examined 150 patients, 75 of them had family history of diabetes and 75 did not. Asthma patients with steroid-induced diabetes were in the group with family history of diabetes. The control group included 109 healthy subjects not having family susceptibility for diabetes. All the participants were residents of Moscow or Moscow region. The patients' age was 20 to 68 yrs, the age of diabetes onset was  $48.5 \pm 8.2$  yrs, body mass index (BMI) was  $27.3 \pm 2.1$  kg/m<sup>2</sup>. The controls' age was  $36.1 \pm 13.9$  yrs, IMT was  $25.6 \pm 3.8$  kg/m<sup>2</sup>. To investigate the gene polymorphism, we used genomic DNA of blood leukocytes. The GYS1 gene presented in 2 alleles: A1 (without XbaI site) and A2 (with XbaI site). When this polymorphism presented, the restrictive BstEII site of GCG-R gene was not found. Polymorphism XbaI of GYS gene was revealed in 16 IID patients (6 with family history and 10 without that) and in 17 (15.6 %) controls. All type 2 diabetes patients with A2 allele had elder age of diabetes onset ( $p = 0.001$ ). Therefore, any correlation between A2 allele and type 2 diabetes was not found in Russian population and XbaI polymorphism of GYS gene can not be considered as a marker of type 2 diabetes in Russian patients. The Gly40Ser mutation of GCG-R gene was not also found in Russian population. This demonstrates no correlation between this mutation and genetic susceptibility for type 2 diabetes in Russian population. Reason for such results could be multifactorial nature of type 2 diabetes and different role of genetic and environmental factors in different patient populations.

### Резюме

В разных странах Европы получены разные ассоциации между развитием инсулин-независимого сахарного диабета (СД 2-го типа) и генетическими факторами. Целью настоящей работы было исследовать, являются ли XbaI-полиморфизм гена гликогенсинтазы скелетной мышцы GYS1 и BstEII-полиморфизм гена рецептора глюкагона GCG-R маркерами СД в популяции Российской Федерации. Обследованы 150 пациентов с СД 2-го типа, из них 75 с отягощенным СД по семейным анамнезом, 75 — без отягощенного семейного анамнеза. Среди отягощенных больных находились пациенты с БА с сопутствующим индуцированным стероидами СД. Контрольную группу составили 109 здоровых лиц без наследственной отягощенности по СД. Все участники исследования проживали в Москве или Московской области. Возраст пациентов составил от 20 до 68 лет, возраст манифестации диабета —  $48,5 \pm 8,2$  года, индекс массы тела (ИМТ) —  $27,3 \pm 2,1$  кг/м<sup>2</sup>. Возраст контрольной группы составил  $36,1 \pm 13,9$  года, ИМТ —  $25,6 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup>. Для выявления полиморфизма соответствующих генов использована геномная ДНК лейкоцитов периферической крови. Результатом исследования гена GYS1 явилось присутствие двух аллелей — A1 (без сайта XbaI) и A2 (с сайтом XbaI). При наличии данного полиморфизма рестрикционный сайт BstEII гена GCG-R отсутствовал. Полиморфизм XbaI гена GYS был обнаружен у 16 (6 с семейным анамнезом и 10 без него) пациентов с СД 2-го типа (10,7 %) и у 17 из 109 контрольных лиц (15,6 %). Все пациенты СД 2-го типа с аллелью A2 имели более поздний возраст манифестации СД ( $p = 0,001$ ). Таким образом, в российской популяции не обнаружено ассоциаций между аллелью A2 и СД 2 типа, следовательно, XbaI-полиморфизм гена GYS в российской популяции не может рассматриваться в качестве маркера СД 2-го типа. Мутация Gly40Ser гена GCG-R не была выявлена среди пациентов российской популяции, что свидетельствует об отсутствии связи данной мутации с генетической предрасположенностью к СД 2-го типа в российской популяции. Одной из причин таких результатов может служить мультифакториальная природа СД 2-го типа, а также различная роль генетических факторов и факторов окружающей среды в разных популяциях.

Известно, что генетические факторы вносят определенный вклад в развитие инсулин-независимого сахарного диабета (СД 2-го типа), а гены, принимающие участие в регулировании функций  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и эффектах инсулина, являются кандидатными для СД 2-го типа. Однако тестирование кандидатных генов на предмет связи с СД 2-го типа зависит от идентификации высоко инфор-

мативных полиморфизмов ДНК на локусе кандидатного гена или вблизи этого локуса. Ген гликоген синтазы (GYS) является первым кандидатным геном для генетической мутации СД 2-го типа. Сфокусированный на гене гликоген синтазы интересен с точки зрения возможной мутации: при СД 2-го типа были обнаружены дефекты в синтезе и активации соответствующего энзима [1, 2]. Известны две гликоген

синтазы, закодированные различными генами: гликоген синтаза скелетной мышцы (GYS1) и гликоген синтаза печени (GYS2). Ген изоэнзима гликоген синтазы печени человека расположен на коротком плече хромосомы 12 [3]. Исследования сиблинговых пар с использованием простого полиморфизма последовательно-повторяющейся ДНК, физически связанного с геном полипептида амилоида островка и геном печеночной гликоген синтазы, не подтвердили наличие связи с СД 2-го типа, показав, что они не являются основными генами, вносящими вклад в развитие СД 2-го типа [4]. Гликоген синтаза скелетной мышцы, расположенная на хромосоме 19q13.3, является энзимом, играющим важную роль во взаимодействии глюкозы и инсулина при неоксидативном пути. Независимые исследования показали наличие ассоциации гена гликоген синтазы скелетной мышцы с СД 2-го типа в финской [5] и японской [6] популяциях и у индейцев пима [7]. В работе *L.C.Groop et al.* [5] сообщается, что полиморфизм XbaI гена GYS1 ассоциируется с высоким риском развития инсулинорезистентности и СД 2-го типа в финской популяции. Данный полиморфизм ДНК (A2 аллель) позволяет выделить подгруппу пациентов с СД 2-го типа, характеризующуюся строгой семейной историей СД 2-го типа, высокой предрасположенностью к гипертонии и значительной инсулинорезистентностью. Однако в противоположность результатам, полученным в Финляндии, ассоциации A2 аллели с СД 2-го типа в популяциях Франции и Японии [8, 9] найдены не были.

Вторым кандидатным геном, исследованным в нашей популяции, был ген рецептора глюкагона, обозначаемый GCG-R. Ассоциация и связь между СД 2-го типа и мутацией в GCG-R, возникающей в результате замены аминокислоты глицина (Gly) на серин (Ser) на кодоне 40, обозначаемой (Gly40Ser), были впервые обнаружены во французской популяции, охватившей обследованием 216 пациентов с СД 2-го типа и MODY-типом диабета во Франции и 96 пациентов с СД 2-го типа — жителей острова Сардиния [10]. Все пациенты с СД 2-го типа имели поздний возраст манифестации диабета. Частота этой мутации составила 4,6 % среди французских пациентов с семейными формами СД, а в рандомизированной выборке пациентов с СД 2-го типа из Сардинии она составила 8,3 %, причем оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе. Данная мутация гена GCG-R изучалась также в трех географических регионах Великобритании у больных СД 2-го типа (всего 691 человек) и была обнаружена у 15 человек, что составило 2,2 % случаев. Кроме этого, она изучалась у пациентов с СД 1-го типа в этой же популяции (всего 404 человека из сиблинговых пар) и была обнаружена у 10 из них, что составило 2,5 % [11]. Позже эта мутация изучалась и в других популяциях, при этом она присутствовала не во всех из них.

В связи с тем, что результаты в изучаемых популяциях оказались противоречивы, а также учитывая

гетерогенность СД 2-го типа в разных этнических группах, нами была поставлена задача исследования наличия полиморфизмов гена гликоген синтазы и гена рецептора глюкагона (его мутации) и их ассоциации с диабетом в российской популяции. Учитывая частую семейную отягощенность в семьях с СД 2-го типа в российской популяции, наличие метаболических нарушений и гипертонии, мы сочли важным изучить распространенность GYS полиморфизма в наших семьях. Учитывая также роль глюкагона в контроле процессов продукции глюкозы печенью и, таким образом, регуляции секреции инсулина, а также его эффекты, осуществляемые посредством связи с собственным трансмембранным рецептором, мы не исключали вероятное участие гена рецептора глюкагона GCG-R в развитии диабета у наших пациентов. В связи с этим в исследование были включены пациенты с СД 2-го типа, пациенты с бронхиальной астмой (БА) с сопутствующим индуцированным стероидами СД 2-го типа (ИССД) и контрольная группа.

Целью настоящей работы было исследовать, являются ли XbaI-полиморфизм гена GYS1 и BstEII-полиморфизм гена GCG-R маркерами СД в популяции РФ.

## Материалы и методы

Исследуемые группы состояли из 150 пациентов с СД 2-го типа, из них 75 с отягощенным семейным анамнезом по СД (по крайней мере, 2 члена семьи), 75 без отягощенного семейного анамнеза. Среди отягощенных больных находились пациенты с БА с сопутствующим ИССД. Контрольную группу составили 109 здоровых лиц без наследственной отягощенности по диабету. Диабет диагностирован в соответствии с критериями ВОЗ. Все лица не являлись родственниками и проживали в г. Москве или Московской области.

Возраст пациентов составил от 20 до 68 лет, возраст манифестации диабета —  $48,5 \pm 8,2$ , индекс массы тела —  $27,3 \pm 2,1$  кг/м<sup>2</sup>. Возраст лиц контрольной группы составил  $36,1 \pm 13,9$  лет, индекс массы тела —  $25,6 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup>. Все они имели нормальную толерантность к глюкозе. Ни одна из контрольных персон не имела хронической патологии и не находилась постоянно на какой-либо терапии. Все пациенты находились на диете и / или принимали перорально сахароснижающие препараты.

Геномная ДНК была экстрагирована из лейкоцитов периферической крови, фотометрически измерена и использована для установления наличия XbaI-полиморфизма и BstEII-полиморфизма соответствующих генов. Полученная ДНК была амплифицирована посредством проведения полимеразной цепной реакции (PCR), полученный амплификант был обработан соответствующими энзимами для проведения и анализа следующего исследования:

определения длины полиморфизма рестрикционно-фрагмента с использованием 2%-ного агарозного геля, содержащего этидиум бромид. Все полученные фрагменты анализировались нами в ультрафиолетовых лучах.

Результатом исследования гена гликоген синтазы явилось присутствие двух аллелей — A1 и A2, которые определялись следующим образом: аллель A1 не содержала сайт XbaI, аллель A2 — сайт XbaI.

Что касается второго исследования гена рецептора глюкагона, то в присутствии данного полиморфизма рестрикционный сайт BstEII отсутствовал.

Таким образом, аллель данного полиморфизма соответствовала длине 196 базовой пары.

Для установления сигнификантности в различии частоты использовался критерий  $\chi^2$ .

## Результаты и обсуждение

Полиморфизм XbaI гена GYS, представленный на аллеле A2, был обнаружен у 16 (6 с семейной историей и 10 без нее) из 150 пациентов с СД 2-го типа (10,7 %) и у 17 из 109 лиц здорового контроля (15,6 %). Все пациенты СД 2-го типа с аллелью A2 имели достоверно более поздний возраст манифестации СД ( $p = 0,001$ ). Молодой возраст лиц контрольной группы не может повлиять на результаты значительным образом, поскольку кумулятивный риск заболеваемости (популяционный риск развития диабета для каждого рожденного индивидуума) СД 2-го типа к возрасту 40 лет составляет 0,1 % у мужчин и 0,15 % у женщин в популяции г. Москвы и Московской области [12].

Таким образом, в противоположность результатам, полученным в финской популяции [5], где аллель A2 была обнаружена у 30 % пациентов с СД 2-го типа и 8 % лиц здорового контроля, и в соответствии с результатами, полученными в японской [6] (9 % пациентов с СД 2-го типа и 9 % лиц здорового контроля) и французской [8] (4 % пациентов с СД 2-го типа и 12 % лиц здорового контроля) популяциях, в российской популяции не было обнаружено ассоциаций между аллелью A2 и СД 2-го типа. Таким образом, XbaI-полиморфизм гена GYS не может рассматриваться в качестве маркера СД 2-го типа в российской популяции.

Что касается гена рецептора глюкагона GCG-R, все исследованные нами пациенты оказались гомозиготами по аллели дикого типа, что соответствует тому, что мутация гена GCG-R (Gly40Ser) не была выявлена среди пациентов российской популяции. Только двое лиц контрольной группы (причем оба при проведении ОГТТ имели уровни глюкозы в крови через 2 часа, равные  $5,1 \pm 0,2$  ммоль/л, и у обоих отсутствовала семейная отягощенность по СД 2-го типа) оказались гетерозиготными носителями данного полиморфизма.

Таким образом, в противоположность результатам, полученным в популяциях Франции и Сардинии [10] и популяции Великобритании [11], и в соответствии с результатами, полученными в популяциях Японии [13], Финляндии [14], Нидерландов [15] и Германии [16], ни у одного из пациентов, принявших участие в нашем исследовании, не была обнаружена мутация гена GCG-R (Gly40Ser).

Отсутствие мутации гена GCG-R у 150 российских пациентов с СД 2-го типа и ее присутствие только у двоих здоровых лиц ясно показывает, что данная мутация не связана с генетической предрасположенностью к СД 2-го типа в российской популяции GCG-R (Gly40Ser).

Причины различной частоты встречаемости мутаций гена гликоген синтазы и гена рецептора глюкагона в различных популяциях, которые приведены в настоящей работе, пока не совсем ясны. Тем не менее одним из объяснений этих различий может послужить мультифакториальная природа самого заболевания, а также различия во вкладе генетических факторов и факторов окружающей среды в различных популяциях.

Исследованные нами гены позволили сузить круг изучаемых многочисленных генов-кандидатов, участвующих в возникновении и развитии СД 2-го типа.

## Литература

1. Vestergaard H., Bjorbaek C., Andersen P.H. et al. Impaired expression of glycogen synthase mRNA in skeletal muscle of NIDDM patients. *Diabetes* 1991; 40: 1740–1745.
2. Thoburn A.W., Gumbiner B., Bulacan F. et al. Multiple defects in muscle glycogen synthase activity contribute to reduced glycogen synthesis in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 489–495.
3. Nutall F.Q., Gannon M.C., Kubie V.L. et al. The human liver glycogen synthase isozyme gene is located on the short arm of chromosome 12. *Genomics* 1994; 19: 404–405.
4. Gambino V., Menzel S., Trabb J.B. et al. An approach for identifying simple sequence repeat DNA polymorphisms near cloned cDNAs and genes. Linkage studies of the islet amyloid polypeptide/amylin and liver glycogen synthase genes and NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 291–294.
5. Groop L.C., Kankuri M., Schalin-Jantti C. et al. Association between polymorphism of the glycogen synthase gene and non-insulin dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 10–14.
6. Kuroyama H., Sanke T., Ohagi S. et al. Simple tandem repeat DNA polymorphism in the human glycogen synthase gene is associated with NIDDM in Japanese subjects. *Diabetologia* 1993; 37: 536–539.
7. Majer M., Mott D.M., Mochisuki H. et al. Association of the glycogen synthase locus on 19q13 with NIDDM in Pima Indians. *Diabetologia* 1996; 39: 314–321.
8. Zouali H., Velho G., Froguel P. Polymorphism of the glycogen synthase gene and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1568.
9. Kadowaki T., Kadowaki H., Yazaki Y. Polymorphism of the glycogen synthase gene and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1568–1569.

10. Hager J., Hanson L., Vaisse C. et al. A missense mutation in the glucagon receptor gene and is associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nat. Genet.* 1995; 9: 299–304.
11. Gough S.C.L., Saker P.J., Pritchard L.E. et al. Mutation of the glucagon receptor gene and diabetes mellitus in the UK: association or founder effect? *Hum. Mol. Genet.* 1995; 4: 1609–1612.
12. Babadjanova G., Sergeev A., Kuraeva T. et al. Genetic analysis of the structure of liability to diabetes mellitus. IV. Population-genetical study of two types of diabetes mellitus beginning at the age of 20–40 yrs old. *Genetica* 1990; 26: 2051–2057.
13. Fujisawa T., Ikegami H., Yamoto E. et al. A mutation in the glucagon receptor gene (Gly40Ser): heterogeneity in the association with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1995; 38: 983–985.
14. Huang X., Orho M., Lehto M. et al. Lack of association between the Gly40Ser polymorphism in the glucagon receptor gene and NIDDM in Finland. *Diabetologia* 1995; 38: 1246–1248.
15. Hart L.M., Stolk R.P., Jansen J.J. et al. Absence of the Gly40Ser mutation in the glucagon receptor among diabetes patients in the Netherlands. *Diabet Care* 1995; 18: 1400–1401.
16. Jaksch M., Hofmann S., Gerbitz K.D. Glucagon receptor gene mutation in NIDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 248.

Поступила 07.07.06

© Бабаджанова Г.Ю., 2006-10-05

[616.248-06:616.379-008.64]-092

Я.В.Марченков, Т.Л.Пашкова, А.Г.Чучалин, В.Е.Синицын

## Диагностическая оценка функционального состояния трахеи у больных ХОБЛ

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

Ya.V.Marchenkov, T.L.Pashkova, A.G.Chuchalin, V.E.Sinitsyn

## Evaluation of functional status of the trachea in COPD patients

### Summary

Electron beam tomography (EBT) is a recently developed imaging method which allows dynamic investigation of the trachea and mainstem bronchi. This cohort observational cross-sectional study was aimed to compare diagnostic values of different methods evaluating dynamic changes of the trachea in COPD patients suffering from cough. The study involved patients having cough longer than 3 months for last 2 years, with smoking history more than 20 pack-years, FEV<sub>1</sub> 50 to 80 % pred. and FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 %. We used lung function tests (spirometry, body plethysmography, impulse oscillometry), trachea X-ray examination on expiration and inspiration, bronchoscopy, chest EBT with dynamic imaging of the trachea. According to the EBT findings we calculated the trachea cross-sectional area. We examined 30 COPD patients, 20 of them had expiratory collapse of the trachea (the study group) and 10 patients did not (the comparative group). The mean age of the groups was 60.9 ± 7.9 and 55.2 ± 4.8 respectively. The study group patients demonstrated reduction in spirometric parameters (FVC, FEV<sub>1</sub>, area under the expiratory curve) and increase in RV and aerodynamic airway resistance ( $p < 0.05$ ). They also had higher real resistance in 20 Hz (R<sub>20</sub>) compared to the comparative group. X-ray examination showed the trachea saggital size to be reduced on expiration more than 50 % of the baseline in the study group ( $p < 0.05$ ). Extensive trachea collapse was found during bronchoscopy in 16 (80 %) of the study group patients. Trachea cross-sectional area in EBT diminished significantly during inspiration in patients with extrathoracic tracheal instability and during expiration in those with intrathoracic tracheal instability. We assessed specificity and sensitivity of all the methods applied compared to bronchoscopy. R<sub>20</sub> was the most sensitive functional parameter (85 %). X-ray examination was less sensitive (65 %) but quite specific (80 %) method. EBT was highly sensitive (90 %) and highly specific (80 %).

### Резюме

В последние годы разработан новый метод визуализации, который носит название электронно-лучевой томографии (ЭЛТ) и позволяет изучать динамические изменения трахеи и главных бронхов. Целью данного когортного обсервационного поперечного исследования было сравнение возможностей различных методов диагностики динамических изменений трахеи у пациентов ХОБЛ, основным клиническим проявлением которой был кашель. Критериями включения пациента в исследование являлись кашель более 3 мес. в году в течение последних 2 лет, анамнез табакокурения более 20 пачко-лет, ОФВ<sub>1</sub> 50–80 %; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 70 %. Обследование включало клиническую оценку, исследование функции внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, импульсная осциллометрия), рентгенографию трахеи на вдохе и на выдохе, фибробронхоскопию (ФБС), ЭЛТ органов грудной клетки с визуализацией трахеи в динамическом режиме. При анализе данных электронно-лучевой томографии рассчитывали площадь поперечного сечения трахеи. В исследование вошли 30 больных ХОБЛ: 20 чел. в основную группу (пациенты с выявленным экспираторным пролапсом мембранозной части трахеи) и 10 чел. в группу сравнения (пациенты без экспираторного пролапса мембранозной части трахеи). Средний возраст составил 60,9 ± 7,9 и 55,2 ± 4,8 лет соответственно. Выявлено снижение ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, площади под кривой выдоха и увеличение остаточного объема и аэродинамического сопротивления дыхательных путей у пациентов основной группы ( $p < 0,05$ ). При импульсной осциллометрии реальное сопротивление при 20 Гц (R<sub>20</sub>) в основной группе было достоверно выше, чем в группе сравнения. При рентгенографии трахеи в основной группе сагитальный размер трахеи в фазе выдоха уменьшался более чем на 50 % от первоначальной величины ( $p < 0,05$ ). При ФБС распространенный коллапс трахеи обнаружен у 16 человек (80 %) основной группы. При ЭЛТ площадь трахеи при экстраторакальной локализации нестабильности уменьшалась на вдохе ( $p < 0,05$ ), а при интаторакальной локализации — на выдохе ( $p < 0,05$ ). Мы проводили расчет чувствительности и специфичности используемых методов по сравнению с ФБС. R<sub>20</sub> имело наибольшую чувствительность (85 %) среди функциональных тестов. Рентгенография трахеи имела низкую чувствительность (65 %), но высокую специфичность (80 %). ЭЛТ была высокочувствительна (90 %) и высокоспецифична (80 %).

### Актуальность проблемы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения и одной из основных причин заболеваемости и смертности от хронических заболеваний во всем мире — в последние годы она занимает четвертое место среди причин смерти [1–3]. По классическому определению ХОБЛ характеризуется не полностью обратимым ограничением воздушного потока, которое имеет неуклонно прогрессирующий характер и обусловлено патологической абнормальной воспалительной реакцией легочной ткани на повреждающие факторы внешней

среды (вредные частицы, газы) [4]. Наиболее значимым фактором риска развития ХОБЛ является курение [2]. Компоненты табачного дыма, поступая в бронхолегочную систему, вызывают воспалительную реакцию слизистой оболочки бронха и в итоге приводят к нарушению (ремоделированию) нормальной архитектоники терминальных отделов дыхательных путей, а также к избыточной продукции бронхиального секрета и нарушению мукоцилиарного клиренса [5, 6]. Эти изменения приводят, с одной стороны, к прогрессирующему нарушению бронхиальной проходимости, а с другой — поддерживают воспаление

в дыхательных путях [7]. Вышеописанные изменения, характерные для ХОБЛ, клинически проявляются хроническим кашлем, продукцией большого количества мокроты и одышкой при физической нагрузке. Хронический характер кашля способствует значительным перепадам давления в крупных дыхательных путях, что в сочетании с воспалительными изменениями бронхов, создает предпосылки для поражения верхнего отдела респираторного тракта. В свою очередь перепады давления затрагивают в основном трахею и главные бронхи и носят динамический характер. В связи с особенностями патогенеза динамические изменения имеют несколько названий: трахеобронхиальная дискинезия [8], динамическая нестабильность трахеи [9], вторичная трахеомалация [10, 11], трахеобронхомалация [12, 13]. Нестабильность бронхиального дерева, особенно в проксимальном отделе, делает кашель неэффективным, а в сочетании с нарушением мукоцилиарного клиренса ведет к задержке бронхиального секрета и рецидивирующим респираторным инфекциям [14].

Традиционно диагностика динамических изменений складывалась из оценки клинической картины и данных фибробронхоскопии (ФБС) о характере амплитуды движения задней стенки трахеи и главных бронхов в процессе дыхания и кашля. Однако в последние годы все больше внимания стало уделяться неинвазивным методам диагностики, включая методы визуализации, что связано с большей информативностью последних, а также их малой травматичностью и наличием возможных противопоказаний к инвазивным методам [15, 16].

Длительное время основу неинвазивной диагностики динамических изменений трахеи составляло функциональное исследование органов дыхания, включающее исследование кривой "поток—объем".

В последние годы был разработан новый метод визуализации, который получил название электронно-лучевой томографии. Сверхбыстрое сканирование изучаемого органа позволяет избежать артефактов в процессе его движения [17, 18]. Первоначально метод разрабатывался для анализа работы лишь динамически меняющихся органов (сердца и коронарных артерий). Но с появлением электронно-лучевой томографии стало возможным определение характера динамических изменений трахеи и главных бронхов. Таким образом, актуальным является сравнение различных методов диагностики динамических изменений трахеи у пациентов ХОБЛ.

## Материалы и методы исследования

### Дизайн исследования

Проводилось когортное обсервационное поперечное исследование.

Для исследования отбирались пациенты, страдающие хронической обструктивной болезнью органов дыхания (*GOLD*, 2003), основным клиническим проявлением которой являлся кашель. Исследование состояло из 4 этапов, включающих в себя инвазивные и неинвазивные методы, каждый из которых вносит свой вклад в постановку диагноза.

На 1-м этапе проводился отбор пациентов, предъявляющих жалобы на длительный кашель более 3 мес. в году в течение как минимум последних 2 лет и имеющих значительный анамнез курения сигарет (более 20 пачко-лет). Всем отобранным пациентам проводилась спирометрия с измерением объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) и модифицированного индекса Тиффно (ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ).

Итак, критериями включения пациента в исследование являлись:

- кашель на протяжении более 3 мес. в году в течение последних 2 лет;
- курение сигарет (более 20 пачко-лет);
- спирометрические показатели:  $50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$ ;  $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70\%$ .

Пациенты, не удовлетворяющие этим критериям, выбывали из исследования.

На 2-м этапе все отобранные на 1-м этапе пациенты проходили общее клиническое обследование, включающее в себя оценку клинической картины, детальное исследование функции внешнего дыхания (ФВД) — кривая "поток—объем", бодиплетизмография, импульсная осциллометрия, а также проводилась рентгенография трахеи на вдохе и на выдохе.

На 3-м этапе пациенты подвергались фибробронхоскопическому исследованию — "золотому стандарту", позволяющему выявить наличие экспираторного коллапса трахеи. На основании наличия или отсутствия коллапса пациенты разделялись на две группы. В группу I (основная группа) включались пациенты, у которых при фибробронхоскопическом исследовании выявлен экспираторный пролапс мембранозной части трахеи. Группу II (группа сравнения) составляли пациенты, у которых пролапс обнаружен не был.

На 4-м этапе пациентам групп I и II проводилась электронно-лучевая томография органов грудной клетки с визуализацией трахеи в динамическом режиме и сравнение ее результатов с (ФБС).

### Клиническая характеристика пациентов

В ходе работы были обследованы 55 пациентов, по критериям включения отобраны 30 пациентов, страдающих ХОБЛ (*GOLD*, 2003):

- Группа I (основная группа) включает 20 человек:
- возраст  $60,9 \pm 7,9$  лет;
  - пол Ж / М 14 / 6;
  - индекс массы тела  $28,2 \pm 4,3$  кг/м<sup>2</sup>;
  - ХОБЛ IIA степени тяжести (*GOLD*);

\* Для расчета использовался клинический случай профессора Ж.Массарда (отделение торакальной хирургии Университетской клиники г. Страсбурга, Франция).

- курение  $35,4 \pm 5,2$  пачко-лет ( $\sim 250$  кг табака\*);
  - кашель дневной  $3,8 \pm 0,4$  балла, ночной  $1,4 \pm 0,8$  балла.
- Группа II (группа сравнения) включает 10 человек:
- возраст  $55,2 \pm 4,8$  лет;
  - пол Ж / М 2 / 8;
  - индекс массы тела  $26,8 \pm 2,6$  кг/м<sup>2</sup>;
  - ХОБЛ ПА степени тяжести (*GOLD*);
  - курение  $28,2 \pm 3,4$  пачко-лет ( $\sim 200$  кг табака\*);
  - кашель дневной  $1,6 \pm 0,4$  балла, ночной  $1,1 \pm 0,5$  балла.

## Методы исследования

Пациенты обеих групп проходили обследование, включающее в себя следующие методы диагностики:

- оценка клинической картины — 30 пациентов;
- кривая "поток—объем" — 30 пациентов;
- бодиплетизмография — 30 пациентов;
- импульсная осциллометрия — 30 пациентов;
- рентгенография трахеи на вдохе и выдохе — 30 пациентов;
- ФБС — 30 пациентов;
- электронно-лучевая томография — 30 пациентов.

### Оценка клинической картины

Проводился детальный опрос пациента, выявление жалоб, данных анамнеза заболевания, анамнеза жизни (анамнеза курения). Все пациенты оценивали свой кашель по 6-балльной шкале (*J.A.Hsu, R.B.Stone et al. 1994*), которая была адаптирована к данному исследованию и отражает количество и выраженность кашлевых эпизодов в дневное и ночное время и их влияние на дневную активность и сон. Далее производилось физикальное исследование пациентов.

### Исследование ФВД

Исследование ФВД проводилось путем анализа кривой "поток—объем", бодиплетизмографии и импульсной осциллометрии с использованием оборудования и программного обеспечения фирмы *Erich Jaeger*, Германия. Производилась компьютерная обработка полученных данных и вычисление должных величин на основании антропометрических показателей. Визуальное изображение в режиме реального времени позволяло контролировать выполнение пациентами дыхательных маневров.

### Кривая "поток—объем"

При оценке кривой "поток—объем" использовались показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОВФ<sub>1</sub>, средний форсированный экспираторный поток, форсированный экспираторный поток на уровне 25 %, 50 %, 75 % от ФЖЕЛ, пиковый экспираторный поток, площадь под кривой вдоха и площадь под кривой выдоха, соотношение 50 % форсированного экспираторного потока к 50 % форсированного инспираторного потока. Полученные

данные сопоставлялись с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля (*Quanjer et al. 1993*).

### Бодиплетизмография

При оценке бодиплетизмографии использовались показатели: ЖЕЛ, общая емкость легких, остаточный объем, доля остаточного объема в структуре общей емкости легких, функциональная остаточная емкость, емкость вдоха, резервный объем выдоха, аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, специфическая удельная проводимость дыхательных путей, сопротивление вдоха и сопротивление выдоха.

Исследование проводилось с использованием прибора *Master Screen Body* (*Erich Jaeger*, Германия).

### Импульсная осциллометрия

Для измерения сопротивления дыхательных путей и определения центральных и периферических составляющих сопротивления применялась программа импульсной осциллометрии с использованием специальной приставки *Master Screen IOS* (*Erich Jaeger*, Германия). Оценивали комплексное дыхательное сопротивление, обозначаемое как импеданс (*Z*), реальное сопротивление потоку (*R*) и реактивное сопротивление — реактанс (*X*). Для практической оценки центральной и периферической обструкции оценивали низкочастотный импеданс при 5 Гц с сопротивлением *R*<sub>5</sub> и реактивным сопротивлением *X*<sub>5</sub>, а также величину центрального сопротивления *R*<sub>20</sub> при 20 Гц.

### Рентгенография трахеи на вдохе и выдохе

Для выявления возможного экспираторного пролапса трахеи всем пациентам проводилось рентгенографическое исследование трахеи в боковой проекции в обе фазы дыхательного цикла с последующим измерением ее сагиттального размера. Во время исследования пациент выполнял глубокий вдох, за которым следовал форсированный выдох. Критерием постановки диагноза экспираторного пролапса являлось уменьшение сагиттального размера трахеи на 50 % и более от его первоначальных значений.

### ФБС

Экспираторный коллапс трахеи впервые описан *J.Lemoine* в 1949 г. Он выявляется только при выполнении ФБС под местной анестезией. В этом исследовании во время ФБС проводился осмотр трахеи и дыхательных путей до субсегментов, оценка проходимости и наличие признаков экспираторного пролапса трахеи и крупных бронхов на выдохе и при кашле. В зависимости от глубины пролапса оценивали степень динамической нестабильности трахеи. Для 1-й степени заболевания характерен пролапс, который не превышает  $\frac{1}{2}$  просвета трахеи и дыхательных путей, при 2-й степени — пролапс составлял  $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$  просвета, а при 3-й степени нестабильности пролапс превышал  $\frac{2}{3}$  просвета трахеи и дыхательных путей. Исследование проводилось с использованием фибробронхоскопа

BF-P20D (*Olympus*, Япония) под местной анестезией, пациент находился в положении лежа.

### Электронно-лучевая томография

Для визуализации трахеи и главных бронхов использовался метод электронно-лучевой томографии. Исследование проводилось на аппарате *Imatron C-150* без предварительного введения контрастных веществ. В ходе исследования на 1-м этапе проводилось построение серии томограмм от уровня перстневидного хряща гортани до уровня латеральных синусов. Производились две серии томограмм на форсированном вдохе и на полном выдохе. На 2-м этапе для динамической визуализации трахеи проводилось исследование в динамическом режиме томографирования (*multislice mode*). Протяженность сканирования составляла 7 см от уровня перстневидного хряща трахеи до уровня бифуркации. Ширина томографического среза — 7 мм. Время производства одного томографического среза — 50 мс. В процессе динамического исследования трахеи производилось 2 дыхательных цикла: 2 глубоких вдоха и 2 глубоких выдоха.

### Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов исследования производилась при помощи пакета прикладных программ *Statistica 6.0*. Данные описательной статистики представлены как выборочное среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Достоверность различий между исследуемыми группами вычислялась при помощи непарного *t*-критерия Стьюдента.

Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Клиническая картина

В группе I, состоящей из 20 пациентов — 14 женщин (70 %) и 6 мужчин (30 %) в возрасте  $60,9 \pm 7,9$  лет дневной кашель составлял  $3,8 \pm 0,4$  балла, ночной —  $1,4 \pm 0,2$  балла. Все пациенты имели анамнез курения сигарет  $35,4 \pm 5,2$  пачко-лет. Длительность кашлевого анамнеза, субъективно оцененная пациентом, в этой группе составляла  $10,4 \pm 3,1$  лет. Большая часть пациентов (90 %) имела непродуктивный кашель, хотя у ряда обследуемых (10 %) кашель сопровождался отхождением небольшого количества мокроты. Кашель возникал в основном в утренние часы, провоцировался вдыханием холодного воздуха, а также смехом. Характер кашля персистирующий у 16 пациентов (80 %), приступообразный у 4 пациентов (20 %). Начало кашля большинство обследуемых, 18 человек (90 %) связывали с учащением острых респираторных заболеваний, которые сопровождалась отхождением вязкой слизистой или слизисто-гноющей мокроты.

Аллергический анамнез у пациентов этой группы не отягощен.

Также не выявлено влияние профессиональных факторов, которые могли бы послужить причиной появления кашля.

В группе II, состоящей из 10 пациентов — 2 женщины (20 %) и 8 мужчин (80 %) в возрасте  $55,2 \pm 4,8$  лет, дневной кашель составлял  $1,6 \pm 0,4$  балла, а ночной —  $1,1 \pm 0,5$  балла. Анамнез курения сигарет в группе II составлял  $28,2 \pm 3,4$  пачко-лет, а длительность кашлевого анамнеза  $7,3 \pm 1,2$  лет. Только у 1 пациента (10 %) из группы II отмечался продуктивный характер кашля, остальные пациенты (90 %) не отмечали отхождение мокроты во время кашля. Связь кашля с каким-либо определенным временем суток выявлена не была, а характер кашля у 100 % пациентов был приступообразным. Аллергический анамнез и анамнез профессионального маршрута без особенностей (табл. 1, 2).

### ФВД

При анализе ФВД проводилась оценка показателей кривой "поток—объем" в относительных цифрах, показателей бодиплетизмографии, а также импульсной осциллометрии.

При анализе кривой "поток—объем" было выявлено, что имеется статистически достоверное различие ( $p < 0,05$ ) между группой I и группой II по относительным цифрам ФЖЕЛ (FVC), ОФВ<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub>), площади под кривой выдоха (AE) ( $p < 0,05$ ; рис. 1–3).

При анализе данных бодиплетизмографии оценивали ЖЕЛ (VC), общую емкость легких (ОЕЛ; TLC), остаточный объем (ОО; RV), аэродинамическое сопротивление дыхательных путей (Raw) и специфическую удельную проводимость дыхательных путей (sGaw). В результате оценки было выявлено статистически достоверное ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ) увеличение остаточного объема по относительным значениям и аэродинамического сопротивления дыхательных пу-

**Таблица 1**  
Анамнестическая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Группа I	Группа II	<i>p</i>
Возраст, лет	$60,9 \pm 7,9$	$55,2 \pm 4,8$	$< 0,05$
Стаж курения сигарет, лет	$35,4 \pm 5,2$	$28,2 \pm 3,4$	$< 0,05$
Кашлевого анамнез, лет	$10,4 \pm 3,1$	$7,3 \pm 1,2$	$< 0,05$

**Таблица 2**  
Клиническая характеристика кашля у пациентов основной группы и группы сравнения

Кашель	Группа I	Группа II
Дневной, баллы	$3,8 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,4^*$
Ночной, баллы	$1,4 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,5^{**}$
Продуктивный, %	10	10
Непродуктивный, %	90	90
Персистирующий, %	80	—
Приступообразный, %	20	100

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,05$ .

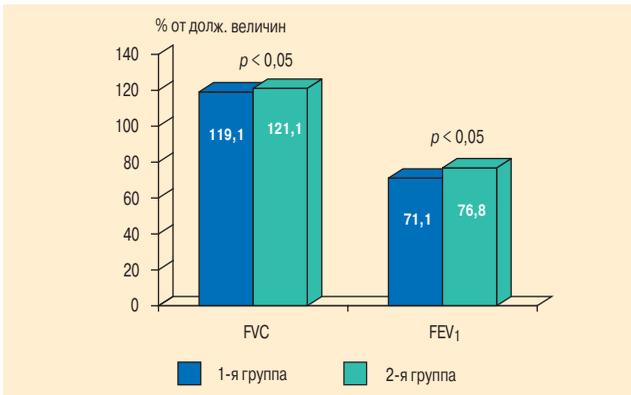


Рис. 1. Относительные скоростные показатели в двух исследуемых группах

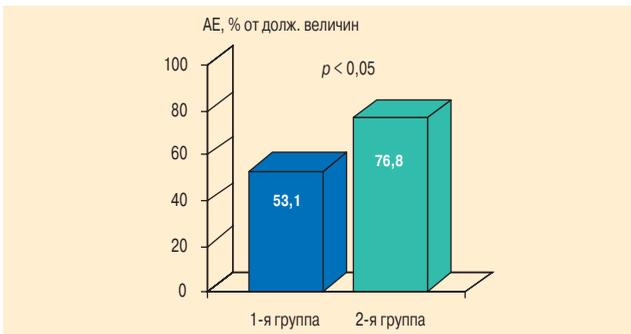


Рис. 2. Относительные показатели площади под кривой выдоха в двух исследуемых группах

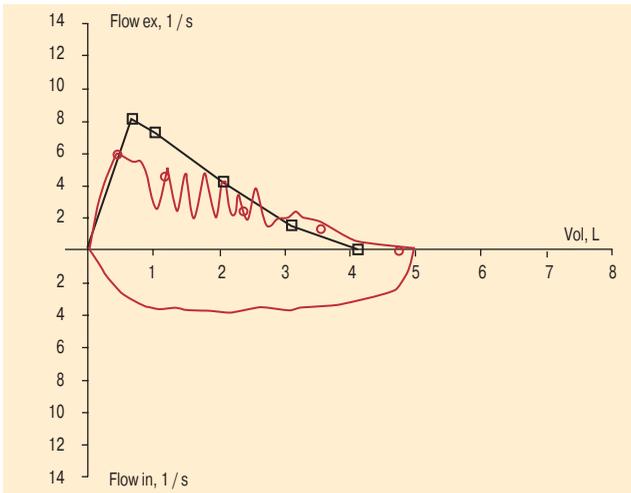


Рис. 3. Типичная для экспираторного коллапса кривая "поток-объем"

тей у пациентов, страдающих экспираторным коллапсом трахеи по сравнению с пациентами, страдающими ХОБЛ, но не имеющими коллапса. Статистически достоверных различий ( $p > 0,05$ ) между группами по общей и ЖЕЛ выявлено не было (рис. 4, 5).

При анализе импульсной осциллометрии оценивали реальное сопротивление потоку при частотах 5 Гц ( $R_5$ ,  $R_{20}$ ), а также реактивное сопротивление "реактанс" ( $X_5$ ,  $X_{20}$ ). В ходе анализа было выявлено статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между основной группой и группой сравнения по показателю реактивного сопротивления при 5 Гц ( $X_5$ ),

что свидетельствует в пользу периферической обструкции, а также по показателю реального сопротивления при 20 Гц ( $R_{20}$ ), что свидетельствует в пользу центральной обструкции. По показателям реального сопротивления при 5 Гц ( $R_5$ ), а также реактивного сопротивления при 20 Гц ( $X_{20}$ ) статистически достоверных различий ( $p > 0,05$ ) между двумя группами выявлено не было. Наличие реального сопротивления при 20 Гц ( $R_{20}$ ) в группе с экспираторным коллапсом трахеи, превышающее таковое в группе пациентов без коллапса трахеи, свидетельствует в пользу наличия у этих пациентов признаков обструкции проксимального отдела респираторного тракта (рис. 6).

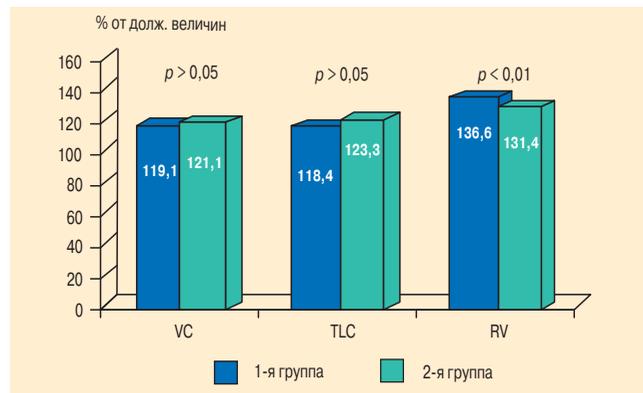


Рис. 4. Относительные показатели бодиплетизмографии в двух исследуемых группах

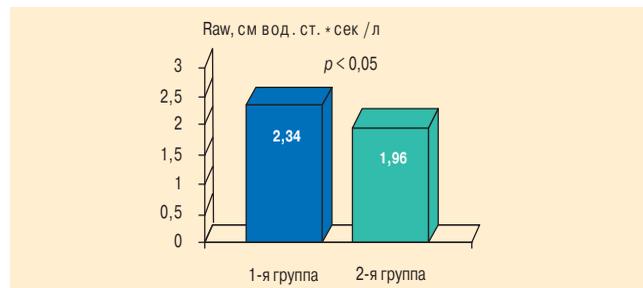


Рис. 5. Абсолютные показатели бронхиального сопротивления Raw в двух исследуемых группах

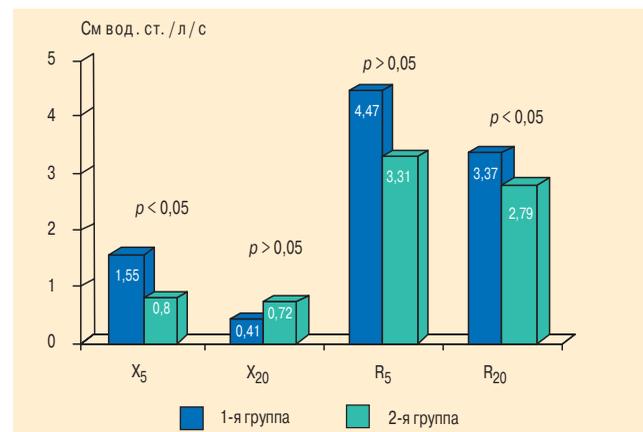


Рис. 6. Абсолютные показатели импульсной осциллометрии в двух исследуемых группах

### Рентгенография трахеи на вдохе и выдохе

Анализ данных рентгенографии трахеи на вдохе и на выдохе выявил статистически достоверное уменьшение сагиттального размера трахеи более чем на 50 % от ее первоначальных значений в фазе выдоха в основной группе исследования ( $p < 0,05$ ). В то время как в группе сравнения отмечалось также статистически достоверное уменьшение сагиттального размера трахеи, однако степень уменьшения не достигала таких значений, которые соответствовали бы критерию постановки диагноза ( $p < 0,05$ ; рис. 7).

### ФБС

В первую очередь оценивалась степень экспираторного коллапса трахеи, то есть степень пролабирования задней мембранозной стенки трахеи в ее просвет. Первая степень пролапса, составляющая менее  $1/2$  просвета трахеи, встречалась у 4 пациентов (20 %). Вторая степень пролапса, составляющая  $1/2-2/3$  просвета трахеи, встречалась у 14 пациентов (70 %). И 3-я степень, составляющая более  $2/3$  просвета трахеи, наблюдалась только у 2 пациентов (10 %) группы I. Далее проводилась оценка уровня максимального пролапса трахеи. Трахея условно была разделена на два уровня: экстраторакальная и интраторакальная части. Исследователь оценивал, на каком из указанных уровней более выражен экспираторный коллапс. Распространенный коллапс, захватывающий как экстраторакальную, так и интраторакальную часть, встречался у большинства пациентов — 16 человек (80 %). Экстраторакальный уровень коллапса имел место у 3 пациентов (15 %), а интраторакальный уровень — у 1 пациента (5 %).

### Электронно-лучевая томография

В ходе анализа компьютерных томограмм оценивались площади трахеи на 8 уровнях по 16 томограмм на каждом уровне с целью томографической верификации экспираторного коллапса трахеи, а также так называемый трахеальный индекс, который представляет собой отношение фронтального среза трахеи к сагиттальному срезу. Нормальные значения

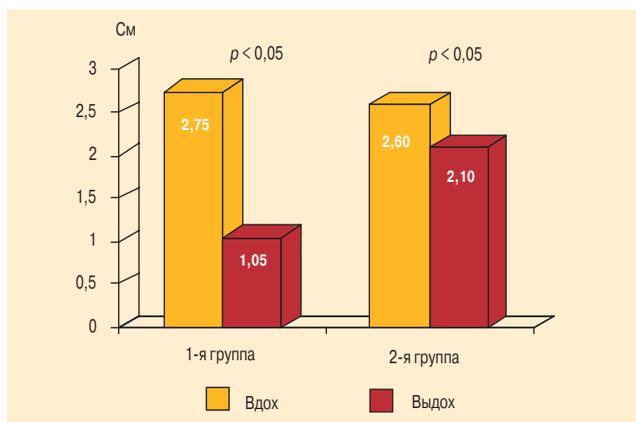


Рис. 7. Рентгенография трахеи на вдохе и на выдохе в основной группе и в группе сравнения

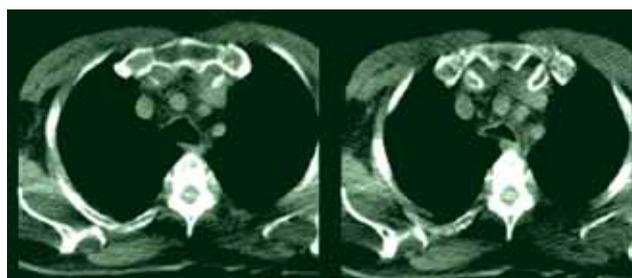


Рис. 8. Электронно-лучевая томография грудной клетки у пациента из основной группы в фазе вдоха и фазе выдоха

трахеального индекса находятся в диапазоне от 0,6 до 1 (рис. 8).

Для анализа изменения площадей трахеи в обе фазы дыхательного цикла основная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от того, в какой части трахеи — экстраторакальной или интраторакальной — имел место коллапс. Это особенно важно в связи с тем, что коллапс трахеи может развиваться в различных фазах дыхательного цикла как на вдохе, так и на выдохе, в зависимости от локализации зоны нестабильности. При локализации зоны нестабильности в экстраторакальной части трахеи коллапс формируется в фазе вдоха в связи с тем, что во время вдоха внутритрахеальное давление становится меньше атмосферного и инспираторный поток снижается. Форсированный выдох повышает внутритрахеальное давление по сравнению с атмосферным и диаметр дыхательных путей в эту фазу близок к нормальному.

При интраторакальной локализации нестабильности трахеи коллапс формируется во время выдоха. Это объясняется тем, что форсированный выдох увеличивает внутриплевральное давление, которое становится выше внутритрахеального. На вдохе трахеальное давление превышает плевральное и диаметр трахеи практически не меняется.

По данным исследования в подгруппу, характеризующуюся экстраторакальной локализацией нестабильности, были отнесены 5 пациентов, а в подгруппу с интраторакальной локализацией — 15 пациентов.

В результате анализа площадей трахеи в обеих подгруппах было показано, что в подгруппе с экстраторакальной локализацией нестабильности отмечается статистически достоверное уменьшение площади трахеи в фазе вдоха ( $p < 0,05$ ), а в подгруппе с интраторакальной локализацией нестабильности отмечается также статистически достоверное уменьшение площади трахеи на выдохе ( $p < 0,05$ ; рис. 9).

После получения данных о площади трахеи возник вопрос, за счет каких размеров (фронтальных или сагиттальных) происходит уменьшение площади трахеи, а также какова геометрия коллапса. Для этих целей был рассчитан трахеальный индекс, который представляет собой отношение фронтального размера трахеи к ее сагиттальному размеру. В ходе анализа было выявлено, что в группе, имеющей экспираторный коллапс трахеи, отмечается достовер-

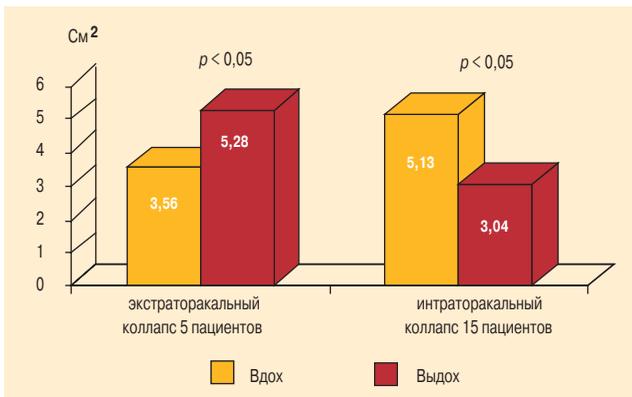


Рис. 9. Изменение площади трахеи при экстраторакальном и интраторакальном коллапсе в фазе вдоха и в фазе выдоха

ное ( $p < 0,05$ ) уменьшение трахеального индекса в фазе выдоха по сравнению с фазой вдоха. В группе сравнения также отмечается уменьшение трахеального индекса в фазе выдоха по сравнению с фазой вдоха, однако достоверных различий ( $p > 0,05$ ) между фазами у этой группы пациентов выявлено не было. Грубых изменений формы трахеи как в группе пациентов, страдающих экспираторным коллапсом, так и в группе пациентов, не имеющих коллапса, выявлено не было. Только один пациент из группы сравнения имел измененную трахею по типу саблевидной, когда сагиттальный размер значительно превосходит фронтальный, а трахеальный индекс меньше 0,6.

Таким образом, было показано, что при динамической нестабильности трахеи отмечается уменьшение размеров трахеи, как во фронтальной, так и в сагиттальной плоскостях, а не только в сагиттальной вследствие физиологического колебания задней мембранозной стенки. Такие изменения трахеального индекса объясняют механизм уменьшения площади трахеи и описывают геометрические изменения трахеи при экспираторном коллапсе. Ведь при уменьшении только сагиттального размера в фазе выдоха трахеальный индекс должен бы увеличиваться исходя из вышеуказанной формулы, а поскольку индекс уменьшается, это значит, что вместе с сагиттальным размером уменьшается и фронтальный.

В связи с тем, что в задачи данного исследования входило изучение роли неинвазивных методов в постановке диагноза динамической нестабильности трахеи, после получения и анализа результатов функциональных методов и рентгенографии трахеи, описанных выше, и данных электронно-лучевой томографии производился расчет чувствительности и специфичности каждого из применяемых методов. "Золотым стандартом" в данном исследовании является ФБС как метод визуальной оценки экспираторного коллапса. Для расчета как чувствительности, так и специфичности производилось построение четырехпольной таблицы, содержащей информацию о положительных и отрицательных результатах изучаемого теста в соотношении с результатами "золотого стандарта" — ФБС.

Таким образом, после построения таблицы видно количество истинно положительных и ложно положительных, а также истинно отрицательных и ложно отрицательных результатов изучаемого теста.

В данном исследовании производился расчет чувствительности и специфичности для наиболее важных показателей функционального исследования органов дыхания, рентгенографии трахеи и электронно-лучевой томографии. Среди функциональных параметров наиболее важными показателями для подтверждения диагноза динамической нестабильности трахеи являются площадь под экспираторной частью кривой "поток—объем", соотношение 50 % форсированной экспираторной потока к 50 % форсированного инспираторного потока и показатель реального сопротивления при частоте 20 Гц ( $R_{20}$ ) по данным импульсной осциллометрии.

При анализе площади под экспираторной частью кривой "поток—объем" было выявлено, что у 11 пациентов основной группы имеет место уменьшение площади, что свидетельствует в пользу экспираторного коллапса, а у 9 пациентов этого признака нет. Таким образом, 11 пациентов имеют истинно положительный результат, а 9 пациентов — ложно отрицательный. Соответственно, чувствительность данного показателя составляет 55 %.

В группе сравнения было выявлено, что только у 1 пациента имеет место уменьшение площади экспираторной части кривой "поток—объем", что ошибочно свидетельствует об экспираторном коллапсе, а у 9 пациентов этой группы признаков, свидетельствующих в пользу коллапса, выявлено не было. В данном случае 1 пациент имеет ложно положительный результат, а 9 пациентов — истинно отрицательный. Специфичность данного показателя составляет 90 %.

Аналогичным образом производился расчет чувствительности и специфичности соотношения 50 % форсированного экспираторного потока к 50 % форсированному инспираторному потоку. Чувствительность данного функционального теста составляет 30 %, а специфичность — 80 %.

Импульсная осциллометрия, являющаяся методом диагностики как дистальной, так и проксимальной обструкции, использовалась в данном исследовании для подтверждения экспираторного коллапса, создающего условия, схожие с обструкцией проксимального отдела респираторного тракта. Наиболее демонстративным для проксимальных дыхательных путей является показатель реального сопротивления потоку при частоте 20 Гц ( $R_{20}$ ). Его чувствительность оказалась достаточно большой (85 %), а специфичность имеет более низкие значения (60 %).

При расчете чувствительности и специфичности рентгенографии трахеи в диагностике экспираторного коллапса было выявлено, что у 13 пациентов основной группы отмечается наличие признаков коллапса, а у 7 — нет. Таким образом, чувствительность метода составляет 65 %. В группе сравнения у

8 пациентов действительно не было признаков коллапса, а у 2 пациентов они все-таки определялись. Таким образом, специфичность равна 80 %. Необходимо отметить, что критерием постановки диагноза нестабильности трахеи являлось уменьшение сагитального размера на 50 % и более в фазу выдоха.

При анализе данных электронно-лучевой томографии представляется актуальным расчет чувствительности и специфичности показателя "площадь трахеи", так как именно он позволяет оценить наличие и степень экспираторного коллапса. Критерием постановки диагноза динамической нестабильности трахеи по данным электронно-лучевой томографии является наличие экспираторного коллапса, захватывающего более 1/2 просвета трахеи. В ходе оценки было выявлено, что у 18 пациентов из основной группы отмечается экспираторный коллапс, соответствующий вышеописанному критерию. Из группы II (группы сравнения), где экспираторного коллапса на ФБС не выявлено, у 8 пациентов на электронно-лучевой томографии также коллапс выявлен не был, хотя 2 пациента дали ложно положительный результат. Таким образом, чувствительность показателя "площадь трахеи" по электронно-лучевой томографии составляет 90 %, а специфичность — 80 %.

## Выводы

1. Для пациентов, страдающих ХОБЛ в сочетании с динамическими изменениями проксимальных дыхательных путей, характерен более выраженный симптом кашля как в дневное, так и в ночное время, чем для пациентов с ХОБЛ без динамической нестабильности.
2. Показатель R<sub>20</sub> импульсной осциллометрии имеет наибольшую чувствительность (85 %) среди функциональных тестов, необходимых для выявления динамических изменений трахеи у пациентов с ХОБЛ.
3. Рентгенография трахеи имеет низкую чувствительность (65 %), но высокую специфичность (80 %) в выявлении динамических изменений трахеи у пациентов с ХОБЛ.
4. Рентгенография трахеи не позволяет провести динамическую оценку трахеи в процессе дыхательного маневра.
5. Электронно-лучевая томография имеет высокую чувствительность (90 %) и достаточно высокую специфичность (80 %) в выявлении динамической нестабильности трахеи у пациентов ХОБЛ, а также позволяет проводить динамическую оценку этих изменений.

## Литература

1. Овчаренко С.И. Хронические обструктивные болезни легких: современный взгляд на проблему. Врач 2001; 11: 3–7.
2. Чучалин А.Г. Болезни курящего человека. Тер. арх. 1998; 3: 5–13.
3. Murray C.L.J., Lopez A.D. Evidence-based health policy — lessons from the global burden of disease study. Science 1996; 274: 740–743.
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI / WHO workshop report. — NIH publication 2701, April 2001. 1–100.
5. Wright J.L., Lawson L.M., Pare P.D. et al. Morphology of peripheral airways in current smokers and exsmokers. Am.Rev.Respir.Dis. 1983; 127: 474–477.
6. Xu X., Weist S.T., Rijcken B., Schouten J.P. Smoking, changes in smoking habits and rate of decline in FEV<sub>1</sub>: new insight into gender differences. Eur. Resp. J. 1994; 7: 1056–1061.
7. Wilson R. The role of infection in COPD. Chest 1998; 113: 242–248.
8. Скиба В.П. Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный пролапс мембранозной стенки трахеи и бронхов). Пульмонология 1996; 2: 54–57.
9. Heussel C.P., Hafner B., Lill J. et al. Paired inspiratory / expiratory spiral CT and continuous respiration cine CT in the diagnosis of tracheal instability. Eur. Radiol. 2001; 11: 982–989.
10. Aquino S.L., Shepard J.A., Ginns L.C. et al. Acquired tracheomalacia: detection by expiratory CT scan. J. Comput. Assist. Tomogr. 2001; 25: 394–399.
11. Johnson T.H., Mikita J.J., Wilson R.J., Feist J.H. Acquired tracheomalacia. Radiology 1973; 109: 577–580.
12. Castillo A., Smith J., Figueroa V. et al. Tracheobronchomalacia in pediatric patients: clinical experience. Rev. Med. Chil. 2002; 130(9):1014–1020.
13. Takkunen O., Cozanitis D., Halttunen P., Kaitila I. Tracheobronchomalacia in an adult with metaphyseal chondrodysplasia. Ann. Fr. Anesth. Reanim. 1986; 5 (5): 527–529.
14. Joffe L.Z., Rechtmann A.G. Biomechanics of respiration in patients with expiratory stenosis of trachea and main bronchi. Z. Erkr. Atmungsorg. 1981; 156 (3): 212–217.
15. Kauczor H.U., Heussel C.P., Fisher B. et al. Value of spirometry-gated high resolution computerized tomography of the lung during inspiration and expiration. Fortschr. Roentgenstr. 1998; 169: 658–661.
16. Rayl J.E. Tracheobronchial collapse during cough. Radiology 1965; 85: 87–92.
17. Peschmann K.R., Napel S., Couch J.L. et al. High-speed computed tomography: systems and performance. Appl. Optics. 1985; 24: 4052–4060.
18. Rogalla P., Enzweiler C., Schmidt E. et al. Thoracic diagnosis with electron-beam computed tomography. Radiologie 1998; 38 (12): 1029–1035.

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

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

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

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

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

### Summary

The aim of this study was to assess bronchial hyperreactivity in smokers and ways for its correction during smoking cessation. We examined 51 smokers using peak flowmetry and lung function tests to reveal bronchial hyperreactivity and to monitor it after the patients had quit smoking. The bronchial hyperreactivity was found in 100 % of the patients and it got worse as they ceased smoking. The bronchial hyperreactivity returned to the baseline level 1 month after the patient had quit smoking and did not reach the normal range even to the 3rd month. Formoterol fumarate – a long-acting  $\beta_2$ -agonist (Foradil) – decreased bronchial hyperreactivity in 3 days of the therapy and reduced it to the normal level to the 3rd week.

### Резюме

Целью работы являлось изучение гиперреактивности бронхов у курящих людей и возможность ее коррекции в период отказа от курения. Обследован 51 курящий человек. С помощью метода пикфлоуметрии и оценки функционального состояния легких выявляли гиперреактивность бронхов и оценивали ее динамику в процессе отказа от курения. У 100 % обследованных пациентов обнаружено наличие синдрома гиперреактивности бронхов, показано его усиление в период отказа от курения. Без адекватной коррекции уровень гиперреактивности возвращался к исходному значению только через месяц после отказа от курения и даже к 3-му мес. не достигал своего нормального значения. Применение формотерола фумарата –  $\beta_2$ -агониста пролонгированного действия (Форадилла) для коррекции гиперреактивности бронхов позволило снизить ее начиная с 3-го дня лечения и достичь полной нормализации к 3-й неделе.

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

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

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

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

задачи: 1) выявление синдрома гиперреактивности бронхов у курящих людей и его динамики в процессе отказа от курения с помощью пикфлоуметрии и бронхолитического теста; 2) изучение возможности и необходимости коррекции выявленной гиперреактивности с помощью  $\beta_2$ -агонистов пролонгированного действия (Форадил). Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы по повышению эффективности лечения табачной зависимости, нарушений бронхолегочной системы и профилактике развития ХОБЛ, вызванных курением табака, проводимой в ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава под руководством академика РАМН, профессора А.Г. Чучалина.

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

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

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

- динамические легочные объемы: форсированная жизненная емкость легких — FVC, FEV<sub>1</sub>, пиковая объемная скорость — PEF, объемная скорость в интервале 25–75 % объема форсированного выдоха — MMEF<sub>75/25</sub>;
- общее сопротивление дыхательных путей — Rtot;
- статические легочные объемы: остаточный объем — RV, общая емкость легких — TLC.

Оценивались постбронходилатационные значения FEV<sub>1</sub> / FVC и FEV<sub>1</sub>. На основании полученных данных в исследование включались курящие пациенты без диагностических признаков ХОБЛ (FEV<sub>1</sub> / FVC > 70 %, FEV<sub>1</sub> > 80 %) [10].

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

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

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

min ПСВ — минимальное значение пиковой скорости за неделю.

Кроме того, для определения обратимости бронхиальной обструкции проводился бронхолитический тест. Бронхолитический тест считался положительным, если при его проведении FEV<sub>1</sub> или PEF увеличивались более чем на 12 %. Пациенты, у которых по пикфлоуметрии выявлялись признаки гиперреактивности либо бронхолитический тест был по-

ложительным, включались в следующий этап исследования.

На 3-м этапе исследования в соответствии со статусом курения всем пациентам назначалась никотинзаместительная терапия. Для назначения бронхолитической терапии пациенты разделялись на две группы случайным образом. Пациенты группы А получали бронхолитическую и никотинзаместительную терапию, пациенты группы Б — только никотинзаместительную терапию. Никотинзаместительная терапия проводилась в соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения и социального развития № 2002/154 "Комплексное лечение табачной зависимости и профилактики хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением табака" [11, 12]. Бронхолитическая терапия проводилась с помощью пролонгированного  $\beta_2$ -агониста — формотерола фумарата (Форадил, Новартис) в дозе 24 мкг в сут. в течение 30 дней.

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

## Результаты исследования и их обсуждение

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

Таблица 1  
Показатели статуса курения

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

Таблица 2  
Показатели функционального состояния легких

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Таблица 4**  
Динамика бронхолитического теста в процессе лечения табачной зависимости

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

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

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

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

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

Табл. 5 показывает, что у пациентов группы А наблюдалась тенденция к нормализации значений статических параметров ФВД уже с 1-й нед. лечения. Статистически значимое увеличение динамических параметров FVC % и PEF % наблюдалось с 1-й нед. лечения, параметров FEV<sub>1</sub> (%) и MMEF<sub>75/25</sub> % — с 4-й нед. лечения.

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

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

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

Таблица 6

Динамика параметров ФВД в период отказа от курения в группе Б

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

параметры были снижены по сравнению с должными значениями.

### Клинический пример

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

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

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

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

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

Таблица 7

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

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

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

С целью коррекции выявленной гиперреактивности пациенту назначен  $\beta_2$ -агонист пролонгированного действия Форадил в дозе 12 мкг 2 раза в день. При эффективности назначенного лечения следовало ожидать нормализации формы графика пикфлоуметрии и снижения показателя суточного разброса, а также разрешения обратимой бронхиальной обструкции, которая выражается в положительных приростах динамических показателей ФВД, снижении остаточного объема и нормализации формы кривой "поток–объем".

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

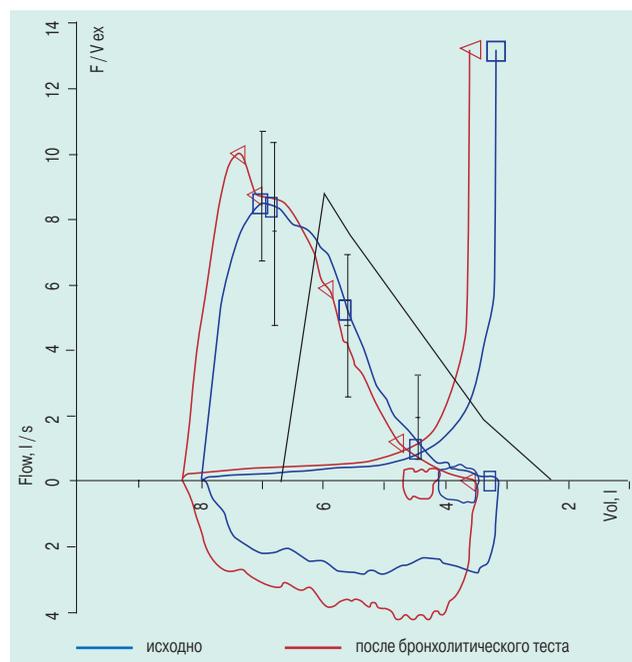


Рис. 1. Кривые "поток–объем"



УВЕРЕННАЯ  
ПОБЕДА НАД  
БРОНХОСПАЗМОМ!



формотерол  
**Форадил**  
МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие

**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. Лекарственная форма.** Формотерол фуозид. Капсулы с порохом для ингаляций. 1 капсула – 12 мг. Показания. Профилактика и лечение бронхоспазма у больных с бронхиальной астмой. Профилактика бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, аллергией, холодным воздухом или другими аллергенами. Профилактика и лечение начальной бронхиальной астмы у больных с обструктивной хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Дозы и способ применения. Для взрослых для профилактики для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ составляет 12-24 мг (содержание 1-2 капсулы) 2 раза в день. При необходимости можно дополнительно принимать 12-24 мг в день, но не чаще, чем 2 дня в неделю. С целью профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой или аллергией, следует ингалировать 12 мг препарата (содержание 1 капсулы) за 15 минут до начала и/или до предполагаемого контакта с аллергеном. Больным бронхиальной астмой тяжелого течения может потребоваться дозировка до 24 мг. Детям в возрасте 5 лет и старше для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12 мг (содержание 1 капсулы) 2 раза в день. В случае необходимости дополнительно можно принимать 12-24 мг (содержание 1-2 капсулы) в день, но не чаще, чем 2 дня в неделю. Для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой или воздействием холода, следует ингалировать 12 мг препарата (содержание 1 капсулы) за 15 минут до начала и/или до предполагаемого контакта с аллергеном. Противопоказания. Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из компонентов. Детский возраст до 5 лет. Кардиопатология. Предосторожности. Необходимо соблюдать осторожность у больных ишемической болезнью сердца, нарушением сердечного ритма и проводимости, особенно при артериальной гипертензии. II триместр, поздней сердечной недостаточности, эдemaх, эдemaх периферических артерий, гипертонической обструктивной хронической обструктивной болезнью легких, периферическом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT, при сахарном диабете. После начала лечения Форадилом пациентам следует прекратить профилактическую терапию без необходимости. Риск развития тяжелой гипотензии в наибольшей степени увеличивается у больных бронхиальной астмой тяжелого течения. При возникновении парадоксального бронхоспазма следует отменить препарат. В том случае, если симптомы астмы сохраняются, необходим переход на препарат другой группы. Небольшое применение препарата при беременности и в период лактации. Пациентам, у которых на фоне применения препарата Форадил развиваются головокружение или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, следует воздержаться от вождения транспортных средств или управления механизмами в период применения препарата. Строго соблюдать правила хранения препарата. Лекарственные взаимодействия. С осторожностью назначать пациентам, получающим симпатомиметики, глюкокортикоиды, ингибиторы протонной помпы, диуретики, препараты кальция, бета-адреноблокаторы, нитраты, моноксидазы (MAO), трициклические антидепрессанты, антагонисты кальция, допамин, пропранолол, фенотанин, этанол, стимуляторы. Побочное действие. Частое: головная боль, тремор, ощущение сердцебиения. Иногда: сухость во рту, чувство жжения, нервозность, бессонница, головокружение, повышение артериального давления, паросимптомная слеза, бронхоспазм, раздражение слизистой оболочки желудка и кишечника, судороги в мышцах, мигрень. Очень редко: реакция повышенной чувствительности (в том числе артериальная гипотензия, крапивница, ангионевротический отек, зуд, эритема), тахикардия. Форма выпуска. 30 капсул в упаковке в комплекте с устройством для ингаляции Aeroliner. Примечание для врача. Препарат, чем называть препарат, поставляется, и материалы прочтите полную информацию о препарате. \*НОВАРТИС ФАРМА АГ\*, ПРОИЗВЕДЕНО \*НОВАРТИС ФАРМА ШТЯЙН АГ\* ШВЕЙЦАРИЯ

NOVARTIS

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ  
можно получить в представительстве компании Новартис Фарма Сервисес Инк.:  
123104 Москва, Б. Палашевский пер., 15; тел: (495) 967-1270, 969-2175; факс: (495) 967-1268,  
www.novartis.ru

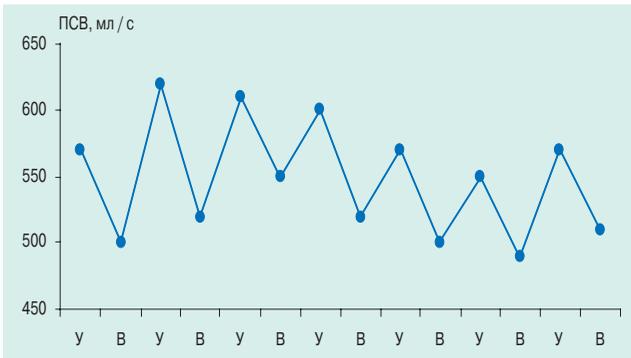


Рис. 2. График ПСВ в течение недели до лечения

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

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

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

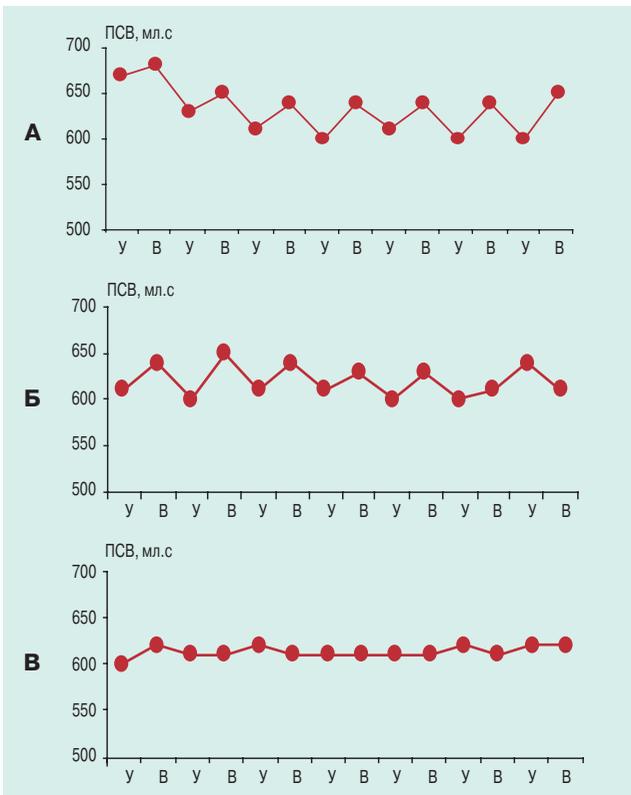


Рис. 3. График пикфлоуметрии в течение 1-й (А), 2-й (Б) и 3-й (В) недель лечения

Таблица 8

Динамика параметров ФВД в течение 3 нед. отказа от курения при лечении Форадилем

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

### Обсуждение и выводы

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

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

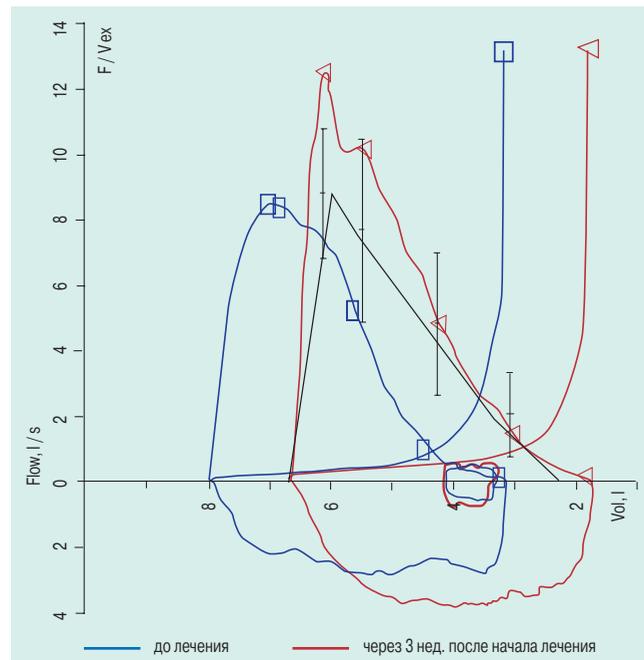


Рис. 4. Кривые "поток-объем" до лечения и через 3 нед. после начала лечения

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

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

Таким образом, данное исследование выявило наличие гиперреактивности бронхов у курящих людей. Показано, что ее нарастание во время отказа от курения необходимо и возможно корректировать с помощью формотерола фумарата —  $\beta_2$ -агониста пролонгированного действия (Форадила).

## Выводы

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

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

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

## Литература

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

Поступила 11.09.2006

© Коллектив авторов, 2006

УДК [616.233-008.4-02:613.84]-085.23

# Пульмикорт®



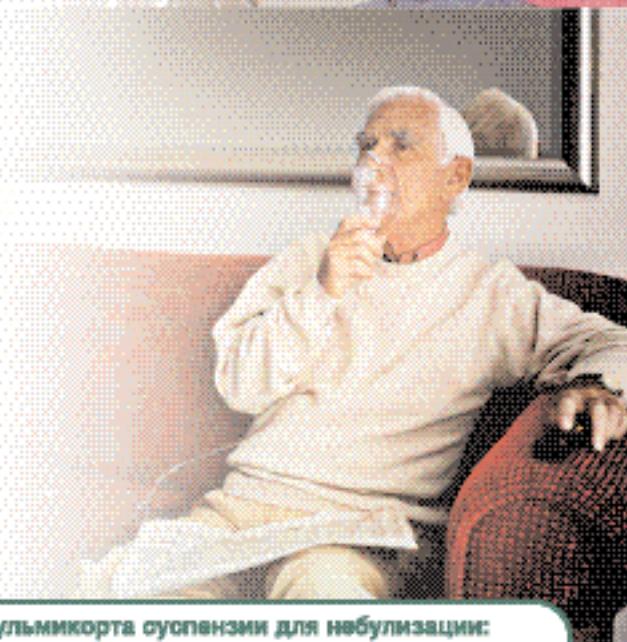
## Суспензия®

(БУДЕСОНИД)

✓ Эффективная альтернатива системным стероидам при лечении бронхиальной астмы и ХОБЛ<sup>1</sup>

✓ Высокий профиль безопасности<sup>2</sup>

✓ Единственный ингаляционный глюкокортистероид, зарегистрированный у детей с 6 месяцев<sup>3</sup>



### Рекомендуемые дозы

	Взрослые	Дети (6 месяцев и старше)
Начальная дозировка	1-2 мг/сут	0,25-0,5 мг/сут
Дозировка при поддерживающем лечении	0,5-4 мг/сут	0,25-2 мг/сут

Дозировка зависит от тяжести заболевания

В международный и Российский стандарты включены следующие дозы Пульмикорта суспензии при лечении обострений: 4-8 мг в сутки у взрослых и 2 мг в сутки у детей\*

Рекомендуемые дозы не зависят от массы тела!

При достижении стабильного контроля необходимо снизить дозу до наименьшей эффективной.

### Дозы Пульмикорта суспензии для небулизации:

Доза в мг	Объем суспензии Пульмикорта для небулизации	
	0,25 мг/мл	0,5 мг/мл
0,25	1 мл*	-
0,50	2 мл	-
0,75	3 мл	-
1,00	4 мл	2 мл
1,50	-	3 мл
2,00	-	4 мл

\*Необходимо добавить 0,9% NaCl до объема 2 мл

#### Краткая инструкция по применению

##### Состав

1 мл препарата содержит в качестве активного компонента: будесонид 1,25 мг или 0,5 мг.

##### Показания к применению

Бронхиальная астма, требующая поддерживающей терапии ГКС и хроническая обструктивная болезнь легких.

##### Противопоказания

Повышенная чувствительность к будесониду, дети до 6 месяцев.

##### Способ применения и дозы

Дозировка Пульмикорта суспензии для ингаляций подбирается индивидуально. Рекомендуется начинать дозу до минимально эффективной поддерживающей дозы. Последующее оптимальное количество ингаляций определяется врачом. Разовые дозы препарата один или два раза в день. Дневная доза 0,25-1 мг может приниматься в один прием.

##### Рекомендуемая начальная дозировка:

Взрослым/пожилым пациентам: 1-2 мг в сутки. Дети 6 месяцев и старше: 0,25-0,5 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 1 мг в сутки.

#### Дозировка при ингаляционном лечении

Для достижения максимальной эффективности рекомендуется соблюдать следующую дозировку:

Взрослым/пожилым пациентам: 0,5-4 мг в сутки (суточная дневная доза).

В случае тяжелой обостренной астмы может быть увеличена.

Дети 6 месяцев и старше: 0,25-2 мг в сутки (суточная дневная доза).

##### Побочные действия

Головная боль, головокружение, кашель, охриплость голоса.

Каждая ингаляция.

Нарушения в желудочно-кишечном тракте, головная боль, зуд, кожный дерматит, крапивница, аллергический отек.

Паросенсорные симптомы, такие как повышенная нервная возбудимость, депрессия, нарушения сна.

##### Форма выпуска

Суспензия для ингаляций в контейнерах из LD-полиэтилена – содержит 2 мл суспензии. 5 контейнеров помещаются в контейнер из ламинированной фольги. В картонной коробе 4 контейнера.

Информация предназначена для медицинских специалистов: Перед назначением, пожалуйста, ознакомиться с полным текстом инструкции по применению

1. Hershkovits T et al. *BioDrugs* 2000; 14:247-254; Mittal et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:698-703

2. Andrew M et al. *CHEST* 1996; 114: 1022-27

3. Лекарственные препараты в России: справочник Визаль, М.: АстраФармСервис, 2006

4. Цой А.И. и др. 2002; Edgar et al 2001; Arden C.H. и др. 2003; Mahle et al 1999; de Wit et al. 1996

Для получения дополнительной информации о препарате

обращайтесь в представительство компании АстраЗенека ЮК Лимитед

119992, Москва, ул. Тамара Фрунда, д.11 стр. 2-5.

Тел.: (495) 799-5899, факс: (495) 799-58-93 [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

АстраЗенека

О.С.Васильева, Г.А.Казакова, С.З.Батын, Р.Х.Ахметов, Д.Л.Беляев

## Латексная аллергия как проблема профессиональной заболеваемости

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

O.S.Vasilieva, G.A.Kazakova, S.Z.Batyn, R.Kh.Akhmetov, D.L.Belyaev

## Latex allergy as a occupational problem

Аллергия к латексу признана международной проблемой здоровья на протяжении последних десятилетий. Впервые заболевание было клинически распознано и обосновано в 1979 г. в Европе и 1989 г. — в Северной Америке, хотя отдельные его случаи регистрировались и раньше. Высокая частота аллергии к латексу наблюдается среди лиц, имевших даже кратковременный контакт с резиновыми изделиями из натурального каучука. Насчитывается более 4 тыс. медицинских изделий и более 30 тыс. наименований товаров широкого потребления, изготовленных из резины и полимерных материалов, содержащих высокоактивные белки латекса [1–4].

За последние годы рост числа сенсibilизированных лиц к латексу (или натуральному каучуку) стал измеряться сотнями, а среди контингента, имеющего профессиональный контакт с натуральным каучуком, — тысячами (10 тыс. населения). Это побудило ученых западных стран отнести латексную аллергию по темпам роста и распространенности к эпидемии, благополучно перекочевавшей из XX в XXI век [4, 5].

Аллергены латекса (ЛАГ) заняли одну из ведущих позиций среди факторов окружающей среды, спо-

собных индуцировать опосредованные иммуноглобулином-Е (IgE) реакции гиперчувствительности со стороны кожи, глаз, верхних и нижних дыхательных путей. Распространенность аллергии к латексу по данным разных исследований представлена в табл. 1.

Согласно эпидемиологическим данным, более чем половина случаев аллергии к латексу приходится на медперсонал лечебно-диагностических учреждений, пациентов хирургических клиник, гинекологических и урологических отделений, а также детей со *Spina bifida* [3, 6, 7].

### Профессиональные группы риска развития латексной аллергии

Причиной широкого распространения латексной аллергии служит, в первую очередь, массовое использование резиновых перчаток в медицинских учреждениях для защиты от инфицирования ВИЧ, вирусами гепатита и др. Помимо перчаток в арсенале медперсонала лечебно-диагностических учреждений имеется достаточный перечень предметов повседневного спроса, содержащих в своем составе латекс (табл. 2).

Таблица 1  
Распространенность аллергии к латексу

Объект исследования	Число лиц, n	АЗ*, %	БА**, %	Авторы, год, страна
<b>1. Медицинские работники:</b>	512	36,9	4,6	Turjanmaa K., 1987, Бельгия
· лабораторная служба	71	37,5	5,6	Bulak M.E., Reed C.E. et al., 1992, Бельгия
· персонал операционных блоков	54	7,4	2,8	Bulak M.E., Reed C.E. et al., 1992, Бельгия
· хирурги	101	9,9	3,8	de Groot H., de Gong, 1998, Нидерланды; Arellano R., Brandly J., 1992, Нидерланды
· анестезиологи	203	11,7	2,1	Crautrin D., Infante-Rivard C., 1997, Канада
· стоматологи	273	4,7	1,5	Gassin M.S., Licre M.B., Fisher T.J., 1994, США
· врачи и медсестры общей практики	1472	30,9	3,3	Vandenplas O., Delwiche J.P., 2000, США; Leung R., Chan I. et al., 1997, Гонконг
<b>2. Работники резиновой промышленности:</b>	640	10,9	6,0	Tarbo P.M., Wong L., Roos F., Booth N., 1990, США; Orfan N.A., Reed R., Dykewicz M.S., Crenz M., 1994, США
· производство хирургических и бытовых перчаток;	170	6,5	3,9	Zuskin E., Mustajbegovic J., 1998, Хорватия
· производство других изделий из латекса	270	10,0	7,8	Сидоренко Е.Н. и соавт., 1989, Россия; Рукавишникова В.М. и соавт., 1988, Россия
	200	28,7	5,7	
<b>3. Население:</b>				
· пациенты дерматологических клиник;	207	9,4	0,1	Pecquel C., Heynadier F., 1990, Италия
· пациенты аллергологических клиник (без атопии);	272	0,4	0,2	Moneret-Vautrin B., Beaudonin E. et al., 1993–1998, США
· пациенты аллергологических клиник (с атопией);	280	9,4	–	Kanal H., Harfi H.A., 1999, Саудовская Аравия
· дети со <i>Spina bifida</i>	59	34,3	6,7	Moneret-Vautrin B. Beaudonin E. et al., 1993–1998 США;
	93	64	2,2	Slater J.E., 1994, США

Примечание: \* АЗ — аллергические заболевания; \*\* БА — бронхиальная астма.

Таблица 2

## Медицинские предметы, содержащие латекс

Предметы общемедицинского пользования
Лейкопластырь (заклеивающие ленты)
Сумки для скорой помощи
Эластические бинды, ремни
Клизмы, спринцовки
Кало- и мочеприемники
Зубные протезы
Электродные подушечки
Резиновые присоски
Грелки
Стерильные и нестерильные резиновые перчатки
Системы для гемодиализа
Система для в/в вливания лекарственных препаратов
Система для проведения анестезии и подачи наркоза
Неонатальный инкубатор
Резиновое судно
Надувные матрасы
Резиновые груши
Защитные фартуки, рентгенологические листы
Трубки стетоскопа
Манжета и трубки манометра
Система искусственного питания
Мочевые катетеры
Турникеты
Дренажи
Резиновые пробки для пузырьков
Предметы, входящие в оснащение операционных блоков
Аппараты для измерения давления крови
Желчеприемник
Система для торакального дренажа
Занавеска для больного
Эндотрахеальные трубки
Эпидуральные катетеры
Заслонки для глаз
Держатели для головы
Шланги к лапароскопу
Манжеты к пластиковым трахеальным трубкам
Адаптеры для инъекционных игл
Назо-фарингеальные трубки
Система для сбора (подсчета) игл

Последние данные изучения свойств 12 белков натурального каучука показали наличие наиболее активных из них (по аллергенным свойствам) в составе резины медицинских перчаток: *Rubber elongation factor* (Неv b 1), *Hevein-prohevein*, Неv b 5 [4].

В связи с этим медицинские работники, по всеобщему признанию, составляют 1-ю группу риска латексной аллергии. Далее, 2-ю группу по частоте и длительности контакта с ЛАГ представляют работники каучукового производства, изготавливающие резиновые предметы различного назначения [3, 8, 9].

Распространенность латексной аллергии медперсонала различных профессий лечебно-диагностических учреждений от 2,5 до 37,8 % случаев, а на предприятиях резино-технического производства — от 1,7 до 16,3 % случаев.

Общим фактором риска для всех лиц является атопия, на фоне которой развивается более  $\frac{2}{3}$  заболеваний. Возможно развитие сенсибилизации к латексу в результате перекрестной пищевой аллергии при употреблении таких продуктов как бананы, киви, авокадо, арахис и др. Доказано, что белки латекса имеют общие В-эпитопы с перечисленными продуктами. Заболевание носит название "фруктово-латексный синдром" [1, 4].

### Результаты собственных исследований

Актуальность проблемы латексной аллергии послужила причиной изучения ее нами у медицинских работников и рабочих каучукового предприятия, изготавливающих резиновые изделия (в том числе и медицинского назначения), содержащие в своем составе латекс.

Сотрудниками лаборатории экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний за период 1993 г. по 2006 г. обследованы 187 медицинских работников разных профессий и 830 представителей резино-технического производства [6, 7].

В задачи исследования входило:

- изучение частоты латексной аллергии в разных профессиональных группах;
- выявление гиперчувствительности дыхательных путей к ЛАГ;
- определение иммунного статуса у лиц с аллергией к латексу;
- разработка диагностического алгоритма латексной аллергии как профессионального заболевания.

### Частота латексной аллергии у лиц разных профессий

С помощью диагностических тестов "золотого стандарта", в которые входят анкетный скрининг, кожный тест с ЛАГ (*prick-test*) и определение специфического IgE (*RAST*), нами были выявлены лица, гиперчувствительные к латексу. Среди медицинских работников их число варьировало в разных профессиональных группах от 11,5 % до 44,9 % в прямой зависимости от частоты и длительности контакта с латексным материалом ( $r = 0,78$ ). В первую очередь это

касалось кратности надевания перчаток за смену и часов работы в них.

Наиболее подверженными развитию аллергических реакций со стороны кожи рук, а именно крапивницы, дерматита, экземы и эпизодов затрудненного дыхания, оказались хирурги, средний и младший персонал операционного блока и манипуляционных кабинетов, патологоанатомы, гинекологи, т. е. лица,

Таблица 3

Количество лиц с аллергией к латексу в профессиональных группах

Группы обследованных	Проф. группы	Число обследованных	Аллергия к латексу	
			абс.	%
Медицинские работники	хирурги	52	20	38,5
	персонал операционного блока	49	22	44,9
	персонал манипуляционных кабинетов	24	7	29,2
	патологоанатомическая служба	18	7	38,9
	врачи и медсестры общей практики	26	3	11,5
	гинекологи	18	6	33,3
	Всего:	187	65	34,8
Работники каучукового производства	работающие с латексом-сырцом	460	163	35,4
	изготовители резиновых изделий	370	57	15,4
	Всего:	830	220	26,5

постоянно соприкасающиеся помимо перчаток с предметами, содержащими ЛАГ. Данные представлены в табл. 3.

Среди работников каучукового производства было выявлено в целом 26,5 % лиц с гиперчувствительностью к ЛАГ. Причем в отдельных цехах, где работа проводилась с сырым натуральным каучуком, частота сенсibilизированных лиц была достоверно выше, чем среди работников цехов готовой продукции: 35,4 % против 15,4 %,  $p < 0,005$ .

#### Клинические проявления латексной аллергии

Основными и, в большинстве своем, первыми симптомами гиперчувствительности к латексу во всех медицинских профгруппах были реакции со стороны кожи кистей рук по типу перчаток: от ирритативного раздражения (неаллергической природы) до крапивницы (1-й тип аллергической реакции) и контактно-аллергического дерматита (экзема), индуцированного замедленным, 3-м типом реакции. Последний, по-видимому, обусловлен дополнительной к латексу сенсibilизацией химическими веществами и биологически активными добавками к резине в процессе ее изготовления. Чаще экзема рук встречалась у медицинских работников с профессиональным стажем более 5–7 лет (27,9 %). Системные аллергические реакции в виде высыпаний на коже рук и тела (16,3 %), риноконъюнктивитов (20,7 %), отека Квинке (7,2 %), анафилактического шока (4,4 %) и астматических приступов (9,7 %) мы регистрировали среди медперсонала операционного блока: хирургов (46,3 %), анестезиологов (50 %) и медицинских сестер (38,9 %). Жалобы на хронический кашель были у 14,7 % обследованных.

В отличие от медицинских работников представители резино-технического производства с аллергией к латексу чаще предъявляли жалобы на раздражающий сухой кашель (45,5 %) и затрудненное дыхание (30,3 %) во время работы с приступами удушья (10,4 %). Кожные высыпания по типу везикулезно-папулезных имели место у 16,7 % лиц работающих с готовыми пластинами резины.

#### Дермато-респираторный синдром

У большинства обследованных лиц с аллергией к латексу (от 57,3 % до 66,4 %) мы наблюдали одновременное сочетание кожных и респираторных симптомов, что позволило нам выделить отдельную форму заболевания "дермато-респираторный синдром". Особенности его клинического течения были: появление вслед за кожными высыпаниями (или параллельно) ощущения затрудненного дыхания, кашля, чихания, ринорреи, заложенности носа, осиплости голоса. Тяжелым исходом этого синдрома явилась бронхиальная астма (БА), которая была диагностирована у 8,7 % медработников и в 12,9 % случаев среди лиц, занятых на производстве резины. По профессиональным группам частота латекс-индуцированной БА представлена в табл. 4.

В среднем стаж работы в контакте с ЛАГ к моменту развития первого приступа удушья у медработников составил от 4,9 до 12,7 года; у представителей резинового производства — несколько выше 17,8 лет.

Эпизоды затрудненного дыхания и приступы БА имели прямое отношение к дозе ингалируемого ЛАГ, в чем мы убедились, проводя натурные эксперименты. К примеру, перчаточный тест, суть которого заключалась в многократном надевании и встряхивании

Таблица 4

Частота латекс-индуцированной астмы среди медработников и рабочих каучукового производства

Профессия	Число обследованных	БА, %	Длительность контакта с ЛАГ, $M \pm m$
работники операционного блока	38	15,8	4,9 ± 1,2
медперсонал манипуляционных кабинетов	54	11,1	7,9 ± 1,3
персонал общей практики	95	4,2	12,7 ± 0,8
работники каучукового производства	830	18,1	17,8 ± 2,1

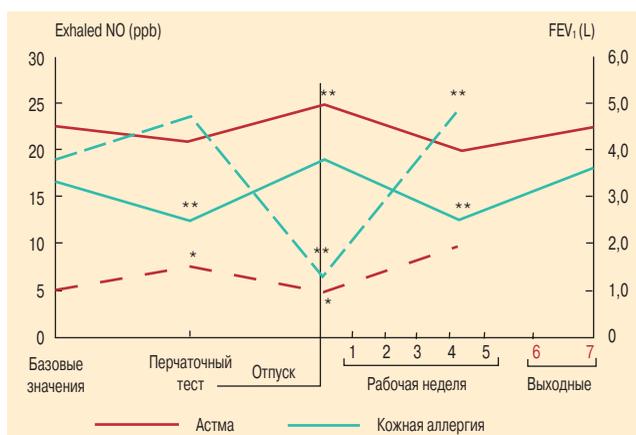


Рис. 1. Динамика уровня FEV<sub>1</sub> и NO<sub>exh</sub> в периоды работы и отдыха  
Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

перчаток в течение 6–8 часов работы с предварительным, до начала эксперимента, и последующим измерением FEV<sub>1</sub> и NO<sub>exh</sub>.

Эти данные сравнивались с результатами исследования функции внешнего дыхания (ФВД) и NO<sub>exh</sub> сразу после отпускного периода или выходных дней. Как видно на рис. 1, не только у лиц с диагнозом БА, но и у тех медработников, кто предъявлял жалобы на кожные аллергические реакции, пробы с реэкспозицией больших доз ЛАГ показали наличие гиперреактивности бронхов и признаки воспаления дыхательных путей. Разница показателей FEV<sub>1</sub> и NO<sub>exh</sub> до экспозиции и после аллергической нагрузки оказалась статистически достоверной ( $p < 0,01$ ). Следует отметить, что гиперреактивность бронхов регистрировалась по двойному типу аллергических реакций — немедленно-замедленному, а у отдельных лиц — только по замедленному.

У работников завода связь выявленных респираторных расстройств с латексом и экспозицией пыли, содержащей его частицы, была доказана с помощью мониторинга пикфлоуметрии в часы работы и отдыха. Анализ данных выявил у 70,7 % обследованных (из числа гиперчувствительных к ЛАГ) коэффициент разброса ПСВ, равный в среднем  $20,4 \pm 3,5$  %. У этих же лиц мы регистрировали падение FEV<sub>1</sub> в ответ на ингаляцию 4 мг/мл метахолина ( $K = 14-25$  %), а также повышенный уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе в период активного контакта с латексом (до 35 ppb) и достоверное его снижение (до 18–9,0 ppb) после продолжительной элиминации во время отпуска ( $p < 0,005$ ;  $p < 0,001$ ).

### Состояние иммунитета

У 70 % медработников с респираторным синдромом и изолированной гиперреактивности бронхов, вызванной контактом с ЛАГ, регистрировались нарушения показателей интерферонового звена иммунитета, а именно: умеренное снижение индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , нарушение баланса Th<sub>1</sub> / Th<sub>2</sub>-клеток и формирование иммунного ответа по типу Th-2. У 38 % лиц наблюдалось снижение показателей Т-клеточного звена. Было выявлено дос-

товерное повышение ( $p < 0,001$ ) уровня сывороточного IL-4 у всех пациентов с латексной аллергией до  $416,0$  пг/мл ( $113,5 \pm 15,1$  пг/мл), что в 3–4 раза превышало нормальные значения.

Указанные нарушения были выявлены в периоды максимальной экспозиции латексного аэроаллергена, т. е. пребывания в перчатках более 8 часов в сут. (дежурства, операционные дни и т. д.). Степень их выраженности коррелировала с увеличением уровня NO<sub>exh</sub> и повышением гиперреактивности бронхов ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,005$ ). Причем наблюдались как прямая, так и обратная корреляция. Обратная корреляционная связь выявлена между увеличением степени тяжести респираторных заболеваний и снижением индуцированной продукции клетками крови ИФН- $\gamma$  ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,001$ ).

Эти данные позволили нам сделать заключение о том, что дермато-респираторный синдром сопровождается иммунными нарушениями, которые либо вызваны белками латекса, либо являются предшествующим фоном, на котором развивается болезнь.

О значении эндогенных факторов в развитии и дальнейшем течении латексной аллергии у 58,5 % больных свидетельствовала высокая частота ОРВИ и герпетической инфекции. По результатам вирусологического исследования, у этих лиц были выделены штаммы Коксаки, гриппа, парагриппа, герпеса, аденовирусов, энтеровирусов, RS-вирус.

### Диагностический алгоритм латексной аллергии

Изучение клинической картины заболевания и особенностей проявления симптомов в период экспозиции и элиминации ЛАГ позволили нам систематизировать методы проведенных обследований и разработать диагностический алгоритм (рис. 2). Суть его заключается в поэтапном обследовании больных начиная с тестов "золотого стандарта", позволяющих выявить наличие аллергии к латексу, дополненных нами комплексом диагностических методов на выявление респираторных расстройств — мониторингом ПСВ, FEV<sub>1</sub> и NO<sub>exh</sub>.

В задачу диагностического алгоритма входило также доказательство связи латексной аллергии с условиями работы. С этой целью мы посчитали необходимым измерение маркеров гиперреактивности и воспаления дыхательных путей в динамике экспозиции и элиминации ЛАГ (в рабочее время и выходные дни).

Целесообразно использование натурального эксперимента с реэкспозицией латекса: контрольное надевание резиновых перчаток с последующей регистрацией указанных параметров, аппликации лоскута перчатки, выполнение привычных операций в производственных условиях.

По нашим данным, натуральный эксперимент является более информативным тестом диагностики как кожной аллергии, так и респираторных расстройств, вызванных ЛАГ, по сравнению с *prick-test* и RAST. Чувствительность натурального эксперимента и специ-

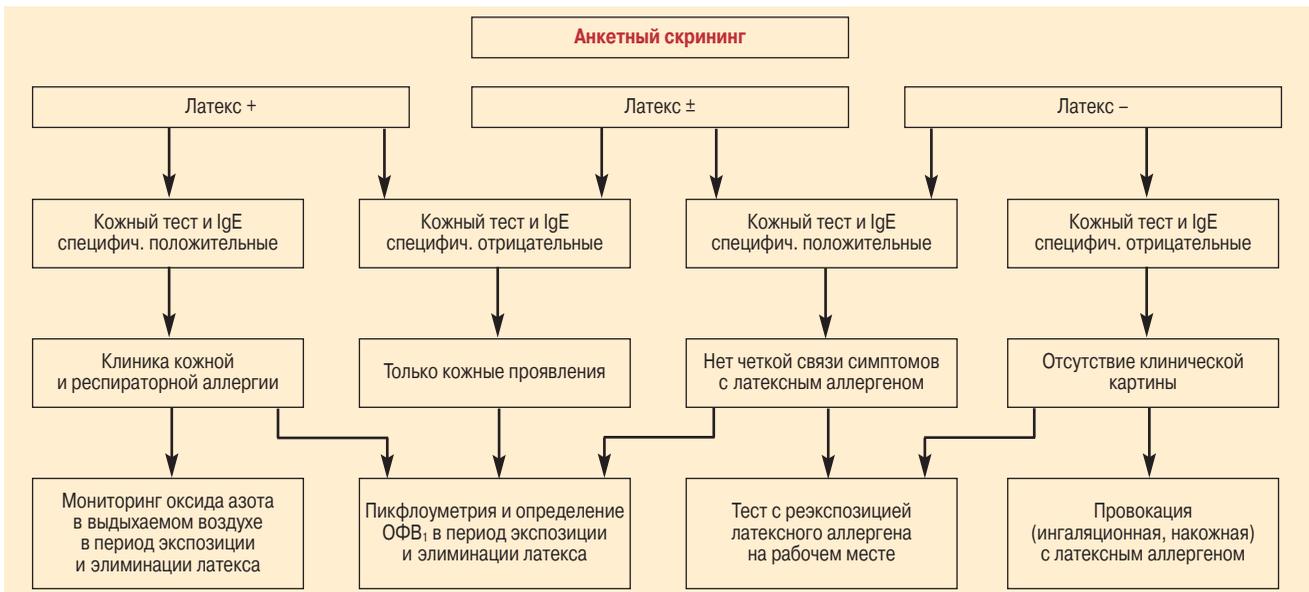


Рис. 2. Алгоритм диагностики латексной аллергии как профессионального заболевания

фичность составили 96 % и 94 % соответственно, в то время как у кожного теста и RAST показатели оказались ниже — 90 %, 71 %, 83 %, 88 % соответственно. Очевидно, причина заключается в разных по своим аллергенным свойствам белках каучука, присутствующих в резиновых изделиях и готовом диагностическом экстракте.

### Профилактика и лечение латексной аллергии

Основой профилактики аллергии к латексу должна стать повсеместная информация о потенциальной опасности использования изделий из резины, содержащей латекс. В первую очередь контакт с латексным аллергеном противопоказан лицам с атопией и пищевой аллергией.

Лица с профессиональной аллергией к латексу (медицинские работники, лабораторно-техническая служба, работники резино-технической промышленности и пищеблоков) подлежат переводу на другую работу, не связанную с латексом и другими возможными аллергенами.

В тех случаях, когда потеря профессии нежелательна, больному можно рекомендовать сменить характер трудовой деятельности с заменой одних обязанностей на другие, перейти на "скользящий" график работы, что позволило бы ограничить или исключить контакт с причинным фактором болезни.

Если речь идет о медицинских работниках, ежедневно пользующихся резиновыми перчатками, то в качестве профилактики развития гиперчувствительных реакций можно рекомендовать им следующие меры предосторожности:

- замена латексных перчаток на виниловые или гипоаллергенные;
- вымывание пудры из перчаток, как переносчика ЛАГ на кожу и в окружающую среду;
- надевание внутрь латексных хлопчатобумажных перчаток или изготовленных из других нейтраль-

ных тканей, не обладающих сенсibilизирующими свойствами.

В настоящее время за рубежом налажен выпуск медицинских перчаток из альтернативных материалов, например из винила и нитрила. Однако последние по своим эластическим свойствам во многом уступают латексным: неплотно облегают кисти рук, неудобны для выполнения тонких хирургических и технических операций. Поиски ведутся и в отношении изменения технологии изготовления резины, т. е. превращения высокоаллергенных латексных белков в слабоаллергенные.

В медицинских учреждениях в последние годы все чаще стали появляться гипоаллергенные перчатки. Однако лицам, у которых уже имеется сенсibilизация к латексу, они могут быть также противопоказаны, во-первых, из-за несоответствия надписи на упаковке свойствам резины, из которой они изготовлены, а во-вторых, потому, что одни и те же перчатки, подходящие для одних лиц с аллергией, могут быть совсем непригодны для других с аналогичным диагнозом. Здесь следует учитывать как индивидуальную чувствительность, так и возможность сенсibilизации к различным белкам латекса.

Лечение кожных аллергических реакций и БА должно проводиться по общим принципам базисной терапии указанных заболеваний. Наш не многолетний, но успешный опыт заключается в использовании дополнительно к базисной терапии полипептидного препарата Рузам, обладающего противоаллергическим и противовоспалительным действием, а также проведением иммунокоррекции лейкоинтерфероном и интерфероном- $\alpha$ .

Способность вышеуказанных препаратов снижать степень тяжести симптомов аллергии и положительно влиять на основные показатели ФВД, иммунитета, маркеры воспаления дыхательных путей, а самое главное, — удлинить период ремиссии

заболевания обосновывают их рекомендацию к более широкому использованию.

## Обсуждение

Результаты собственных исследований, подкрепленные данными литературных источников, позволяют утверждать, что проблема латексной аллергии не теряет своей актуальности, и в первую очередь, по причине развития профессиональных заболеваний, приводящих в конечном итоге к потере рабочего места и своей специальности.

Если несколько лет назад широко дискутировался вопрос о возможности развития респираторных расстройств и БА при регулярном использовании латексных перчаток, то сейчас этот факт является очевидным, что подтверждают и наши исследования.

Мы доказали опасность длительной работы в перчатках в течение одной смены (более 6–8 часов), а также постоянного пребывания в помещениях, где скапливаются в большом количестве аэроаллергены латекса (операционный блок, хирургическое отделение, манипуляционные кабинеты). Это приводит не только к появлению аллергии на коже, но и попаданию ЛАГ в дыхательные пути с последующим развитием гиперреактивности бронхов, дермато-респираторного синдрома и БА.

По нашим данным от начала работы в перчатках до развития БА проходит от 5 до 15 лет. Появление НГРБ регистрируется раньше: в период от 2 до 10 лет контакта с ЛАГ. Время, необходимое для развития кожных аллергических реакций, не определено и варьирует у разных лиц в широких пределах: от нескольких часов у атопиков до нескольких лет у лиц без атопии. У последних чаще регистрируются экзема и контактный дерматит.

Учитывая способность белков натурального каучука индуцировать перекрестные аллергические реакции, мы не исключали эффект взаимоусиливающего влияния ЛАГ и других агентов, присутствующих в арсенале медперсонала: антибиотиков, ферментов, дезинфицирующих растворов, различных медикаментов. Возможно, этим объясняется высокая частота аллергических реакций среди медработников, а также рост заболеваний органов дыхания.

О значении эндогенных факторов в прогрессировании легочной патологии свидетельствует выявленная нами сравнительная частота респираторной вирусной и герпетической инфекции у 58,5 % лиц с латексной аллергией, являющихся носителями вирусов группы Коксаки, гриппа, парагриппа и др. У этих же лиц регистрировались нарушение интерферонового звена иммунитета, что свидетельствует о снижении противовирусной защиты. Являются ли эти нарушения фоном, предрасполагающим к развитию латексной аллергии, или сами белки каучука повинны в снижении иммунной защиты, предстоит выяснить в дальнейшем при изучении данного вопроса.

Анализ результатов обследования 2-й профессиональной группы — работников резино-технического производства позволил выявить у них некоторые особенности клинического течения аллергии к латексу: во-первых, преобладание гиперчувствительности дыхательных путей над кожной гиперчувствительностью, во-вторых, преимущественно замедленный и двойной типы аллергических реакций, вызванных реэкспозицией производственных аэрозолей на рабочем месте.

Это указывает на возможно смешанную этиологию заболевания дыхательных путей, т. е. участие как ЛАГ, так и химических наполнителей к резине, а также токсических газов и паров, образующихся в процессе изготовления каучуковых изделий.

Настоящее исследование нельзя считать окончательным, так как сама тема латексной аллергии еще не исчерпана. Многие аспекты нуждаются в дальнейшем изучении. Прежде всего, необходимо определить ту пороговую дозу аллергена, за пределами которой начинается развитие сенсибилизации и формирование респираторных нарушений.

Требуется более точных доказательств факт изолированной роли ЛАГ в заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей и оценка доли его участия среди множества других агентов. Несомненно, должен быть проведен активный поиск эффективных средств защиты рук и органов дыхания от нежелательного воздействия аллергена, а также необходима разработка лечебно-профилактической терапии, позволяющей сохранить профессиональную трудоспособность.

## Литература

1. *Amr S., Suk W.A.* Latex allergy and occupational asthma in health care workers: adverse outcomes. *Environ Health Perspect.* 2004; Mar; 112 (2): 378–381.
2. *Beaudoin E., Carolus S., Flabbee J. et al.* Allergies in orthodontics. *Allerg. Immunol. (Paris)* 2003. 35(9): 344–351.
3. *Charous B.L., Tarlo S.M., Charous M.A., Kelly K.* Natural rubber latex allergy in the occupational setting. *Methods* 2002; 27 (1): 15–21.
4. *Ebo D.* IgE — mediated allergy from natural rubber latex. Brussels: The USB institute of allergy; 2000. 110.
5. *Yeang H.Y.* Natural rubber latex allergens: new developments. *Curr. Opin Allergy Clin Immunol.* 2004; 4 (2): 99–104.
6. *Чучалин А.Г., Васильева О.С., Казакова Г.А. и др.* Аллергия к латексу у медицинских работников. *Пульмонология* 2001; 4: 14–19.
7. *Васильева О.С.* Дерматореспираторный синдром при латексной аллергии. *Атмосфера* 2005; 4 (19): 37–39.
8. *Рукавишников В.М., Стоянов Б.Г.* Гиперкератические и опухолевидные изменения кожи у рабочих резиновой промышленности. *Пролиферативные изменения кожи.* М., 1988. 45–50.
9. *Сидоренко Е.И., Козинцева П.В.* Сенсибилизация к химическим веществам у рабочих резиновой промышленности. *Врачебное дело* 1986. 1: 109–110.

Поступила 07.07.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616-056.3-057:678

С.Ю. Чикина

## Клиническая эффективность и безопасность беклометазона при ХОБЛ (обзор литературы)

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S. Yu. Chikina

## Clinical efficacy and safety of beclomethasone in COPD (review)

Беклометазон является первым ингаляционным глюкокортикостероидом (иГКС) в клинической практике. В начале 70-х гг. XX в. было впервые показано, что беклометазон, первоначально синтезированный для кожного применения, обладает противовоспалительной активностью при ингаляционном введении [1]. Сначала иГКС применялись только для лечения бронхиальной астмы (БА), но в последние годы эти препараты также используются и в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

ХОБЛ характеризуется прогрессирующим необратимым ограничением воздушного потока в дыхательных путях и персистирующим воспалением в ответ на ингаляционное поступление в дыхательные пути раздражающих газов и частиц, основным из которых является табачный дым. Согласно прогнозам ВОЗ к 2020 г. ХОБЛ займет 3-е место в мире среди причин смерти и 5-е место среди причин инвалидизации [2].

Эффективность и целесообразность назначения иГКС при ХОБЛ остается неоднозначной. Несмотря на хорошо известный факт, что кортикостероиды значительно снижают воспаление в дыхательных путях, их влияние на воспаление при ХОБЛ по-прежнему до конца неясно. *In vivo* иГКС уменьшают хемотаксическую активность мокроты, способствуют ингибированию нейтрофильной эластазы и уменьшают число нейтрофилов и общее содержание клеток в индуцированной мокроте [3]. Кроме этого, иГКС уменьшают инфильтрацию слизистой оболочки бронхов тучными клетками и снижают соотношение CD4 / CD8 в бронхиальном эпителии, хотя не влияют на основные типы воспалительных клеток при ХОБЛ [4]. ИГКС значительно снижают концентрацию IL-8 и миелопероксидазы, общее число клеток и процентное содержание нейтрофилов в бронхоальвеолярном смыве, а также уменьшают выраженность клинических симптомов обострения [5].

В нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследованиях показано, что у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ иГКС при длительном (до 3 лет) регулярном использовании на 25 % уменьшили частоту обострений заболевания [6, 7], а при отмене этих препаратов частота обострений ХОБЛ

вновь значительно возрастала [8]. Кроме того, иГКС замедляли ухудшение качества жизни, улучшали состояние вентиляционной функции легких и уменьшали одышку при физической нагрузке у большинства больных ХОБЛ, хотя и не влияли на темпы ежегодного снижения объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) [6, 8, 9] и на прогрессирование воспалительных процессов в бронхолегочной системе [10].

Некоторые авторы полагают, что иГКС улучшают качество жизни больных ХОБЛ благодаря положительному влиянию на клинические проявления и обострения болезни [11].

### Клиническая эффективность беклометазона при ХОБЛ

Первые сообщения об эффективности беклометазона при хроническом обструктивном бронхите появились сразу после внедрения его в клиническую практику. В 1976 г. *W.T. Ulmer* [12] назначал беклометазон в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) в дозе 450 мкг/сут. больным с хроническим обструктивным бронхитом, аллергическими обструктивными заболеваниями легких и хроническим бронхитом без бронхиальной обструкции; во всех 3 группах больных были получены положительные результаты. Такое лечение, по мнению автора, было эквивалентно 6 мг перорального преднизолона, но вызывало гораздо менее выраженные системные побочные эффекты, в связи с чем было предложено использовать беклометазон в качестве базисной терапии при обструктивных заболеваниях легких любой этиологии [12]. Позже в ряде работ было показано, что беклометазон значительно улучшает бронхиальную проходимость у больных хроническим бронхитом по сравнению как с теофиллином [13], так и с плацебо [14].

В последние годы складывается тенденция назначения больным ХОБЛ более высоких доз беклометазона, сравнимых с дозами, используемыми в лечении среднетяжелой и тяжелой БА, что обусловлено недостаточной клинической эффективностью малых доз.

Уменьшение клинических проявлений ХОБЛ на фоне относительно кратковременной терапии беклометазоном показано во многих исследованиях. Так, в 1993 г. *D.C.Weir et al.* [15] в плацебо-контролируемом слепом исследовании в параллельных группах получили у 105 больных пожилого возраста (в среднем 66 лет) с тяжелой бронхиальной обструкцией на фоне терапии беклометазоном в суточной дозе 1 500–3 000 мкг/сут. небольшое, но достоверное уменьшение одышки при повседневной физической активности, а *K.Nishimura et al.* [16] в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании выявили уменьшение клинических проявлений ХОБЛ при назначении 1 600 мкг/сут. беклометазона в течение 3 мес. у 21 пожилого больного с ХОБЛ (средний возраст 69 лет). Эти же авторы в более раннем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании сравнивали эффекты беклометазона в дозе 3 000 мкг/сут. и плацебо у 30 курящих больных старше 55 лет со стабильной ХОБЛ, которые наблюдались в течение 4 нед. Терапия беклометазоном по сравнению с плацебо не повлияла на выраженность кашля и продукцию мокроты, но достоверно уменьшила тяжесть одышки, хрипы и общую выраженность клинических симптомов ХОБЛ, оцененные в баллах [17].

Лечение больных ХОБЛ легкого течения в стабильном состоянии беклометазоном в виде ДАИ в суточной дозе 1 500 мкг в течение 6 нед. в открытом проспективном исследовании *B.Balbi et al.* [5] существенно улучшило клинику-эндоскопическую картину хронического бронхита и уменьшило выраженность симптомов ХОБЛ в 12-недельном двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании *M.John et al.* [18].

Беклометазон значительно улучшает вентиляционную функцию легких у больных ХОБЛ. В двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании *M.John et al.* [18] 11 больных ХОБЛ получали беклометазон в течение 12 нед., на фоне чего у них увеличилась пиковая скорость выдоха (ПСВ) и снизилось соотношение остаточного объема к общей емкости легких (ОО / ОЕЛ), что было расценено авторами как показатель уменьшения гиперинфляции легких. *D.C.Weir et al.* [15] также получили улучшение основных показателей бронхиальной проходимости (форсированной жизненной емкости легких — ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ) через 3 нед. лечения больных с хронической бронхиальной обструкцией неастматического генеза беклометазоном в дозе 1 500–3 000 мкг/сут., причем этот эффект беклометазона достоверно отличался от эффекта плацебо. Эти же исследователи и *K.Nishimura et al.* [16] сравнивали изменения клинического состояния больных ХОБЛ на фоне лечения беклометазоном и при добавлении к нему перорального преднизолона в дозах 30 [16] либо 40 мг/сут. [16]. В обоих исследованиях авторы не получили дополнительного улучшения легочной

функции [15, 16] и уменьшения клинической симптоматики ХОБЛ [16] после добавления преднизолона, что позволило сделать вывод о том, что у некоторых больных со стабильной ХОБЛ терапевтические эффекты стероидной терапии могут быть достигнуты при длительном использовании высоких доз иГКС без назначения системных стероидов.

В то же время *B.Balbi et al.* [5] и *M.Confalonieri et al.* [19], несмотря на положительный клинический эффект от лечения беклометазоном больных со стабильной ХОБЛ, не получили существенного изменения бронхиальной проходимости, но сами исследователи объясняют эти результаты недостаточной длительностью лечения (6 нед. и 2 мес. соответственно), а также тем, что все больные были активными курильщиками.

Действительно, при увеличении длительности терапии положительное воздействие иГКС на бронхиальную проходимость становится более явным. В 1999 г. в журнале *Thorax* опубликован метаанализ *P.M. van Grunsven et al.* [20], который оценивал эффекты длительного лечения иГКС больных ХОБЛ. В анализ вошли 3 двойных слепых плацебо-контролируемых исследования (из них 2 многоцентровых), в которых больные ХОБЛ получали 1 500 мкг/сут. беклометазона в течение 24 мес. [21], 800 мкг/сут. беклометазона в течение 30 мес. [22] либо 800 мкг/сут. будесонида в течение 24 мес. [24]. Во всех трех работах отмечено увеличение ОФВ<sub>1</sub> на фоне терапии иГКС в среднем на 34 мл в год, в то время как в группах плацебо этот показатель снижался. При раздельном анализе больных с низкими и высокими дозами иГКС среднегодовой прирост ОФВ<sub>1</sub> составил 2 мл и 39 мл соответственно [19], причем по эффективности беклометазон по данным этого метаанализа не отличался от будесонида.

При применении беклометазона в исследовании *D.C.Weir et al.* [24] в течение 2 лет 98 больным с ХОБЛ скорость ежегодного снижения ОФВ<sub>1</sub> в группе в целом уменьшилась недостоверно, но в подгруппе больных с тяжелой обструкцией это изменение было значимым и достигло уровня, нормального для людей такого возраста.

Еще более длительно — 5,5 лет — беклометазон назначался 55 больным ХОБЛ и БА в исследовании *W.R.Douma et al.* [25] в дозах от 800 до 1 500 мкг/сут. в зависимости от скорости среднегодового падения ОФВ<sub>1</sub>. Уже в начале лечения было достигнуто улучшение показателей бронхиальной проходимости, которое сохранялось в течение всего периода исследования. Однако у некоторых больных умеренные и даже высокие дозы беклометазона не оказали достоверного влияния на легочную функцию и бронхиальную гиперреактивность, хотя тенденция к улучшению функциональных и клинических показателей была отмечена и в этой подгруппе.

Интересно, что *E.Dompeling et al.* [25], наблюдая группу из 50 больных с хронической обструкцией дыхательных путей (26 больных с БА и 24 больных

с ХОБЛ), которые в течение 2 лет получали ежедневно 800 мкг беклометазона, отметили, что у больных ХОБЛ положительное отношение к терапии беклометазоном напрямую зависело от изменения симптомов болезни и легочной функции на фоне лечения, в отличие от больных БА, у которых такая зависимость отсутствовала.

По-разному оценивается влияние беклометазона на активность воспаления в дыхательных путях при ХОБЛ.

Назначение 1 500 мкг/сут. препарата в исследованиях *B. Balbi et al.* [5] и *M. Confalonieri et al.* [19] значительно снизило уровень IL-8 в бронхо-альвеолярных смывах (БАС) [5], уменьшило число нейтрофилов и повысило процентное содержание альвеолярных макрофагов в БАС [5], в индуцированной мокроте [19] и лимфоцитов в БАС [5], хотя и не повлияло на концентрацию эозинофильного катионного белка, триптазы и количество эозинофилов и тучных клеток в дыхательных путях [5].

Однако при лечении беклометазоном 11 больных стабильной ХОБЛ в течение 12 нед. в исследовании *M. Jonh et al.* [18] концентрации провоспалительных цитокинов в периферической крови (IL-10, гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон- $\gamma$ , макрофагальный воспалительный белок- $\alpha_1$ ) существенно не изменились.

Другим маркером выраженности окислительного стресса, а следовательно, и активности воспаления в дыхательных путях является перекись водорода  $H_2O_2$ . У 41 больного с ХОБЛ в стабильном состоянии на фоне ингаляций либо бекламетазона дипропионата 800 мкг/сут., либо флутиказона пропионата 750 мкг/сут. в течение 4 нед. уровень  $H_2O_2$  в конденсате выдыхаемого воздуха значительно снизился в обеих группах без существенных различий между этими иГКС, что демонстрирует противовоспалительную эффективность беклометазона при стабильной ХОБЛ, сопоставимую с эффективностью флутиказона [27]. К сходным выводам пришли и *I.M. Ferreira et al.* [28], которые изучали противовоспалительную активность беклометазона в дозе 1 000 мкг/сут. у 20 курильщиков со стабильной ХОБЛ в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании и получили, что уже по меньшей мере через неделю повышенные исходно уровни  $H_2O_2$  и NO в выдыхаемом воздухе значительно снижались.

При анализе влияния беклометазона на тяжесть течения ХОБЛ и летальность результаты противоречивы. В случай-контролируемом исследовании с участием 1 742 больных ХОБЛ, информация о которых была получена из медицинской базы данных и которым хотя бы однократно назначался иГКС (в основном, беклометазон) как в низких (менее 400 мкг/сут.), так и в высоких (более 800 мкг/сут.) дозах, никакие дозы иГКС не влияли на риск развития тяжелых обострений ХОБЛ, требующих госпитализации [29]. Еще более масштабное проспективное

когортное исследование проведено *V.S. Fan et al.* [30], которые проанализировали данные 8 033 больных ХОБЛ за период в среднем  $544 \pm 240$  дней. Около половины (44 %) больных получали беклометазон, еще 45 % — ингаляционный триамсинолон, остальные — флутиказон и флунизолид (5 и 6 % соответственно). Средняя доза иГКС составила 663 мкг/сут. в пересчете на беклометазон. Авторы пришли к выводу, что ни летальность, ни частота госпитализаций по поводу ХОБЛ при этом достоверно не изменились.

Один из последних метаанализов с систематическим обзором, выполненный *G. Gartlehner et al.* [11] и включивший 12 рандомизированных контролируемых (РКИ) и 11 других клинических исследований, проведенных в 1996–2003 гг. и посвященных влиянию иГКС на течение ХОБЛ и БА, сравнивал клиническую эффективность "старых" иГКС, к которым были отнесены бекламетазон, будесонид, флунизолид и триамсинолон, с "новыми", каким является флутиказон. Все иГКС в среднем на 33 % снижали частоту обострений ХОБЛ (период наблюдения в среднем составлял 20,8 мес.), хотя и не меняли общую летальность как в целом среди больных ХОБЛ, так и среди больных со среднетяжелым и тяжелым течением болезни. Результаты лечения у больных, получавших беклометазон, были такими же, как у пациентов, получавших другие иГКС.

В 2003 г. опубликовано исследование *D. Sin et al.* [31], которые мониторировали состояние 6 740 больных с ХОБЛ в течение 3 лет и выявили, что среди больных, получавших иГКС, общая летальность была на 25 % ниже, чем среди тех, кто не лечился иГКС, причем лучшая выживаемость отмечалась при суточных дозах не менее 500 мкг беклометазона.

Возможно, такое расхождение в результатах, полученных разными авторами, объясняется тем, что некоторые исследователи [29] учитывали только факт применения иГКС и их дозы, но не длительность лечения.

Таким образом, даже при стабильном состоянии больных ХОБЛ существуют биологические механизмы воспаления, на которые можно успешно воздействовать с помощью иГКС, и несмотря на неоднородность результатов можно говорить о том, что беклометазон в высоких дозах эффективно уменьшает выраженность клинических проявлений и частоту обострений ХОБЛ, тормозит прогрессивное снижение вентиляционной функции легких и снижает активность воспалительного процесса в дыхательных путях, причем эффективность препарата сопоставима с эффективностью других, более новых иГКС.

### Влияние способов доставки беклометазона на эффективность лечения

Эффективность беклометазона, как и других иГКС, определяется не только его фармакодинамическими свойствами, но и во многом — правильностью

# Саламол Эко

## Легкое Дыхание®

Препарат первого выбора для снятия приступа бронхообструкции у пациентов с БА и ХОБЛ, в уникальном аэрозольном ингаляторе, активируемом вдохом

- быстрая и эффективная бронхолитическая терапия
- оптимальный профиль безопасности
- простота и удобство использования для всех категорий пациентов, включая пожилых и детей

### ДОЗИРОВКА:

**1–2 ингаляции**  
**«по потребности»**  
**не более 8 ингаляций**  
**в день**

**100 мкг/1 доза, 200 доз**

сальбутамол  
в бесрезоновом дозированном  
аэрозольном ингаляторе,  
активируемом вдохом



Регистрационный номер П № 014097/01-2002 от 7 июня 2002 г.

«Ивакс фармацевтикалс с.р.о.» (Чехия), входит в состав **IVAX Corporation** (США).  
107031 г. Москва, Дмитровский пер., 9, Бизнес-Центр «Столешники», 5-й этаж.  
Телефон: (495) 234-97-13. Факс: (495) 234-97-11. e-mail: [moscow\\_office@ivax-cz.com](mailto:moscow_office@ivax-cz.com)

**IVAX**

# Инструкция по применению препарата

## Саламол Эко Легкое Дыхание®

### Название (МНН)

Сальбутамол (*Salbutamol*) 100 мкг / доза, 200 доз

Торговое название препарата: Саламол Эко Легкое Дыхание® (*Salamol Eco Easi Breathe*®)

### Лекарственная форма

Аэрозоль дозированный для ингаляций, активируемый вдохом (Легкое Дыхание).

### Состав

Активное вещество: сальбутамола сульфат 100 мкг – 1 доза.

Вспомогательные вещества: этанол, гидрофторалкан (HFA134a).

### Фармакотерапевтическая группа

$\beta_2$ -адреномиметик селективный.

### Показания к применению

Предупреждение и купирование бронхоспазма при бронхиальной астме, хроническом обструктивном бронхите, эмфиземе легких.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, нарушения ритма (пароксизмальная тахикардия, политопная желудочковая экстрасистолия), миокардит, пороки сердца, аортальный стеноз, ИБС, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, тахиаритмия, декомпенсированный сахарный диабет, гипертиреоз, феохромоцитомы, глаукома, эпилепсия, пилородуоденальное сужение, печеночная и / или почечная недостаточность, одновременный прием неселективных  $\beta_2$ -адреноблокаторов, беременность, детский возраст до 2 лет. С осторожностью – хроническая сердечная недостаточность, гипертиреоз.

### Способ применения и дозы

*Взрослым и детям старше 12 лет:* по 100–200 мкг Саламол Эко Легкое Дыхание (1–2 ингаляции) для купирования приступов удушья. Для контроля за течением астмы легкой степени тяжести – по 1–2 дозы 1–4 раза в сутки и средней степени тяжести заболевания – в той же дозировке в комбинации с другими противоастматическими препаратами. Для профилактики астмы физического усилия – за 20–30 мин до нагрузки 1–2 дозы на прием.

*Детям от 2 до 12 лет:* при развитии приступа бронхиальной астмы, а также для предотвращения приступов бронхиальной астмы, связанных с воздействием аллергена или вызванных физической нагрузкой, рекомендуемая доза составляет 100–200 мкг (1 или 2 ингаляции).

Суточная доза Сальбутамола не должна превышать 800 мкг (8 ингаляций).

### Побочное действие

При ингаляционном введении: тремор пальцев, который является типичным побочным эффектом для всех агонистов  $\beta_2$ -рецепторов. Может отмечаться головная боль, головокружение, повышенная возбудимость, тревожность, нарушение сна, бессонница, расширение периферических сосудов (гиперемия кожи лица), незначительное компенсаторное увеличение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления. Могут развиваться реакции гиперчувствительности (включающие ангионевротический отек, крапивницу, эритему, заложенность носа, бронхоспазм, артериальную гипотензию, коллапс), мышечные судороги, тошнота, рвота, диспепсия. Ингаляционные препараты могут вызвать парадоксальный бронхоспазм, раздражение слизистой оболочки полости рта и глотки (фарингит), кашель.

Терапия сальбутамолом может вызвать гипокалиемию, которая может представлять серьезную опасность для пациента, а также обратимые метаболические нарушения, например, увеличение концентрации глюкозы в крови.

Препарат может вызвать возбуждение и повышение двигательной активности у детей.

Возможно появление аритмий (включая фибрилляцию предсердий, наджелудочковую тахикардию и экстрасистолию).

### Срок годности

2 года

### Номер и дата регистрационного удостоверения

П №014097/01-2002 от 07.06.2002

использования ингаляционного устройства. По сравнению с другими иГКС беклометазон имеет самое большое разнообразие способов доставки: ДАИ, ДАИ со спейсером, ДАИ, активируемый вдохом (система "Легкое Дыхание"), Jet-система, ДАИ с технологией "Модулит". При этом врач должен для каждого конкретного пациента подобрать именно то ингаляционное устройство, которое будет не только эффективным с клинической точки зрения, но и удобным в использовании для самого пациента.

Эффективность использования ингаляционного устройства любого типа определяется не только техническими характеристиками самого ингалятора, но и правильностью его применения.

Наиболее часто используемым и самым дешевым типом является ДАИ. Но его недостаток — сложность и многоэтапность маневра применения ингалятора: необходимо снять крышку с мундштука, встряхнуть баллончик, активировать ингалятор (нажать на баллончик) одновременно с началом медленного глубокого вдоха и на высоте вдоха задержать дыхание на 10 с. Самыми характерными и распространенными ошибками при пользовании ДАИ являются позднее (к концу вдоха) нажатие на баллончик, слишком быстрый вдох, отсутствие задержки дыхания на высоте вдоха [32]. Ингаляторы "Легкое Дыхание" выгодно отличаются от обычных ДАИ тем, что активируются обычным вдохом и не требуют синхронизации вдоха с нажатием на баллончик, поэтому при его применении неправильная техника ингаляций встречается реже.

J. Lenney et al. [32] провели исследование ингаляционной техники при использовании различных ингаляционных устройств у 100 больных с бронхиальной обструкцией различного генеза и нашли, что несмотря на наибольшую распространенность ДАИ, техника их применения имеет наибольшее число ошибок независимо от длительности использования ингалятора [32]. Так, правильно пользовались ДАИ только 79 % больных, участвовавших в этом исследовании, и среди 7 различных ингаляционных устройств этот показатель был самым низким. По данным других авторов правильно применяют ДАИ еще меньшее число больных — от 21 до 64 % [33–35].

Техника ингаляций несколько улучшается при использовании ДАИ со спейсером большого объема ("Волуматик") (до 87 % больных, правильно применявших ингалятор), но этот вариант не был популярен среди пациентов, вероятно, из-за громоздкой конструкции [32]. Наоборот, системой "Легкое Дыхание" правильно пользовались 91 % участников, и этот результат был наилучшим по сравнению с другими системами доставки. Кроме того, исследователи анализировали отношение самих больных к различным типам ингаляторов и сделали вывод, что пациенты предпочитают те ингаляторы, которыми легче пользоваться. Согласно этому принципу самым предпочитаемым ингаляционным устройством стала система "Легкое Дыхание" — ее выбрали

30 % больных по сравнению с 13 %, выбравшими ДАИ, и 3 %, выбравшими ДАИ со спейсером [32].

В Великобритании при аналогичном анализе ингаляционной техники и предпочтений у 5 556 пациентов с БА, которым иГКС назначались в виде ДАИ или системы "Легкое Дыхание", именно система "Легкое Дыхание" благодаря более простой и, соответственно, более правильной технике ингаляций позволила снизить потребность в  $\beta$ -агонистах короткого действия, системных стероидах и антибиотиках при обострениях астмы и уменьшить обращаемость больных за внеплановой медицинской помощью [36]. Несмотря на разницу в стоимости ДАИ и ингаляторов "Легкое Дыхание" перевод больного на более простой в использовании тип ингалятора в итоге может дать значительную экономию денежных средств, затрачиваемых на медицинскую помощь больным БА [37], особенно если учесть, что в США из 25 млрд долларов, затрачиваемых ежегодно на ингаляторы, 5–7 млрд тратятся впустую из-за неправильного использования ингаляционных устройств [35].

Что касается больных ХОБЛ, то в литературе представлены единичные исследования по сравнительной эффективности бронходилататоров в виде ДАИ и порошковых ингаляторов у этих больных, но они крайне малочисленны [38], что не позволяет сделать достоверные выводы. Исследования техники применения различных ингаляционных устройств, сравнительной клинической и экономической эффективности разных типов ингаляторов при ХОБЛ отсутствуют.

### Побочные эффекты беклометазона при ХОБЛ

Помимо эффективности иГКС при ХОБЛ в мировой литературе постоянно обсуждается вопрос о безопасности этих препаратов у больных астмой и ХОБЛ, в частности о повышении риска возникновения таких серьезных побочных эффектов, как остеопороз, глаукома, катаракта, которые обычно наблюдаются при длительном применении системных стероидов. Выраженность побочных эффектов иГКС зависит от системной абсорбции препарата, которая обусловлена, во-первых, долей аэрозоля, попадающего при проглатывании в желудочно-кишечный тракт, а во-вторых, степенью его липофильности, которая определяет растворимость лекарства в бронхоальвеолярной жидкости. По липофильности беклометазон занимает промежуточное положение между будесонидом и флутиказоном, а доля аэрозоля, попадающая во время ингаляции в желудочно-кишечный тракт, зависит от устройства ингалятора [39]. Кроме того, для многих иГКС степень системной абсорбции обратно пропорциональна тяжести бронхиальной обструкции: она выше у здоровых и снижается при среднетяжелой и тяжелой обструкции бронхов [39].

В нескольких исследованиях [41–44] сообщается об увеличении риска развития катаракты на фоне применения иГКС, но в них были включены больные как с ХОБЛ, так и с астмой. В некоторых из них указывается, что степень риска зависит от дозы и длительности лечения. Этот факт может свидетельствовать о том, что при использовании иГКС существует кумулятивный риск развития катаракты как осложнения стероидной терапии, поскольку больные астмой получают иГКС в течение более длительного периода своей жизни, чем больные ХОБЛ, но авторы не анализировали отдельно риск осложнений в подгруппах ХОБЛ [41, 43, 44]. В работе *R.G.Cumming et al.* [42] такой анализ был проведен, в результате у больных ХОБЛ не выявлено увеличение риска развития катаракты на фоне лечения иГКС. Аналогичным образом в некоторых случай-контролируемых либо одномоментных исследованиях [45, 46] выявлен риск повышения внутриглазного давления и развития открытоугольной формы глаукомы на фоне лечения иГКС, но группа больных с ХОБЛ при этом также не выделялась.

В большинстве оригинальных исследований, систематических обзоров и метаанализов авторы не выявляли серьезных побочных эффектов даже при длительном применении высоких доз беклометазона [11, 21–23], а частота наблюдавшихся нежелательных явлений (осиплость голоса, боль в горле, кандидоз ротовой полости) не отличалась от таковой в группах плацебо, хотя такой анализ нередко был ограничен кратковременностью наблюдения за больными и небольшими размерами исследований. В нескольких работах сообщается о снижении уровня сывороточного остеокальцина на фоне лечения беклометазоном в высоких дозах (более 1 000 мкг/сут.) в течение 3 нед. [17] и 12 мес. [40], хотя концентрация костной щелочной фосфатазы в сыворотке крови в группах, получавших беклометазон либо плацебо, к концу лечения была одинаковой [40]. *J.J.Egan et al.* [47], наблюдая в течение 2 лет 37 человек со среднетяжелой и тяжелой БА, получавших иГКС (беклометазон либо будесонид 1 000–2 000 мкг/сут.) в течение 5 лет до исследования, не обнаружили разницы в сывороточной концентрации маркеров костного метаболизма (остеокальцин, костная щелочная фосфатаза, проколлаген и коллаген I типа) между группами, лечившимися в период исследования флутиказоном либо беклометазоном, хотя минеральная плотность костной ткани в группе беклометазона через 12 мес. лечения снизилась в большей степени, чем в группе флутиказона.

*A. Tattersfield et al.* [48] наблюдали больных БА легкого течения, получавших иГКС (будесонид либо беклометазон), несколько дольше — в течение 2 лет — и не нашли достоверных различий в минеральной плотности костной ткани между этими группами, а также при сравнении с больными, получавшими негормональные противоастматические препараты, хотя была выявлена зависимость снижения мине-

ральной костной плотности от дозы иГКС. Пока остается открытым вопрос, какое клиническое значение имеют эти изменения.

Таким образом, по частоте и выраженности системных побочных эффектов у больных ХОБЛ беклометазон значимо не отличается от других иГКС. Выполненные на эту тему исследования малочисленны, имеют небольшие размеры и продолжительность, что не позволяет сделать однозначные выводы, поскольку все ожидаемые побочные эффекты иГКС (остеопороз, катаракта, глаукома) являются достаточно редкими, и определение взаимосвязи риска их возникновения с использованием препарата требует длительного периода наблюдения за больными. В любом случае, побочные эффекты иГКС следует оценивать в связи с их положительным влиянием на состояние больных ХОБЛ, а последнее, безусловно, является очевидным доказательством целесообразности их применения у этой категории больных, поскольку позволяет снизить частоту и продолжительность курсов системной стероидной терапии, представляющей несомненно больший риск развития тяжелых осложнений [12, 48].

## Заключение

Неоднозначность результатов и в то же время сильная доказательная база большинства выполненных исследований свидетельствуют о том, что поскольку ХОБЛ имеет различные клинические варианты течения, то, вероятно, существует подгруппа больных ХОБЛ, у которых иГКС оказывают положительный клинический эффект, и задачей ближайшего периода становится разработка критериев идентификации таких больных. Кроме того, разные больные имеют разное исходное состояние в момент начала лечения, разную степень ограничения бронхиальной проводимости, разный анамнез курения и других неблагоприятных воздействий. Тем не менее, рекомендации по применению иГКС вошли в Глобальную Инициативу по хронической обструктивной болезни легких (*GOLD*) для больных с документально подтвержденной положительной спирометрической реакцией на эти препараты, а также для среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (при  $ОФВ_1 < 50\%$  долж.) с частыми обострениями (уровень доказательности А) [50]. Учитывая, что в настоящее время врачам доступны очень немногие методы лечения ХОБЛ, которые дают реальное клиническое улучшение, иГКС следует рассматривать как один из эффективных вариантов терапии этих больных.

Данные по сравнительной эффективности различных иГКС у больных ХОБЛ показали, что практически все доступные сегодня иГКС имеют одинаковую клиническую эффективность и безопасность. Преимущества беклометазона перед другими иГКС в том, что он доступен в различных ингаляционных устройствах, что позволяет для каждого больного

подобрать ингалятор, приемлемый как с экономической точки зрения, так и с позиций удобства его практического использования.

## Литература

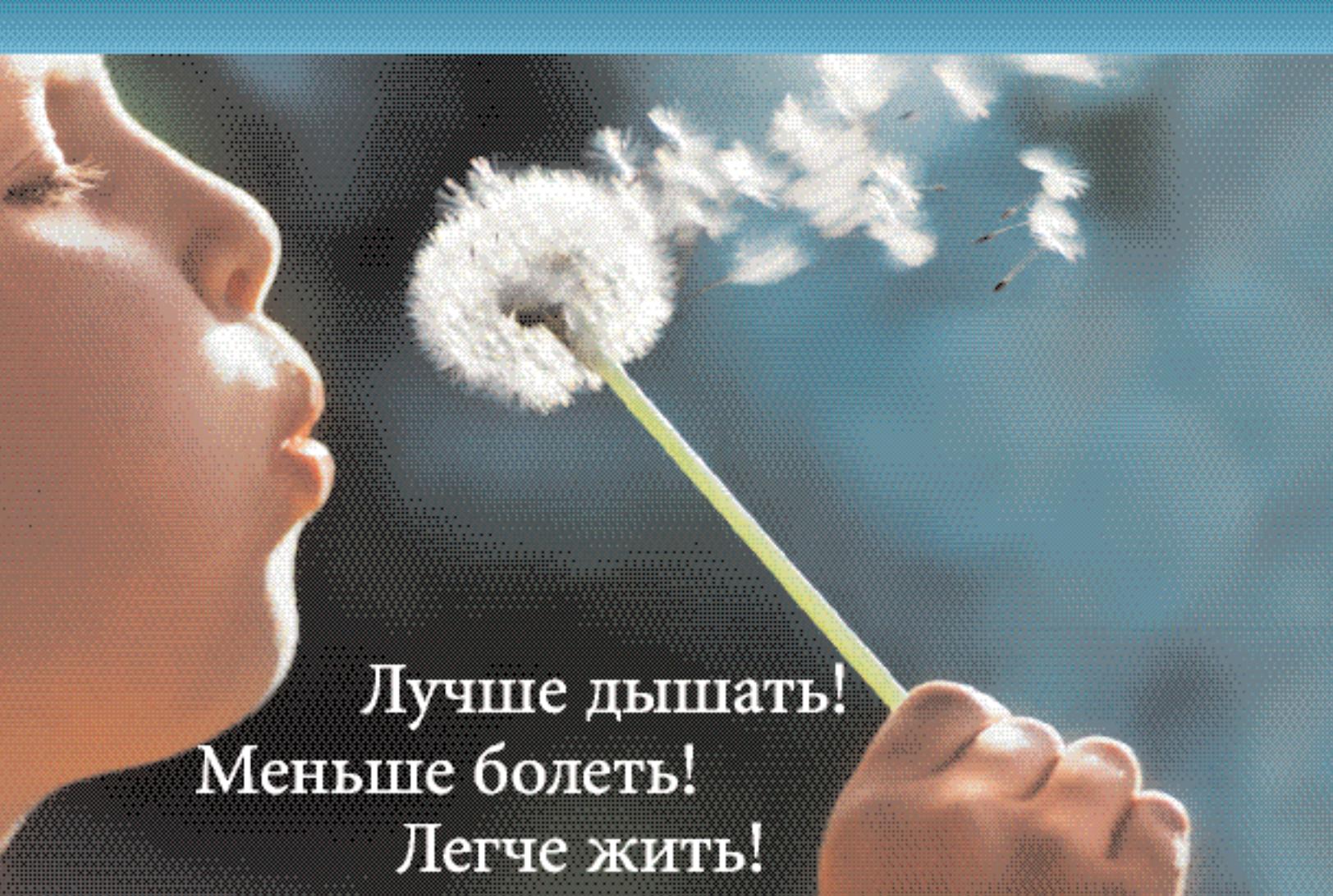
1. *Brattsand R.* Development of inhaled steroids: past, present, and prospects. *Respir. Drug Delivery* 2002; VIII. [www.rddonline.com/pub/01ifa\\_astraz\\_brattsand.pdf](http://www.rddonline.com/pub/01ifa_astraz_brattsand.pdf)
2. *Murray C.J., Lopez A.D.* Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
3. *Yildiz F., Kaur A.C., Ildazli A. et al.* Inhaled corticosteroids may reduce neutrophilic inflammation in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2000; 67: 71–76.
4. *Hattotuwa K.L., Gizycki M.J., Ansari T.W. et al.* The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1592–1596
5. *Balbi B., Majori M., Bertacco S. et al.* Inhaled corticosteroids in stable COPD patients: do they have effects on cells and molecular mediators of airway inflammation? *Chest* 2000; 117: 1633–1637.
6. *Burge P.S., Calverley P.M.A., Jones P.W. et al.* Randomised, double-blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
7. *Alsaeedi A., Sin D.D., McAlister F.A.* The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am. J. Med.* 2002; 113: 59–65.
8. *van der Valk P., Monnikhof E., van der Palen J. et al.* Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1358–1363.
9. *O'Brien A., Russo-Magno P., Karli A. et al.* Effects of withdrawal of inhaled steroids in men with severe irreversible airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 365–371.
10. *Barnes P.J.* Inhaled corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 342–344.
11. *Gartlehner G., Hansen R.A., Carson S.S., Lohr K.N.* Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann. Fam. Med.* 2006; 4: 253–262.
12. *Ulmer W.T.* Clinical experience with metered aerosol of beclomethasone in patients with obstructive lung disease. *Arzneimittelforschung* 1976; 26 (12): 2218–2221.
13. *Arossa W., Spinaci S., Testi R.* Salbutamol plus beclomethasone dipropionate versus theophylline for the prevention of methacholine-induced bronchospasm in patients with chronic bronchitis. *Int. J. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1985; 23 (10): 565–568.
14. *Thompson A.B., Mueller M.B., Heires A.J. et al.* Aerosolized beclomethasone in chronic bronchitis. Improved pulmonary function and diminished airway inflammation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146 (2): 389–395.
15. *Weir D.C., Burge P.S.* Effects of high inhaled beclomethasone dipropionate, 750 micrograms and 1500 micrograms twice daily, and 40 mg per day oral prednisolone on lung function, symptoms, and bronchial hyperresponsiveness in patients with non-asthmatic chronic airflow obstruction. *Thorax* 1993; 48 (4): 309–316.
16. *Nishimura K., Ikeda A., Koyama H. et al.* Additive effects of prednisolone and beclomethasone dipropionate in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2000; 13 (5): 225–230.
17. *Nishimura K., Koyama H., Ikeda A. et al.* The effects of high-dose inhaled beclomethasone dipropionate in patients with stable COPD. *Chest* 1999; 115 (1): 31–37.
18. *John M., Bosse S., Oltmanns U. et al.* Effects of inhaled HFA beclomethasone on pulmonary function and symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2005; 99 (11): 1418–1424.
19. *Confalonieri M., Mainardi E., Della Porta R. et al.* Inhaled corticosteroids reduce neutrophilic bronchial inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 583–585.
20. *van Grunsven P.M., van Schayck C.P., Derenne J.P. et al.* Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 1999; 54: 7–14.
21. *Derenne J.P.* Effects of high dose inhaled beclomethasone in the rate of decline in FEV<sub>1</sub> in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of a 2 years prospective multicentre study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: A463.
22. *Kerstjens H.A., Brand P.L., Hughes M.D. et al.* A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airway disease. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1413–1419.
23. *Renkema T.E., Schouten J.P., Koeter G.H. et al.* Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109: 1156–1162.
24. *Weir D.C., Bale G.A., Bright P. et al.* A double-blind placebo-controlled study of the effect of inhaled beclomethasone dipropionate for 2 years in patients with nonasthmatic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29 (suppl. 2): 125–128.
25. *Douma W.R., Kerstjens A.M., de Gooijer A. et al.* Initial improvement in lung function and bronchial hyperresponsiveness are maintained during 5 years of treatment with inhaled beclomethasone dipropionate and terbutaline. *Chest* 2002; 121 (1): 151–157.
26. *Dompeling E., Van Grunsven P.M., Van Schayck C.P. et al.* Treatment with inhaled steroids in asthma and chronic bronchitis: long-term compliance and inhaler technique. *Fam. Pract.* 1992; 9 (2): 161–166.
27. *van Beurden W.J., Harff G.A., Dekhuijzen P.N. et al.* Effects of inhaled corticosteroids with different lung deposition on exhaled hydrogen peroxide in stable COPD patients. *Respiration* 2003; 70 (3): 242–248.
28. *Ferreira I.M., Hazari M.S., Gutierrez C. et al.* Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1012–1015.
29. *Bourbeau J., Ernst P., Cockcroft D., Suissa S.* Inhaled corticosteroids and hospitalisation due to exacerbation of COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 286–289.
30. *Fan V.S., Bryson C.L., Curtis R. et al.* Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and risk of death and hospitalization. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1488–1494.

31. *Sin D.D., Man S.F.D.* Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter? *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 260–266.
32. *Lenney J., Innes J.A., Crompton G.K.* Inappropriate inhaler use: assessment of use and patients preference of seven inhalation devices. *EDICI. Respir. Med.* 2000; 94 (5): 496–500.
33. *Kamps A.W., van Ewijk B., Roorda R.J., Brand P.L.* Poor inhalation technique, even after inhalation instructions, in children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29 (1): 39–42.
34. *Shrestha M., Parupia H., Andrew B. et al.* Metered-dose inhaler technique of patients in an urban ED: prevalence of incorrect technique and attempt at education. *Am. J. Emerg. Med.* 1996; 14 (4): 380–384.
35. *Fink J.B., Rubin B.K.* Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir. Care* 2005; 50 (10): 1360–1374.
36. *Price D., Thomas M., Mitchell G. et al.* Improvement of asthma control with breath-actuated pressurised metered dose inhaler (BAI): a prescribing claims study of 5556 patients using a traditional pressurised metered dose inhaler (MDI) or breath-actuated device. *Respir. Med.* 2003; 97 (1): 12–19.
37. *Haycox A., Mitchell G., Niziol C., Featherstone R.* Cost effectiveness of asthma treatment with a breath-actuated pressurised metered dose inhaler (BAI) — a prescribing claims study of 1856 patients using a traditional pressurised metered dose inhaler (MDI) or a breath-actuated device. *J. Med. Econom.* 2002; 5: 65–77.
38. *Ram F.S., Brocklebank D.M., Muers M. et al.* Pressurised metered-dose inhalers versus all other hand-held inhalers devices to deliver bronchodilators for chronic pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 1: CD002170.
39. *Tattersfield A.E., Harrison T.W., Hubbard R.B., Mortimer K.* Safety of inhaled corticosteroids. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1: 171–175.
40. *Dinc M., Tchugunova Y., Dinc S. et al.* Decreased osteocalcin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease using long-term inhaled beclomethasone dipropionate. *Metabolism* 2001; 50 (11): 1336–1339.
41. *Smeeth L., Boulis M., Hubbard R., Fletcher A.E.* A population based case-control study of cataract and inhaled corticosteroids. *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87: 1247–1251.
42. *Cumming R.G., Mitchell P., Leeder S.R.* Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 8–14.
43. *Garbe E., Suissa S., LeLorier J.* Association of inhaled corticosteroids use with cataract extraction in elderly patients. *J.A.M.A.* 1998; 280: 539–543.
44. *Jick S.S., Vasilakis-Scaramozza C., Maier W.C.* The risk of cataract among users of inhaled steroids. *Epidemiology* 2001; 12: 229–234.
45. *Garbe E., LeLorier J., Boivin J.F., Suissa S.* Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *J.A.M.A.* 1997; 277: 722–727.
46. *Mitchell P., Cumming R.G., Mackey D.A.* Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. *Ophthalmology* 1999; 106: 2301–2306.
47. *Egan J.J., Maden C., Kalra S. et al.* A randomized, double-blind study comparing the effects of beclomethasone and fluticasone on bone density over two years. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1267–1275.
48. *Tattersfield A.E., Town G.I., Johnell O. et al.* Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax* 2001; 56: 272–278.
49. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2003.

Поступила 21.09.06

© Чикина С.Ю., 2006

УДК 616.24-036.12-085.357.45



Лучше дышать!  
Меньше болеть!  
Легче жить!

Улучшает функцию легких  
при муковисцидозе  
Уменьшает частоту инфекций

- Достоверно снижает риск возникновения инфекций дыхательных путей на 34%<sup>2</sup>
- Снижает обсемененность мокроты *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*<sup>1</sup>
- Увеличивает индекс массы тела на 10,8%<sup>1</sup>
- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания (ФЖЕЛ на 5%, ОФВ<sub>1</sub> на 6%)<sup>1</sup>
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов<sup>1,3</sup>
- Повышает качество жизни<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Капризов Н.И., Шабалова Л.А., Казарская Н.Ю. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и проблемы. Методические рекомендации. Москва, 2005 г.

<sup>2</sup> Quan J.M., Tibdema H.A.W.M., Sy J.P. et al. A two year randomized, placebo-controlled trial of dornase alpha in young patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities. *Journal of Pediatrics*, 2001; 139: 813-820

<sup>3</sup> Paul K., Rietchel E., Bailmann M. et al. Effect of treatment with Dornase Alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004; Vol. 169, p.719-725



**Пульмозим**  
дорназа альфа



«Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Представительство в России  
Россия, 125455, Москва,  
ул. Смольная, 24Д  
Бизнес-центр «Меридиан»  
Тел: +7 (495) 258-27-77  
Факс: +7 (495) 258-27-71  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

# Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Пульмозим (дорназа альфа):

**Международное непатентованное название:** Дорназа альфа (*Dornase alfa*).

**Торговое название препарата:** Пульмозим (*Pulmozyme*).

**Фармакотерапевтическая группа:** Муколитическое средство.

**Состав и форма выпуска:** Раствор для ингаляций в пластиковых ампулах 2,5 мг / 2,5 мл. В упаковке — 6 ампул. Ампула 2,5 мл с раствором для ингаляций содержит: Дорназы альфа — 2,5 мг (2 500 ЕД). Ампулы Пульмозима предназначены только для разового введения.

**Фармакологическое действие:** Пульмозим представляет собой фосфорилированную гликозилированную рекомбинантную дезоксирибонуклеазу (дорназу альфа), идентичную ДНКазе человека. Дорназа альфа — генно-инженерный вариант природного фермента человека, который расщепляет внеклеточную ДНК.

**Фармакокинетика:** Системное всасывание дорназы альфа после ингаляции аэрозоля у человека невысоко.

**Показания:** Для улучшения функции дыхания у больных муковисцидозом в возрасте старше 5 лет, с показателем ФЖЕЛ не менее 40 % от нормы. Пульмозим может применяться для лечения больных некоторыми хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, врожденные пороки развития легких у детей, иммунодефицитные состояния, протекающие с поражением легких и др.), если по оценке врача муколитическое действие дорназы альфа обеспечивает преимущества для пациентов.

**Способ применения:** Ингаляционно, с помощью компрессорного ингалятора. Рекомендованная доза — 2 500 ЕД (2,5 мг) дорназы альфа 1 раз в сут., что соответствует ингаляции содержимого 1 ампулы. У некоторых больных старше 21 года лучшего эффекта лечения можно добиться при применении препарата 2 раза в сут. У большинства больных оптимального эффекта удается достичь при постоянном ежедневном применении Пульмозима. При обострении инфекции дыхательных путей на фоне лечения Пульмозимом его применение можно продолжать без какого-либо риска для больного.

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к препарату или его компонентам.

**Побочное действие:** К часто наблюдавшимся нежелательным явлениям можно отнести фарингит и изменение голоса. Иногда отмечались ларингит и кожная сыпь, с зудом или без. После начала лечения Пульмозимом, как и любым аэрозолем, функция легких может несколько снизиться, а отхождение мокроты возрасти.

**Меры предосторожности:** На фоне лечения Пульмозимом необходимо продолжать регулярное медицинское наблюдение больных.

**Беременность и лактация:** Безопасность Пульмозима для беременных не установлена. Пульмозим следует назначать при беременности только по абсолютным показаниям. Назначать Пульмозим кормящим матерям не рекомендуется.

**Фармацевтическая несовместимость:** Пульмозим представляет собой водный раствор, который не должен разводиться или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и / или функциональным изменениям Пульмозима.

**Передозировка:** Случаев передозировки Пульмозима не было.

**Срок годности:** 2 года.

**Условия хранения:** Хранить в холодильнике при температуре 2—8 °С в защищенном от яркого света и недоступном для детей месте.

**Условия отпуска из аптек:** По рецепту врача.

**Производитель:** "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Базель, Швейцария), Произведено "Дженентек Инк.", США.

Представительство в России: 125445, г. Москва, Смольная ул. д. 24Д. Тел. (495) 258-2777, факс: (495) 258-2771.

Пульмозим включен в "Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи". Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №665 от 18.09.2006 г.

## Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

A.V.Averyanov, A.E.Polivanova

## Neutrophil elastase and respiratory disease

Начало активного изучения  $\alpha_1$ -антитрипсина (ААТ) и его физиологической цели — нейтрофильной эластазы (НЭ) относится к 1963 г., когда шведские исследователи *C.B.Laurell* и *S.Eriksson* [1] описали раннее и быстрое развитие эмфиземы у лиц с тяжелым дефицитом ААТ. Уже в 1965 г. *Gross et al.* [2] продемонстрировали, что инстиляция папаина (фермент с эластолитической активностью) в легкие приводит у животных к развитию эмфизематозных изменений. Позднее *R.Mercer* и *J.D.Crapo* [3] провели эксперименты по искусственному индуцированию эмфиземы путем эндотрахеального введения эластазы. Эти работы легли в основу эластазно-антиэластазной теории происхождения эмфиземы, позднее трансформировавшейся в протеазно-антипротеазную гипотезу. Однако многочисленные факты, накопившиеся за 40-летнюю историю изучения ААТ и НЭ, свидетельствуют, что нарушение баланса в системе этих жизненно важных белков могут играть заметную роль и при других (кроме эмфиземы) патологических процессах в легких.

НЭ относится к группе сериновых протеаз, включающей в себя также катепсин G и протеиназу 3. Все они являются продуктом нейтрофилов и содержат в своем активном центре аминокислоту серин, что дало название их семейству.

НЭ концентрируется в азурофильных цитоплазматических гранулах полиморфно-ядерных лейкоцитов. Синтез НЭ происходит на стадии роста гранулоцита, а в кровотоке поступают клетки с уже готовыми ферментами. Наибольшее количество НЭ содержится в нейтрофилах (1–2 пикограмма), которым протеаза обязана своим именем; каждый из них содержит около 400 гранул, наполненных эластазой. Незначительные концентрации определяются в моноцитах и Т-лимфоцитах. Таким образом, общее количество НЭ, готовой к реализации своего потенци-

ала в клетках циркулирующей крови весьма велико, что определяет значительную роль НЭ в тяжелых воспалительных реакциях, таких как сепсис и острый респираторный дистресс-синдром.

Ген, ответственный за синтез НЭ, расположен в периферийном локусе 19 хромосомы вместе с другими генами сериновых протеаз — азурицидина и протеиназы 3 [4]. Мутации в гене НЭ приводят к развитию редкого заболевания — циклической нейтропении.

НЭ участвует в естественной деградации матричных белков — эластина, коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов. Кроме того, НЭ расщепляет многие растворимые протеины — иммуноглобулины, факторы коагуляции, компоненты комплемента и многие протеазные ингибиторы, в том числе ААТ.

Весьма важным представляется значение НЭ как регулятора воспаления, причем в разных ситуациях она может выступать как провоспалительный, так и противовоспалительный агент (табл. 1). Известна литическая активность НЭ в отношении многих растворимых протеинов, часть из которых является цитокинами воспаления: IL-1 $\beta$ , 2, 6; фактор некроза опухоли- $\alpha$  [5]. Описана способность НЭ *in vitro* блокировать 1 и 3 рецепторы комплемента, что снижает миграцию Т-лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления, подавляет их адгезивные свойства [6]. НЭ расщепляет рецепторы липополисахаридов (ЛПС) CD-14, что приводит к уменьшению экспрессии IL-8 и ФНО- $\alpha$  в ответ на ЛПС-стимуляцию [7]. Как известно, ЛПС являются главными компонентами бактериальной стенки. Таким образом, НЭ снижает воспалительный ответ на внедрение микроорганизмов. Похожее действие НЭ описано в отношении фосфатидилсериновых рецепторов макрофагов, ответственных за удаление погибших в зоне воспаления клеток путем запуска фагоцитарных механиз-

Таблица 1  
Роль НЭ при воспалении

Усиление активности воспаления	Подавление воспаления
усиление продукции IL-6, IL-8, колониестимулирующего фактора	литическая активность в отношении IL-1 $\beta$ , 2, 6; фактора некроза опухоли- $\alpha$
фрагментация ААТ на хемоаттрактанты нейтрофилов	блокирование 1 и 3 рецепторов комплемента
участие в деградации сурфактантного протеина-A	расщепление рецепторов ЛПС CD-14 и фосфатидилсериновых рецепторов макрофагов (торможение фагоцитоза)
расщепление эластина на хемоаттрактанты макрофагов и нейтрофилов	блокировка рецептора молекулы межклеточной адгезии 1 — CR3 (препятствие адгезии нейтрофилов)

мов. В частности, такие эффекты наблюдаются у больных муковисцидозом и бронхоэктазами [8]. Таким образом, НЭ может выступать фактором торможения фагоцитоза. Еще одним описанным противовоспалительным свойством НЭ является ее способность связывать рецептор CR3, лигандами которого являются фибриноген и молекула межклеточной адгезии — 1 [9]. Выступая в качестве их конкурента, НЭ препятствует адгезии нейтрофилов к поверхности эндотелия и миграции в ткани.

Описанным выше противовоспалительным эффектам НЭ противопоставляется ее способность усиливать воспалительные реакции. *M. Bedard et al.* [10] описали индуцирующее влияние НЭ на продукцию IL-6, IL-8, колониестимулирующего фактора. Взаимодействуя с ААТ, НЭ фрагментирует последний на хемоаттрактанты нейтрофилов, увеличивая приток последних к месту реакции [11]. Сериновые протеазы, прежде всего НЭ, вносят свой вклад и в деградацию сурфактантного протеина-А — кофактора местной противовоспалительной и антимикробной защиты [12].

К сожалению, большинство исследований по определению роли НЭ проведено в условиях *in vitro*, что переводит их ценность в разряд относительной.

НЭ выступает как активный компонент иммунитета, участвуя в расщеплении белковых компонентов бактериальной стенки. Синдром *Chediak–Higashi*, при котором наблюдается врожденный дефицит сериновых протеаз, проявляется инфекционными поражениями различной локализации [13]. Известно, что НЭ принимает участие в защите против грамотрицательных микроорганизмов и не влияет на иммунный ответ против грамположительных бактерий [14]. Кроме того, НЭ разрушает эндотоксины энтеробактерий, уменьшая их патологический эффект [15].

Известна стимулирующая активность НЭ на продукцию бронхиального секрета и способность подавлять цилиарную активность эпителия [9].

Выделение эластазы из нейтрофилов в экстрацеллюлярное пространство происходит под влиянием различных субстанций: цитокинов (ФНО- $\alpha$ , IL-8), липополисахаридов, фрагментов бактериальной стенки. Инактивация НЭ осуществляется преимущественно  $\alpha_1$ -антитрипсином и частично  $\alpha_2$ -макроглобулином, а также менее изученными секреторным лейкоцитарным протеазным ингибитором, элафином и эглином С, относящимися к семейству серпинов (*om SERine Protease INhibitor*) (табл. 2).

Несмотря на значительные антипротеазные резервы (кроме случаев дефицита ААТ), имеющиеся в любом организме, существуют механизмы, помогающие нейтрофилам реализовать свой деструктивный потенциал.

Во-первых, нейтрофилы способны создавать вокруг себя так называемое рабочее защищенное пространство, недоступное для ингибиторов [16].

Во-вторых, нейтрофилы выделяют оксиданты, окисляющие активный центр ААТ, делая его функционально неактивным [17].

В-третьих, связавшись с эластином экстрацеллюлярной матрикса, НЭ становится неуязвимой для серпинов [18].

Избыточная продукция НЭ либо невозможность ее адекватного ингибирования наблюдается при целом ряде заболеваний легких, из которых наиболее значимыми являются эмфизема и муковисцидоз. Активно изучается дисбаланс в системе протеолиз-антипротеолиз при бронхиальной астме и остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС).

Гипотеза о возможной роли нейтрофильной эластазы не только как фактора развития эмфиземы, но и как интерстициального фиброза была высказана коллективом итальянских ученых. Они сравнивали 2 группы мышей, одна из которых подвергалась воздействию табачного дыма, а представителям другой интратрахеально вводился раствор блеомицина. В обеих группах по окончании исследования в легких определялись эмфизематозные изменения и участки пневмофиброза. Однако деструкция альвеол во всех случаях предшествовала развитию фиброза. Кроме того, иммуногистохимическое исследование легочной ткани выявило прямую сильную корреляцию между уровнем внутриальвеолярной НЭ и трансформирующими факторами роста (ТФР)  $\alpha$  и  $\beta$ , являющимися цитокинами фиброзного процесса. Введение мышам искусственного ингибитора НЭ приводило к значительному замедлению развития эмфиземы и фиброза, нормализации активности как НЭ, так и ТФР- $\alpha$  и  $\beta$  [19]. Данная работа перекликается с результатами более раннего исследования, доказывающего стимулирующее влияние НЭ на продукцию ТФР- $\beta_1$  [20]. Таким образом, НЭ, вероятно, может выступать в качестве индуктора не только эмфиземы, но и пневмосклероза. Если эти результаты экстраполировать на человека, становится более понятной взаимосвязь обоих патологических процессов, нередко одновременно наблюдающихся у больных

**Таблица 2**  
**Природные ингибиторы НЭ (по Н. Ohbayashi)**

Ингибитор	Мол. вес (кДа)	Источник	Мишень
$\alpha_1$ -антитрипсин	52 000	гепатоциты, макрофаги, моноциты	НЭ, катепсин G
СЛПИ	11 700	эпителий дых. путей, альвеолоциты 2-го типа	НЭ, катепсин G, трипсин, химотрипсин
элафин	7 017	эпителий дых. путей человека	НЭ, протеиназа 3
эглин С	8 100	пиявки	НЭ, катепсин G
$\alpha_2$ -макроглобулин	725 000	гепатоциты, фибробласты легких	все протеазы

муковисцидозом, бронхоэктазами и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Важным для понимания роли НЭ представляется ее действие в отношении эпителия и эндотелия. Ряд работ показали устойчивость эпителиальных клеток к цитотоксическому действию НЭ [21]. Иная картина наблюдалась в экспериментах с эндотелием. Эндотелиальные клетки мелких сосудов подвергались лизису как после дегрануляции нейтрофилов под воздействием ЛПС-стимуляции, так и при изолированном контакте с НЭ. Этот эффект нивелировался в присутствии достаточного количества ААТ [22]. НЭ также может ухудшать межэндотелиальные связи, расщепляя поверхностные протеины [23]. Эндотелиальная травма в результате действия НЭ может объяснять редукцию капиллярного русла как патогенетический механизм легочной эмфиземы и увеличение сосудистой проницаемости при ОРДС.

Наиболее изучена роль НЭ в развитии эмфиземы как результата расщепления эластина экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) легочной паренхимы. Помимо больных с тяжелым дефицитом ААТ, у которых избыток НЭ патогенетически очевиден, доказано, что у большинства курильщиков с нормальным уровнем ААТ теряется его антипротеазная активность. В основе инактивации ААТ лежит окисление метионина (положение 351 и 358) в активном центре молекулы ингибитора в результате хронического воздействия табачного дыма, содержащего оксиданты, а также избыточного образования пероксида водорода у больных ХОБЛ [24].

Помимо упоминавшихся ранее работ по экспериментальному развитию эмфиземы путем введения животным в дыхательные пути различных эластаз участие НЭ в патогенезе этого процесса подтверждается иммуногистохимическими исследованиями, обнаружившими НЭ в эластических волокнах у больных эмфиземой [25].

Длительное курение приводит к миграции нейтрофилов и макрофагов в дыхательные пути, в том числе в межальвеолярные перегородки, причем количество клеток коррелирует со степенью выраженности эмфиземы [26]. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа у курильщиков обнаруживаются значительно большие концентрации НЭ, чем у некурящих [27]. В целом число воспалительных клеток у больных с тяжелой эмфиземой в 10 раз больше, чем в здоровых легких. Причем такая картина наблюдается даже у больных, прекративших курение [28]. Предполагается, что в данном случае роль хемоаттрактантов нейтрофилов и макрофагов берут на себя продукты деградации эластина и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса [29]. Таким образом, формируется один из порочных кругов патогенеза эмфиземы даже в отсутствие такого триггера, как табачный дым.

В деградацию альвеолярных стенок при эмфиземе помимо НЭ вовлечены и другие группы протеаз, прежде всего матриксные металлопротеиназы (ММП),

являющиеся продуктом нейтрофилов (ММП-8, ММП-9) и макрофагов (ММП-1, 2, 3, 7, 9, 12). Однако в отличие от сериновых протеаз ММП выделяются в межклеточное пространство в неактивной форме. Для реализации своего литического потенциала данные протеазы должны быть активированы, и индуктором их активности выступает НЭ [30]. В свою очередь ММП подавляют активность ААТ, предоставляя НЭ большую свободу [31]. Таким образом, помимо прямого эластолитического эффекта, НЭ опосредованно влияет и на деструкцию других компонентов ЭЦМ — коллагена и желатина металлопротеиназами.

Муковисцидоз относится к группе заболеваний, при которых НЭ играет заметную роль в происходящих патологических процессах. Считают, что формирование бронхоэктазов и кист является следствием высокой протолитической активности, обнаруживающейся у всех больных муковисцидозом в мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа [32]. Однако не вполне понятным остается факт отсутствия значительных эмфизематозных изменений у таких больных, хотя локальные зоны альвеолярной деструкции могут иметь место.

Любое нейтрофильное воспаление приводит к увеличению локального, а в случаях выраженного процесса — и системного уровня НЭ. Однако далеко не всегда рост концентрации НЭ сопровождается ростом эластолитической активности. Дело в том, что современные иммунологические методы определения уровня НЭ основаны на выявлении антигенов протеазы в том или ином биологическом субстрате. Эти антигены выявляются и в том случае, если активный центр НЭ заблокирован, например  $\alpha_1$ -антитрипсином. Пока комплекс НЭ-ААТ не будет утилизирован, иммуноферментный анализ продолжает определять как связанную, так и свободную НЭ. Например, при ОРДС определяются высокие уровни НЭ в жидкости БАЛ, однако ее активность не отличается от таковой у здоровых людей [33]. Таким образом, при планировании научных исследований целесообразно предусматривать оба метода диагностики: иммунологический — для определения концентрации протеазы и биохимический — для оценки ее активности.

Если при эмфиземе миграция и дегрануляция нейтрофилов являются ответом на хроническое воздействие табачного дыма, при муковисцидозе и бронхоэктазах — реакцией на инфекцию, то при бронхиальной астме (БА) роль нейтрофильного воспаления и сопутствующей ему высокой эластазной активности находится в той стадии изучения, когда вопросов пока больше, чем ответов.

Известно, что БА и атопия ассоциированы с дефицитом ААТ. В 2003 г. в США были подведены итоги пятилетнего проспективного исследования, в котором участвовали 37 клинических центров и 1 052 больных с тяжелым дефицитом ААТ. На основании детального обследования диагноз БА был установ-

лен у 21 % больных, а бронхиальная гиперреактивность выявлена у 49 % пациентов, что в 3–4 раза выше, чем в популяции в целом [34]. Однако рост уровня и активности НЭ наблюдается не только у больных БА, дефицитных по ААТ, но и у пациентов без этого генетического дефекта. Причем степень активности НЭ находится в обратной зависимости от показателей бронхиальной проходимости — ОФВ<sub>1</sub> [35]. Другими словами, чем тяжелее течение БА, тем больше НЭ в мокроте.

Причины возрастания эластазной активности у больных БА без дефицита ААТ и распространенности БА у пациентов с дефицитом ААТ не вполне понятны. Предполагается, что в случае недостаточности ААТ избыток НЭ увеличивает бронхиальную гиперреактивность путем индукции выброса лейкотриена В<sub>4</sub> макрофагами [36].

В последние годы активно изучается роль нейтрофильного воспаления при тяжелой астме [37]. Именно этим процессом во многом определяется рефрактерность к лечению кортикостероидами. Повидимому, нейтрофильный элемент воспаления обуславливает увеличение эластазной активности у больных БА. Возможно, что эффектом избытка НЭ определяются некоторые элементы ремоделирования при тяжелой БА, в частности гиперплазия слизистых желез. Кроме того, наблюдаемые при тяжелом течении БА снижение эластичности легочной ткани и фрагментация эластических волокон [38], могут быть объяснены дисбалансом в системе протеолиз-антипротеолиз в сторону усиления активности НЭ.

Учитывая многообразную роль НЭ в развитии различных патологических процессов, в течение последних 30 лет предпринимаются попытки создания лекарственных препаратов, ингибирующих активность НЭ. Известные в настоящее время ингибиторы НЭ делятся на 2 группы: эндогенные (природные), к которым относятся ААТ,  $\alpha_2$ -макроглобулин и другие (табл. 2) и синтетические (экзогенные).

С 1987 г. больным, страдающим тяжелым дефицитом ААТ, проводится заместительная терапия его лиофилизированными плазменными экстрактами. Проведенный метаанализ [39] подтвердил эффективность внутривенной терапии человеческим ААТ у таких пациентов. Однако высокая стоимость лечения (50–60 тыс. долл. США в год) значительно ограничивает доступность данного вида терапии.

Другим эндогенным ингибитором НЭ, продемонстрировавшим клиническую эффективность у больных муковисцидозом при ингаляционном введении, является секреторный лейкоцитарный протеазный ингибитор (СЛПИ) [40]. В норме СЛПИ располагается на поверхности эпителия дыхательных путей и обеспечивает основную антипротеазную защиту трахеобронхиального дерева. К сожалению, СЛПИ в гораздо большей степени, чем ААТ, подвержен окислению, что обуславливает кратковременность его действия. Это свойство ограничивает возможность создания лекарственных форм СЛПИ.

Большие надежды возлагаются на синтетические ингибиторы НЭ, которые могли бы стать патогенетическими препаратами для лечения больных ХОБЛ, муковисцидозом и другими болезнями с избыточной протеолитической активностью. В экспериментах на животных ряд ингибиторов (ONO-5046, MR-889, ONO-6818 и др.) показали высокий профилактический эффект как при остром альвеолярном повреждении, так и при искусственно индуцированных хронических воспалительных процессах [41].

Несмотря на то, что НЭ является одним из ключевых белков в патогенезе различных заболеваний легких, ее эффекты взаимосвязаны с множеством других факторов воспаления и иммунитета и нередко в разных ситуациях носят разнонаправленное действие. Дальнейшее изучение роли НЭ и ее ингибиторов, вероятно, сможет ответить на нерешенные вопросы и помочь в создании новых групп лекарственных препаратов.

## Литература

1. *Laurell C. B., Eriksson S.* The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1-antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1963; 15: 132–140.
2. *Gross P., Babjak M., Tolker E. et al.* Enzymatically produced pulmonary emphysema: A preliminary report. *J. Occup. Med.* 1964; 6: 481–484.
3. *Mercer R., Crapo J. D.* Structural changes in elastic fibers after pancreatic elastase administration in hamsters. *J. Appl. Physiol.* 1992; 72: 1473–1479.
4. *Zimmer M., Medcalf R.L., Fink T.M. et al.* Three human elastase-like genes coordinately expressed in the myelomonocyte lineage are organized as a single genetic locus on 19pter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992; 89: 8215–8219.
5. *Owen C.A., Campbell M.A., Boukedes S.S., Campbell E.J.* Cytokines regulate membrane-bound leukocyte elastase on neutrophils: a novel mechanism for effector activity. *Am. J. Physiol.* 1997; 272: L385–L393.
6. *Sadallah S., Hess C., Miot S. et al.* Elastase and metalloproteinase activities regulate soluble complement receptor 1 release. *Eur. J. Immunol.* 1999; 29: 3754–3761.
7. *Le-Barillec K., Si-Tahar M., Balloy V., Chignard M.* Proteolysis of monocyte CD14 by human leukocyte elastase inhibits lipopolysaccharide-mediated cell activation. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 1039–1046.
8. *Vandivier R.W., Fadok V.A., Hoffmann P.R. et al.* Elastase-mediated phosphatidylserine receptor cleavage impairs apoptotic cell clearance in cystic fibrosis and bronchiectasis. *J. Clin. Invest.* 2002; 109: 661–670.
9. *Champagne B., Tremblay P., Cantin A., St. Pierre Y.* Proteolytic cleavage of ICAM-1 by human neutrophil elastase. *J. Immunol.* 1998; 161: 6398–6405.
10. *Bedard M., McCullure C.D., Schiller N.L. et al.* Release of interleukin-8, interleukin-6, and colony-stimulating factors by upper airway epithelial cells: implications for cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1993; 9: 455–462.
11. *Banda M.J., Rice A.G., Griffin G.L., Senior R.M.* Alpha1-proteinase inhibitor is a neutrophil chemoattractant after proteolytic inactivation by macrophage elastase. *J. Biol. Chem.* 1988; 263: 4481–4484.

12. *Rubio F., Cooley J., Accurso F.J., Remold-O'Donnell E.* Linkage of neutrophil serine proteases and decreased surfactant protein-A (SP-A) levels in inflammatory lung disease. *Thorax* 2004; 59: 318–323.
13. *Vassalli J.D., Granelli-Piperno A., Griscelli C., Reich E.* Specific protease deficiency in polymorphonuclear leukocyte of Chediak-Higashi syndrome and beige mice. *J. Exp. Med.* 1979; 147: 1285–1290.
14. *Belaouaj A.A., McCarthy R., Baumann M. et al.* Mice lacking neutrophil elastase reveal impaired host defense against gram negative bacterial sepsis. *Nat. Med.* 1998; 4: 615–618.
15. *Weinrauch Y., Drujan D., Shapiro S.D. et al.* Neutrophil elastase targets virulence factors of enterobacteria. *Nature* 2002; 417: 91–94.
16. *Rice W.G., Weiss S.J.* Regulation of proteolysis at the neutrophil-substrate interface by secretory leukoprotease inhibitor. *Science* 1990; 249: 178–181.
17. *Boudier C., Bieth J.G.* Oxidized mucus proteinase inhibitor: a fairly potent neutrophil elastase inhibitor. *Biochem. J.* 1994; 303: 61–68.
18. *Morrison H.M., Welgus H.G., Stockley R.A. et al.* Inhibition of human leukocyte elastase bound to elastin: relative ineffectiveness and two mechanisms of inhibitory activity. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1990; 2: 263–269.
19. *Lucatelly M., Bartalesi B. et al.* Is neutrophil elastase the missing link between emphysema and fibrosis? Evidence from two mouse models. *Resp. Res.* 2005; 6: 83.
20. *Taipale J., Lohi J., Saharinen J. et al.* Human mast cell chymase and leukocyte elastase release latent transforming growth factor-beta 1 from the extracellular matrix of cultured human epithelial and endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1995; 270:4689–4696.
21. *Chung Y., Kercsmar C.M., Davis P.B.* Ferret tracheal epithelial cells grown in vitro are resistant to lethal injury by activated neutrophils. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1991; 5: 125–132.
22. *Smedly L.A., Tonnesen M.G., Sandhaus R.A. et al.* Neutrophil-mediated injury to endothelial cells enhancement by endotoxin and essential role of neutrophil elastase. *J. Clin. Invest.* 1986; 77: 1233–1243.
23. *Harlan J.M., Killen P.D., Harker L.A. et al.* Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro. *J. Clin. Invest.* 1981; 68: 1394–1403.
24. *Taggart C., Cervantes-Laurean D., Kim G.* Oxidation of either methionine 351 or methionine 358 in  $\alpha$ 1-antitrypsin causes loss of anti-neutrophil elastase activity. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (35): 27258–27265.
25. *Damiano V.V., Tsang A., Kucich U. et al.* Immunolocalization of elastase in human emphysematous lungs. *J. Clin. Invest.* 1986; 78(2): 482–493.
26. *Finkelstein R., Fraser R.S., Ghezzi H. et al.* Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152:1666–1672.
27. *Fera T., Abboud R.T., Richter A. et al.* Acute effect of smoking on elastaselike esterase activity and immunologic neutrophil elastase levels in bronchoalveolar lavage fluid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 568–573.
28. *Retamales I., Elliott W.M., Meshi B. et al.* Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 469–473; comments 2001; 164: 339; correspondence 2001; 165: 730–731.
29. *Senior R.M., Griffin G.L., Mecham R.P.* Chemotactic activity of elastin-derived peptides. *J. Clin. Invest.* 1980; 66: 859–862.
30. *Saunders W.B., Bayless K.J., Davis G.E.* MMP-1 activation by serine proteases and MMP-10 induces human capillary tubular network collapse and regression in 3D collagen matrices. *J. Cell. Sci.* 2005; 118 (pt 10): 2325–2340.
31. *Shapiro S.D., Senior R.M.* Matrix metalloproteinases. Matrix degradation and more. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999; 20: 1100–1102.
32. *Birrer P.* Proteases and antiproteases in cystic fibrosis: pathogenetic considerations and therapeutic strategies. *Respiration* 1995; 62 (suppl. 1): 25–28.
33. *Idell S., Kucich U., Fein A. et al.* Neutrophil elastase-releasing factors in bronchoalveolar lavage from patients with adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132 (5): 1098–1105.
34. *Eden E., Hammel J., Rouhani F.N. et al.* Asthma features in severe  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency: experience of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Reg. Chest.* 2003; 123 (3): 765–771.
35. *Vignola A.M., Bonanno A., Mirabella A. et al.* Increased levels of elastase and  $\alpha$ 1-antitrypsin in sputum of asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (2): 505–1145.
36. *Hubbard R.C., Fells A., Gadek J. et al.* Neutrophil accumulation in the lung in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency: spontaneous release of Leukotriene B4 by alveolar macrophages. *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 891–897.
37. *Jatakanon A., Uasuf C., Mazziak W. et al.* Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5 pt 1): 1532–1539.
38. *Mauad T., Silva L.F., Santos M.A. et al.* Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 857–862.
39. *Chapman K.R., Stockley R.A., Dawkins C. et al.* Augmentation therapy for  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency: a meta-analysis of randomized and non-randomized clinical studies. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (49): 288.
40. *McElvaney N.G., Doujaiji B., Moan M.J.* Pharmacokinetics of recombinant secretory leukoprotease inhibitor aerosolized to normals and individuals with cystic fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148 (4 pt 1): 1056–1060.
41. *Fujimoto K., Kubo K., Shinozaki S. et al.* Neutrophil elastase inhibitor reduces asthmatic responses in allergic sheep. *Respir. Physiol.* 1995; 100 (1): 91–100.
42. *Ariel A., Hershkovich R., Altbam-Weiss I. et al.* Cell surface-expressed moesin-like receptor regulates T cell interactions with tissue components and binds an adhesion-modulating IL-2 peptide generated by elastase. *J. Immunol.* 2001; 166 (5): 3052–3060.
43. *Bank U., Kupper B., Reinhold D., Hoffman T., Ansoerge S.* Evidence for crucial role of neutrophil-derived serine proteases in the inactivation of interleukin-6 at sites of inflammation. *FEBS Lett* 1999; 461: 235–240.
44. *Breuer R., Christensen TG, Lucey EC. et al.* An ultrastructural morphometric analysis of elastase-treated hamster bronchi shows discharge followed by progressive accumulation of secretory granules. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1987; 136: 698–703
45. *Voynow J.A., Young L.R., Wang Y. et al.* Neutrophil elastase increases MUC5AC mRNA and protein expression in respi-

- ratory epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: L835–L843.
46. *Renesto P., Balloy V., Kamimura T. et al.* Inhibition by recombinant SLPI and half-SLPI of elastase and cathepsin G activities: Consequence for neutrophil-platelet cooperation. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 108: 1100–1106.
47. *Kohri K., Ueki I.F., Nadel J.A.* Neutrophil elastase induces mucin production by ligand-dependent epidermal growth factor receptor activation. *J. Immunol.* 2001; 167: 5948–5954.
48. *Fischer B.M., Voynov J.A.* Neutrophil elastase increases MUC5AC gene expression in airway epithelium via a pathway involving reactive oxygen species. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2002; 26: 447–452.
49. *Hiemstra P.S., van Wetering S., Stolk J.* Neutrophil serine proteinases and defensins in chronic obstructive pulmonary disease: effects on pulmonary epithelium. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (5): 1200–1208.
50. *Liou T.G., Campbell E.J.* Quantum proteolysis resulting from release of single granules by neutrophils: a novel, non-oxidative mechanism of extracellular proteolytic activity. *J. Immunol.* 1996; 157: 2624–2631.
51. *Polivanova A., Zykov K., Averyanov A. et al.* Neutrophil elastase in severe COPD and asthma exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (suppl. 50): 36s–e319.

Поступила 07.07.06

© Аверьянов А.В., Поливанова А.Э.

УДК 616.24-06:616.155.34-008.831

# ФЛОРАЦИД® (Отечественные лекарства, Холдинг) Левофлоксацин

**Форма выпуска:** Таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг и 500 мг

## Антибактериальный спектр:

Большинство клинически значимых грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе атипичных (подробный список чувствительных микроорганизмов смотрите в полном тексте инструкции по применению).

## Показания

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами:

- Острый синусит
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит)
- Инфекции кожных покровов и мягких тканей
- Обострение хронического бронхита
- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей
- Внебольничная пневмония
- Простатит
- Септицемия / бактериемия, связанные с указанными выше показаниями
- Интраабдоминальная инфекция

## Противопоказания

- гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет);
- поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами;
- эпилепсия;
- беременность и период лактации.

**Способ применения и дозы:** Дозы Флорацида® определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Флорацид® в таблетках принимают внутрь один или два раза в день.

Таблетки следует принимать до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана).

**Синусит:** по 500 мг 1 раз в день 10–14 дней;

**Обострение хронического бронхита:** по 250 мг или 500 мг 1 раз в день 7–10 дней;

**Внебольничная пневмония:** по 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней;

**Неосложненные инфекции мочевыводящих путей:** по 250 мг 1 раз в день 3 дня;

**Простатит:** по 500 мг 1 раз в день 28 дней;

**Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит:** по 250 мг 1 раз в день 7–10 дней;

**Инфекции кожи и мягких тканей:** по 250 мг 1 раз в день или 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней;

**Септицемия / бактериемия:** по 250 мг или по 500 мг 1–2 раза в день 10–14 дней;

**Интраабдоминальная инфекция:** по 250 мг или 500 мг 1 раз в день 7–14 дней (в комбинации с антимикробными препаратами действующими на анаэробную флору)

## Побочные действия:

Левофлоксацин в целом переносится хорошо. Возможны зуд, покраснение кожи, тошнота, диарея, потеря аппетита, рвота, боли в животе, головная боль, головокружение, повышение активности ферментов печени, увеличение числа эозинофилов, уменьшение числа лейкоцитов.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Действие левофлоксацина ослабляется при одновременном приеме с сульфатом, магний- или алюминийсодержащих антацидных средств, солей железа.

Принимать не менее, чем за 2 часа до или через 2 часа после приема этих средств.

При одновременном приеме антагонистов витамина К необходим контроль за свертывающей системой крови.

Прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий. При одновременном применении циметидина, пробеницида проводить лечение с осторожностью.

**Разделы:** Фармакологические свойства, Фармакокинетика, Особые указания, Меры предосторожности и полный список побочных действий – см. в инструкции по применению препарата.

# Флорацид®

левофлоксацин

Препарат  
Стратегического  
Назначения



Большая «Восьмерка»

- ✓ **Возможность монотерапии смешанных инфекций**
- ✓ **Решение проблемы полирезистентности отдельных возбудителей**
- ✓ **Лучшая фармакокинетика среди фторхинолонов**
- ✓ **Высокая безопасность лечения**



500 мг/1000 мг/100 мг



ОАО «Фармстандарт-Лесхимафарм»  
119040, Москва, ул. Гольяновская, д. 18, корп. 2  
Тел.: (495) 933 6080, 933 1268, Факс: (495) 933 6081

## Легочная гиперинфляция у больных хронической обструктивной болезнью легких

ФГУ НИИ Пульмонологии Росздрава, г. Москва

S.N.Avdeev

## Lung hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

### Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. Хотя кашель и продукция мокроты являются ранними симптомами ХОБЛ, наиболее важными и серьезными клиническими проблемами для больных ХОБЛ являются одышка и невозможность выполнения привычных физических нагрузок [1]. Данные симптомы, в свою очередь, приводят к снижению качества жизни больных [2].

Так как ограничение воздушного потока является основной патофизиологической характеристикой ХОБЛ, то логично было бы предполагать, что по мере прогрессирования обструктивных нарушений происходит и нарастание выраженности клинических симптомов. На самом деле, хотя взаимосвязь между выраженностью ограничения воздушного потока и симптомами заболевания (одышка) существует, корреляция между ними весьма невысока [3]. Например, классический маркер бронхиальной обструкции — объем форсированного выдоха за 1-ю с ( $FEV_1$ ) — имеет очень низкую корреляцию с выраженностью одышки, переносимостью физических нагрузок и качеством жизни больных ХОБЛ [4, 5]. Более того, видимое на практике улучшение симптомов заболевания, достигаемое при помощи бронхорасширяющих препаратов, у больных ХОБЛ часто не сопровождается какими-либо изменениями показателя  $FEV_1$  [6–8]. Оказывается, у больных ХОБЛ кроме бронхиальной обструкции необходимо обращать внимание и на другое важное патофизиологическое нарушение — легочную гиперинфляцию (ЛГИ).

### История развития представлений о ЛГИ

ЛГИ не является новым понятием. Вероятно, первое описание данного феномена принадлежит известному ирландскому врачу *William Stokes* [9], который в

1837 г. опубликовал монографию "*A treatise on the diagnosis and treatment of diseases of chest*" (Трактат по диагностике и лечению заболеваний грудной клетки). В главе, посвященной эмфиземе, он писал:

"Я хотел бы описать клинический признак, который обещает иметь важное значение в диагностике. Больной (с эмфиземой) быстро выполняет серию форсированных вдохов... повторение инспираторных усилий вызывает такую аккумуляцию воздуха в пораженной части легких, что почти полностью препятствует их дальнейшей экспансии. Результаты этого эксперимента легко объясняют затруднение выдоха, которое встречается при данном заболевании".

Таким образом, мы можем говорить о том, что *W.Stokes* описал феномен, который мы сегодня называем "ЛГИ" или "воздушная ловушка" [10]. Особенно хочется подчеркнуть, что *W.Stokes* обратил внимание на "динамический", т. е. зависимый от дыхания больного характер перерастяжения легких, что в настоящее время принято называть динамической ЛГИ.

Опыты, показавшие связь повышенного сопротивления дыхательных путей и ЛГИ, впервые были проведены *W.E.Dixon* и *T.G.Brodie* в начале XX века [11]. Стимулируя *p.vagus* и тем самым вызывая повышение сопротивления дыхательных путей у экспериментальных животных, ученые заметили, что повышение легочных объемов зависит от частоты дыхания животных: чем выше частота дыхания, тем меньше время для эвакуации воздуха из альвеол во время выдоха, тем выше легочные объемы [11].

В 1955 г. известный физиолог *J.H.Comroe* [12] в своей монографии по клинической физиологии дыхания использовал понятия "воздушная ловушка" и ЛГИ (*overinflation*) для описания изменений механики дыхания при физических нагрузках у нормальных индивидуумов и больных с обструктивными заболеваниями легких. На рис. 1 приведена оригинальная иллюстрация из данной монографии. Автором было показано, что наличие обструкции дыхательных путей может привести к развитию "воздушной ловушки" во время выдоха и появлению легочной гипер-

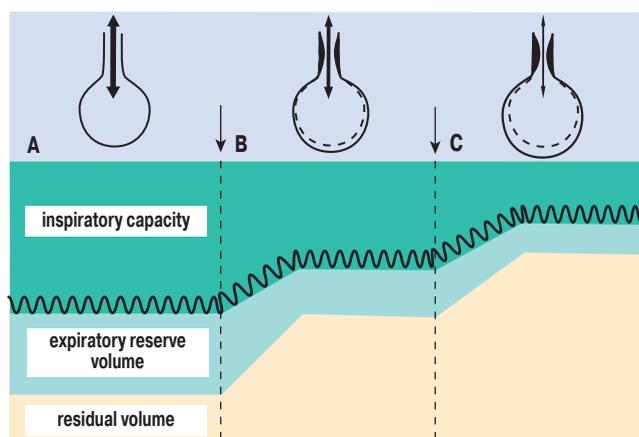


Рис. 1. Легкое представлено как "одиночный воздушный мешок", стрелки — вход и выход воздуха, темная волнистая кривая — процесс дыхания (вдох—выдох) [12]

А — дыхание здорового человека, воздух свободно движется, нет гиперинфляции. В — небольшая обструкция дыхательных путей, развитие "воздушной ловушки" во время выдоха, появление небольшой гиперинфляции. С — выраженная обструкция дыхательных путей, развитие гиперинфляции легких.

инфляции (т. е. повышению остаточной емкости легких, уменьшению инспираторной емкости и резервного объема выдоха), причем, чем более выражена бронхиальная обструкция, тем более выражена ЛГИ.

Основоположник функциональной диагностики в отечественной пульмонологии *Б.Е.Вотчал* [13] также придавал большое значение изменению легочных объемов в патогенезе эмфиземы. В его работах неоднократно подчеркивалось, что "остаточный воздух — существеннейший признак эмфиземы", "основным и главным признаком эмфиземы является увеличение остаточного объема легких", кроме того, довольно часто встречались упоминания о "вентильном механизме" и воздушной ловушке (*air trapping*).

В 70–80-х гг. прошлого века термин "ЛГИ" стал достаточно часто использоваться в научной литературе [14, 15], однако реальное внедрение концепции ЛГИ в клиническую практику начало происходить лишь относительно недавно — с конца 90-х начала 2000-х гг., что, в немалой степени, является заслугой профессора *D.O'Donnell (Queen's University, Kingston, Канада)* [16, 17].

### Определение гиперинфляции легких и воздушной ловушки

Понятия "воздушная ловушка" и "ЛГИ" довольно широко используются в практике специалистов по имидж-диагностике заболеваний грудной клетки. Так, в медицинской энциклопедии, "воздушная ловушка" (*air trapping*) определяется как задержка накопленного газа в любой части легких в фазе выдоха [18]. На компьютерной томограмме высокого разрешения (КТВР) регионы "воздушных ловушек", по сравнению с нормальной паренхимой, выглядят как участки меньшей плотности и обычно локализованы в пределах вторичной доли, сегмента, доли

или всего легкого (рис. 2). Регионы воздушных ловушек более отчетливо видны на экспираторных снимках. "Воздушные ловушки" являются характерным КТ-признаком бронхиолитов, бронхиальной астмы (БА), других обструктивных заболеваний легких.

Под термином "ЛГИ" (зарубежные рентгенологи также широко используют термин "*overinflation*") специалисты по имидж-диагностике понимают повышенную воздушность легких или повышение объема легких [18]. Диффузная ЛГИ наблюдается при любых обструктивных заболеваниях легких (ХОБЛ, БА, бронхиолиты, муковисцидоз и др.).

В пульмонологии понятия "воздушная ловушка" и "ЛГИ" имеют примерно тот же смысл, что и в имидж-диагностике. Воздушная ловушка — неполное опорожнение альвеол во время выдоха, а ЛГИ — повышение объемов легких в конце спонтанного выдоха [3]. Как видим из приведенных определений, данные понятия практически являются синонимами, поэтому часто используются в одном и том же контексте, хотя, с учетом того, что "неполное опорожнения альвеол во время выдоха" приводит к "повышению объемов легких в конце спонтанного выдоха", более правильно было бы говорить, что "ЛГИ" является следствием "воздушной ловушки".

С точки зрения физиологии, ЛГИ определяется как увеличение конечно-экспираторного объема легких выше предсказанных значений. У здоровых людей при обычном спокойном дыхании конечно-экспираторный объем легких (т. е. функциональная остаточная емкость — FRC) равен объему релаксации легочной системы ( $V_r$ ), т. е. объему легких, при котором давление эластической отдачи респираторной системы равно нулю [19] (рис. 3).

В условиях потери эластической тяги легких (эмфизема) происходит увеличение  $V_r$ , что и является причиной увеличения FRC, т. е. статической ЛГИ (рис. 3) [20]. Однако статическая гиперинфляция играет относительно скромное значение в изменении механики дыхания у больных с ХОБЛ, за исключением случаев с первичной эмфиземой легких [20], более важное значение имеет динамическая ЛГИ.

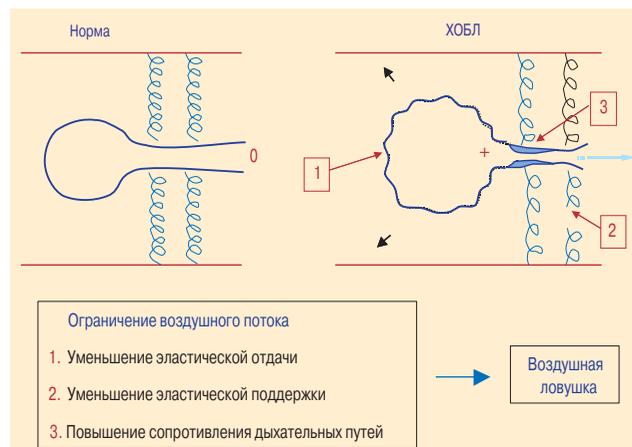


Рис. 2. Механизмы ограничения воздушного потока и воздушной ловушки

Динамической ЛГИ называется состояние, при котором FRC превышает  $V_T$  в результате недостаточного времени выдоха для декомпрессии легкого до уровня  $V_T$  до начала следующего вдоха [21]. Такое состояние возникает при выраженном ограничении экспираторного воздушного потока в условиях относительного укорочения времени выдоха [15].

Ограничение экспираторного воздушного потока определяется как достижение больным максимального уровня экспираторного потока уже в условиях покоя при спокойном дыхании [22]. Нарушение эластической поддержки альвеол обуславливает динамическую компрессию малых дыхательных путей во время фазы выдоха и замедление эвакуации воздуха из альвеол. Потеря эластической отдачи легких приводит к снижению движущего давления для экспираторного потока, который также может быть снижен по причине увеличенного бронхиального сопротивления вследствие повышенного бронхоторного тонуса, воспалительных изменений стенки бронхов и наличия секрета в просвете дыхательных путей. Ассоциация снижения движущего давления, динамической компрессии малых дыхательных путей и уменьшения просвета дыхательных путей приводит у больных ХОБЛ к ограничению воздушного потока даже во время спокойного дыхания (рис. 2) [23].

Таким образом, очень важной при ХОБЛ является такая причинно-следственная связь: ограничение

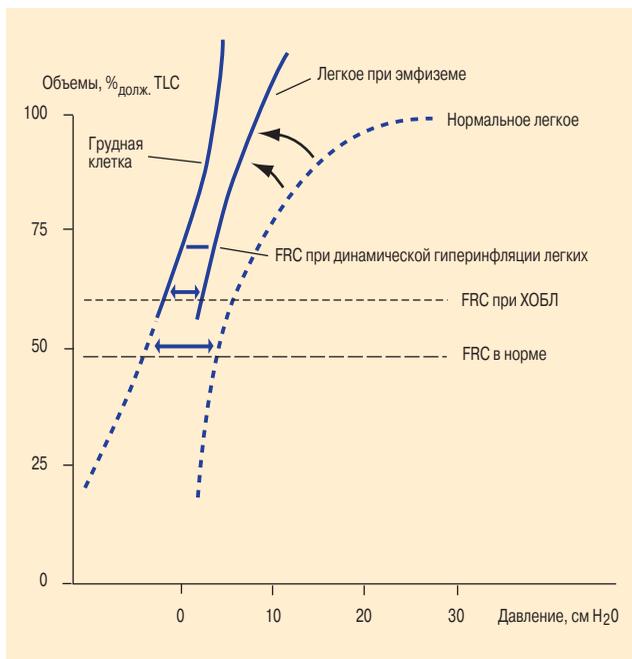


Рис. 3. Кривые "давление-объем" легких и грудной клетки. В норме FRC является объемом, который достигается в результате равновесия между давлениями отдачи легких и грудной клетки в условиях покоя дыхательной мускулатуры (пунктирная линия). При потере эластической ткани легких, как при эмфиземе, происходит снижение давления отдачи легких. Вследствие этого FRC повышается, что и определяется как ЛГИ (короткий пунктир). Динамическая ЛГИ наступает, когда FRC не в состоянии вернуться к исходным значениям, что приводит к созданию положительного давления в альвеолах в фазе выдоха (PEEP)

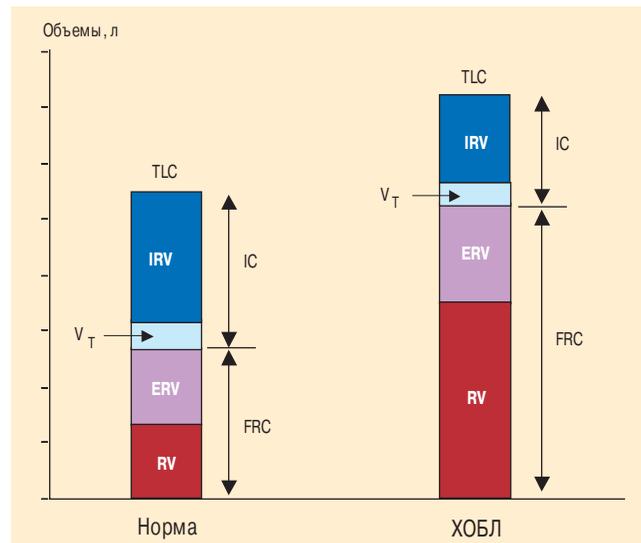


Рис. 4. Структура легочных объемов в норме и у больных ХОБЛ RV — остаточный объем, ERV — резервный объем выдоха, V<sub>T</sub> — дыхательный объем, IRV — резервный объем вдоха, FRC — функциональная остаточная емкость, IC — инспираторная емкость, TLC — общая емкость легких.

экспираторного воздушного потока ⇒ воздушная ловушка ⇒ ЛГИ.

Отражением ЛГИ является повышение легочных объемов — функциональной остаточной емкости (FRC), остаточного объема (RV), общей емкости легких (TLC) — и снижение инспираторной емкости ( $IC = TLC - FRC$ ) (рис. 4). Нарастание динамической ЛГИ происходит во время выполнения больным физической нагрузки, т. к. во время нагрузки происходит учащение частоты дыхания, а значит, и укорачивается время выдоха, и еще большая часть легочного объема задерживается на уровне альвеол.

### Взаимосвязь ЛГИ с одышкой и толерантностью к физическим нагрузкам у больных ХОБЛ

С позиций патофизиологии ЛГИ можно рассматривать как адаптационный механизм: ЛГИ приводит к снижению сопротивления воздушных путей, улучшению распределения вентиляции и повышению минутной вентиляции в покое [15]. Однако, к сожалению, ЛГИ обладает и неблагоприятными функциональными последствиями [21, 23–26]:

- слабость дыхательных мышц;
- ограничение нарастания дыхательного объема во время физической нагрузки;
- гиперкапния при физической нагрузке;
- создание внутреннего положительного давления в конце выдоха (PEEP<sub>i</sub>);
- повышение эластической нагрузки на аппарат дыхания;
- легочная гипертензия.

Все перечисленные последствия ЛГИ способствуют возникновению у больных одышки при физической нагрузке [24, 25]. Более подробно функциональные последствия ЛГИ изложены в ранее опубликованных обзорах [27, 28].

Функциональные параметры, отражающие ЛГИ, в частности IC, обладают очень высокой корреляционной связью с одышкой и толерантностью больных к физическим нагрузкам [7, 16].

В исследовании *Mirariu et al.* [29] при изучении влияния показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и газообмена в покое на физическую работоспособность больных ХОБЛ ( $n = 25$ ,  $FEV_1 68 \pm 21 \%$ ) было показано, что величина IC в покое является наиболее сильным предиктором физической работоспособности больных ( $r^2 = 0,66$ ;  $p < 0,001$ ). D.E. O'Donnell et al. [7] показали, что среди всех изменений функциональных параметров на фоне терапии ипратропиумом у больных 29 ХОБЛ ( $FEV_1 27,2 \pm 1,9 \%$ ), только повышение IC хорошо коррелировало ( $p < 0,02$ ) с уменьшением одышки и временем выполнения физической нагрузки. В данном исследовании увеличение IC на 14 % приводило к удлинению времени нагрузки на 32 %.

В исследовании А.В. Черняка и соавт. [8] у 33 больных с ХОБЛ крайне тяжелого течения ( $FEV_1 27,2 \pm 1,9 \%$ ) изучались изменения функциональных показателей, одышки и толерантности к физической нагрузке до и после ингаляции 200 мкг салбутамола [8]. После приема бронхолитика наблюдались прирост IC от  $1,77 \pm 0,10$  л до  $2,05 \pm 0,10$  л ( $p < 0,001$ ), уменьшение одышки по визуальной аналоговой шкале от  $49 \pm 5$  мм до  $39 \pm 5$  мм ( $p = 0,001$ ) и увеличение расстояния, которое пациенты проходили в течение 6 мин, от  $373 \pm 33$  м до  $388 \pm 33$  м ( $p = 0,011$ ). Оказалось, что повышение показателя IC хорошо коррелировало с изменением одышки ( $r = -0,47$ ,  $p = 0,028$ ) и изменением толерантности к физической нагрузке ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,002$ ). J.M. Martin et al. [30] оценивали динамику функциональных показателей и одышки в ходе выполнения больными ХОБЛ теста с 6-минутной ходьбой, в исследование были включены 72 больных ( $FEV_1 45 \pm 13,3 \%$ ). В ходе нагрузки IC снизилась от  $28,9 \pm 6,7 \%$  TLC до  $24,1 \pm 6,8 \%$  TLC ( $p < 0,001$ ), при этом IC в покое и IC в конце нагрузки хорошо коррелировали с дистанцией, пройденной больными за 6 мин ( $r = 0,41$  и  $r = 0,52$  соответственно,  $p < 0,001$ ) (рис. 5). Также была отмечена

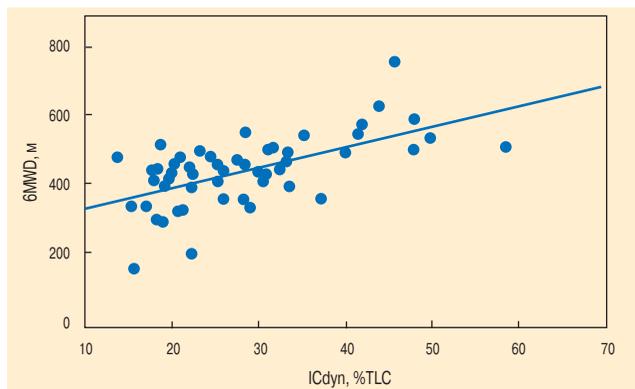


Рис. 5. Корреляция между дистанцией в тесте с 6-минутной ходьбой (6 MWD) и инспираторной емкостью в конце ходьбы (ICdyn), выраженной в % от TLC [30].  $r = 0,52$ ;  $p < 0,00001$

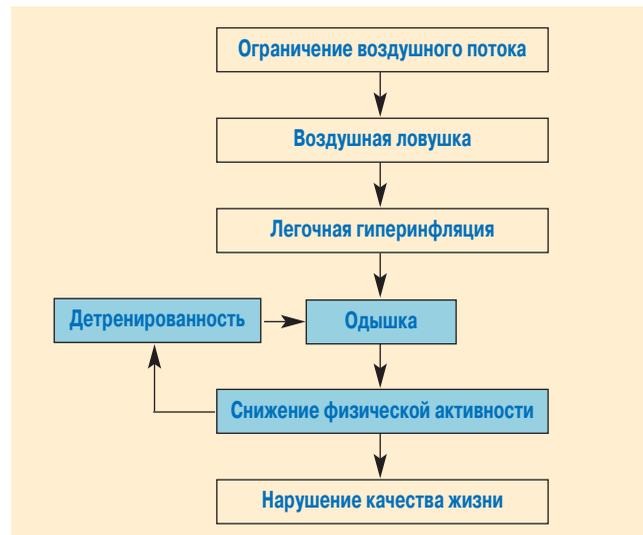


Рис. 6. Последствия ограничения воздушного потока и воздушной ловушки при ХОБЛ

статистически значимая взаимосвязь между изменениями IC и изменениями одышки (*Borg*) ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,001$ ).

Нарастание одышки при физической нагрузке вынуждает больного ХОБЛ прекратить выполнение физической активности. В условиях реальной жизни пациенты, стремясь избежать тяжелой одышки, уменьшают свою физическую активность, что ведет к детренированности, ухудшению качества жизни и еще большему утяжелению течения ХОБЛ (рис. 6).

Представляется более важным, что показатели, отражающие ЛГИ, могут являться сильными предикторами летальности больных ХОБЛ. В крупном когортном исследовании, недавно проведенном в США и Испании, в течение 3 лет проводилось наблюдение за 689 больными ХОБЛ (средний  $FEV_1 1,17$  л) [31]. Одним из наиболее сильных и независимых предикторов летальности больных ХОБЛ оказался индекс IC / TLC, который, по аналогии с показателем "фракция выброса" у больных с сердечной недостаточностью, авторы предложили называть "инспираторной фракцией". Анализ Каплана-Мейера показал, что при IC / TLC  $\leq 25 \%$  выживаемость больных была значительно хуже, по сравнению с больными, у которых IC / TLC был  $> 25 \%$  (32 мес. против 36 мес.,  $p < 0,001$ ). В регрессионной модели Коха "инспираторная фракция" IC / TLC  $\leq 25 \%$  являлась предиктором летальности больных ХОБЛ от всех причин смерти — отношение риска 1,970 (95 % ДИ: 1,364–2,847), и предиктором летальности больных ХОБЛ от дыхательной недостаточности — отношение риска 2,042 (95 % ДИ: 1,257–3,317).

### Клиническая оценка ЛГИ у больных ХОБЛ

Классическим клиническим признаком ЛГИ является бочкообразная грудная клетка, т. е. признак, который традиционно рассматривают как признак

эмфиземы [19]. Согласие среди разных врачей в оценке данного признака у одного и того же больного часто не достигается. Объективизировать данный признак позволяет измерение при помощи калипера передне-заднего и латерального размеров грудной клетки [32]. По данным *J.J.Gilmartin* и *G.J.Gibson* [33], отношение передне-заднего к латеральному диаметру грудной клетки у больных ХОБЛ превышает значения, полученные у здоровых добровольцев.

Довольно простым и надежным признаком ЛГИ является признак Гувера (*Hoover's sign*) — инспираторное движение вовнутрь костальных отделов грудной клетки [34]. В одном из исследований признак Гувера обнаруживали у 31 из 40 случайно выбранных больных ХОБЛ [33]. Согласие врачей в оценке данного признака весьма высоко — коэффициент каппа составляет 0,74 [35]. По данным *E.Garcia-Pachon* [35], признак Гувера очень информативен для диагностики обструктивных болезней легких: чувствительность признака составляет 58 %, а специфичность — 86 % [35]. В исследовании *M.E.Capria et al.* [36] признак Гувера достоверно чаще обнаруживали у больных ХОБЛ с наиболее выраженной легочной гиперинфляцией (оцененной по функциональному показателю  $RV / TLC$ ) и наибольшими значениями экспираторного радиуса диафрагмы (т. е. при уплощении диафрагмы).

В основе данного симптома лежит прямая тракция вовнутрь уплощенной диафрагмой нижних отделов грудной клетки. Связано это с тем, что легочная гиперинфляция меняет геометрию диафрагмы, в результате чего зона аппозиции, т. е. область, в которой диафрагма прилегает к внутренней поверхности грудной клетки, уменьшается [37]. Экспансия нижних отделов грудной клетки тесно связана с величиной зоны аппозиции. В норме зона аппозиции уменьшается при увеличении легочных объемов от остаточного объема (ОО) до ОЕЛ [38]. При исчезновении зоны аппозиции нижние отделы грудной

клетки во время вдоха начинают двигаться не наружу, а во внутрь (рис. 7).

Многие больные ХОБЛ довольно часто осуществляют выдох через губы, сложенные трубочкой (*pursed-lip breathing*, PLB). К такому упражнению ряд больных подходит самостоятельно, интуитивно, так как данный маневр позволяет уменьшить одышку [39]. У большинства больных, имеющих данный признак, присутствует выраженная ЛГИ. Сам по себе маневр "выдох через губы, сложенные трубочкой" дает больному некоторые функциональные преимущества. *R.Bianchi et al.* [40] показали, что использование маневра PLB у больных ХОБЛ приводит к удлинению времени выдоха, что в свою очередь ведет к более полной эвакуации альвеолярного воздуха и снижению конечно-экспираторного легочного объема. В исследовании *R.E.Mueller et al.* [41] использование PLB больными ХОБЛ приводило к улучшению газообмена в состоянии покоя: повышению  $PaO_2$ ,  $SaO_2$  и снижению  $PaCO_2$ . И наконец, еще одним положительным механизмом PLB является более выгодное и эффективное использование дыхательных мышц: повышение рекрутирования вспомогательных мышц грудной стенки и повышение активности брюшных мышц, что приводит к уменьшению нагрузки на диафрагму и снижению риска развития ее утомления [42, 43].

К признакам ЛГИ также относится и признак *Campbell* — укорочение внегрудного отдела трахеи [44]. В норме длина этого видимого отрезка трахеи, т. е. расстояния между нижней границей щитовидного хряща и верхней границей рукоятки грудины, в конце фазы выдоха составляет не менее 4 см, при меньшем размере признак *Campbell* считается положительным (рис. 8) [45]. У больных с ХОБЛ также часто можно наблюдать и опущение трахеи во время вдоха, что приводит к еще большему укорочению видимой части трахеи [46]. По данным *D.G.Stubbing et al.* [47], признак *Campbell* у больных ХОБЛ имел тесную взаимосвязь с выраженностью бронхиальной обструкции и длительностью респираторных симптомов [47]. В исследовании *S.E.Straus et al.* [48] признак *Campbell* оказался одним из 4 параметров, обладаю-

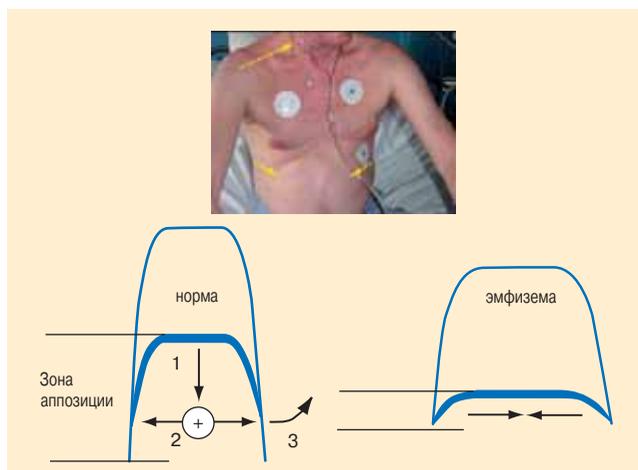


Рис. 7. Признак *Hoover*: ЛГИ меняет геометрию диафрагмы, в результате чего зона аппозиции уменьшается и нижние отделы грудной клетки во время вдоха начинают двигаться не наружу, а во внутрь

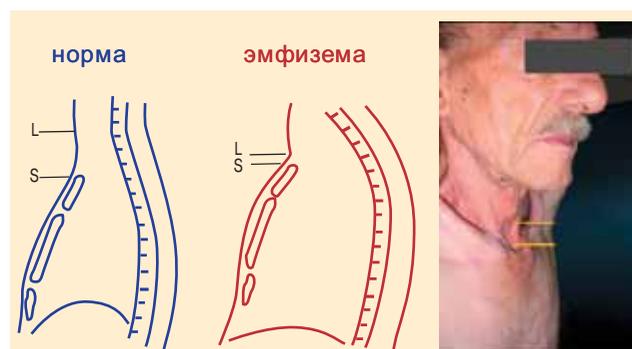


Рис. 8. Признак *Campbell*: укорочение внегрудного отдела трахеи (в норме расстояние между нижней границей щитовидного хряща и верхней границей рукоятки грудины в конце фазы выдоха составляет не менее 4 см)

щими достоверной предсказательной ценностью для постановки диагноза ХОБЛ на амбулаторном этапе, — отношение правдоподобия (*likelihood ratio*) составило 2,8 (другими признаками были: стаж курения > 40 пачк/лет, возраст > 45 лет и наличие в анамнезе обструктивного заболевания легких).

### Рентгенологическая оценка ЛГИ у больных ХОБЛ

Рентгенологические признаки ЛГИ достаточно хорошо известны, однако довольно часто они неправильно интерпретируются как "признаки эмфиземы" [19]. На самом деле для рентгенологического подтверждения эмфиземы, кроме гиперинфляции, необходимо наличие таких признаков, как деструкция паренхимы (буллы) и сосудистые нарушения (обеднение легочного рисунка).

В клинической практике рентгенологическая оценка ЛГИ довольно субъективна, однако существуют и некоторые количественные критерии. Наиболее надежным рентгенологическим признаком является уплощение куполов диафрагмы, когда расстояние от наивысшей точки купола диафрагмы до линии, соединяющей реберно-диафрагмальный угол и вертебро-диафрагмальный угол (в передне-задней проекции), не превышает 1,5 см, или реберно-диафрагмальный угол составляет более 90° (в боковой проекции) [49]. По данным исследования *T.M. Nicklaus et al.* [50], уплощение диафрагмы обнаруживали у 94% больных с тяжелой эмфиземой, у 76% больных с умеренной эмфиземой, у 21% больных с легкой эмфиземой и лишь у 4% больных без эмфиземы.

К другим рентгенологическим признакам легочной гиперинфляции относятся: увеличение ширины ретростерального пространства, увеличение размера легочных полей и низкое стояние куполов диафрагмы. Ширина ретростерального пространства оценивается на снимках, выполненных в боковой проекции, как дистанция между грудиной в точке 3 см ниже стерно-манубриального сочленения и передней частью восходящей аорты. В норме ширина ретростерального пространства не превышает 2,5 см [51]. Увеличение размеров легочных полей констатируется при повышении расстояния от наивысшего купола диафрагмы до бугорка 1-го ребра более 30 см [52]. Под низким стоянием диафрагмы понимают локализацию правого купола диафрагмы на уровне или ниже переднего отрезка 7-го ребра [49, 53], однако данный признак обладает меньшей чувствительностью для выявления гиперинфляции по сравнению с изменением контура диафрагмы [54].

При помощи рентгенологических методов возможна и количественная оценка легочных объемов. Чаще всего используются планиметрические методы оценки объемов, во внимание принимаются объемы сердца, внутрилегочных тканей и крови и др. [55]. По данным нескольких исследований корреляция

между TLC, оцененными рентгенологически и при помощи бодиплетизмографа, довольно высока и составляет 0,90–0,93 [56–58].

Компьютерная томография (КТ) позволяет не только оценить внутригрудной объем, но также и отдельно измерить объемы легких, воздуха и оценить объем, занимаемый легочной паренхимой с повышенной плотностью (легочные инфильтраты) или со сниженной плотностью (буллы) [59]. Число работ, посвященных точности измерения легочных объемов при помощи КТ, пока очень мало; в одной из них разница по TLC, измеренным при помощи КТ и бодиплетизмографии, составляла 1,1 л, что, однако, можно объяснить различием положений больных (сидя — при проведении бодиплетизмографии, лежа — при КТ). Также недостатком использования КТ для оценки легочных объемов является высокая лучевая нагрузка.

### Функциональная оценка ЛГИ у больных ХОБЛ

Для оценки ЛГИ необходимо измерение легочных объемов, причем на основании измерения величины FRC возможно вычисление всех остальных объемов — TLC и RV. Впервые успешное измерение FRC было проведено в 1800 г., когда *H. Davy* [60] измерил свой собственный остаточный объем при помощи повторного вдыхания водорода. В настоящее время для оценки объемов наиболее широко используются такие методы, как бодиплетизмография и метод разведения гелия, более редко — метод вымывания азота во время множественных вдохов [61] и опто-электронная плетизмография [62]. Все они имеют свои достоинства и недостатки: например, метод разведения гелия, как правило, занижает истинные значения FRC [61], а бодиплетизмография при тяжелой бронхиальной обструкции завышает истинные объемы [63]. Данные методы очень мало пригодны для частой и динамической оценки легочных объемов у больных в ответ на нагрузку или терапию. Кроме того, из-за своей высокой стоимости и сложности методики оценки легочных объемов по-прежнему не являются доступными для большинства отделений поликлиник и стационаров.

Одним из наиболее доступных методов оценки ЛГИ является измерение показателя IC, которое может быть выполнено при помощи простой аппаратуры — спирометрии. Как было отмечено ранее, IC представляет собой разницу между TLC и FRC, и при условии, если TLC не меняется, увеличение IC означает уменьшение FRC примерно на такую же величину (рис. 4). Действительно, в нескольких работах с помощью бодиплетизмографии было продемонстрировано, что у больных ХОБЛ величина TLC остается практически постоянной как при выполнении физических нагрузок, так и после приема бронходилататоров [64–66].

Исследование *R.Duranti et al.* [67], в котором для оценки легочных объемов использовался более совершенный метод — опто-электронная плетизмография, также подтвердило, что прием бронходилататоров не сопровождается снижением TLC, а изменение величины IC, измеренной при помощи спирометрии, достаточно точно отражает уменьшение FRC. Достоинством показателя IC для оценки ЛГИ является не только его относительная простота, но и хорошая воспроизводимость [68], а также возможность оценки IC и при выполнении физических нагрузок, что позволяет измерять выраженность динамической ЛГИ [3, 25]. По данным *R.Pellegrino et al.* [69], клинически значимым может считаться изменение IC на 9 % и 220 мл. В настоящее время многие эксперты при проведении пробы с бронходилататорами у больных ХОБЛ отдают предпочтение оценке изменения IC, а не изменения FEV<sub>1</sub> [3, 69, 70].

Для оценки динамической ЛГИ *A.F.Gelb et al.* [71] предложили новый тест — измерение IC после 20 секундного теста, во время которого больные дышали с частотой, превышающей обычную ЧД (т. е. в покое) в 2 раза. Удвоенную частоту дыхания больному "навязывали" при помощи метронома. Изменения IC во время данного "метрономного" теста сравнивали с изменением IC во время стандартного нагрузочного теста при проведении эргоспирометрии ( $45 \pm 6$  W) у 16 больных ХОБЛ (средний FEV<sub>1</sub>  $52 \pm 17$  %). Исходная величина IC составляла  $2,23 \pm 0,53$  л, после "метрономного" теста IC снизилась на  $0,40 \pm 0,29$  л, а после нагрузочного теста — на  $0,36 \pm 0,25$  л, т. е. изменения IC оказались сходными в обоих тестах. Таким образом, для оценки динамической ЛГИ вместо достаточно трудоемкого теста с физической нагрузкой можно использовать более простой тест — измерение IC при удвоении ЧД во время "метрономного теста".

## Роль терапии в уменьшении ЛГИ у больных ХОБЛ

Уменьшение ЛГИ у больных ХОБЛ может быть достигнуто при помощи краевой резекции легких (хирургическая редукция легочных объемов; ХРЛО), бронходилататоров (фармакологическая редукция легочных объемов), кислородотерапии, ингаляции кислородно-гелиевых смесей, неинвазивной вентиляции легких, легочной реабилитации.

### Хирургическая редукция легочного объема

ХРЛО является паллиативной процедурой, задача которой — снижение выраженности ЛГИ у больных с терминальными стадиями ХОБЛ (с преимущественно эмфизематозным вариантом). Впервые данный тип оперативного вмешательства был выполнен более 50 лет назад, однако в связи с высокой летальностью метод быстро вышел из практики [72]. Затем в 1993 *G.D.Cooper et al.* [73], вновь "возродили" данную операцию — у больных с тяжелой диффузной эмфиземой двусторонняя краевая резекция легких

через срединную стернотомию оказалась очень эффективным методом терапии [73]. Благодаря улучшению механики легких и грудной клетки, позиции дыхательных мышц, данная процедура приводит к уменьшению диспное, повышению физической толерантности и улучшению качества жизни больных ХОБЛ [74]. По данным крупного исследования NETT, проведенного в США, ХРЛО повышает выживаемость больных с эмфиземой преимущественно локализованной в верхних отделах легких с низкой толерантностью к физическим нагрузкам [74].

В большинстве проведенных исследований ХРЛО приводила к снижению TLC, FRC и RV, измеренных при помощи боди-плетизмографии [75]. Только в исследовании *S.A.Keller et al.* [76] не наблюдалось снижение TLC после выполнения ХРЛО с одной стороны при помощи торакоскопической техники, однако было отмечено значительное уменьшение RV [76]. Эффект ХРЛО сохраняется годами, в течение 3–5 лет. Так, в одной из работ, в которой проводилось 5-летнее наблюдение за 88 больными ХОБЛ, TLC ( $7,5 \pm 0,3$  л) и RV ( $4,8 \pm 0,3$  л) через 3 года после проведения ХРЛО оставались на более низких значениях, по сравнению с дооперационными значениями (соответственно  $9,2 \pm 0,2$  л и  $6,5 \pm 0,2$  л) ( $p = 0,001$ ) [77].

Совсем недавно появились сообщения о новом инструментальном методе уменьшения ЛГИ — бронхоскопической редукции легочного объема [78, 79]. В основе данного метода лежит эндобронхиальная обструкция крупных бронхов наиболее измененных эмфизематозных долей легких, что приводит к развитию абсорбционных ателектазов и коллапсов данных регионов. Для обструкции бронхов во время бронхоскопии вводят несколько (4–11) однонаправленных клапанов (рис. 9). Первые результаты данной процедуры оказались довольно обнадеживающими: в исследовании *N.S.Hopkinson et al.* [78], включавшем 19 больных ХОБЛ, через 4 нед. после установки клапанов было отмечено снижение FRC от  $7,1 \pm 1,5$  л до  $6,6 \pm 1,7$  л ( $p = 0,03$ ) и повышение времени нагрузки (эргоспирометрическое исследование с уровнем нагрузки 80 % от пиковой) от  $227 \pm 119$  с до  $315 \pm 195$  с ( $p = 0,03$ ).

### Поддерживающая медикаментозная терапия

В нескольких исследованиях в "острых пробах" продемонстрирована эффективная фармакологическая

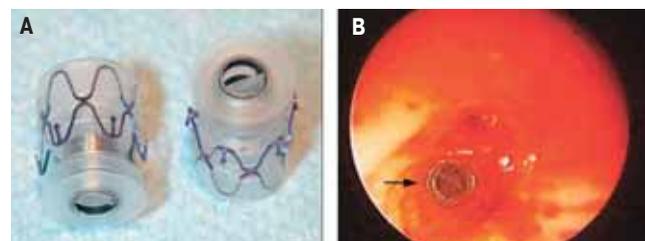


Рис. 9. А — эндобронхиальный клапан (*Emphasys, Redwood City, Calif*). В — вид клапана после его установки в сегментарный бронх (стрелка)

редукция легочных объемов при назначении  $\beta_2$ -агонистов короткого и длительного действия, антихолинергических препаратов (АХП) и ксантинов [6–8, 66, 80, 81].

Относительно недавно были выполнены исследования, продемонстрировавшие, что продолжительное и стабильное уменьшение феномена ЛГИ и связанных с ним улучшение показателей одышки и физической работоспособности у больных ХОБЛ может быть достигнуто при длительной регулярной терапии. Тиотропий оказался первым препаратом с доказанными эффектами на ЛГИ. *B. Celli et al.* [82] в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали влияние длительной регулярной терапии тиотропием на выраженность легочной гиперинфляции [83]. Исследование продолжалось 4 нед., в него был включен 81 больной ХОБЛ (средний  $FEV_1$  43 %). Определение легочных объемов проводилось при помощи бодиплетизмографии за 60 и 15 мин до приема препарата и через 30, 60, 120 и 180 мин после его приема, измерения выполняли каждые 2 нед. (0, 2 и 4 нед.). В конце 4-й нед. было отмечено существенное улучшение скоростных и объемных показателей у больных группы тиотропия по сравнению с больными группы плацебо. Различия между группами больных по показателю  $FEV_1$  до приема препарата, через 1 час и через 3 часа (точнее площадь под кривой за 3 часа —  $AUC_{0-3}$ ) составили соответственно 0,16 л, 0,22 л и 0,22 л ( $p < 0,01$  для всех сравнений), по показателю IC — 0,22 л, 0,35 л и 0,30 л ( $p < 0,01$  для всех сравнений), по показателю FRC —  $-0,54$  л,  $-0,60$  л и  $-0,70$  л ( $p < 0,01$  для всех сравнений) (рис. 10). Таким образом, в настоящем исследовании впервые было показано, что регулярная терапия бронходилататором длительного действия тиотропием позволяет уменьшить выраженность ЛГИ, и данный эффект поддерживается на протяжении 24 часов в сутки.

Исследование *D.E. O'Donnell et al.* [83] было посвящено изучению влияния длительной терапии тиотропием на легочные объемы и толерантность больных к физическим нагрузкам. Данное исследование имело рандомизированный двойной слепой плацебо-контролируемый дизайн: на протяжении 6 нед. проводилось сравнение эффектов тиотропия и плацебо у 197 больных ХОБЛ (средний  $FEV_1$   $44 \pm 13$  %, средняя FVC  $160 \pm 30$  %). Физическая работоспособность больных (основанная на эргоспирометрическом исследовании с уровнем нагрузки 75 % от максимального потребления кислорода ( $\dot{V}O_{2max}$ ), легочные объемы и диспноэ оценивались за 5 дней до начала терапии, в день начала терапии и на 21-й и 42-й дни терапии. Уже после приема 1-й дозы препаратов значительное улучшение легочных объемов (снижение RV и FRC, повышение IC) было отмечено у больных, принимавших тиотропий, по сравнению с больными группы плацебо. Улучшение объемов в группе тиотропия было отмечено также на 21-й и 42-й дни терапии до приема тиотропия и еще

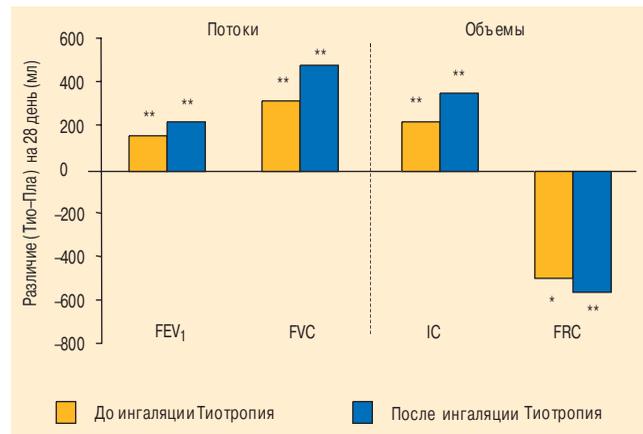


Рис. 10. Изменение функциональных параметров на 28-й день терапии: различие между больными, принимающими тиотропий и плацебо

более выраженное — после. Примечательно, что на 42-й день наблюдалось небольшое, но статистически значимое уменьшение TLC (приблизительно на 200 мл). Улучшение легочных объемов сопровождалось улучшением физической работоспособности больных: на 21-й день время выполнения нагрузки у больных группы тиотропия превышало время больных, принимавших плацебо, на 1 мин 7 с (13,6 % по сравнению с исходными данными), а на 42-й день — 1 мин 45 с (21,4 % по сравнению с исходными данными).

Той же группой авторов был изучен эффект на ЛГИ  $\beta_2$ -агониста длительного действия сальметерола [84]. В перекрестное исследование были включены 23 больных ХОБЛ (средний  $FEV_1$   $1,08 \pm 0,08$  л ( $42 \pm 3$  %), FRC  $5,51 \pm 0,22$  л), у которых после 2 нед. приема сальметерола или плацебо изучали одышку и физическую работоспособность (нагрузка 75 % от  $\dot{V}O_{2max}$ ) и легочные объемы. После приема сальметерола, по сравнению с плацебо, было отмечено повышение IC на  $11 \pm 2$  %<sub>долж.</sub> и снижение FRC на  $11 \pm 3$  %<sub>долж.</sub>. Во время физической нагрузки у больных ХОБЛ после приема сальметерола также наблюдалось повышение IC, VT, средних инспираторных и экспираторных потоков, минутной вентиляции, потребления кислорода ( $\dot{V}O_2$ ) и продукции  $CO_2$ . Прием сальметерола приводил к повышению времени нагрузки,  $\dot{V}O_2$  и минутной вентиляции на  $58 \pm 19$  %,  $8 \pm 3$  % и  $12 \pm 3$  % соответственно. Уменьшение уровня одышки во время нагрузки коррелировало с увеличением VT ( $r = -0,88$ ,  $p = 0,0005$ ).

Недавно *S.A. van Noord et al.* [85] опубликовали результаты исследования, посвященного изучению влияния комбинированной терапии тиотропием и  $\beta_2$ -агонистом длительного действия формотеролом на функциональные легочные показатели, в том числе и на ЛГИ, у больных с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения (средний  $FEV_1$   $1,05 \pm 0,31$  л ( $38 \pm 10$  %), FVC  $2,59 \pm 0,67$  л). Данная работа показала, что комбинированная терапия тиотропием, назначаемым 1 раз в сут., и формотеролом, назначаемым 2 раза в сут., приводила к значительному повышению

FEV<sub>1</sub> (в течение 24 ч) на 0,198 л, что было заметно больше изменений FEV<sub>1</sub> на фоне монотерапии препаратами. В исследовании практически впервые изучалось влияние медикаментозной терапии на изменения IC в течение суток (т. е. 24 ч) и было показано, что данная величина подвержена циркадным вариациям и наибольшая по выраженности ЛГИ у больных ХОБЛ наблюдается в ранние утренние часы. Авторы исследования показали, что комбинированная терапия позволяет заметно уменьшить, но не полностью предотвратить ночное ухудшение бронхиальной обструкции и ЛГИ у больных ХОБЛ. Среднее суточное (0–24 ч) повышение IC на фоне комбинированной терапии тиотропием и формотеролом составляло 0,215 л, при этом пик улучшения IC наблюдался через 2 ч после назначения препаратов, среднее повышение IC в дневные часы (0–12 ч) составило 0,294 л. Данные положительные изменения IC, безусловно, являются клинически значимыми и сопровождаются заметными изменениями в облегчении одышки и повышении физической работоспособности больных ХОБЛ.

### Кислородотерапия при физических нагрузках

Длительная кислородотерапия позволяет снизить летальность больных ХОБЛ, вызвать обратное развитие или предотвращение прогрессирования легочной гипертензии, улучшить качество жизни больных, а также уменьшить число госпитализаций больных в стационар [86]. Доказанными эффектами терапии O<sub>2</sub> во время физической нагрузки является повышение доставки кислорода к тканям и его утилизации мышцами, в том числе и дыхательными, что приводит к повышению длительности выполняемой нагрузки и уменьшению диспноэ [87]. Однако причиной повышения толерантности больных к нагрузкам может быть не только улучшение оксигенации тканей, но влияние O<sub>2</sub> на другие факторы, подтверждением чего является демонстрация благоприятных эффектов кислорода у больных ХОБЛ без гипоксемии в покое [88, 89].

Одним из механизмов повышения выносливости больных ХОБЛ во время кислородотерапии является способность O<sub>2</sub> уменьшать ЛГИ. A.Somfay et al. [89] изучали эффекты кислородотерапии в диапазоне FiO<sub>2</sub> от 0,21 до 1,0 у 10 больных ХОБЛ [90]. Больные, включенные в исследование, имели выраженную бронхиальную обструкцию (FEV<sub>1</sub> 0,92 ± 0,43 л), ЛГИ (RV 200 ± 45 %), однако имели удовлетворительные показатели оксигенации в покое (SaO<sub>2</sub> 95,7 ± 0,8 %) и при физической нагрузке (SaO<sub>2</sub> 92,1 ± 2,8 %). Протокол исследования состоял из проведения последовательных нагрузочных тестов (нагрузка 75 % от V'O<sub>2</sub>max), во время которых больные ингалировали кислородные смеси с различными FiO<sub>2</sub>. Динамическая ЛГИ оценивалась при помощи теста IC (резервный объем вдоха = IC – VT). Повышение FIO<sub>2</sub> до 0,3 и 0,5 приводило к повышению резервного объема вдоха на 480 мл и 540 мл, что свидетельствовало об

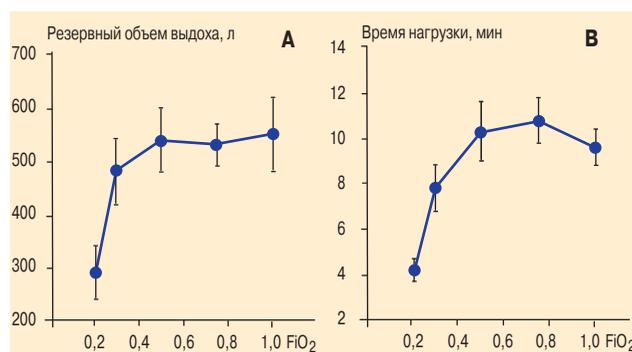


Рис. 11. Влияние ингаляций кислорода в разных концентрациях на резервный объем вдоха (А) и время выполнения физических нагрузок (В) у больных ХОБЛ во время выполнения физических нагрузок. Результаты представлены как *mean* ± *SEM*. Повышение FIO<sub>2</sub> от 0,21 до 0,3–0,5 привело к повышению резервного объема вдоха (А). При повышении FIO<sub>2</sub> выше 0,5 не сопровождалось дальнейшим улучшением показателей. Похожая динамика — и у времени выполнения физических нагрузок (В) [90]

уменьшении ЛГИ (рис. 11). Повышение FIO<sub>2</sub> выше 0,5 не сопровождалось дальнейшим снижением ЛГИ. Повышение резервного объема вдоха коррелировало со снижением частоты дыхания ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ). Гипероксия приводила к снижению минутной вентиляции легких, причем данный эффект достигался исключительно за счет уменьшения частоты дыхания. Время выполнения физических нагрузок при ингаляции кислорода с FIO<sub>2</sub> до 0,3 и 0,5 увеличилось в среднем на 160 %, и оставалось стабильным при FIO<sub>2</sub> до 0,75 и 1,0.

V.Alvisi et al. [90] также изучали эффекты терапии кислородом на одышку, функциональные параметры и дыхательный паттерн у больных ХОБЛ. В исследовании были включены 10 больных ХОБЛ с выраженной бронхиальной обструкцией и гиперинфляцией (FEV<sub>1</sub> 30 ± 2 %, RV 172 ± 20 %), но без гипоксемии в покое (SaO<sub>2</sub> 93 ± 1 %), все исследования проводили до и во время ингаляции 30 % кислорода через 5, 15, и 25 мин. Во время терапии O<sub>2</sub> у больных значительно уменьшилось диспноэ (от 2,5 ± 0,6 до 1,5 ± 0,6 баллов по визуальной аналоговой шкале), что сопровождалось повышением IC на 11 %, снижением минутной вентиляции и дыхательного объема на 11 % и 12 % соответственно, снижением показателя P0.1 (индекса центральной инспираторной активности) на 13 %.

Кислород не оказывает влияния на сопротивление дыхательных путей, поэтому механизм снижения ЛГИ на фоне кислородотерапии отличается от эффекта бронходилататоров. Возможным механизмом снижения ЛГИ во время ингаляции O<sub>2</sub> является уменьшение центральной инспираторной активности, и, вследствие этого, уменьшение частоты дыхания, что, в свою очередь, приводит к увеличению времени выдоха, уменьшению динамической ЛГИ и повышению физической выносливости [91].

### Кислородно-гелиевые смеси

Кислородно-гелиевые смеси (гелиокс) применяют при тяжелом обострении БА, острой дыхательной

недостаточности у больных ХОБЛ, при обструктивных заболеваниях гортани и трахеи [92–95]. Для медицинских целей используется гелиокс с содержанием гелия от 50 до 80 %, достоинством такой смеси является более низкая плотность газа по сравнению с воздухом или кислородом [96]. При сравнении с кислородно-азотными смесями кислородно-гелиевые смеси позволяют поддерживать ламинарность потока при значительном повышении его скорости. Дыхание гелиоксом позволяет снизить сопротивление потоку в дыхательных путях, что ведет к снижению работы дыхания и уменьшению риска развития утомления дыхательной мускулатуры [96, 97].

*P.Palange et al.* [98] продемонстрировали способность гелиокса снижать выраженность ЛГИ, диспноэ и повышать физическую работоспособность больных ХОБЛ. В исследование были включены 12 больных ХОБЛ ( $FEV_1 1,15 \pm 0,32$  л,  $FRC 156 \pm 19$  %), каждый больной выполнял 2 последовательных теста с физической нагрузкой (эргоспирометрическое исследование с уровнем нагрузки 80 % от максимальной) при дыхании воздухом или гелиоксом (79 %  $He-21$  %  $O_2$ ). Время нагрузки значительно возросло при дыхании гелиоксом ( $9,0 \pm 4,5$  мин vs  $4,2 \pm 2,0$  мин,  $p < 0,001$ ). Данный положительный эффект был связан со значительным снижением динамической ЛГИ в точке изо-времени (рис. 12), на что указывало повышение IC ( $1,97 \pm 0,40$  vs  $1,77 \pm 0,41$  л,  $p < 0,001$ ), и с уменьшением диспноэ ( $6 \pm 1$  vs  $8 \pm 1$  баллов,  $p < 0,001$ ). В конце нагрузки уровень минутной вентиляции был значительно выше при дыхании гелиоксом ( $38,3 \pm 7,7$  vs  $35,5 \pm 8,8$  л/мин,  $p < 0,01$ ). Снижение диспноэ в точке изо-времени хорошо коррелировало с повышением IC ( $r = -0,75$ ;  $p < 0,01$ ).

В недавно опубликованном исследовании, включавшем 82 больных ХОБЛ ( $FEV_1 1,1 \pm 0,4$  л,  $FVC 2,6 \pm 0,8$  л), *E.A.Laude et al.* [99] также подтвердили способность смесей гелиокса (79 %  $He-21$  %  $O_2$  и 72 %  $He-28$  %  $O_2$ ) увеличивать физическую работоспо-

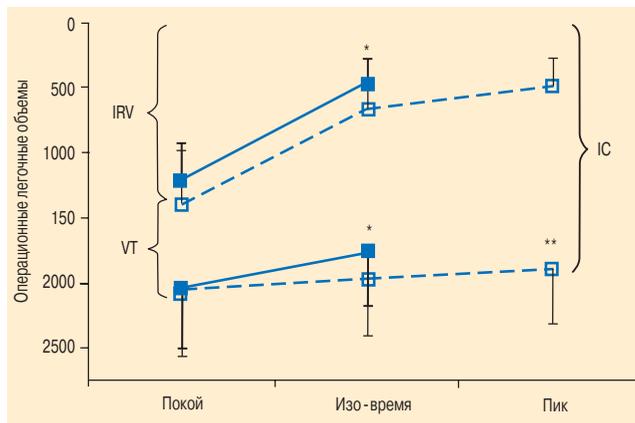


Рис. 12. Изменение операционных объемов легких во время физической нагрузки, при дыхании воздухом (сплошная линия) и при дыхании гелиоксом (пунктир). Значения представлены как *mean* ± *SD*. В точке изо-времени во время дыхания гелиоксом IC и RV значительно выше по сравнению с теми же объемами во время дыхания воздухом. Во время пиковой нагрузки IC также значительно выше при дыхании гелиоксом [98]. \* —  $p < 0,01$ , \*\* —  $p < 0,01$ .

сность больных и уменьшать диспноэ [100]. По мнению авторов данной работы, эффективность гелиокса с содержанием кислорода 28 % выше, чем смеси с содержанием кислорода 21 %.

Таким образом, основным механизмом улучшения физической работоспособности больных ХОБЛ, достигаемым при помощи ингаляций гелиокса, является повышение минутной вентиляции и снижение динамической ЛГИ. Как и бронходилататоры, гелиокс снижает сопротивление дыхательных путей, хотя данный эффект достигается иным способом, чем у лекарственных препаратов.

### Неинвазивная вентиляция легких

Для терапии больных ХОБЛ с тяжелыми формами хронической дыхательной недостаточности (ХДН), особенно при наличии гиперкапнии, используется неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) в домашних условиях [99–102]. Взаимосвязь "респиратор—пациент" осуществляется при помощи носовых и лицевых масок. Как правило, при проведении НВЛ пациенты используют респираторы в ночное время и, возможно, несколько часов в дневное время. Во время длительного проведения масочной вентиляции достигается значительное улучшение самочувствия больных, снижение  $PaCO_2$ , повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества сна, снижение числа госпитализаций больных в стационар [102–103]. Основными механизмами действия НВЛ у больных ХОБЛ являются: улучшение газообмена, повышение функции дыхательных мышц, восстановление чувствительности хеморецепции, улучшение качества сна, снижение нагрузки на аппарат дыхания [102].

Последний механизм действия может быть связан с благоприятным влиянием НВЛ на ЛГИ. Впервые уменьшение легочных объемов на фоне использования НВЛ у больных ХОБЛ было показано *M.W.Elliott et al.* [104]. Влиянию НВЛ на ЛГИ было посвящено рандомизированное контролируемое исследование *O.Diaz et al.* [105]. Авторы включили в исследование 36 больных ХОБЛ, 18 из которых в течение 3 нед. получали НВЛ не менее 3 часов в сутки, а другие 18 больных — "ложную" (*sham*) вентиляцию при помощи тех же респираторов (CPAP 2 см  $H_2O$ ) в течение того же времени. К концу исследования у больных основной группы были выявлены положительные изменения газообмена (повышение  $PaO_2$ , снижение  $PaCO_2$ ). Кроме того, по сравнению с больными контрольной группы, у них было отмечено снижение объемов легких: TLC — на 10 [7–13] %, FRC — на 25 [18–31] %, RV — на 36 [27–45] %. Достигнутое с помощью НВЛ уменьшение уровня  $PaCO_2$  у больных ХОБЛ коррелировало с величиной снижения FRC ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ) и величиной повышения IC ( $r = -0,55$ ,  $p < 0,001$ ).

Уменьшение ЛГИ у крайне тяжелых больных ХОБЛ при использовании НВЛ показано и в более продолжительных исследованиях. *S.Budweiser et al.*

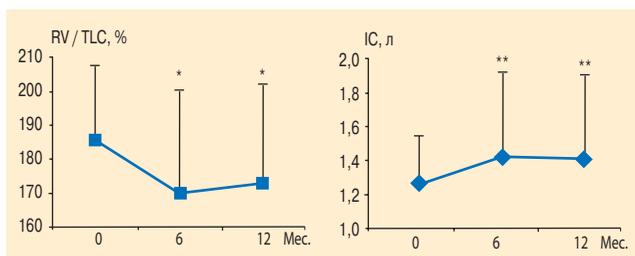


Рис. 13. Эффекты НВЛ на показатели RV / TLC и IC через 6 и 12 мес. от начала терапии [107]

[106] в течение 1 года наблюдали за 46 больными ХОБЛ ( $FEV_1 0,77 \pm 0,20$  л,  $RV / TLC 73,5 \pm 8,6$  %), получавшими НВЛ в домашних условиях. Через 6 и 12 мес. от начала НВЛ у больных обнаружили повышение IC, в среднем, на 17,0 % и 17,1 % ( $p < 0,05$ ), и снижение RV / TLC, в среднем, на 15,2 % и 12,9 % ( $p < 0,01$ ) (рис. 13). У больных с наиболее выраженной ЛГИ ( $RV / TLC > 75$  %) снижение  $PaCO_2$  коррелировало с уменьшением RV / TLC ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,05$ ).

Механизмы уменьшения ЛГИ при проведении НВЛ пока изучены недостаточно. Предполагается, что НВЛ, как и кислородотерапия, снижает активность дыхательного центра, что ведет за собой изменение дыхательного паттерна. Не исключено, что уменьшение ЛГИ под действием НВЛ может быть связано с улучшением клиренса бронхиального секрета и снижением бронхиального сопротивления, а также со снижением числа и тяжести обострений ХОБЛ, которые способны на длительное время усугубить имеющуюся ЛГИ [106].

### Легочная реабилитация

Легочная реабилитация является программой, использующей научно обоснованные методы диагностики и терапии, направленные на достижение оптимального функционального состояния и качества жизни больного, страдающего от хронического заболевания легких. Легочная реабилитация фокусируется на всех аспектах помощи больному — фармакотерапия, физические тренировки, психосоциальная поддержка, питательная поддержка, образовательные программы. К доказанным эффектам легочной реабилитации относятся: улучшение физической работоспособности; снижение интенсивности диспноэ; улучшение качества жизни; снижение числа госпитализаций и дней, проведенных в стационаре; снижение выраженности депрессии и степени тревоги, связанных с ХОБЛ [107, 108]. Компоненты программ легочной реабилитации значительно варьируют, однако полноценная программа должна включать в себя следующие компоненты: физические тренировки, оценка и коррекция питательного статуса и образование больных [108].

Физические тренировки способны уменьшить одышку и повысить переносимость физических нагрузок и являются основным компонентом легочной реабилитации. Хотя "идеальная" длительность тренировочных программ пока точно не установлена, оп-

тимальным сроком тренировок считают 6–8 нед. Физические тренировки обязательно включают в себя упражнения на развитие силы и выносливости нижних конечностей (дозированная ходьба, тредмил, велоэргометр), кроме того, они могут включать упражнения, повышающие силу мышц верхнего плечевого пояса (подъем гантелей, ручной эргометр).

Улучшение переносимости физических нагрузок у больных ХОБЛ, достигаемое при помощи физических тренировок, может быть связано с уменьшением минутной вентиляции во время нагрузок, так как тренировки приводят к снижению образования молочных кислот в скелетных мышцах, а следовательно, к уменьшению стимуляции дыхательного центра во время нагрузок [92]. Однако повышение выносливости больных ХОБЛ под влиянием физических тренировок также может быть связано и с уменьшением динамической ЛГИ. *J.Porszasz et al.* [109] изучали влияние физических тренировок на диспноэ, выносливость и функциональные показате-

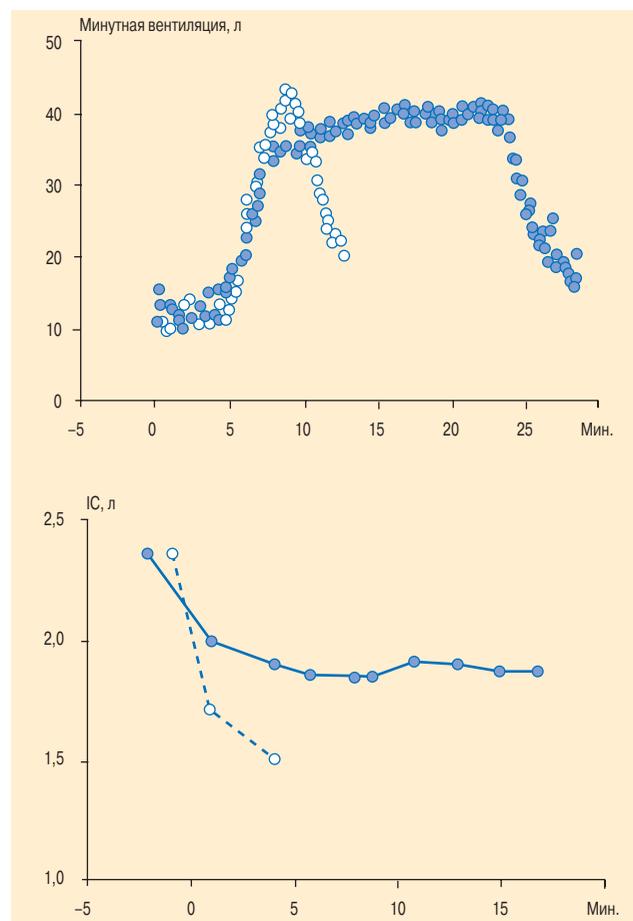


Рис. 14. Эффекты физических тренировок у больного ХОБЛ (ответ на эргоспирометрическую нагрузку 75 % от максимальной). Тренды минутной вентиляции E (A) и IC (B) до тренировок (открытые кружки, ломаная линия) и после тренировок — 45 мин 3 раза в нед. в течение 7 нед. (закрытые кружки, сплошная линия). Несмотря на то, что скорость повышения E в первые 3–4 мин нагрузки была одинаковой, пиковая вентиляция до нагрузки была значительно выше пиковой вентиляции после, и длительность нагрузки была значительно продолжительнее (в 5 раз) (A). Снижение IC во время нагрузок было более быстрым и выраженным до тренировок [109]

тели у 24 больных ХОБЛ ( $FEV_1$   $1,02 \pm 0,27$  л,  $FRC$   $5,12 \pm 1,13$  л). Тренировочная программа состояла из 45-минутных занятий на велоэргометр 3 раза в неделю в течение 7 нед. Физические тренировки привели к увеличению продолжительности времени нагрузок (эргоспирометрическое исследование с уровнем нагрузки 75 % от максимальной) почти в 3 раза: от  $6,6 \pm 2,9$  мин до  $18,2 \pm 9,4$  мин ( $p < 0,01$ ). После тренировок у больных ХОБЛ потребление кислорода на пике физической нагрузки практически не изменилось, однако минутная вентиляция и частота дыхания во время максимальной нагрузки стали ниже (в среднем, на  $1,97$  л/мин и  $3,2$  дыхания / мин соответственно,  $p < 0,01$ ), а  $IC$  стал выше (в среднем, на  $0,133$  л,  $p < 0,05$ ), что указывало на уменьшение динамической ЛГИ (рис. 14). Повышение  $IC$  в точке изо-времени коррелировало с уменьшением частоты дыхания ( $r = 0,63$ ;  $p = 0,001$ ) и с повышением времени нагрузки ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,023$ ). Таким образом, механизм снижения ЛГИ после физических тренировок напоминает эффекты кислорода: уменьшение центральной инспираторной активности приводит к снижению частоты дыхания, удлинению времени выдоха, что обеспечивает более полную эвакуацию воздуха из легких.

## Заключение

У больных ХОБЛ, кроме бронхиальной обструкции, необходимо обращать внимание и на другое важное патофизиологическое нарушение — ЛГИ. В основе легочной ЛГИ лежит воздушная ловушка, которая развивается из-за неполного опорожнения альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких или вследствие недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока. Отражением ЛГИ является повышение легочных объемов —  $FRC$ ,  $RV$ ,  $TLC$  — и снижение  $IC$ . ЛГИ приводит к неблагоприятным функциональным последствиями: слабости дыхательных мышц, ограничению нарастания дыхательного объема во время физической нагрузки, гиперкапнии при физической нагрузке, созданию внутреннего положительного давления в конце выдоха и повышению эластической нагрузки на аппарат дыхания. Все перечисленные последствия ЛГИ способствуют возникновению у больных одышки при физической нагрузке. В клинической практике наиболее доступным методом оценки ЛГИ является измерение показателя  $IC$ , которое может быть выполнено при помощи простого спирометра. Для  $IC$  показана очень высокая корреляционная связь с одышкой и толерантностью больных ХОБЛ к физическим нагрузкам. Кроме того, показатель ЛГИ — индекс  $IC / TLC$  — является одним из наиболее сильных и независимых предикторов летальности больных ХОБЛ. Уменьшение ЛГИ у больных ХОБЛ может быть достигнуто при помощи краевой резек-

ции легких, бронходилататоров, кислородотерапии, ингаляции кислородно-гелиевых смесей, неинвазивной вентиляции легких и легочной реабилитации.

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1–100. Updated 2005. GOLD website ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)).
2. *ZuWallack R.* Clinical interpretation of health-related quality of life outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Rev.* 2002; 12 (83): 65–66.
3. *O'Donnell D.E.* Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 180–184.
4. *Wolkove N., Dajczman E., Colacone A. et al.* The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest* 1989; 96: 1247–1251.
5. *Hay J.G., Stone P., Carter J. et al.* Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 659–664.
6. *Belman M.J., Botnick W.C., Shin J.W.* Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 967–975.
7. *O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A.* Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 542–549.
8. *Черняк А.В., Авдеев С.Н., Папкова Т.Л., Айсанов З.Р.* Бронходилатационный тест у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2003; 1: 50–56.
9. *Stokes W.* A treatise on the diagnosis and treatment of diseases of the chest. Part 1. Diseases of the lung and wind-pipe. London: The New Sydenham Society; 1837. p. 168–169. [www.medcyclopaedia.com](http://www.medcyclopaedia.com)
10. *O'Donnell D.E.* Introduction. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 175.
11. *Dixon W.E., Brodie T.G.* Contributions to the physiology of the lungs. 1. The bronchial muscles, their innervation, and the action of drugs upon them. *J. Physiol.* 1903; 29:97–173.
12. *Comroe J.H.* The lung: clinical physiology and pulmonary function tests (based on the 1954 Beaumont lecture). Chicago, Illinois: Year Book Medical Publishers; 1955.
13. *Вотчал Б.Е.* Эмфизема легких. В кн. Молчанов Н.С. (ред.) *Болезни органов дыхания*. М.: Медицина; 1964. 247–282.
14. *Potter W.A., Olafsson S., Hyatt R.E.* Ventilatory mechanics and expiratory flow limitation during exercise in patients with obstructive lung disease. *J. Clin. Invest.* 1971; 50: 910–919.
15. *Macklem P.T.* Hyperinflation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 1–2.
16. *O'Donnell D.E., Webb K.A.* Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1351–1357.

17. Calverley P.M.A., Koulouris N.G. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur. Respir. J.* 2005; 25:186–199.
18. www.medcyclopaedia.com
19. Gibson G.J. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2640–2649.
20. Ferguson G. Why does the lung hyperinflate? *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 176–179.
21. Milic-Emili J. Dynamic pulmonary hyperinflation and intrinsic PEEP: consequences and management in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Recenti. Progr. Med.* 1990; 81: 733–737.
22. Hyatt R.E. The interrelationship of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1961; 83: 676–683.
23. Similowski T., Yan S., Gauthier A.P. et al. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 917–923.
24. O'Donnell D.E., Bain D.J., Webb K.A. Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 530–535.
25. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 542–549.
26. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Дыхательная недостаточность при хронической обструктивной болезни легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во "БИНОМ"; СПб.: Невский диалект; 1998. 249–275.
27. Авдеев С.Н. Роль легочной гиперинфляции в патогенезе ХОБЛ. Эффективность поддерживающей терапии в уменьшении легочной гиперинфляции. *Пульмонология* 2004; 6: 101–110.
28. Авдеев С.Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ. *Consilium Medicum* 2006; 8 (3): 75–80.
29. Murariu C., Ghezzi H., Milic-Emili J., Gautier H. Exercise limitation in obstructive lung disease. *Chest* 1998; 114: 965–968.
30. Marin J.M., Carrizo S.J., Gascon M. et al. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1395–1399.
31. Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al. The inspiratory to total lung capacity ratio predicts mortality in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 591–597.
32. Kilburn K.H., Asmundsson T. Anteroposterior chest diameter in emphysema. *Arch. Intern. Med.* 1969; 123: 379–382.
33. Gilmartin J.J., Gibson G.J. Abnormalities of chest wall motion in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 1984; 39: 264–271.
34. Hoover C.F. The diagnostic significance of inspiratory movements of the costal margins. *Am. J. Med. Sci.* 1920; 159: 633–646.
35. Garcia-Pachon E. Paradoxical movement of the lateral rib margin (Hoover sign) for detecting obstructive airway disease. *Chest* 2002; 122: 651–655.
36. Capria M.E., D'Negri C., De Vito E.L. Relationship between Hoover sign, functional and variables, and curvature radius in patients with obstructive pulmonary disease. *Medicina (B. Aires)* 2003; 63: 369–376.
37. Cassart M., Pettiaux N., Gevenois P.A. et al. Effect of chronic hyperinflation on diaphragm length and surface area. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 504–508.
38. Decramer M. Hyperinflation and respiratory muscle interaction. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 934–941.
39. de Fregonezi G.A., Resqueti V.R., Guell Rous R. Pursed lip breathing. *Arch. Bronconeumol.* 2004; 40: 279–282.
40. Bianchi R., Gigliotti F., Romagnoli I. et al. Chest wall kinematics and breathlessness during pursed-lip breathing in patients with COPD. *Chest* 2004; 125: 459–465.
41. Mueller R.E., Petty T.L., Filley G.F. Ventilation and arterial blood gas changes induced by pursed lips breathing. *J. Appl. Physiol.* 1970; 28: 784–789.
42. Breslin E.H. The pattern of respiratory muscle recruitment during pursed-lips breathing. *Chest* 1992; 101: 75–78.
43. Spahija J.A., Grassino A. Effects of pursed-lips breathing and expiratory resistive loading in healthy subjects. *J. Appl. Physiol.* 1996; 80: 1772–1784.
44. Campbell E.J. Respiratory failure: simple bedside tests of lung function. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1962; 55: 566–569.
45. Campbell E.J. Physical signs of diffuse airways obstruction and lung distention. *Thorax* 1969; 24: 1–3.
46. Maitre B., Similowski T., Derenne J.-P. Physical examination of the adult patient with respiratory diseases: inspection and palpation. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1584–1593.
47. Stubbings D.G., Mathur P.N., Roberts R.S., Campbell E.J.M. Some physical signs in patients with chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 125: 549–552.
48. Straus S.E., McAlister F.A., Sackett D.L. et al. The accuracy of patient history, wheezing, and laryngeal measurements in diagnosing of obstructive airway diseases. *J.A.M.A.* 2000; 283: 1853–1857.
49. Burki N.K., Krumpelman J.L. Correlation of pulmonary function with the chest roentgenogram in chronic airways obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 121: 217–223.
50. Nicklaus T.M., Stowell D.W., Christiansen W.R. et al. The accuracy of the roentgenologic diagnosis of chronic pulmonary emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1966; 93: 889–899.
51. Pratt P.C. Role of conventional chest radiography in diagnosis and exclusion of emphysema. *Am. J. Med.* 1987; 82: 998–1006.
52. Reich S.B., Weinshelbaum A., Iwee J. Correlation of radiographic measurements and pulmonary function tests in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Roentgenol.* 1985; 144: 695–699.
53. Thurlbeck W.M., Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysema. *Am. J. Roentgenol.* 1978; 130: 429–440.
54. Sutinen S., Christoforidis A.J., Klugh G.A. et al. Roentgenologic criteria for the recognition of non-symptomatic pulmonary emphysema: Correlation between roentgenologic findings and pulmonary pathology. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1965; 91: 69–76.
55. Pratt P.C., Klugh G.A. A method for the determination of total lung capacity from posteroanterior and lateral chest roentgenograms. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1967; 96: 548–552.
56. Rodenstein D.O., Sopwith T., Denison D.M., Stanescu D.C. Reevaluation of the radiographic method for measurement

- of total lung capacity. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1985; 21: 521–525.
57. Rothpearl A., Varma A.O., Goodman K. Radiographic measures of hyperinflation in clinical emphysema. Discrimination of patients from controls and relationship to physiologic and mechanical lung function. *Chest* 1988; 94: 907–913.
  58. Spence D.P.S., Kelley Y.J., Ahmed J. et al. Critical evaluation of computerized X-ray planimetry for the measurement of lung volumes. *Thorax* 1995; 50: 383–386.
  59. Brown M.S., McNitt-Gray M.F., Goldin J.G. et al. Automated measurement of single and total lung volume from CT. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1999; 23: 632–640.
  60. Davy H. Researches, chemical and philosophical, chiefly concerning nitrous oxide, or dephlogisticated nitrous air, and its respiration. London: Johnson; 1800.
  61. Brown R., Enright P., Leith D. Multiple-breath helium dilution measurements of lung volumes in adults. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 246–255.
  62. Cala S.J., Kenyon C.M., Ferrigno G. et al. Chest wall and lung volume estimation by optical reflectance motion analysis. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81: 2680–2689.
  63. Stanescu D.C., Rodenstein D., Caubergs M. et al. Failure of body plethysmography in bronchial asthma. *J. Appl. Physiol.* 1982; 52: 939–948.
  64. Fairshter R.D. Airway hysteresis in normal subjects and individuals with chronic airflow obstruction. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58: 1505–1510.
  65. Yang S., Kaminski D., Sliwinski P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 55–59.
  66. Tantucci C., Duguet A., Similowski T. et al. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 799–804.
  67. Duranti R., Filippelli M., Bianchi R., et al. Inspiratory capacity and decrease in lung hyperinflation with albuterol in COPD. *Chest* 2002; 122: 2009–2014.
  68. Dolmage T.E., Goldstein R.S. Repeatability of inspiratory capacity during incremental exercise in patients with severe COPD. *Chest* 2002; 121: 708–714.
  69. Pellegrino R., Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 543–549.
  70. Hadcroft J., Calverley P.M.A. Alternative methods for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 713–720.
  71. Gelb A.F., Gutierrez C.A., Weisman I.M. et al. Simplified detection of dynamic hyperinflation. *Chest* 2004; 126: 1855–1860.
  72. Brantigan O., Mueller E. Surgical treatment of pulmonary emphysema. *Am. Surg.* 1957; 23: 789–804.
  73. Cooper J.D., Trulock E.P., Triantafyllou A.N. et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 109: 106–116.
  74. Martinez F.J., Montes de Oca M., Whyte R.I. et al. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation and respiratory muscle function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1984–1990.
  75. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2059–2073.
  76. Keller C.A., Ruppel G., Hibbett A. et al. Thoracoscopic lung volume reduction surgery reduces dyspnea and improves exercise capacity in patients with emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 60–67.
  77. Fujimoto T., Teschler H., Hillejan L. et al. Long-term results of lung volume reduction surgery. *Europ. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21: 483–488.
  78. Hopkinson N.S., Toma T.P., Hansell D. et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 453–460.
  79. Wan I.Y.P., Toma T.P., Geddes D.M. et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. *Chest* 2006; 129: 518–526.
  80. Chrystyn H., Mulley B.A., Peak M.D. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *Br. Med. J.* 1988; 297: 1506–1510.
  81. Di Marco F., Milic-Emili J., Boveri B. et al. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 86–94.
  82. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124: 1743–1748.
  83. O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 832–840.
  84. O'Donnell D.E., Voduc N., Fitzpatrick M., Webb K.A. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 86–94.
  85. van Noord S.A., Aumann J.L., Janssens E. et al. Effect of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129: 509–517.
  86. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681–686.
  87. Dean N.C., Brown J.K., Himelman R.B. et al. Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 941–945.
  88. Woodcock A.A., Gross E.R., Geddes D.M. Oxygen relieves breathlessness in "pink puffers". *Lancet* 1981; 1: 907–909.
  89. Somfay A., Porszasz J., Lee S.M., Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 77–84.
  90. Alvisi V., Mirkovic T., Nesme P. et al. Acute effects of hyperoxia on dyspnea in hypoxemia patients with chronic airway obstruction at rest. *Chest* 2003; 123: 1038–1046.
  91. Casaburi R., Porszasz J. Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 185–189.
  92. Barach A.L. The use of helium in the treatment of asthma and obstructive lesions of the larynx and trachea. *Ann. Intern. Med.* 1935; 9: 739–765.
  93. Gluck E.H., Onorato D.J., Castriotta R. Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest* 1990; 98: 693–698.

94. *Manthous C.A., Hall J.B., Melmed A., Caputo M.A. et al.* Heliox improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1995; 151: 310–314.
95. *Jolliet P., Tassaux D., Thouret J.M. et al.* Beneficial effects of helium: oxygen vs. air:oxygen noninvasive pressure support in with decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 2422–2429.
96. *Papamoschou D.* Theoretical validation of the respiratory benefits of helium-oxygen mixtures. *Respir. Physiol.* 1995; 199: 183–90.
97. *Oelberg D.A., Kacmarek R.M., Pappagianopoulos P.P. et al.* Ventilatory and cardiovascular responses to inspired HeO<sub>2</sub> during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1876–1882.
98. *Palange P., Valli G., Onorati P. et al.* Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea and exercise endurance capacity in COPD patients. *J. Appl. Physiol.* 2004; 97: 1637–1642.
99. *Laude E.A., Duffy N.C., Baveystock C. et al.* The effect of helium and oxygen on exercise performance in COPD: a randomised crossover trial. *AJRCCM in Press* 2006; 10.1164/rccm.200506–925OC.
100. *Robert D., Gerald M., Leger P. et al.* Ventilation mecanique a domicile des insuffisants respiratoires chroniques. *Rev. Fr. Mal. Respir.* 1983; 11: 923–936.
101. *Leger P., Muir J.F.* Selection of patients for long-term nasal intermittent positive pressure ventilation: practical aspects. *Eur. Respir. Monogr.* 1998; 8: 328–347.
102. *Cuvelier A., Muir J.F.* Noninvasive ventilation and obstructive lung disease. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1271–1281.
103. *Meecham Jones D.J., Paul E.A., Jones P.W., Wedzicha J.A.* Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am. J. Respir. Rev. Crit. Care Med.* 1995; 152: 538–544.
104. *Elliott M.W., Mulvey D.A., Moxham J. et al.* Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 1044–1052.
105. *Diaz O., Begin P., Torrealba B.* Effects of noninvasive ventilation on lung hyperinflation in stable hypercapnic COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1490–1498.
106. *Budweiser S., Heinemann F., Fischer W. et al.* Long-term reduction of hyperinflation in stable COPD by non-invasive nocturnal home ventilation. *Respir. Med.* 2005; 99: 976–984.
107. *Lacasse Y., Guyatt G.H., Goldstein R.S.* The components of a respiratory rehabilitation program: a systematic overview. *Chest* 1997; 111: 1077–1088.
108. *Lacasse Y., Wong E., Guyatt G.H. et al.* Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary diseases. *Lancet* 1996; 348: 1115–1119.
109. *Porszasz J., Emtner M., Goto S. et al.* Exercise training decreases exercise-induced hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 2025–2034.

Поступила 07.07.06

© Авдеев С.Н.

УДК 616.24-008.44-036.11-02:[616.24-036.12-06:616.24-002]

А.В.Аверьянов, Г.Э.Поливанов

## Роль компьютерной томографии в количественной оценке эмфиземы легких у больных ХОБЛ

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

A.V.Averyanov, G.E.Polivanov

## A role of computed tomography for quantified evaluation of lung emphysema in COPD patients

В последние годы проблема эмфиземы обсуждается преимущественно в рамках концепции хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Согласно трактовке *Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2003 г.)* эмфизема является неотъемлемой частью структурных изменений, наблюдающихся у больных ХОБЛ. Определение эмфиземы, которым пользуется большинство современных исследователей, относится к 1985 г., когда был опубликован доклад рабочей группы института "Сердце, Легкие, Кровь", где эмфизема характеризуется как "необратимое увеличение воздушного пространства дистальнее терминальных бронхиол, сопровождающееся деструкцией альвеолярных стенок, без сопутствующего фиброза".

Возможность диагностики формы, распределения и количественной оценки эмфиземы очень важна по нескольким причинам.

Во-первых, форма эмфиземы часто указывает на этиологический фактор, определяет прогноз и выбор способа лечения. Например, панацинарная эмфизема, как правило, развивается у больных с тяжелым дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина (ААТ) и сопровождается выраженной дыхательной недостаточностью, центроацинарная — обычно связана с длительным курением, дистальная ацинарная и буллезная эмфиземы характеризуются высоким фактором риска пневмоторакса и показанием к хирургическому лечению. Во-вторых, важно разграничивать анатомическую (эмфизематозную) и динамическую гиперинфляцию как процессы с различным потенциальным ответом на консервативную терапию. В-третьих, оценка эмфиземы необходима для определения показаний, объема, выбора метода хирургического вмешательства. Наконец, объективная оценка эмфиземы нужна для контроля течения заболевания, эффективности оперативной редукции легочной ткани и заместительной терапии у больных с недостаточностью ААТ.

Традиционно для оценки эмфиземы легких используются функциональные и рентгенологические методы диагностики.

Наиболее распространенный в практике функциональный метод спирометрии не имеет серьезного

диагностического значения для изолированной оценки состояния респираторных бронхиол, которые преимущественно поражаются при эмфиземе [1]. Исследования аутопсийного материала [2] показали, что до  $1/3$  легкого может быть разрушено эмфиземой, прежде чем проявляются признаки бронхиальной обструкции. Более чувствительными являются методы исследования диффузионной способности легких и определения легочных объемов, которые были взяты за основу для разработки функциональных критериев эмфиземы, предложенных Американским торакальным обществом. Ими стали снижение DLCO (менее 80 %<sub>долж.</sub>) при одновременном повышении остаточного объема легких более 120 % и / или снижении FEV<sub>1</sub> менее 80 %<sub>долж.</sub>.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки при диагностике эмфиземы выявляет две характерные группы признаков: увеличение объема легких (уплощение и низкое расположение купола диафрагмы, увеличение ретростернального пространства, "сужение" сердечной тени) и признаки легочной деструкции (обеднение сосудистого рисунка, буллы). При наличии обеих групп признаков чувствительность рентгенографии возрастает до 80 %, но вероятность постановки диагноза зависит от тяжести болезни. Увеличение объема и повышение воздушности легких являются важными рентгенологическими критериями в постановке диагноза эмфиземы, но не всегда наблюдаются на ранних стадиях болезни или, наоборот, присутствуют у пациентов с динамической гиперинфляцией без эмфиземы (например, при обострении бронхиальной астмы (БА), бронхиолитах).

В отличие от рентгенографии рентгеновская компьютерная томография (РКТ) позволяет обнаружить эмфизему уже на первых этапах заболевания, четко выявляя локализацию, размеры и распространенность эмфизематозных зон (даже при стандартном исследовании на высоте вдоха).

Компьютерная томография (КТ), особенно с высоким разрешением (КТВР), обладает гораздо более высокой чувствительностью в диагностике эмфиземы, превышающей 90 %, вне зависимости от степени выраженности эмфизематозных процессов.

КТ — метод имидж-диагностики, представляющий собой получение поперечных анатомических изображений (срезов), на которых значение каждого наименьшего элемента изображения (пиксела) соответствует уровню поглощения рентгеновского излучения определенным объемом ткани [3]. Различные ткани, в зависимости от плотности, по-разному поглощают излучение, поэтому в настоящее время для каждой ткани и органа установлен физиологический коэффициент абсорбции (КА) по шкале Хаунсфилда (НУ). Согласно этой шкале КА воды принят за 0 НУ; костей, обладающих наибольшей плотностью, — за +1000 НУ; воздуха, имеющего наименьшую плотность, — за -1 000 НУ. Ослабленное рентгеновское излучение каждого среза регистрируется компьютером, суммируется и представляется в виде изображения исследуемой тканевой структуры. Огромное количество пикселей, формирующих картинку, и их цифровая обработка обеспечивают высокую чувствительность метода РКТ.

Для того чтобы объективно количественно оценить эмфизему легких, выделяется несколько порогов поглощения рентгеновского излучения легочной тканью. По данным *L.J.Rosenblum et al.* [4], КА нормального легкого колеблется от -500 до -900 НУ при средней плотности около -740 НУ. Плотность нижележащих отделов легких в силу гравитационного фактора несколько выше по сравнению с вышележащими участками. По мнению *H.Bergstermann* и *K.W.Westerburg* [4], плотность легочной ткани (ПЛТ) ниже -850 НУ является достоверным признаком эмфиземы. В более поздних исследованиях *N.L.Muller et al.* [5] пороговыми значениями для эмфиземы предложили считать величину КА < -910 НУ как наиболее соответствующую морфологическим изменениям. *P.A.Gevenois et al.* [6], сравнивая коэффициенты поглощения легочной ткани при КТВР с последующей морфометрией резецированных участков легкого, установили, что совпадение данных по оценке эмфиземы разными методами наблюдалось на уровне плотности -950 НУ. Пороги менее -950 НУ недооценивали эмфизему, а пороги более -950 НУ давали в некоторых случаях ложно положительные результаты. Тем не менее для практических целей и международных исследований обычно используется более высокий порог ПЛТ, ограничивающий эмфизему от нормальной легочной ткани -910 НУ.

Для повышения точности количественной оценки эмфиземы легких методом РКТ многие производители компьютерных томографов разработали программные продукты по автоматическому или полуавтоматическому анализу ПЛТ (денситометрии). Преимуществом программ денситометрии является исключение субъективного компонента, зависящего от квалификации, опыта исследователя, качества изображения и т. д. Объективная оценка эмфиземы позволяет сопоставлять результаты, полученные в разных лечебных учреждениях как в процессе дина-



Рис. 1. Автоматическая трассировка легочной ткани

мического наблюдения, так и при проведении научных исследований.

Количественная оценка эмфиземы легких автоматизированными (программными) методами основана на математических (метрических) подходах, которые особенно важны для анализа неоднородности пространственного распределения величин ослабления рентгеновского излучения, моделирования изображений и графиков, суммарного цифрового выражения полученных данных.

В норме у здоровых людей встречаются участки легочной ткани, обладающие пониженной плотностью. С возрастом их количество увеличивается. У лиц старше 50 лет допускается 26,8 % объема легких с коэффициентом поглощения ниже -910 НУ.

Интересные данные по субъективной диагностике эмфиземы клиницистами по компьютерным томограммам продемонстрировали *A.A.Bankier et al.* [7]. Визуальную оценку эмфиземы сравнивали с макроскопической морфометрией и объективной количественной оценкой при помощи программы денситометрии. Оказалось, что все врачи, вне зависимости от опыта, систематически переоценивали эмфизему. Нечто подобное наблюдается и в отечественной практике. Фактически диагноз "эмфизема" стал терминологическим клише врачей-рентгенологов отно-

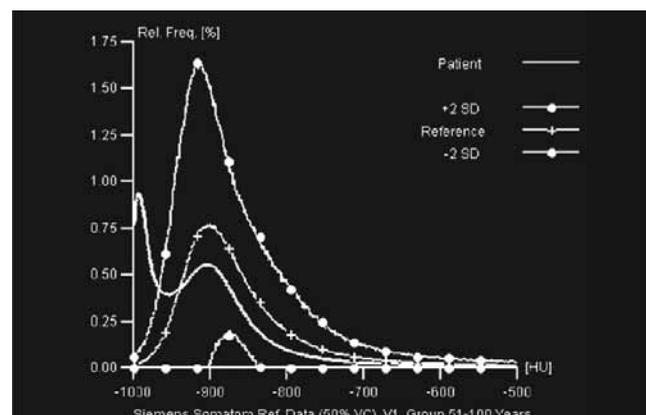


Рис. 2. Графическое распределение плотностей легких

**Таблица 1**  
Функциональные параметры больных ХОБЛ (%<sub>долж.</sub>)

Возраст	FEV <sub>1</sub>	FEV <sub>1</sub> / FVC	RV	IC	TLCO SB	TLCO VA
61,3 ± 9,6	48,3 ± 23,9	45,3 ± 13	205,1 ± 52,4	80,7 ± 20,4	57,7 ± 21	60,4 ± 19,9
43–77	18–106	20–69	110–342	49–125	21–97	22–87

сительно пациентов старшей возрастной группы и курильщиков.

В клинике НИИ пульмонологии Росздрава используется программа измерения плотности легочной ткани *Pulmo CT (Siemens®)*. Перед количественной оценкой эмфиземы проводится КТВР традиционным методом: сканирование выполняется двухмиллиметровыми срезами с шагом в 10 мм в краниокаудальном направлении на вдохе без применения контрастирования. В начале работы программа автоматически выделяет контур легочной ткани на полученных срезах, вычлняя элементы грудной стенки и средостения (рис. 1). Далее исследователь самостоятельно обводит и исключает из подсчета элементы легких, влияющие на показатели плотности, — срезы крупных бронхов, бронхоэктазы, участки фиброза и другие на каждом срезе от верхушек до оснований обоих легких. Необходимость ручного вычленения определяет полуавтоматический характер программы. Затем по установленным порогам КА программа количественно оценивает изменения легочной ткани, определяет среднюю ПЛТ, стандартное отклонение, площадь, объем и высоту легких. Результаты представляются в форме таблиц и гистограмм (рис. 2). Кроме того, программа предусматривает возможность цветного изображения томогра-

фических срезов в зависимости от ПЛТ. Цветовой спектр совпадает с радужным, где синий цвет соответствует участкам наибольшей плотности, а красный — минимальной плотности (рис. 3).

Наш опыт количественной оценки эмфиземы у больных ХОБЛ с использованием денситометрической программы позволил взглянуть на данную категорию пациентов с нетрадиционных позиций. Анализируя выраженность структурных изменений у больных ( $n = 28$ ) на 1-4-й стадиях заболевания (табл. 1), мы обнаружили, что средняя ПЛТ у таких пациентов составила  $-873 \pm 25,3$  НУ, а количественный индекс эмфиземы (КИЭ; процент эмфизематозной ткани с поглощением ниже  $-910$  НУ) —  $44,2 \pm 15,5$  %. В контрольной группе некурящих ( $n = 7$ ) аналогичный показатель был достоверно выше ПЛТ =  $-842 \pm 25,7$  НУ, КИЭ =  $11,1 \pm 4,9$  % (табл. 2). Такие данные соответствуют результатам большинства международных исследований. Однако при индивидуальном анализе у 3 пациентов ПЛТ и КИЭ не выходили за пределы допустимых границ. При этом во всех случаях наблюдались очевидные признаки гиперинфляции (RV от 151 до 201 %). В то же время у 2 больных с гигантскими буллами и КИЭ 37–49 % показатели FEV<sub>1</sub> соответствовали 1-й стадии заболевания ( $> 80$  %<sub>долж.</sub>).



Рис. 3. Распределение ПЛТ на томографическом срезе

**Таблица 2**  
Результаты количественной оценки эмфиземы у больных ХОБЛ

	ПЛТ (НУ)	КИЭ (%)
Больные ХОБЛ ( $n = 28$ )	$-873 \pm 25,3$	$44,2 \pm 15,5$
Контроль ( $n = 7$ )	$-842 \pm 25,7$	$11,1 \pm 4,9$
	$P < 0,05$	$P < 0,0001$

### Клинические примеры

Больной М. 57 лет (индекс курящего человека 45 пачко-лет).

Жалобы на одышку при физической нагрузке (подъем по лестнице выше 2-го этажа), продуктивный кашель в утренние часы. При функциональном исследовании легких — минимальные обструктивные нарушения, соответствующие 1-й стадии ХОБЛ (табл. 3). КТ показала двусторонние буллезные изменения наряду

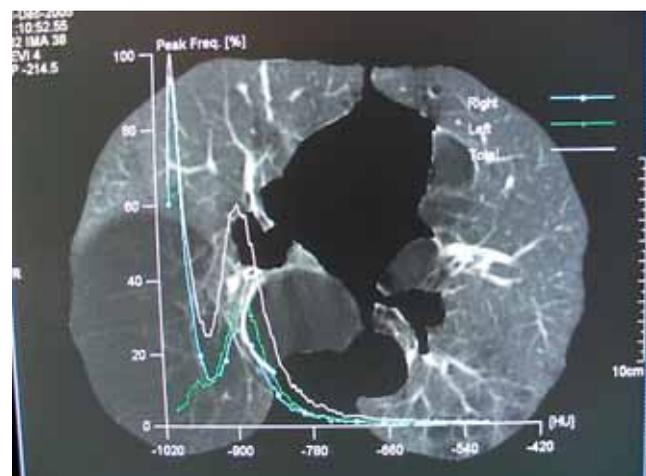


Рис. 4. Компьютерная томограмма больного М.

Таблица 3

Функциональные и рентгенологические характеристики больного М.

FEV <sub>1</sub>	FEV <sub>1</sub> / FVC	RV	IC	TLCO VA	ПЛТ	КИЭ
85,9 %	68,96 %	163,5 %	92 %	84 %	-879 HU	49,4 %

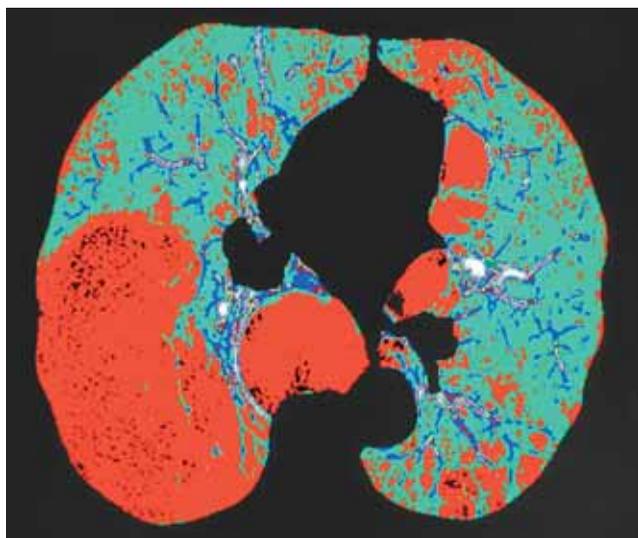


Рис. 5. Распределение ПЛТ больного М. на томографическом срезе

с диффузной центриацинарной эмфиземой (рис. 4). Денситометрия легочной ткани выявила, что эмфизема составляет до 50 % от общего объема легких (табл. 3, рис. 5).

Больной П., 55 лет (индекс курящего человека 50 пачко-лет).

Жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, кашель с умеренным количеством слизисто-гноной мокроты (до 50 мл / сут.). При бодиплетизмографии — значительные obstructивные нарушения, признаки выраженной гиперинфляции. Однако при КТ и количественной оценке ПЛТ эмфизематозных изменений выявить не удалось (табл. 4, рис. 6, 7).

Таким образом, применение КТВР и программы денситометрии легочной ткани даже на небольшой группе больных показало значительную структурную разнородность среди пациентов ХОБЛ на разных стадиях болезни. Весьма существенно, что данная методология помогает выделить группу больных ХОБЛ с динамической гиперинфляцией, как известно, имеющей определяющее значение в развитии дыхательной недостаточности. Кроме того, гиперинфляция без эмфиземы — процесс потенциально обратимый, и, вероятно, именно от таких больных следует ждать наилучшего ответа на терапию бронхолитиками.

Полученные результаты противоречат традиционному взгляду на ХОБЛ как заболевание, при котором одновременно происходят процессы воспаления бронхиального дерева и деструкции легочной паренхимы. Дальнейшие исследования, возможно, приведут к вычленению из ХОБЛ как единой болез-

ни разных нозологических форм или более точно определяют место так называемых фенотипов ХОБЛ с дифференцированным подходом к их ведению. Однако уже сейчас представляется очевидным, что РКТ у больных ХОБЛ должна превратиться из экзотического в традиционный метод диагностики.

Литература

1. Gurney J.W. Pathophysiology of obstructive airways disease. Radiol. Clin. N. A. 1998; 36: 15–27.
2. Uppaluri R., Mitsa T., Sonka M. et al. Quantification of pulmonary emphysema from lung computed tomography images. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 248–254.



Рис. 6. Компьютерная томограмма больного П.

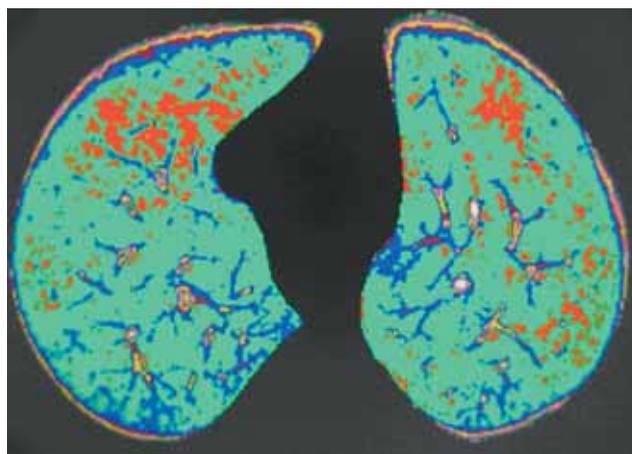


Рис. 7. Распределение плотности легких на томографическом срезе больного П.

Таблица 4

Функциональные и рентгенологические характеристики больного П.

FEV <sub>1</sub>	FEV <sub>1</sub> / FVC	RV	IC	TLCO VA	ПЛТ	КИЭ
31,2 %	47,8 %	201,3 %	70,8 %	74 %	-796 HU	8,2 %

3. *Тюрин И.Е.* Компьютерная томография органов грудной полости. СПб.: ЭЛБИ; 2003. 347–349.
4. *Власов П.В.* Лучевая диагностика заболеваний органов грудной полости. М.: Издат. дом "Видар-М"; 2006. 65–77.
5. *Muller N.L., Stapels C.A., Miller R.R., Abboud R.J.* "Density Mask": an objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 1988; 94: 782–787.
6. *Gevenois P.A., Zanen J., de Maertelaer V. et al.* Macroscopic assessment of pulmonary emphysema by image analysis. *J. Clin. Pathol.* 1995; 48: 318–322.
7. *Bankier A.A., de Maertelaer V., Keyzer C., Gevenois P.A.* CT of pulmonary emphysema: subjective assessment and objective quantification by densitometry and macroscopic morphometry. *Radiology* 1999; 211: 851–858.
8. *Sanders C., Nath P.H., Bailey W.C.* Detection of emphysema with computed tomography: correlation with pulmonary function tests and chest radiography. *Invest. Radiol.* 1988; 23: 262–266.
9. *Юдин А.Л., Абович Ю.А.* Мед. Визуализ. 2001; 2: 30–33.
10. *Hoffman E.A., McLennan G.* Assessment of the pulmonary structure-function relationship and clinical outcomes measures. *Acad. Radiol.* 1997; 4: 758–776.

Поступила 07.07.06

© Аверьянов А.В., Поливанов Г.Э., 2006

УДК 616.24-003.4-06:[616.24-007.63-073.756.8]

# Зитролид® форте

азитромицин 500 мг

От удобства приема  
к эффективному лечению!

1 капсула на прием

1 раз в сутки

Короткий курс 3–6 дней

Хорошая переносимость



ОАО «Отечественные лекарства»  
Произведено ОАО «Щелковский витаминный завод»  
141100, Московская область, Щелково-1, ул. Фабричная, 2.  
Тел. (495) 933 6080, факс (495) 933 6081  
Произведено в сотрудничестве с компанией «Chemo Iberica S.A.» Испания  
PH 00291501



# Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата ЗИТРОЛИД® ФОРТЕ

**Регистрационный номер:** РN№ 003955/01

**Торговое название:** Зитролид® форте

**Международное непатентованное название:** Азитромицин

**Химическое название:** 9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин (в виде дигидрата)

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав:** 1 капсула содержит активного вещества азитромицина – 0,5 г (500 мг).

**Вспомогательные вещества:** магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая.

**Твердые желатиновые капсулы:** желатин, титана диоксид, хинолиновый желтый, азорубин, понсо 4 R.

**Описание:** Капсулы № 00, корпус белый, крышечка оранжево-желтая. Содержимое капсул-порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** Антибиотик, азитромицин.

**КОД АТХ:**[J01FA10]

**Фармакологические свойства:** Антибиотик широкого спектра действия. Является представителем подгруппы макролидных антибиотиков – азитромицинов.

При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие. К азитромицину чувствительны грамположительные кокки: *Streptococcus pneumoniae*, *St. pyogenes*, *St. agalactiae*, стрептококки групп CF и G, *Staphylococcus aureus*, *St. viridans*; грамотрицательные бактерии: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H. ducrei*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*; некоторые анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp*; а также *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdoferi*. Азитромицин неактивен в отношении грамположительных бактерий, устойчивых к эритромицину. Азитромицин быстро всасывается из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. После приема внутрь 500 мг максимальная концентрация азитромицина в плазме крови достигается через 2,5–2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Биодоступность составляет 37 %. Азитромицин хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта (в частности в предстательную железу), в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях (в 10–50 раз выше, чем в плазме крови) и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким pH, окружающей лизосомы. Это, в свою очередь, определяет большой кажущийся объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность азитромицина накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24–34 %) и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает существенного влияния на их функцию. Азитромицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5–7 дней после приема последней дозы, что позволило разработать короткие (3-дневные и 5-дневные) курсы лечения. В печени деметилируется, образующиеся метаболиты не активны.

Выведение азитромицина из плазмы крови проходит в 2 этапа: период полувыведения составляет 14–20 ч в интервале от 8 до 24 ч после приема препарата и 41 ч – в интервале от 24 до 72 ч, что позволяет применять препарат 1 раз / сут.

**Показания к применению:** Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- Инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, синусит, тонзиллит, фарингит, средний отит);
- Скарлатина;
- Инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальные и атипичные пневмонии, бронхит);
- Инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы);
- Инфекции урогенитального тракта (неосложненный уретрит и/или цервицит);
- Болезнь Лайма (боррелиоз), для лечения начальной стадии (*erythema mi grans*);
- Заболевание желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter Pylori* (в составе комбинированной терапии).

**Противопоказания:**

- Гиперчувствительность (в т. ч. к др. макролидам);
- печеночная и / или почечная недостаточность;
- период лактации (на время лечения приостанавливают);
- детский возраст до 12 месяцев.
- С осторожностью – беременность (может применяться, когда польза от его применения значительно превышает риск, существующий всегда при использовании любого препарата в течение беременности); аритмия (возможны желудочковые аритмии и удлинение интервала QT; детям с выраженными нарушениями функции печени или почек).

**Способ применения и дозы:** Внутрь, за 1 ч до или через 2 ч после еды 1 раз в сутки. Взрослым при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей – 500 мг/сут за 1 прием в течение 3 дней (курсовая доза – 1,5 г). При инфекциях кожи и мягких тканей – 1000 мг/сут в первый день за 1 прием, далее по 500 мг/сут ежедневно со 2-го по 5-й день (курсовая доза – 3 г). При острых инфекциях мочеполовых органов (неосложненный уретрит или цервицит) – однократно 1 г. При болезни Лайма (боррелиоз) для лечения I стадии (*erythema migrans*) – 1 г в первый день и 500 мг ежедневно со 2-го по 5-й день (курсовая доза – 3 г). При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* – 1 г/сут в течение 3 дней в составе комбинированной антихеликобактерной терапии. Детям назначают из расчета 10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней или в первый день – 10 мг/кг, затем 4 дня – по 5–10 мг/кг/сут в течение 3 дней (курсовая доза – 30 мг/кг). При лечении *erythema migrans* у детей доза – 20 мг/кг в первый день и по 10 мг/кг со 2-го по 5-й день.

**Побочное действие:** Со стороны пищеварительной системы: диарея (5%), тошнота (3%), абдоминальные боли (3%); 1 % и менее – диспепсия, метеоризм, рвота, мелена, холестатическая желтуха, повышение активности «печеночных» трансаминаз; у детей – запоры, анорексия, гастрит. Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, боль в грудной клетке (1% и менее). Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, сонливость; у детей – головная боль (при терапии среднего отита), гиперкинезия, тревожность, невроз, нарушение сна (1 % и менее). Со стороны мочеполовой системы: вагинальный кандидоз, нефрит (1 % и менее). Аллергические реакции: сыпь, фотосенсибилизация, отек Квинке. Прочие: повышенная утомляемость; у детей – конъюнктивит, зуд, крапивница.

**Передозировка:** Симптомы: сильная тошнота, временная потеря слуха, рвота, диарея.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Антациды (алюминий и магнийсодержащие), этанол и пища замедляют и снижают абсорбцию. При совместном назначении варфарина и азитромицина (в обычных дозах) изменения протромбинового времени не выявлено, однако, учитывая, что при взаимодействии макролидов и варфарина возможно усиление антикоагуляционного эффекта, пациентам необходим тщательный контроль протромбинового времени. Дигоксин: повышение концентрации дигоксина. Эрготамин и дигидроэрготамин: усиление токсического действия (вазоспазм, дизестезия). Триазолам: снижение клиренса и увеличение фармакологического действия триазолама. Замедляет выведение и повышает концентрацию в плазме и токсичность циклосерина, непрямым антикоагулянтов, метилпреднизолона, фелодипина, а также ЛС, подвергающиеся микросомальному окислению (карбамазепин, терфенадин, циклоспорин, гексобарбитал, алкалоиды спорыньи, вальпроевая кислота, дизопирамид, бромокриптин, фенитоин, пероральные гипогликемические средства, теофиллин и др. ксантиновые производные) – за счет ингибирования микросомального окисления в гепатоцитах азитромицином. Линкозамы ослабляют эффективность, тетрациклин и хлорамфеникол – ингибируют. Фармацевтически несовместим с гепарином.

**Особые указания:** Необходимо соблюдать перерыв в 2 ч при одновременном применении антацидов. После отмены лечения реакции гиперчувствительности у некоторых пациентов могут сохраняться, что требует специфической терапии под наблюдением врача.

**Форма выпуска:** Капсулы 0,5 г. По 3 или 6 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой; по 3 или 6 капсул в банках полимерных или из полистирола. Каждую банку или контурную упаковку вместе с инструкцией по применению в пачку.

**Условия хранения:** Список Б. В сухом защищенном от света и недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°C.

**Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек:** По рецепту врача.

**Предприятие-изготовитель:** ОАО «Щелковский витаминный завод», 141100 Щелково-1, Московская область, ул. Фабричная, 2. Тел. (095) 933-48-62, факс (095) 933-48-63.

## Современная диагностика и лечение дыхательных расстройств во время сна в терапевтической практике

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S.L.Babak, M.V.Gorbunova, L.A.Golubev

## Current detection and treatment of respiratory disorders during sleep in therapeutic practice

### Введение

В 2006 г. исполнится 39 лет событию в истории медицины, когда *R.Jung* и *W.Kuhlo* [1] впервые описали и выделили из "синдрома Пиквика" самостоятельно существующий патологический комплекс, основным проявлением которого являлись регулярные эпизоды ночных асфиксий — апноэ сна. Они впервые установили, что такие апноэ сопровождаются выраженной гипоксией, гиперкапнией, изменениями электрической активности мозга и приводят к частым ночным пробуждениям. Руководствуясь представлениями *C.S.Burwell* [2] о "синдроме Пиквика" и рекомендациями *A.Rechtschaffen* и *A.Kales* [3] об интерпретации и проведении ночной полисомнографии (множественной регистрации биологических сигналов человеческого тела), они зарегистрировали обструктивное апноэ сна, предложили объяснение найденному феномену и осуществили попытку его коррекции с помощью трахеотомии [4].

Найденный феномен послужил толчком к развитию нового направления в медицине — "медицины сна" [5], которое во всем мире в настоящее время вызывает бурный интерес. Одним из ключевых направлений "медицины сна" является диагностика и коррекция дыхательных расстройств во сне [6] у пациентов с разнообразными патологиями: артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС), бронхиальной астмой (БА), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), ожирением и метаболическим синдромом.

В результате многочисленных работ, проведенных исследователями в различных странах мира, к 1998 г. произошло окончательное формирование представлений об апноэ сна [7] как о самостоятельном патологическом состоянии и выделении его в отдельную рубрику в международной классификации болезней — синдром апноэ сна (G.47.3).

Первые эпидемиологические исследования распространенности синдрома апноэ и гипопноэ сна (СОАГС) были предприняты группой французских ученых под руководством *P.Lavie* [8]. Они провели открытое рандомизированное исследование среди 1 502 рабочих, занятых в машиностроительном про-

изводстве. Результатом их работы явилось определение процентной распространенности СОАГС, которая составила 4,5 %. Аналогичные данные были позже получены группой бельгийских и шведских исследователей. В более поздних исследованиях английских эпидемиологов под руководством *T.Yong et al.* [9] частота встречаемости СОАГС среди взрослого населения Великобритании в средневозрастной группе составила: среди женщин — 2–4 %, а среди мужчин — 4–6 %. Это оказалось сопоставимо с распространенностью БА, которая в средневозрастной группе достигает 4,5 %.

Последним из масштабных рандомизированных когортных эпидемиологических исследований распространенности дыхательных расстройств во время сна является Висконсинское когортное исследование расстройств сна (*Wisconsin Sleep Cohort Study*), начатое в 2000 г. в 300 крупнейших клиниках Северной Америки и Западной Европы, охватившее к 2006 г. более 15 тыс. человек. Первые результаты анализа явились шокирующими: распространенность дыхательных расстройств в 2003 г. достигла 14 %. Другими словами, каждый 7-й житель Западной Европы и Северной Америки имеет дыхательное расстройство и ощущает его последствия в своей жизни в виде избыточной дневной сонливости, гиподинамии, ожирения, артериальной гипертензии, ИБС, нарушений сердечного ритма. Если бы речь шла об инфекционном заболевании, то для такой распространенности можно было бы применить термин "пандемия", означающий массовое повсеместное распространение болезни.

### Диагностические критерии

Дыхание, или вентиляция легких, — это необходимый процесс жизнедеятельности человека, направленный на поддержание постоянства двух основных метаболических показателей: а) напряжения артериальной крови кислородом ( $paO_2$ ); б) кислотно-щелочного равновесия артериальной крови, или pH крови.

Понимая это, легко выделить группу состояний, при которых происходит патологическое изменение указанных показателей, т. е. развиваются дыхательные расстройства.

СОАГС — потенциально угрожающее жизни пациента дыхательное расстройство, определяемое как период острой асфиксии во время сна, приводящее к развитию избыточной дневной сонливости, гемодинамическим расстройствам и нестабильности сердечной деятельности [10].

Степень выраженности синдрома апноэ сна определяется частотой развития асфиксических состояний: условная норма — менее 5 событий/час; легкое течение — 5–10 событий/час; среднетяжелое течение — 10–15 событий/час; тяжелое течение — более 15 событий/час.

Наиболее характерными и часто наблюдаемыми проявлениями СОАГС являются: коллапсы глоточного отдела верхних дыхательных путей, повышенное сопротивление дыхательных путей к прохождению воздушного потока на уровне глоточного отдела, гиповентиляционные дыхательные расстройства различной степени выраженности.

Подавляющее большинство дыхательных расстройств во сне сопровождаются эпизодами выраженного падения насыщения артериальной крови кислородом (десатурация крови) с развитием гипоксии сердца, мозга, почек. Гипоксия этих жизненно важных органов (шоковые органы) сопровождается резкими изменениями артериального давления и нарушениями сердечного ритма, что может привести к внезапной смерти во время сна.

Дыхательные расстройства во время сна резко изменяют качество жизни пациентов. Ведущим "дневным" проявлением болезни является избыточная дневная сонливость, которая в буквальном смысле лишает пациента сил. Усталость, мышечная слабость, ослабление концентрации внимания, трудно преодолимое желание спать, с которым пациентам приходится "бороться" всеми силами, — вот неполный перечень симптомов, к которым приводит систематическая гипоксия. С другой стороны, систематическая гипоксия вызывает развитие кардиоваскулярных нарушений, таких как стойкая артериальная гипертензия, ишемия миокарда, ишемия мозга.

Тканевая гипоксия имеет еще одно свойство: не происходит "правильное" окисление жиров, нарушаются углеводный обмен и "базовый" метаболизм в организме. За этим обязательно последует резкий прирост массы тела, ожирение и гиподинамия, что в свою очередь вызовет снижение тонуса мышц и усилит явления апноэ во сне. Патологическая цепочка замкнется и будет сама себя поддерживать до тех пор, пока не произойдет ее случайный "разрыв" из-за внешних или внутренних причин — несчастного случая на производстве или в быту, автодорожной катастрофы или инфаркта, гипертонического криза, инсульта.

В медицинской практике принято выделять состояние "диспноэ" — изменение дыхания (ненормальное дыхание). К нему относятся:

- одышка — субъективное чувство нехватки воздуха;
- периодическое дыхание — дыхание Биотта, Куспмауля, Чейн-Стокса, кашель, храп;
- частое дыхание — тахипноэ, гипервентиляция;
- редкое дыхание — брадипноэ, гиповентиляция;
- отсутствие дыхания — апноэ, асфиксия.

Эпизоды апноэ и гипопноэ относятся к виду расстройств дыхания, при которых происходит снижение вентиляции легких [6].

Апноэ — отсутствие или прекращение дыхания — определяется как снижение величины регистрируемого дыхательного потока на величину  $\geq 40\%$  от исходного показателя. При сохранении экскурсии грудной клетки и брюшной стенки оно называется обструктивным, при отсутствии экскурсии — центральным [6].

Гипопноэ — уменьшение дыхания — определяется как снижение величины регистрируемого дыхательного потока на величину от 20 % до 40 % от исходного показателя. При сохранении экскурсии грудной клетки и брюшной стенки оно называется обструктивным, при отсутствии экскурсии — центральным [7].

Чаще всего апноэ и гипопноэ сна сопровождаются повторяющимися вибрациями (коллапсами) верхних отделов дыхательных путей (ротоглотки). У подавляющего большинства пациентов (86 %) их развитие сопровождается громким ночным храпом, а также частыми неосознанными ночными пробуждениями. Однако если подобные проявления выявить не удастся, вероятность остановок дыхания во время сна невелика [6]. С другой стороны, часто наблюдаемые явления "перехватывания" дыхания или "дыхательной заслонки" могут служить предрасполагающими факторами в дальнейшем развитии СОАГС. В этих случаях необходим тщательный опрос близких родственников и супруга пациента для точного и полного представления о храпе и периодах ночных остановок дыхания [12].

Повышенный (избыточный) вес тела, в особенности при ожирении высокой степени, является достоверным фактором риска и значительно утяжеляет симптоматику и течение заболевания [13]. Подавляющее большинство пациентов СОАГС (93 %) имеют ожирение различной степени. Наиболее часто увеличение веса превышает 120 % от "идеального веса". Необходимо знать, что лишь незначительный процент пациентов СОАГС ( $\leq 2,3\%$ ) могут быть охарактеризованы как страдающие "синдромом Пиквика" — аутосомно рецессивным заболеванием, характеризующимся ожирением, гиповентиляцией, сонливостью, вторичной полицитемией, правожелудочковой недостаточностью и приступами апноэ во сне.

Ожирение следует рассматривать как фактор риска СОАГС. Следует отметить, что ожирение самостоятельно способно приводить к нарушению дыхатель-

ной функции, выраженной дневной гипоксемии и гиповентиляции легких вследствие характерных ночных дыхательных расстройств — синдрома ожирения-гиповентиляции (СОГ) [14]. Тем не менее различают следующие основные виды проявления СОАГС у пациентов с ожирением различной степени: 1) гипоксемия без изменения дыхательного рисунка; 2) периодическая гипоксемия без остановок дыхания; 3) периодическая гипоксемия с остановками дыхания — гипоксемия с апноэ сна.

*Гипоксемия без изменения дыхательного рисунка.* Этот феномен является характерным проявлением у большинства пациентов СОАГС с избыточным весом тела. Ее существование объясняется уменьшением легочных объемов в положении на спине. У одних пациентов наблюдается стабильная сатурация крови (SaO<sub>2</sub>) в пределах 90–94 % во время глубокого сна (NREM) со значительными снижениями показателя во время парадоксального сна (REM). У других имеют место выраженные периоды гиповентиляции. Отсутствие у таких пациентов апноэ сна является нормальным ответом дыхательных драйверов при отсутствии обструкции верхних дыхательных путей. В отличие от варианта циклической гипоксемии, описанной ниже, некоторые пациенты СОГ могут иметь постоянную "тяжелую" выраженную гипоксемию без аномалий дыхательного рисунка. Принято считать, что причиной гипоксемии в этом случае является гиповентиляция, при которой PaCO<sub>2</sub> превышает 100 мм рт. ст.

*Периодическая гипоксемия без остановок дыхания.* Изменения SaO<sub>2</sub> у пациентов СОГ могут наблюдаться без явлений апноэ сна. Это связано с периодическими изменениями вентиляции или с несостоявшейся окклюзией верхних дыхательных путей. Последствия для таких пациентов аналогичны таковым у пациентов СОАГС: частые ночные пробуждения, циклическая гипоксемия, сонливость и правожелудочковая недостаточность. Таких пациентов расценивают как "промежуточных", поскольку они находятся в переходном состоянии между нормальным сном и развитием СОАГС.

*Гипоксемия с остановками дыхания — сонным апноэ.* Очевидно, что пациенты с ожирением предрасположены к апноэ сна. Однако существуют исключения из правил. Сам по себе избыточный вес не является абсолютной причиной апноэ сна. Только

сочетание ожирения и анатомической склонности к обструкции верхних дыхательных путей является ключевым элементом в генезе заболевания. Необходимо избыточная податливость стенок верхних дыхательных путей, делающая их вибрирующими. Пациенты избыточного веса с явлениями апноэ сна обычно представлены двумя группами: 1) пациенты с гиповентиляцией во время бодрствования и со сниженной чувствительностью к химическим дыхательным драйверам; 2) пациенты без явлений дневной гиповентиляции и снижением чувствительности к химическим дыхательным драйверам. К сожалению, пациенты с апноэ сна и СОГ были широко популяризованы в литературе как страдающие "синдромом Пиквика" [5]. Однако пациенты с "синдромом Пиквика" имеют более выраженную полицистемию и легочное сердце, чем пациенты СОГ без явлений гиповентиляции во время бодрствования. На практике гиповентиляция во время бодрствования обнаруживается лишь у 10 % пациентов с дневной сонливостью и избыточным весом тела. Остается малоизученным, почему ночной рисунок дыхания пациентов СОАГС отличается от такового у пациентов с ожирением и обструктивным апноэ сна без явлений гиповентиляции во время бодрствования, хотя очевидно, что пациенты СОГ чаще имеют постоянную гиповентиляцию во время сна без периодов сонного апноэ.

*Маркеры заболевания.* Увеличение охвата шеи у мужчин и женщин в сочетании с храпом является предрасполагающим фактором развития апноэ сна. Было отмечено, что мужчины с охватом шеи ≥ 43 см, а женщины с охватом шеи ≥ 40 см достоверно имеют наиболее высокий риск развития остановок дыхания во время сна [15]. Другими маркерами заболевания являются артериальная гипертензия, избыточная дневная сонливость, сочетающаяся с нарушением концентрации внимания, а также трудно объяснимая легочная гипертензия и легочное сердце (табл. 1).

В случае жалоб пациента на избыточную дневную сонливость при отсутствии других симптомов / маркеров дополнительными критериями являются: характеристики (особенности) протекания сонного процесса — продолжительность, цикличность, структурность, изменения рисунка сна, приведшие к дневной сонливости и ухудшению качества бодр-

**Таблица 1**  
**Симптомы и маркеры СОАГС**

Симптомы	Маркеры
Хронический громкий ночной храп. Эпизоды "перехватывания дыхания" или "дыхательной заслонки" во время сна. Избыточная дневная сонливость, вялость, "дневная усталость"	Повышение веса тела, в особенности его значительное увеличение (≥ 120 % от идеального веса тела; BMI > 29 кг/м <sup>2</sup> ). Охват шеи (размер воротничка): мужчины ≥ 43 см, женщины ≥ 40 см
Несчастные случаи на производстве или автодорожные происшествия по причине избыточной дневной сонливости	Системная артериальная гипертензия Легочная гипертензия Легочное сердце

ствования. Иногда пациент может просто нуждаться в выяснении причин, приводящих к увеличению количества пробуждений во время сна. Если продолжительность сна пациента недостаточная, необходимо рассматривать такие состояния, как нарколепсия или депрессия.

В большинстве случаев пациенты СОАГС испытывают различной силы явления вялости, усталости, сонливости, расстройства памяти, раздражительность, трудность концентрации внимания, изменения личности, о которых они сообщают своим лечащим врачам. Для них характерно развитие непреодолимой сонливости в самые неподходящие моменты, высокая частота автодорожных происшествий, несчастные случаи на производстве и транспорте.

Сердечно-сосудистая система активно вовлекается в патологический процесс у пациентов СОАГС. Было отмечено, что артериальная гипертензия регистрируется более чем у 50 % пациентов [16]. Более того, частота утренней гипертензии линейно возрастает с ростом числа апноэ сна. Это достоверно как для пациентов с избыточным весом, так и для лиц без его увеличения. Развитие ночных аритмий имеет достоверную зависимость от явлений апноэ сна. Часто наблюдаемые при апноэ сна брадиаритмии, различного типа желудочковые тахикардии являются следствием тяжелой гипоксии. Явления апноэ сна вносят свой отрицательный вклад в развитие ишемических изменений миокарда, ведут к развитию инфаркта миокарда у пациентов с аортокоронарной недостаточностью.

### Особенности патогенеза заболевания

Несмотря на пристальное внимание к различным аспектам этиологии и патогенеза апноэ сна, четких представлений, объясняющих все стороны этого феномена, не существует до сегодняшнего дня. Наименее спорными являются представления о процессах, лежащих в основе развития окклюзии верхних дыхательных путей.

Фарингиальный коллапс считается основной проблемой таких пациентов. Особенностью коллапса является его развитие во время глубокого сна. Дыхательное усилие во время сна обычно постоянно, однако даже незначительная обструкция глоточного отдела воздухоносных путей может прекратить эффективную вентиляцию во время каждого периода апноэ или гипопноэ. В обоих случаях гипоксия и гиперкапния быстро приводят к вынужденному "неосознанному мозговому пробуждению", влекущему за собой восстановление воздухоносной функции и нормализацию вентиляции легких [17].

Обструкция верхних дыхательных путей может происходить между внутренними носовыми отверстиями (хоанами) и задней стенкой глотки, позади небной занавески и мягкого неба (велофарингс), позади корня языка (орофарингс) или в различных ком-



Рис. 1. Анатомическое расположение мягких тканей и костных структур ротоглоточной зоны

бинациях первых двух. Реже наблюдается коллапс воздухоносных путей на уровне эпиглоттиса (рис. 1).

Аномалии строения глотки, приводящие к функциональным нарушениям и коллапсам верхних дыхательных путей, являются второй причиной развития апноэ сна. Наиболее уязвимым является воздухоносный сегмент глотки между хоанами и эпиглоттисом, т. к. он имеет малую жесткость и слабую костную поддержку, особенно в своей передней и латеральной частях. Функциональные возможности этого воздухоносного сегмента во многом зависят от тонуса и активности глоточных мышц-дилаторов. Достаточный тонус и активность мышц-дилаторов поддерживают достаточную воздухопроводящую функцию. Снижение или падение тонуса отдельных или большинства указанных мышц достоверно уменьшает просвет воздухоносных путей или приводит к их полному закрытию. Таким образом, в человеческом организме существуют важные взаимоотношения между строением (анатомией) воздухоносных путей, их просветом и размером, а также тонусом глоточных мышц-дилаторов.

Исследования по изучению различных проекций глоточного отдела дыхательных путей показали, что пациенты СОАГС как во время бодрствования, так и во время сна имеют анатомически малый глоточный размер (рис. 2).



Рис. 2. Различные проекции глоточного отдела дыхательных путей у пациентов с апноэ сна и здоровых добровольцев

Практически одинаковый результат был получен при изучении дыхательных путей с помощью компьютерной томографии, ультразвуковой диагностики и методов, анализирующих сопротивление верхних дыхательных путей [18]: пациенты СОАГС имеют структурно узкие воздухоносные пути. В одних случаях это происходило из-за формирования "жировых подушек" в области шеи, что взаимосвязано с проблемой ожирения у таких пациентов. В других случаях причиной являлись малые размеры нижней челюсти (микрогнатия), приводящие к уменьшению воздухоносного размера. В третьих случаях гипертрофированные миндалины являлись основной причиной глоточной узости.

Таким образом, вариации различных причинных факторов у пациентов СОАГС приводят к объективной картине структурной узости и формируют малый просвет воздухопроводящего глоточного пространства.

Выраженное падение мышечной активности во время сна у пациентов СОАГС отражает аномальный мышечный ответ на наступление сна и утрату нейромышечной компенсации, существующей во время бодрствования. Уменьшение мышечной активности у пациентов СОАГС компрометирует воздухоносную потенцию, что приводит к началу периодов апноэ или гипопноэ.

Уменьшение мышечной активности во время сна обусловлено парадоксально сильным падением тонического компонента, при физиологическом снижении фазического компонента дыхательной мускулатуры. Такая комбинация эффектов приводит к формированию сонно-зависимой "нейромышечной недостаточности", изменяющей просвет воздухоносных путей и уменьшающей воздухоносную возможность (рис. 3).

### Звуковой феномен вибрации мягких тканей глотки – храп

Звук, издаваемый рядом пациентов СОАГС, называемый в быту храпом, и апноэ сна не являются синонимами. Храпом, или храпением, называют звук, возникающий в результате вибрации мягких тканей ротоглоточной области по причине низкого мышечного тонуса. Храп является лишь признаком того, что пациент имеет риск развития апноэ сна. Процесс напоминает движение воды по эластичной трубке. Если вода бежит ненормально, трубка будет вибрировать. То же происходит с дыхательными путями, когда они частично закрыты.

Храпящих пациентов возможно разделить на несколько разных категорий. С одной стороны, мы наблюдаем пациентов с храпом, у которых нет клинически значимых проблем. С другой стороны, есть храпящие пациенты, страдающие от апноэ сна. В середине окажутся пациенты, у которых храп сочетается с повышенным сопротивлением дыхательных путей к проведению воздушного потока. Такие больные не имеют явлений апноэ сна, однако из-за затрудненного дыхания и необходимости преодолевать вы-

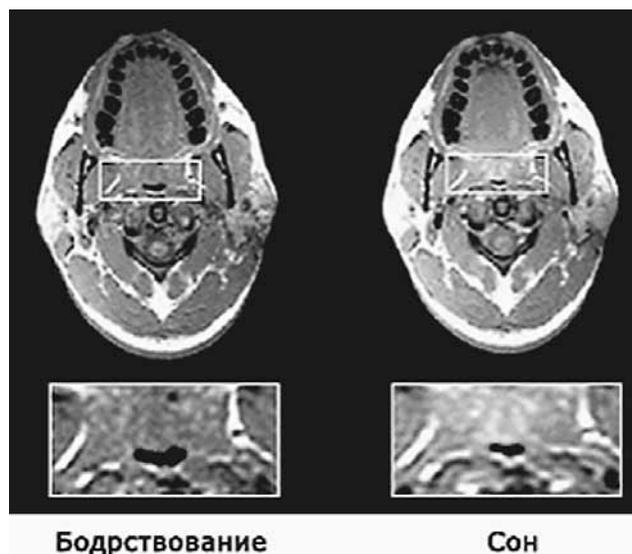


Рис 3. Изменение просвета ротоглоточной области в период сна здорового добровольца

сокое сопротивление дыхательных путей (возрастающая работа дыхания) они испытывают многократные пробуждения среди сна, что вызывает у них развитие избыточной дневной сонливости, вялости и снижение работоспособности.

Таким образом, СОАГС сна является значимой клинической проблемой, отрицательно влияющей на качество жизни пациентов. Апноэ сна преимущественно распространено у мужчин в средней возрастной группе (трудоспособный возраст). Ведущими факторами развития СОАГС являются метаболические, обменные и алиментарные нарушения, изменения веса тела, стрессовые ситуации и нагрузки, табакокурение и употребление алкоголя [14]. Основными маркерами болезни являются: избыточная дневная сонливость, стойкая утренняя артериальная гипертензия, сочетающаяся с явлениями легочного сердца, ИБС и сосудистой патологией. Вовлечение в патологический круг апноэ сна сердечно-сосудистой системы формирует высокий риск развития у пациента мозгового инсульта и инфаркта миокарда, нередко приводящих к летальному исходу. Именно поэтому СОАГС расценивают как заболевание, ограничивающее работоспособность пациентов, резко ухудшающее качество и уменьшающее продолжительность их жизни [11].

### Диагноз заболевания

Необходимо выделять основную форму обструкции дыхательных путей внутри СОАГС. В таком случае совершенно логичным становится планирование дальнейших лечебных мероприятий, обеспечивающих максимальную эффективность и индивидуальный подход. Внутри понятия СОАГС принято выделять следующие взаимосвязанные синдромальные комплексы:

1. синдром "патологического храпа" или повышенного сопротивления дыхательных путей к проведению воздушного дыхательного потока (СПХ);
2. синдром ожирения-гиповентиляции (СОГ);
3. синдром сочетанной обструкции дыхательных путей во время сна — сочетание обструкции верхних дыхательных путей с обструкцией нижних дыхательных путей — синдром перекреста (ССО);
4. синдром патологической гиповентиляции во время сна (СПГ);
5. синдром патологических апноэ сна (СПАС).

В связи с плохой изученностью этиологии и патогенеза явлений апноэ во сне нет убедительных доказательств того, что СОАГС является самостоятельной нозологической формой болезни, хотя на сегодняшний день такой взгляд считается доминирующим.

Необходимо отметить, что слово "диагноз" отражает врачебное суждение о заболевании с целью упорядочивания лечебной тактики. Таким образом, обоснованной возможно считать такую форму написания диагноза, в которой указывается не только само заболевание в соответствии с международной классификацией болезней (обструктивное апноэ сна — G.47.3), но и его клинический вариант вместе с основными осложнениями и факторами прогноза, например: "Синдром обструктивных апноэ-гипопноэ сна: синдром ожирения-гиповентиляции тяжелого течения, выраженная ночная гипоксемия, торакоабдоминальный дыхательный парадокс, ночная предсердная аритмия высоких градаций, артериальная гипертензия, ДН = 2, НК = 1. Ожирение высокой степени, метаболический синдром".

В ряде случаев уместно не выделять СОАГС в отдельную нозологическую форму, а указать его в качестве синдрома, сопутствующего основному заболеванию, например: "ХОБЛ средней степени тяжести: хронический обструктивный бронхит, стадия нестойкой ремиссии, эмфизема, пневмосклероз, хроническое легочное сердце, синдром патологической гиповентиляции во время сна тяжелого течения, ДН = 3, НК = 2"; или "Гипертоническая болезнь 2-й стадии, синдром ожирения-гиповентиляции средней степени тяжести, ДН = 2, НК = 2".

## Лечебная тактика при обструктивном апноэ сна

Лечебная программа для пациентов СОАГС включает медикаментозные и немедикаментозные методы воздействия. Она направлена на поддержание постоянства просвета дыхательных путей во время сна и преследует достижение следующих целей:

- предотвращение коллапсов верхних дыхательных путей во время сна;
- предотвращение хронических и неприятных симптомов (избыточная дневная сонливость, громкий ночной храп);
- поддержание обычного уровня активности (включая упражнения и прочие физические нагрузки);
- обеспечение оптимальной терапии при минимальном числе побочных эффектов или полном их отсутствии.

**Базисная терапия.** Основу терапии пациентов с обструктивным апноэ сна составляет неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) — метод искусственной вентиляции легких, при котором проведение воздуха в дыхательные пути осуществляется через естественные отверстия без использования дополнительных инвазивных инструментов (трубок, расширителей, держателей и т. д.). Использование периферических носовых или лицевых масок позволило с легкостью применять указанный метод в стационарных и амбулаторных условиях.

Вариант НВЛ, при которой давление воздуха является основным управляемым параметром вентиляции, в 1981 г. был предложен *C.E. Sullivan et al.* [19] в качестве основополагающей терапии обструктивного апноэ сна. Поскольку вентиляция легких проводилась с постоянным давлением на вдохе и выдохе, она получила название CPAP-терапии (от английского *Continuous Positive Airway Pressure* — постоянное положительное давление в воздухоносных путях). На сегодняшний день CPAP-терапию выделяют в категорию основных методов "респираторной поддержки", поскольку она позволяет устойчиво контролировать просвет воздухоносных путей и не требует синхронизации пациента с дыхательным оборудованием (рис. 4).

Сегодня CPAP-терапия назначается приблизительно 80 % всех пациентов с диагностированными



Рис. 4. Механизм проведения чрезмасочной неинвазивной вентиляции легких в режиме постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) в домашних условиях



Рис. 5. Внешний вид современных CPAP-машин: А — REMStar-auto C-flex, Respironics Inc., USA; Б — ResMed S8 Escape, ResMed Inc., USA

коллапсами верхних дыхательных путей. Механизм действия CPAP-терапии достаточно понятен. В гипофарингеальной зоне создается своеобразный воздушный "клин", который, с одной стороны, способен смещать корень языка вперед, с другой — расширять заднеглоточный размер, в третьих — стабилизировать подвижную небную занавеску и небный язычок, что приводит к исчезновению звука храпа, часто являющегося единственной жалобой пациентов. Совершенно очевидно, что положительное давление в дыхательных путях останется неизменным при любой позиции тела человека (спина, живот), что является необходимым условием для коррекции "позиционных" дыхательных расстройств во время сна.

Медицинское устройство для проведения CPAP-терапии (CPAP-машина) представляет собою компрессор, нагнетающий воздух в дыхательные пути через воздуховод и носовую маску под положительным давлением. Современные CPAP-машины очень компактные (1,2–1,5 кг), малошумные, позволяют профильтровывать, увлажнять и обогревать доставляемый воздух, обеспечивают точное дозирование давления и компенсацию возможных утечек. Кроме того, в большинстве приборов предусмотрена функция постепенного повышения давления до рабочего уровня в течение 5–15 мин, что облегчает процесс засыпания пациента (рис. 5).

Отсутствие клинических проявлений болезни не исключает возможности возврата коллапсов верхних

дыхательных путей, а следовательно, и явлений апноэ во время сна. Именно поэтому базисную CPAP-терапию необходимо осуществлять длительное время.

### Зубные (ротовые) аппликаторы

Индивидуальное ортопедическое стоматологическое репозиционное устройство, вытягивающее нижнюю челюсть вперед носит название "ротового аппликатора" [20]. Многочисленные аппликаторы существуют для лечения храпа и обструктивного апноэ сна. Исследования показали, что многие аппликаторы высоко эффективны и сегодня рассматриваются как альтернатива при выборе базисной терапии. Действительно, аппликаторы имеют целый ряд неоспоримых преимуществ. Они недороги, неинвазивны, просты в изготовлении и достаточно хорошо принимаются пациентами. Аппликаторы могут оказывать единичное или комбинированное воздействие. Они могут восстанавливать нормальное положение мягкого неба, переносить язык вперед или поднимать подъязычную кость. Так как они являются репозиториями, они воздействуют на устойчивость тканей, предотвращая коллапсы дыхательных путей. В конце концов, они способны увеличивать тонус ряда мышц, особенно активность глоточной и подбородочно-язычной мышцы.

Конструкция аппликатора зависит от метода крепления, типа используемого материала, простоты пригонки, а также возможности контролировать вертикальный размер. При выборе аппликатора обязательно оценивается состояние височно-нижнечелюстного сустава пациента, околозубных структур, количество и состояние зубов (рис. 6).

### Консервативное лечение дыхательных расстройств во время сна

**Снижение веса тела.** Пациенты с тяжелыми формами апноэ сна имеют избыточный вес. Снижение веса тела уменьшает чрезмерный объем тканей в верхних дыхательных путях, снижает нагрузку на



Рис. 6. Внешний вид ротового аппликатора и механизм открытия аппликатором дыхательных путей. А — до аппликатора: дыхательные пути сильно сдавлены окружающими тканями. Б — после аппликатора: дыхательные пути открыты и видны голосовые связки

грудную клетку и брюшную стенку, улучшает работу мышц, участвующих в вентиляции легких. При легком течении апноэ сна изолированное снижение веса может привести к полному излечиванию. В других случаях снижение веса тела повышает эффективность проводимой базисной терапии.

**Сон на боку.** Было показано, что пациенты с апноэ сна, спящие на спине, имеют значительно более высокий уровень дыхательных расстройств и нарушенный сон. Сон в позиции на спине является причиной западения языка, который под действием силы тяжести смещается настолько, что способен соприкасаться с задней стенкой глотки. Использование способа, при котором возможно избежать сна на спине, можно считать оправданным в комплексной терапии дыхательных расстройств во время сна.

**Воздержание от алкоголя в течение двух или трех часов до сна.** Алкоголь является депрессантом центральной нервной системы и изменяет двигательную активность мышц, которые контролируют нормальное дыхание. Эти изменения неблагоприятно влияют на верхние дыхательные пути, вызывая коллапс.

**Воздержание от определенных фармакологических средств.** Пациентам СОАГС необходимо воздерживаться от употребления седативных препаратов, гипнотиков, опиатов, о которых известно, что все они могут вызвать обструкцию дыхательных путей. Например, флюразепам усиливает тяжесть течения СОАГС до крайней степени тяжести и даже может вызывать расстройства дыхания у тех, у кого не было ранее таких проблем.

**Прекращение табакокурения.** Табакокурение нарушает процессы инициации и поддержания сна, вызывает частые пробуждения и, как правило, способствует повышению дневной сонливости и усталости. В случае пациентов СОАГС табакокурение усиливает клинические проявления апноэ сна. Не мало важным является то, что "злостные курильщики" с продолжительным стажем табакокурения (ИКЧ > 200) наиболее часто приобретают не только дисфункцию воздухоносных путей и повышенное сопротивление дыхательных путей ко вдоху, но и различной степени дыхательные расстройства во время сна.

## Оперативное лечение дыхательных расстройств во время сна

На сегодняшний день существуют убедительные доказательства того, что хирургическое лечение обструктивного апноэ сна не является основополагающим в терапии пациентов СОАГС, а может рассматриваться только как вспомогательное лечение при наличии дефектов и аномалий строения черепно-челюстно-лицевой и ротоглоточной зон, препятствующих свободному прохождению воздушного потока. Такая хирургическая "интервенция" в основном направлена на увеличение воздухоносной потенции верхних дыхательных путей (табл. 2).

## Медикаментозная терапия дыхательных расстройств во время сна

Медикаментозная терапия не является основополагающей при явлениях обструктивного апноэ сна. Она должна рассматриваться лишь с позиции дополнительной терапии, в комбинации с другими вариантами базисной коррекции заболевания. Уместное сочетание базисной и медикаментозной терапии у пациентов СОАГС способно достоверно усилить положительный эффект от проводимого лечения.

**Алмитрин (Almitrine).** Алмитрин относится к группе лекарственных препаратов, способных увеличивать артериальный кислородный потенциал. В рандомизированном двойном слепом исследовании алмитрин в дозе 50 мг, принимаемый дважды в день ежедневно в течение 2 нед., улучшал оксигенацию крови во время сна, не изменяя при этом качество сна. Этот результат по окончании терапии поддерживался в течение 1 года. Тем не менее роль алмитрина в терапии пациентов СОАГС остается невыясненной, и потребуются дальнейшие исследования для установления механизмов воздействия этого интересного лекарственного средства. На сегодняшний день еще не определены ни дозировка, которую необходимо использовать, ни клиническая значимость основного побочного эффекта — перифери-

**Таблица 2**  
*Хирургические методы коррекции храпа и обструктивного апноэ сна*

Характер аномалии	Хирургические процедуры
Увеличение носового сопротивления вдыхаемому воздушному потоку	Носовая хирургия (реконструкция носовой перегородки, каутеризация, полипэктомия и редукция носовых раковин); радиочастотная редукция объема носовых раковин
Сужение в заднеглоточной зоне	Увало-палато-фаринго-пластика (УПФП) (классическая, увало-палато-фаринго-язычная пластика, транспалато-фаринго-пластика, лазерная увало-палато-пластика); радиочастотная редукция объема увало-палато-региона
Сужение в заднеязычной зоне	Корневая язычная редукция (лингво-пластика со срединной лазерной глосэктомией, лингво-пластика, глоспексия (частичная резекция языка с его уменьшением в переднем направлении), изолированная резекция корня языка с пластикой подъязычной кости и радиочастотной редукцией его объема); челюстно-лицевая хирургия (язычно-подъязычное вытяжение с миотомией подъязычной кости, максилло-мандибулярная остеотомия); трахеостомия

ческой нейроангиопатии, ассоциированной с использованием алмитрина [21].

**Протриптилин (Protriptyline).** В одиночном неконтролируемом исследовании *F.Series et al.* [22] выявил, что протриптилин в дозе 20 мг ежедневно улучшает ночное насыщение артериальной крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ) у пациентов СОАГС. Возможный механизм положительного действия препарата следовал из подавления REM-сна. У всех пациентов отмечались сухость во рту, у 6 исследуемых из 11 обнаруживалась дизурия. В другом одиночном исследовании установлено, что протриптилин способен повышать дневные показатели напряжения артериальной крови кислородом ( $\text{PaO}_2$ ) и снижать уровень напряжения артериальной крови углекислотой ( $\text{PaCO}_2$ ). Побочные эффекты, о которых сообщали авторы, требовали прекращения терапии уже через 10 нед. у 4 из 14 исследуемых пациентов. Схемы длительной терапии протриптилином, учитывая побочные эффекты, а также ее влияние на длительность и качество жизни пациентов СОАГС, требуют более тщательной оценки [23].

**Медроксипрогестерона ацетат (Medroxyprogesterone acetate).** *J.Skatrud et al.* [24] сообщили, что медроксипрогестерон ацетат повышал показатели  $\text{PaO}_2$  и уменьшал величину  $\text{PaCO}_2$  во время глубокого и парадоксального сна у 5 из 17 исследуемых пациентов СОАГС с гиперкапнией. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании медроксипрогестерона ацетата, проведенного *F.R.Dolly et al.* [25], выявлено, что у 19 исследуемых пациентов с выраженной гиперкапнией не было значимого изменения в газовом составе артериальной крови при использовании препарата. Медроксипрогестерона ацетат у большинства исследуемых вызвал большое количество побочных эффектов, включая выраженную импотенцию у мужчин. В контексте сказанного клиническая роль медроксипрогестерона ацетата при терапии пациентов СОАГС является весьма ограниченной и спорной [25].

**Ацетазоламид (Acetazolamide).** У 5 исследуемых пациентов СОАГС ацетазоламид достоверно улучшал дневные показатели  $\text{PaO}_2$  и ночную  $\text{SaO}_2$ . Препарат не воздействовал на показатели  $\text{PaCO}_2$  во время сна у 2 из 5 пациентов. Отмеченные побочные эффекты — парестезии, нефролитиаз, ацидоз — ограничивают возможности использования препарата в терапии таких пациентов [24].

**Теофиллин (Theophylline).** В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании теофиллина при его внутривенном введении у 11 пациентов с гиперкапнией не происходили какие-либо достоверные изменения в параметрах газового состава артериальной крови как во время бодрствования, так и во время сна. Роль теофиллина в терапии пациентов СОАГС остается невыясненной [26].

**Снотворные средства.** Многие из пациентов СОАГС получают снотворные средства при предъявлении ими жалоб на расстройство сна. Вместе с тем

снотворные препараты не должны использоваться у таких больных, поскольку они приводят к снижению вентиляционного ответа и способствуют развитию как явлений апноэ, так и острой или хронической дыхательной преципитирующей недостаточности. У пациентов с нормакапнией в ряде исследований, но не во всех, использование препаратов бензодиазепинового ряда приводило к уменьшению длительности сна при одновременном снижении частоты и выраженности ночной гипоксемии. Таким образом, даже у пациентов СОАГС, получающих базовую терапию, снотворные средства должны использоваться с высокой степенью осторожности. Циклопирролон (*cyclopirrolone*), торговое название зопиклон (*zopiclone*), — снотворное средство небензодиазепиновой структуры. Взаимодействует с центральными рецепторами (подтипы омега-1 и омега-2) макромолекулярного ГАМК-бензодиазепин-хлор-ионофорного комплекса и не взаимодействует с периферическими бензодиазепиновыми рецепторами. Повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК), что обуславливает повышение частоты открытия в цитоплазматической мембране нейронов каналов для входящих токов ионов хлора. В результате происходит усиление тормозного влияния ГАМК и торможение межнейронной передачи в различных отделах ЦНС. В ряде исследований было показано, что назначение зопиклона в дозе 7,5 мг в течение 7 дней пациентам СОАГС, получающим CPAP-терапию и имеющим высокую продолжительность парадоксального сна, приводило к нормализации сонного процесса, увеличивало продолжительность и качество сна, уменьшало сонливость и утомляемость в дневные часы [27].

**Ингибиторы серотонина.** В нескольких исследованиях было показано, что серотонин влияет на активность мышц-дилаторов как верхних дыхательных путей, так и диафрагмы. Это приводит к уменьшению просвета верхних дыхательных путей и воздухоносной возможности легких особенно во время парадоксального сна, когда чувствительность рецепторов мышц к серотонину максимальна.

**Флуоксетин (fluoxetine),** торговое название прозак (*Prozac*), — антидепрессант, производное пропиламина. Действие лекарства связано с избирательной блокированием обратного нейронального захвата серотонина. Флуоксетин является слабым антагонистом холино-, адрено- и гистаминовых рецепторов. В отличие от большинства антидепрессантов, флуоксетин не вызывает снижение функциональной активности постсинаптических  $\beta$ -адренорецепторов. В ряде исследований назначение 20 мг/день флуоксетина пациентам СОАГС достоверно уменьшало частоту апноэ-гипопноэ с  $57 \pm 9$  до  $34 \pm 6$  (*mean*  $\pm$  *SE*) без достоверного влияния на частоту пробуждений. Препарат повышал латенцию ко сну независимо от влияния на апноэ-гипопноэ сна и процентного уменьшения доли парадоксального сна. Несмотря на имеющиеся положительные эф-

факты применения этого лекарственного вещества у пациентов СОАГС остается спорным [28].

**Лекарственные средства для поддержания состояния бодрствования.** Существует несколько потенциальных причин того, что пациенты СОАГС, получающие адекватную СРАР-терапию и имеющие устойчивые показатели  $\text{SaO}_2$ , предъявляют жалобы на усталость и повышенную сонливость в течение дня. Во-первых, продолжительность сна и его поддержание при проведении СРАР-терапии у таких пациентов восстанавливается, но редко достигает нормальных величин. Во-вторых, разнообразные внешние причины, изменяющие вес тела пациента, его гигиену сна и когнитивную функцию, способны сильно изменить эффективность проводимой базисной терапии. Совокупность таких причин потребует проведения "вспомогательной" медикаментозной терапии, стимулирующей ЦНС, для поддержания состояния бодрствования. Исторически амфитамины являются тем классом веществ, которые принято относить к стимуляторам ЦНС. Однако использование амфитаминов в медицинских целях резко ограничено из-за их губительного действия на кардиореспираторную и центральную нервную системы.

**Модафинил (modafinil),** торговое название провигил (*Provigil*), — неамфитаминный агонист центральных  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов с возможными допаминергическими эффектами и влиянием на 5-HT<sub>2</sub> рецепторы. В ряде исследований было показано, что модафинил повышает степень поддержания бодрствования, снижает сонливость и улучшает память пациентов. В 4-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом параллельном исследовании *Pack et al.* (2001) было достоверно показано, что назначение препарата в дозе 200 мг/день пациентам СОАГС, получающим СРАР-терапию и испытывающим дневную сонливость, позволяет устранить таковую без воздействия на частоту апноэ-гипопноэ сна и насыщение артериальной крови кислородом. Кроме того, отмечались положительные эффекты, связанные с усилением памяти и когнитивных функций у таких пациентов [29].

## Заключение

В период с 1995 г. по 2005 г. нами обследованы и пролечены 1 486 пациентов СОАГС различной степени тяжести. Наблюдаемую нами группу составили пациенты пульмонологического стационара и амбулаторные больные. Из 1 486 обследованных: 1) 25 % страдали хроническим обструктивным бронхитом, 2) 22 % имели патологию сердечно-сосудистой системы, 3) 53 % не имели четко сформулированного диагноза в связи с изменчивостью симптоматики и отсутствием четко очерченных патологических изменений.

Большинство пациентов (более 92 %) имели ожирение высокой степени, 40 % в ближайший 5-летний

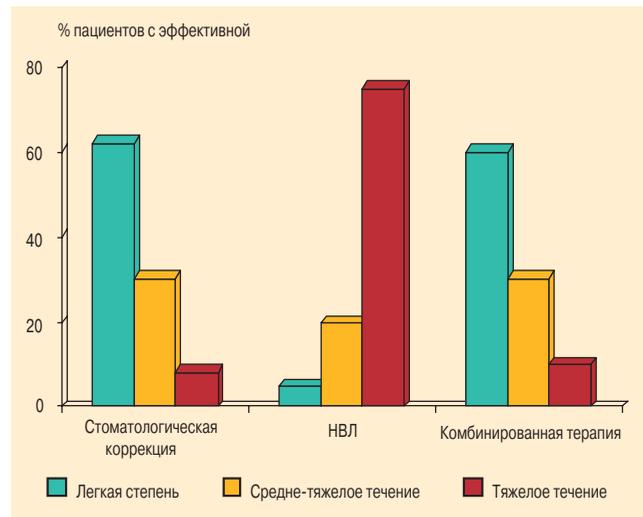


Рис. 7. Эффективность различных методов лечения пациентов СОАГС при различной степени тяжести заболевания

период перенесли инфаркт миокарда, у 12 % отмечались проходящие нарушения мозгового кровообращения. По результатам собственных исследований 67,8 % страдали СОАГС тяжелого течения, 23,2 % имели среднетяжелое течение заболевания и только у 9 % пациентов СОАГС имело легкое течение.

СРАР-терапия проводилась у 88 % пациентов, стоматологическая коррекция оказалась эффективной у 10 % больных, и только 2 % отказались от терапии. Комбинированная лекарственная терапия применялась у 67 % пациентов. Сравнительный анализ результатов проведения комбинированной и базисной терапии пациентов СОАГС свидетельствует об их высокой эффективности в течении длительного периода времени (рис. 7).

## Литература

1. *Jung R., Kuhlo W.* Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Progr. Brain Res.* 1967; 18: 141–159.
2. *Burwell C.S., Robin E.D., Whaley R.D.* Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation and pickwickian syndrome. *Am. J. Med.* 1956; 21: 811–818.
3. *Rechtschaffen A., Kales A.* A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California at Los Angeles; 1968.
4. *Kuhlo W.* Sleep attacks with apnoe. The abnormalities of sleep. In: *Men. Proceedings. 15 European meeting electroencephalography.* Bologna; 1967. 205–207.
5. *Вейн А.М.* Медицина сна. *Тер. арх.* 1991; 4: 143–156.
6. *Bradley T.D., Floras J.S.* Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107 (12): 1671–1678.
7. *Bradley T.D., Floras J.S.* Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107 (13): 1822–1826.
8. *Lavie P.* Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population. *Sleep* 1983; 6: 312–318.
9. *Yong T., Palta M., Dempsey J. et al.* The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N. Eng. J. Med.* 1993; 328: 1230–1235.

10. Kumano-Go T., Mikami A., Saganuma N. et al. Three components of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2003; 57 (2): 197–203.
11. Pearce S, Saunders P. Obstructive sleep apnoea can directly cause death. *Thorax* 2003; 58 (4): 369.
12. Nakano H., Ikeda T., Hayashi M., Ohshima E. et al. Effects of body position on snoring in apneic and nonapneic snorers. *Sleep* 2003; 26 (2): 169–172.
13. Loubé D.I., Loubé A.A., Mitler M.M. Weight loss for obstructive sleep apnea: optimal therapy for obese patients. *J. Am. Diet. Assoc.* 1994; 94: 1291–1295.
14. Shneerson J. Managing sleep disorders. *Practitioner* 2003; 247 (1644): 231–235.
15. Davies R.J.O., Stradling J.R. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 509–514.
16. Strohl KP, Novak R.D., Singer W. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep* 1994; 17: 614–618.
17. Neill A.M., Angus S.M., Sajkov D., McEvoy R.D. Effects of sleep posture on upper airway stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 199–204.
18. Haponik E., Smith P., Bohlman M. et al. Computerized tomography in obstructive sleep apnea: correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 221.
19. Sullivan C. E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airways pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862–865.
20. Sato K. Oral appliances used in treating obstructive sleep apnea syndrome — participation by otolaryngologists. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2003; 106 (2): 150–155.
21. Heijdra Y., Dekhuijzen P. Hypoxia, almitrine and peripheral neuropathy. *Thorax* 1989; 44: 247–250.
22. Series F., Cormier V., La Forge J. Changes in day and in night time oxygenation with protriptyline in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1989; 44: 275–279.
23. Brownell L.G., West P., Sweatman P. et al. Protriptyline in obstructive sleep apnea: A double blind trial. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 1037–1042.
24. Skatrud J., Dempsey A. Relative effectiveness of acetazolamide versus medroxyprogesterone acetate in correction of carbon dioxide retention. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983; 127: 405–412.
25. Dolly F.R., Block A.J. Medroxyprogesterone acetate in apnea: Effect on breathing and oxygenation in sleeping and awake patients. *Chest*, 1983; 84: 394–398.
26. Ebdon P., Vathenen A.S. Does aminophylline improve nocturnal hypoxia in patients with chronic airflow obstruction? *Eur. J. Respir. Dis.* 1987; 71: 384–387.
27. Steens R.D. et al. Effects of zolpidem and triazolam on sleep and respiration in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep* 1993; 16: 318–326.
28. Hanzel D.A., Proia N.G., Hudgel D.W. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991; 100: 416–421.
29. Black J. Modafinil has a role in management of sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 105–106.

Поступила 07.07.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.24-008.444-06:616.8-009.836

С.Н.Авдеев, Г.Е.Баймаканова, П.А.Зубаирова, А.Г.Чучалин

## Пневмония как причина острой дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S.N.Avdeev, G.E.Baimakanova, P.A.Zubairova, A.G.Chuchalin

## Pneumonia as a cause of acute respiratory failure in patients with COPD

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности в современном обществе. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4 % в структуре общей летальности [GOLD, 2005, 1]. Основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений заболевания, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации больных [2]. Тяжелое обострение заболевания, приводящее к острой дыхательной недостаточности (ОДН), является основной причиной смерти больных ХОБЛ [3].

Терапия ОДН у больных ХОБЛ, безусловно, зависит от причины обострения. Инфекции бронхиального дерева традиционно рассматриваются как ведущая причина обострения ХОБЛ [4]. В ряде случаев причинами обострения заболевания могут быть неинфекционные факторы: декомпенсация сердечной недостаточности, тромбоэмболии ветвей легочной артерии, бронхоспазм, ятрогенные причины (неадекватная кислородотерапия, седативные препараты) и др. [5]. Кроме того, при обострении ХОБЛ инфекции могут выходить за пределы стенки бронхов и протекать более тяжело — в виде пневмоний [6].

Среди больных с тяжелыми внебольничными пневмониями (ВП) ХОБЛ является наиболее частым фоновым заболеванием [7, 8]. С другой стороны, недавно в некоторых исследованиях было показано, что пневмония может быть причиной ОДН у больных ХОБЛ в 23–36 % случаев [6, 9], однако практически нет данных об особенностях клинической картины и прогнозе пневмоний у больных ХОБЛ. Данные о микробном спектре возбудителей пневмонии у больных ХОБЛ также очень скудны и довольно противоречивы [10]. Логично предположить, что пневмонии как причина ОДН у больных ХОБЛ неблагоприятно сказываются на дальнейших прогнозах.

Целью настоящего исследования являлось изучение пневмонии как причины ОДН у больных ХОБЛ, особенностей клинической, микробиологической картины, течения заболевания и прогноза данных форм ОДН.

### Материалы и методы

#### Пациенты

В исследование были включены больные ХОБЛ, диагноз которых подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [GOLD, 2005; 1]. Все пациенты отвечали следующим критериям: возраст > 45 лет; анамнез курения > 20 пачко-лет; объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) < 50 %<sub>долж.</sub>. Кроме того, все больные соответствовали критериям ОДН — наличие 3 из 5 признаков:

- 1) PaO<sub>2</sub> < 60 мм рт. ст. (при дыхании воздухом комнаты, т. е. FiO<sub>2</sub> = 0,21);
- 2) pH < 7,35;
- 3) PaCO<sub>2</sub> > 45 мм рт. ст.;
- 4) частота дыхания в покое > 25 мин<sup>-1</sup>;
- 5) признаки дисфункции дыхательной мускулатуры (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс).

В данной работе проанализированы 2 группы больных ХОБЛ: 1) с ОДН, вызванной инфекциями трахеобронхиального дерева (инфекциями нижних дыхательных путей; ИНДП) и 2) с ОДН, вызванной пневмонией.

ИНДП: использованы критерии обострения хронического бронхита *N.R.Anthonisen et al.* [11] — усиление одышки, увеличение количества мокроты, увеличение степени "гнойности" мокроты.

Пневмония: появление "новых" инфильтвативных изменений на рентгенограмме грудной клетки и наличие симптомов инфекционного заболевания нижних дыхательных путей (лихорадка, лейкоцитоз, кашель, продукция гнойной мокроты, усиление диспноэ, "плевритические" боли в грудной клетке) [12].

Из исследования исключались больные с другими причинами ОДН, несвязанными с бронхиальной инфекцией (дисфункция левого желудочка, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), пневмоторакс и др.). Также исключались больные с бронхиальной астмой (БА), диффузными бронхоэктазами, пороками развития легких, диффузными паренхиматозными заболеваниями легких, внелегочными инфекциями, злокачественными опухолями, нарушением мозгового кровообращения.

## Протокол исследования

Исследование носило открытый проспективный характер и выполнялось на базе отделений пульмонологии и интенсивной терапии одного стационара. У больных ХОБЛ, отвечавших критериям включения, в 1-е сут. госпитализации проводилось бактериологическое исследование. Также у всех пациентов оценивались демографические показатели, стаж курения, индекс массы тела (ВМТ), симптомы и физические признаки, общая тяжесть состояния по шкале *APACHE II*, рентгенография грудной клетки, общий и биохимический анализы крови, сопутствующие заболевания, предшествующая терапия, проведение курсов терапии системными стероидами, число госпитализаций в течение последнего года. У ряда больных при наличии факторов высокого риска и характерной клинической картины ТЭЛА и дисфункции левого желудочка проводились дополнительные исследования (Допплер-эхокардиография, перфузионная скintiография легких, ультразвуковое исследование вен ног, ангиопульмонография).

Также проводилось изучение исходов ОДН у больных ХОБЛ во время терапии в стационаре, долгосрочного прогноза пациентов и выявление факторов, определяющих прогноз госпитальной и долгосрочной летальности. Оценивались следующие исходы ОДН: госпитальная летальность больных, длительность пребывания в стационаре, осложнения терапии, использование неинвазивной и инвазивной респираторной поддержки.

## Микробиологическое исследование

Материалом для бактериологического исследования служила мокрота, полученная после глубокой экспекторации, или бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), полученный во время фибробронхоскопии. Образцы собирались в стерильные чашки и направлялись в микробиологическую лабораторию в течение 1 часа после их получения. Порция мокроты, имеющая визуально наибольшую "гноюность", окрашивалась по Граму, после чего под малым увеличением проводился подсчет эпителиальных клеток и лейкоцитов. Только образцы мокроты, удовлетворявшие критериям *Murrey–Washington* — менее 10 эпителиальных клеток и более 25 лейкоцитов в поле зрения ( $\times 100$ ), исследовали на культуры [13]. Материал высевали на твердые питательные среды (кровяной агар, Эндо, шоколадный агар, среда Сабура) и культивировали в течение 18–24 часов при температуре 36–37 °С. Среди выделенных микроорганизмов рассматривались только потенциально патогенные бактерии, к непотенциально патогенным бактериям относили: *Streptococcus viridans*, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Candida spp.*, *Enterococcus spp.*, коагулазо-негативные стафилококки [14].

Диагностически значимой считали концентрацию колониеобразующих единиц (КОЕ)  $> 10^6$ /мл для мокроты ( $> 10^5$ /мл при выделении *Streptococcus*

*pneumoniae*) [15] и  $> 10^4$ /мл — для БАЛ [14]. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам определяли при помощи диско-диффузионного метода согласно рекомендациям *NCCLS* [16], использовали диски с препаратами компании *bioMeriex* и агар *Мюллер–Хинтон*.

## Статистический анализ

Все численные данные представлены как *mean*  $\pm$  *SD*. Достоверность различий количественных показателей между несвязанными группами определялись при помощи непарного *t*-критерия *Student* и критерия *Mann–Whitney U test* (при ненормальном распределении), качественные различия между группами — при помощи теста  $\chi^2$  с поправкой *Yates* для пропорций или *Fisher's exact test* (при численных значениях  $< 5$ ). Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакетов прикладных программ *Statistica 6.0.*, *NCSS 2000* и *PASS 2000*, v. 2.0.

## Результаты

Всего обследованы 208 больных ХОБЛ с ОДН (183 мужчины и 25 женщин, средний возраст  $65 \pm 8$  лет; тяжесть состояния по шкале *APACHE II*  $19 \pm 7$  балла; рН  $7,28 \pm 0,05$ ; РаСО<sub>2</sub>  $60 \pm 15$  мм рт. ст.; РаО<sub>2</sub>  $49 \pm 9$  мм рт. ст.), 112 больных получали неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ), и 36 больных — искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Основной причиной ОДН были ИНДП — 107 (51 %) больных. Пневмония, подтвержденная рентгенографией грудной клетки, была выявлена у 32 пациентов, что составило 15 % всех больных ХОБЛ с ОДН (табл. 1). В данную группу больных входили 27 мужчин и 5 женщин, их средний возраст составил  $63,7 \pm 5,4$  года, стаж курения —  $44 \pm 15$  пачко-лет.

По данным рентгенографии грудной клетки, бронхопневмония выявлена у 17 больных (53 %) и долевая — у 15 больных (47 %), мультидолевое поражение наблюдалось у 9 (28 %) больных (вовлечение двух долей — 6 больных, трех долей — 3 больных). В 18 случаях (56 %) пневмония была локализована в правом легком, в 9 (28 %) — в левом легком, и в 5 (16 %) наблюдалась двусторонняя локализация пневмонии. Плевральный выпот был выявлен у 11 (34 %) больных, абсцесс легкого — у 2 (6 %) боль-

Таблица 1  
Основные причины ОДН у больных ХОБЛ

Причина ОДН	n (%)
ИНДП	107 (51)
Пневмония	32 (15)
Дисфункция левого желудочка	21 (10)
Тромбоэмболия легочной артерии	15 (8)
Пневмоторакс	5 (2)
Другие	8 (4)
Причины не определены	20 (10)

ных. Увеличение объема инфильтративного процесса, несмотря на проведение начальной антибиотикотерапии, на повторных сериях рентгенограмм наблюдалось у 6 (19 %) больных.

При сравнении клинической картины больных ХОБЛ с пневмонией и больных с ИНДП были выявлены следующие особенности: у больных с пневмонией чаще отмечены лихорадка (84 % против 51 %,  $p < 0,01$ ), ознобы (56 % против 23 %,  $p < 0,001$ ), "плевритические" боли в грудной клетке (34 % против 12 %,  $p < 0,01$ ), в то же время продукция мокроты отмечена несколько реже (78 % против 92 %,  $p < 0,05$ ; табл. 2). Больные с ОДН, вызванной пневмонией, практически не отличались от больных других групп по возрасту, полу, стажу курения, питательному статусу, функциональным показателям и имели статистически значимые различия с группой ИНДП по показателям оксигенации ( $PaO_2$ :  $45,1 \pm 6,5$  против  $49,3 \pm 9,1$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ;  $P(A-a)O_2$ :  $27,9 \pm 7,1$  против  $22,5 \pm 5,5$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ) и лейкоцитозу крови ( $12,8 \pm 5,9$  против  $10,2 \pm 4,4$  клеток  $10^9/л$ ,  $p < 0,01$ ; табл. 3).

Возбудители пневмонии были идентифицированы у 17 (53 %) больных ХОБЛ с пневмонией. Выделены 20 микроорганизмов: в 15 случаях — при помощи посева экспекторированной мокроты, в 3 случаях — при помощи посева БАЛ (материал взят во время ИВЛ), в 2 случаях — на основе серологического анализа. Доминирующим патогеном у больных ХОБЛ с пневмонией являлся *Streptococcus pneumoniae* (35 %), 2-е место занимал *Haemophilus influenzae* (24 %), реже встречались *Klebsiella pneumoniae* (18 %), *Staphylococcus aureus* (12 %) и *Pseudomonas spp.* (12 %), еще реже — *Moraxella catarrhalis* (6 %), *Streptococcus pyogenes* (6 %) и др. (рисунки).

**Таблица 2**  
Основные клинические симптомы и признаки у больных ХОБЛ в зависимости от причины ОДН

Симптомы и признаки	ИНДП (n = 107)	Пневмония (n = 32)	p
Внезапное начало, n (%)	56 (52)	18 (56)	NS
Лихорадка > 37,5 °С, n (%)	55 (51)	27 (84)	< 0,01
Озноб, n (%)	25 (23)	18 (56)	< 0,001
Боли в груди, n (%)	13 (12)	11 (34)	< 0,01
Кровохарканье, n (%)	8 (7)	2 (6)	NS
Крепитация, n (%)	41 (38)	15 (47)	NS
Свистящие хрипы, n (%)	42 (39)	9 (28)	NS
Одышка, n (%)	99 (93)	31 (97)	NS
Кашель, n (%)	95 (89)	32 (100)	NS
Продукция мокроты, n (%)	107 (100)	25 (78)	< 0,05
Гнойная мокрота, n (%)	97 (91)	26 (81)	NS
Отеки ног, n (%)	8 (7)	2 (6)	NS
Боли в голени, n (%)	7 (7)	2 (6)	NS
ЧД, мин <sup>-1</sup>	26 ± 4	28 ± 6	< 0,05
ЧСС, мм рт. ст.	108 ± 11	111 ± 12	NS
АДс, мм рт. ст.	129 ± 12	125 ± 10	NS
АДд, мм рт. ст.	84 ± 8	80 ± 7	< 0,05

**Таблица 3**  
Демографические, функциональные и лабораторные показатели у больных ХОБЛ в зависимости от причины ОДН

Параметры	ИНДП (n = 107)	Пневмония (n = 32)	p
Возраст, лет	66,4 ± 8,1	63,7 ± 5,4	NS
Пол (м / ж)	92 / 15	27 / 5	NS
Стаж курения (пачко-лет)	50 ± 19	44 ± 15	NS
ВМІ, кг/м <sup>2</sup>	22,7 ± 1,8	22,7 ± 2,8	NS
ОФВ <sub>1</sub> , л	0,76 ± 0,30	0,85 ± 0,37	NS
ФЖЕЛ, л	1,67 ± 0,52	1,75 ± 0,61	NS
$PaCO_2$ , мм рт. ст.	49,3 ± 9,1	45,1 ± 6,5	< 0,05
$P(A-a)O_2$ , мм рт. ст.	22,2 ± 5,5	27,9 ± 7,1	< 0,001
$PaCO_2$ , мм рт. ст.	60,8 ± 15,1	57,4 ± 10,3	NS
pH	7,27 ± 0,07	7,27 ± 0,08	NS
Гемоглобин, г/дл	13,9 ± 2,0	13,9 ± 2,5	NS
Лейкоциты, $10^9/л$	10,2 ± 4,4	12,8 ± 5,9	< 0,01

Ассоциации микроорганизмов были выявлены у 5 больных (29 %): 1) *M. pneumoniae* + *S. pneumoniae*; 2) *M. pneumoniae* + *H. influenzae*, 3) *P. aeruginosa* + *A. baumannii* + *H. influenzae*, 4) *P. aeruginosa* + *H. influenzae*; 5) *S. aureus* + *K. pneumoniae*.

В 2 случаях *S. pneumoniae* был устойчивым к ампициллину, и во всех случаях чувствителен к эритромицину, цефотаксиму и имепенему. В 1 случае из 4 *H. influenzae* была устойчива к ампициллину, во всех случаях чувствительна к цефтазидиму, ципрофлоксацину и имепенему. Устойчивость *P. aeruginosa* к ципрофлоксацину отмечена в одном случае.

Среди осложнений пневмонии у больных ХОБЛ можно выделить следующие: эмпиема плевры — у 5 больных, пневмоторакс — у 1 больного, тяжелый сепсис — у 4 больных, септический шок — у 9 больных, полиорганная недостаточность — у 9 больных (наличие, кроме дыхательной недостаточности,

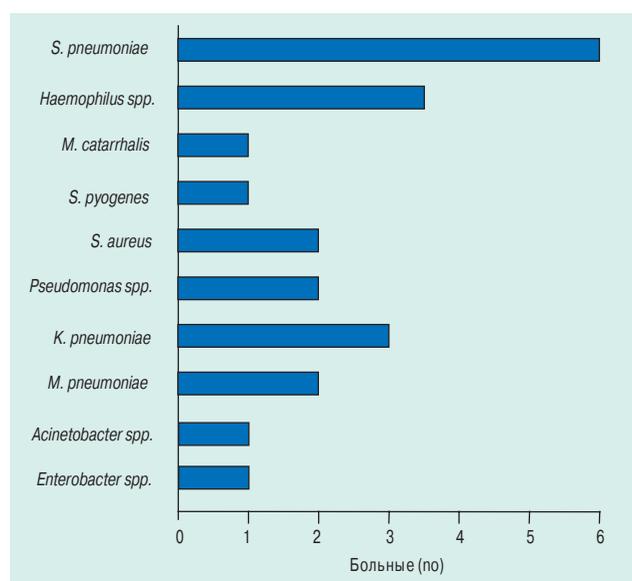


Рис. Микроорганизмы, изолированные у больных ХОБЛ с пневмонией

**Таблица 4**  
**Исходы и осложнения больных ХОБЛ в зависимости от причины ОДН**

Параметры	ИНДП (n = 107)	Пневмония (n = 32)	p
Длительность госпитализации, дни	24,3 ± 5,4	27,3 ± 7,6	0,01
ИВЛ, n (%)	18 (17)	9 (28)	NS
НВЛ, n (%)	70 (65)	16 (50)	NS
Септический шок, n (%)	7 (7)	9 (28)	< 0,01
Полиорганная недостаточность, n (%)	9 (8)	9 (28)	< 0,01
Летальность, n (%)	10 (9)	11 (34)	< 0,001

циркуляторной недостаточности — у 8 больных, почечной недостаточности — у 4 больных, печеночной недостаточности — у 2 больных, церебральной (кома) — у 5 больных).

Длительность госпитализации больных ХОБЛ с пневмонией составила 27,3 ± 7,6 дня, т. е. была более продолжительной, чем у пациентов других групп ( $p < 0,05$ ). ИВЛ проводилась у 9 пациентов (28 %), что было несколько чаще, хотя и статистически недостоверно, по сравнению с больными ОДН, вызванными другими причинами. НВЛ получали 16 больных (50 %). Госпитальная летальность оказалась самой высокой у пациентов данной группы: умерли 11 больных, т. е. 34 %, что значительно выше показателей летальности у больных группы ИНДП ( $p < 0,001$ ; табл. 4). Причинами смерти больных являлись септический шок с развитием полиорганной недостаточности (8 больных) и гипоксемия, рефрактерная к терапии (3 больных).

## Обсуждение

По данным нашего исследования среди всех причин ОДН у больных ХОБЛ на долю пневмонии, подтвержденную рентгенологически, приходится около 15 %. Полученные данные весьма близки к результатам исследования *F. Portier et al.* [17], согласно которым пневмония является причиной обострения хронической дыхательной недостаточности в 15 % всех случаев. Некоторые авторы приводят более высокие

**Таблица 5**  
**Число больных ХОБЛ среди больных с тяжелой ВП**

Исследование (автор, год)	Общее число больных, n	Больные ХОБЛ	
		абс.	%
<i>Torres et al.</i> , 1991 [6]	92	44	48
<i>BTS</i> , 1992 [18]	60	19	32
<i>Almirall et al.</i> , 1995 [19]	58	36	62
<i>Ruiz et al.</i> , 1999 [7]	89	48	54
<i>Georges et al.</i> , 1999 [20]	677	282	42
<i>Confalonieri et al.</i> , 1999 [21]	56	33	59
<i>Rello et al.</i> , 2002 [22]	460	159	35
<i>Rello et al.</i> , 2003 [23]	204	85	42

цифры распространенности пневмоний у больных ХОБЛ с ОДН — до 23–36 % [9, 6]. ХОБЛ является одним из наиболее частых фоновых заболеваний среди больных с ВП [6, 7, 18–21] (табл. 5).

Кроме того, по данным некоторых исследований, посвященных изучению факторов риска нозокомиальных пневмоний, наличие ХОБЛ у больного является независимым предиктором развития вентиляционных пневмоний. В исследовании *A. Torres et al.* [24], включавшем 322 больного, находившихся на ИВЛ более 48 часов, ХОБЛ наряду с такими факторами как аспирация, повторная интубация и длительность ИВЛ более 3 дней явилась независимым фактором риска вентиляционной пневмонии (OR 1,9, 95 % ДИ: 1,4–2,6). *J. Rello et al.* [25], проанализировав данные 568 больных, получавших ИВЛ, также пришли к заключению, что наличие у больного ХОБЛ является независимым предиктором развития вентиляционной пневмонии (RR 18,3, 95 % ДИ: 3,8–89,8).

Диагноз пневмонии у больных с обострением ХОБЛ, а особенно с ОДН, очень сложен. Обычные клинические и лабораторные критерии пневмонии (лихорадка, усиление диспноэ, кашель, продукция гнойной мокроты, лейкоцитоз и др.) довольно неспецифичны и, кроме того, укладываются в картину собственно обострения ХОБЛ. Даже высокая лихорадка с ознобами может быть отражением трахеобронхита, а не пневмонии [26]. В данной ситуации единственным достоверным критерием пневмонии является рентгенологическая картина инфильтрата легочной ткани. Однако и рентгенографию грудной клетки в данной ситуации вряд ли можно признать методом "золотого стандарта". Многие неинфекционные процессы у больных ХОБЛ могут выглядеть как ограниченные инфильтративные затемнения и имитировать пневмонию: ТЭЛА, опухоли, ателектазы, легочные кровотечения, лекарственные поражения легких [27]. С другой стороны, на фоне деструкции легочной паренхимы вследствие эмфиземы, редукции капиллярного русла и пор Кона, нарушения бронхиолярной архитектоники, рентгенологические признаки пневмонии теряют свою классическую картину у больных ХОБЛ [27]. Тем не менее в реальной клинической практике рентгенография грудной клетки остается пока определяющим методом диагностики пневмонии у больных ХОБЛ.

В нашем исследовании диагноз пневмонии у всех больных ХОБЛ был основан на данных рентгенографии. Интересно отметить, что долевая пневмония наблюдалась примерно в половине всех случаев (47 %), в том числе мультидолевое поражение — более чем у четверти больных (28 %), т. е. в выявленную нами группу вошли в основном больные с массивной пневмонией, не исключено, что из-за сложности интерпретации рентгенологической картины у больных ХОБЛ у ряда наших пациентов пневмония не была диагностирована.

При анализе клинических синдромов и признаков у больных ХОБЛ с ОДН, причиной которой яви-

лась пневмония, выявлены некоторые особенности по сравнению с больными группы бронхиальной инфекции: более часто отмечались лихорадка ( $p < 0,01$ ), ознобы ( $p < 0,001$ ) и "плевритические" боли в грудной клетке ( $p < 0,01$ ). Несмотря на то, что данные признаки неспецифичны, их наличие позволяет с большей долей вероятности заподозрить пневмонию у больных ХОБЛ с ОДН. Отличия, выявленные в лабораторных показателях, более низкие значения  $PaO_2$  ( $p < 0,05$ ), увеличение  $P(A-a)O_2$  ( $p < 0,001$ ) и более высокий лейкоцитоз крови ( $p < 0,01$ ) отражают большую тяжесть инфекционного процесса у больных с пневмонией. В исследовании *D.Lieberman et al.* [28] также проводилось сравнение клинической картины у 23 больных (10 %) с "пневмоническим типом" обострения ХОБЛ и у 217 больных (90 %) с "непневмоническим", т. е. бронхитическим типом обострения ХОБЛ. В отличие от нашего исследования больные имели намного меньшую тяжесть обострения (средний  $ОФV_1 > 40$  %, среднее  $PaO_2 > 50$  мм рт. ст.). В данном исследовании не были выявлены различия между группами больных по демографическим, функциональным и газометрическим показателям в стабильный период, а также по частоте использования стероидов, вакцинации и числу сопутствующих заболеваний. Однако у больных с пневмонией достоверно чаще наблюдались более острое развитие симптомов, лихорадка, крепитация и имела более выраженная гипоксемия. Таким образом, несмотря на некоторые расхождения с нашими результатами, исследование *D.Lieberman et al.* [28] также подчеркивает большую остроту воспалительного процесса у больных с "пневмоническим типом" обострения ХОБЛ.

Поэтому вполне закономерны и исходы ОДН, вызванной пневмонией у больных ХОБЛ: в нашем исследовании ИВЛ потребовалась 28 % больных, а госпитальная летальность составила 34 %. В цитируемой работе *D.Lieberman et al.* [28], несмотря на меньшую тяжесть обострения ХОБЛ, получены близкие по направленности результаты: более частое проведение ИВЛ в группе больных пневмонией (17 % против 5 % в группе бронхита,  $p = 0,01$ ) и более высокая госпитальная летальность (7 % против 1 %,  $p = 0,007$ ). Более высокую летальность больных ХОБЛ с пневмонией по сравнению с больными других групп можно объяснить более выраженной системной воспалительной реакцией организма на инфекцию. Большая длительность инфекционного процесса и высокая бактериальная нагрузка приводят к более частому развитию сепсиса, септического шока и полиорганной недостаточности, что и определяет высокий риск неблагоприятного исхода больных. В нашем исследовании септический шок и полиорганная недостаточность наблюдались у 28 % больных ХОБЛ с пневмонией.

Этиологическая структура пневмонии при ХОБЛ изучена недостаточно. С учетом высокой частоты микроорганизмов, колонизирующих дистальные

дыхательные пути (*H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*) можно предполагать, что эти же микроорганизмы являются ведущими причинными факторами пневмонии у больных ХОБЛ. Действительно, *S. pneumoniae* в нашем исследовании явился самым частым возбудителем пневмонии — рост получен у 35 % больных с положительными микробиологическими результатами. Близкие данные получены и в других работах: в исследованиях *A.Torres et al.* [27] и *D.Lieberman et al.* [28] представлены идентичные данные о доле пневмококка при пневмонии у больных ХОБЛ — 43 %.

В остальном микробный пейзаж, представленный в этих исследованиях, существенно варьирует, в том числе и по сравнению с нашими данными. В исследовании *A.Torres et al.* [29] обращает на себя внимание высокая доля атипичных микроорганизмов (36 %), а в исследовании *D.Lieberman et al.* [28] — высокий процент атипичной флоры (25 %), а также высокая доля вирусных инфекций (78 %), высокая частота обнаружения ассоциации микроорганизмов (59 %) и редкое обнаружение инфекций *H. influenzae*. Данные различия можно объяснить географическими факторами и методологическими подходами. Оба исследования проведены в странах Средиземноморья (Испания и Израиль), где традиционно доля атипичных патогенов в генезе респираторных инфекций довольно высока. Более того, недавно израильской группой представлены данные о возможной роли инфекции *Legionella spp.* в развитии обострения ХОБЛ [28].

Необычные результаты исследования *D.Lieberman et al.* [28] можно также объяснить тем, что для поиска причинного фактора респираторных инфекций были использованы только серологические методы диагностики. Этиологический фактор был выявлен у 96 % больных, что, конечно, много выше традиционных результатов. Трактовка данных тестов, особенно в отношении вирусных инфекций *Parainfluenza virus* и *Adenovirus*, также довольно спорна [29]. И кроме того, в данном исследовании не проводился поиск граматрицательных микроорганизмов, что может значительно исказить реальную картину причин пневмонии у больных ХОБЛ. С практической точки зрения, серологические методы имеют малое значение в "реальной жизни", потому что дают информацию с запозданием до 2 нед. и, следовательно, не влияют на процесс ведения больных.

Поиск этиологического агента пневмонии у больных с обострением ХОБЛ при помощи культуральных методов также представляет определенные проблемы: по данным микробиологических методов исследования нельзя отличить бактериальное обострение ХОБЛ от пневмонии.

В нашем исследовании большинство микробиологических результатов было получено при посеве экспекторированной мокроты. Принимая во внимание все недостатки метода, однако, нельзя не

отметить довольно большой вклад грамотрицательных энтеробактерий (41 %) в развитие пневмоний у больных ХОБЛ. Тем не менее вряд ли эта находка выходит за границы уже известных представлений о ХОБЛ. Например, по данным *G.D.Fang et al.* [30], среди всех больных с внебольничными пневмониями грамотрицательные микроорганизмы чаще всего встречаются у больных, имеющих ХОБЛ как фоновое заболевание.

Возможно также, что истинная этиологическая картина пневмонии у больных ХОБЛ остается неизвестной вследствие очень частого использования антибактериальных препаратов у данных больных. Частое применение антимикробной терапии является хорошо известным фактором риска селекции резистентных микроорганизмов. Однако по данным нашего исследования, резистентные микроорганизмы не играют большой роли в генезе пневмоний у больных ХОБЛ, хотя на основании данных лишь одного центра и сравнительно небольшого количества больных сложно делать такие выводы.

Какие же подходы к ведению пневмонии у больных с обострением ХОБЛ можно предложить на основании полученных нами данных и результатов других исследований? *D.Lieberman et al.* [28] предлагают рассматривать больных с обострением ХОБЛ от наличия или отсутствия пневмонии как единую группу больных. Аргументация авторов основана на следующих заключениях: 1) симптомы пневмонии и бактериального обострения у больных ХОБЛ (кашель, диспноэ, продукция мокроты) одинаковые, и диагноз пневмонии в большинстве случаев возможно установить только при проведении рентгенографии грудной клетки; 2) у большинства больных с обострением ХОБЛ в амбулаторных условиях рентгенография грудной клетки не выполняется; 3) возбудители пневмонии и бактериальной обострения у больных ХОБЛ очень сходны (в том числе высокая доля ассоциаций микроорганизмов). Однако с предложением объединения больных ХОБЛ с пневмонией и без нее в одну группу нам мешают согласиться другие аргументы: 1) при "пневмоническом" обострении ХОБЛ прогноз больных хуже: выше число осложнений, особенно септических, выше летальность; 2) с позиции наших данных имеются различия в спектре виновных микроорганизмов — превалирование пневмококка при пневмонии и грамотрицательных энтеробактерий — при бронхиальной инфекции, что требует различного подхода к эмпирической антимикробной терапии. Поэтому выводы, которые можно сделать на основании нашего исследования таковы: пневмония у больных ХОБЛ с ОДН требует изменения подхода в тактике ведения больных (более тщательный мониторинг; более частый рентгенологический контроль; смещение акцента на антимикробные препараты, активные в отношении пневмококка; терапия септических осложнений и др.).

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1–100. The 2005 report is available on [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
2. *Burge S., Wedzicha J.A.* COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur. Respir. J.* 2003; 21(suppl. 41): 46s–53s.
3. *Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al.* Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
4. *Ball P.* Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations *Chest* 1995; 108 (suppl. 3): 43s–52s.
5. *Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al.* Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398–1420.
6. *Afessa B., Morales I.J., Scanlon P.D., Peters S.G.* Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive lung disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 1610–1615.
7. *Torres A., Serra-Batllés J., Ferrer A. et al.* Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 312–318.
8. *Ruiz M., Ewig S., Torres A. et al.* Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and followup epidemiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 923–929.
9. *Rieves R.D., Bass D., Carter R.R. et al.* Severe COPD and acute respiratory failure: correlates for survival at the time of tracheal intubation. *Chest* 1993; 104: 854–860.
10. *Lieberman D., Lieberman D., Gelfer Y. et al.* Pneumonic vs nonpneumonic acute exacerbations of COPD. *Chest* 2002; 122: 1264–1270.
11. *Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al.* Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
12. *Farr B.M., Kaiser D.L., Harrison B.D., Connolly C.K.* Prediction of microbial etiology at admission to hospital for pneumonia from presenting clinical features. *Thorax* 1989; 44: 1031–1035.
13. *Murray P.R., Washington J.A.* Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50: 339–344.
14. *Cabello H., Torres A., Celis R. et al.* Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1137–1144.
15. *Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E. et al.* Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40–46.
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Philadelphia, PA: NCCLS, 2001. 21 (1).
17. *Portier F., Defouilloy C., Muir J.F.* Determinants of immediate survival among chronic respiratory insufficiency patients admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. *Chest* 1992; 101: 204–210.

18. The British Thoracic Society Research Committee and The Public Health Laboratory Service. The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. *Respir. Med.* 1992; 86: 7–13.
19. *Almirall J., Mesalles E., Klamburg J. et al.* Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995; 107: 511–516.
20. *Georges H., Leroy O., Vandenbussche C. et al.* Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 198–206.
21. *Confalonieri M., Potena A., Carbone G. et al.* Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1585–1591.
22. *Rello J., Catalan M., Diaz E. et al.* Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1030–1035.
23. *Rello J., Bodi M., Mariscal D. et al.* Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 123: 174–180.
24. *Torres A., Aznar R., Gatell J.M. et al.* Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 523–528.
25. *Rello J., Ausina V., Ricart M. et al.* Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 1994; 20: 193–198.
26. *Musher D.M., Kubitschek K.R., Crennan J., Baughn R.E.* Pneumonia and acute febrile tracheobronchitis due to *Haemophilus influenzae*. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99: 444–450.
27. *Cluzel P., Grenier P.* Chest X-ray in the chronic obstructive pulmonary disease with acute respiratory failure in intensive care unit. In: *Derenne J.-P., Whitelaw W.A., Similowski T.*, eds. *Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Marcel Dekker Inc.; 1995. 539–557.
28. *Lieberman D., Lieberman D., Shmarkov O. et al.* Serological evidence of *Legionella* species infection in acute exacerbation of COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 392–397.
29. *Dewan N.A.* COPD exacerbations: to X-ray or not to X-ray. *Chest* 2002; 122: 1118–1121.
30. *Fang G.D., Fine M., Orloff J. et al.* New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 307–316.
31. *Torres A., Dorca J., Zalacain R. et al.* Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A Spanish multicenter study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1456–1461.

Поступила 11.07.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.24-008.44-036.11-02:[616.24-036.12-06:616.24-002]

## Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S.K.Soodaeva

## Oxidative stress and antioxidant therapy in respiratory diseases

Важную роль в патогенезе подавляющего большинства заболеваний респираторного тракта (РТ) играет окислительный стресс (ОС): при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астме (БА), остром респираторном дистресс-синдроме, муковисцидозе, интерстициальных заболеваниях легких, бронхитах, пневмониях, острых респираторных вирусных инфекциях и т. д. [1–3].

Основной причиной ОС является дисбаланс в системе "оксиданты–антиоксиданты", выражающийся в чрезмерном усилении образования активных форм кислорода (АФК) и ослаблении эффективности антиоксидантной защиты (АОЗ).

### Механизмы развития ОС в РТ

Уязвимость органов дыхания в отношении ОС обусловлена многими факторами. РТ подвергается постоянному непосредственному воздействию содержащихся в воздухе экзогенных оксидантов. Существенным источником их является табачный дым, с запредельными концентрациями АФК [3]. В связи с морфологическими и функциональными особенностями в РТ высока возможность и эндогенной гиперпродукции оксидантов: ненасыщенные жирные кислоты легочной ткани служат субстратом для реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), различные поллютанты и микроорганизмы вызывают активацию фагоцитов, продуцирующих при этом значительные количества АФК. Следует подчеркнуть, что АФК при физиологических условиях выполняют важнейшие регуляторные и метаболические функции в организме. Они регулируют процессы биоэнергетики, окисления ксенобиотиков, бактерицидной защиты, клеточного размножения, апоптоза и др. [4]. При недостаточности АФК происходит хронизация инфекционно-воспалительного процесса. За поддержание концентрации АФК на стационарном, безопасном физиологическом уровне ответственна система АОЗ [4]. В нее входят антиоксидантные ферменты, низкомолекулярные антиоксиданты, специфические белки и др. [5]. Основная часть АОЗ легких сконцентрирована в жидкости, выстилающей эпителий (ЖВЭ) РТ. Нару-

шение функционирования АОЗ ведет к лавинообразному нарастанию продукции АФК. Обладая высокой реакционной способностью, АФК могут необратимо повреждать биологически важные молекулы, что приводит к развитию различных патологических состояний.

### Повреждения РТ, вызываемые ОС

Основной причиной функциональных и морфологических изменений при большинстве заболеваний легких является воспаление, запускаемое активацией аккумулированных в нижних отделах РТ фагоцитов, неконтролируемая генерация которыми АФК вызывает ОС [1].

Развитие ОС в РТ ведет к нарушению многих важных систем и функций (рис. 1). Оксиданты активируют ядерный фактор  $\kappa$ -В (NF  $\kappa$ B) который, в свою очередь, влияет на гены, ответственные за синтез ФНО- $\alpha$ , IL-8 и других воспалительных цитокинов [6, 7], что приводит к рекрутированию нейтрофилов и эскалации генерации АФК. Бронхоконстрикция и вазоконстрикция, часто наблюдаемые при заболеваниях РТ, также развиваются через оксидативные механизмы [6, 8]. Наряду с прямой токсичностью, проявляющейся в деградации ДНК, запуске цепной реакции ПОЛ, оксиданты опосредуют множество других негативных процессов: повреждают фиброб-

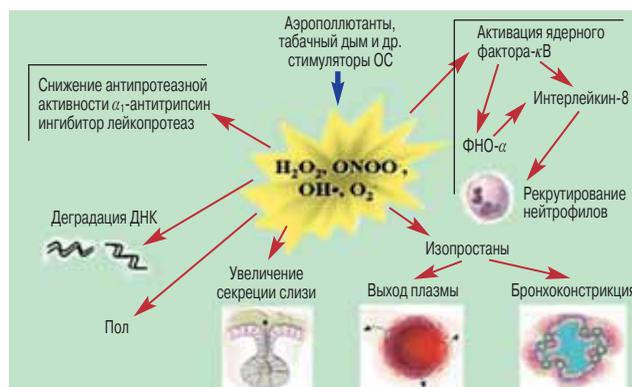


Рис. 1. Оксидативный стресс в легких

Таблица  
**Повреждения бронхолегочной системы, вызываемые ОС [8]**

Стенка воздухоносных путей	Контрактура гладких мышц воздухоносных путей.
	Ухудшение функции $\beta$ -адренорецепторов.
	Стимуляция секреции слизи.
	Расслабление или сокращение гладких мышц легочных сосудов.
Слой альвеолярных эпителиальных клеток	Активация тучных клеток
	Проницаемость. Клеточный лизис.
Легочный матрикс (интерстиций)	Синтез и фрагментация эластина.
	Синтез и фрагментация коллагена.
	Деполимеризация протеогликанов
Антипротеазы	Инактивация ингибитора $\alpha_1$ -протеиназы.
	Инактивация ингибитора секреторной лейкопротеазы
Легочная микроциркуляция	Проницаемость.
	Секвестрация ПМЯЛ.
	Адгезии ПМЯЛ к эндотелию артериол и венул
Факторы транскрипции	Активация генов, ответственных за синтез ФНО- $\alpha$ , IL-8 и других воспалительных цитокинов

Примечание: ПМЯЛ — полиморфоядерные лейкоциты.

ласты, снижают активность сурфактанта, стимулируют образование тромбосана, повышают проницаемость эпителия и эндотелия, способствуют усилению секреции слизи и т. д. [6, 9].

Повреждения бронхолегочной системы, вызываемые ОС, отражены в таблице [8].

### Исследование неинвазивных биомаркеров ОС

Биомаркеры, определяемые с помощью неинвазивных методов, приобретают важное значение в респираторной медицине. В настоящее время высокоинформативным для оценки воспалительных изменений в РТ признано определение маркеров ОС в выдыхаемом воздухе.

В режиме *online* в выдыхаемом воздухе показательны уровни оксида азота (NO). Пациенты с БА (легкой и средней степени тяжести) выделяют повышенные концентрации выдыхаемого NO. Низкий уровень NO у больных тяжелой БА обусловлен ингибирующим действием на NO-синтазу глюкокортикоидов, применяемых при базисной терапии. У курильщиков обычно выявляется более низкое содержание NO, чем у некурящих. Это связано с торможением NO-синтазы по типу обратной связи, так как при курении образуются очень высокие концентрации оксида азота.

Оксид азота является реакционноспособной молекулой с относительно коротким временем полужизни *in vivo*. В РТ продуцируемый NO вступает в реакции, приводящие в итоге к образованию стабильных метаболитов, таких как нитраты, нитриты, S-нитрозотиолы, нитротирозины. Наибольший процент выхода из указанных продуктов составляют нитрат- и нитрит-анионы, которые могут быть определены в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ),

отражающем процессы, протекающие в РТ. Целесообразна регистрация суммарной концентрации нитратов и нитритов (СКНН), так как содержание нитрит-аниона в КВВ невелико.

В нашей лаборатории определение СКНН в КВВ у больных БА при обострении выявило достоверное увеличение показателя при всех степенях тяжести заболевания. Изучена также динамика СКНН в КВВ при различных степенях тяжести БА на фоне базисной терапии. В результате проведенных исследований обоснована возможность применения метода определения СКНН в КВВ для выявления групп риска по БА, а также диагностики, мониторинга состояния и оценки эффективности проводимой терапии заболевания.

В качестве маркера ОС в КВВ рассматривается и пероксид водорода ( $H_2O_2$ ). У здоровых людей пероксид водорода в КВВ чаще всего невозможно определить, и при многих заболеваниях его уровень находится ниже границы чувствительности используемых приборов. Тем не менее у пациентов с ХОБЛ обнаружено, что уровень  $H_2O_2$  в КВВ зависит от циркадных ритмов и значимо варьирует в период от одного дня до нескольких недель [10]. Показано повышенное содержание  $H_2O_2$  в КВВ у пациентов со стабильным течением ХОБЛ с дальнейшим увеличением во время обострения [11].

Нами также выявлено увеличение концентрации  $H_2O_2$  в КВВ у больных ХОБЛ в сравнении со здоровым контролем. Однако в отличие от некоторых авторов [11] в группе пациентов с обострением ХОБЛ мы наблюдали снижение уровня  $H_2O_2$  в КВВ, которое коррелировало с содержанием свободного железа. Соответственно, уровень пероксида водорода в КВВ зависит от присутствия в среде ионов железа и может рассматриваться как биомаркер у больных ХОБЛ вне обострения.

## Антиоксидантная терапия заболеваний РТ N-ацетилцистеином

В связи с ключевым значением ОС в повреждении легких первостепенную важность приобретает антиоксидантная терапия заболеваний РТ. Наиболее изученным препаратом с антиоксидантными свойствами является Флуимуцил (N-ацетилцистеин; NAC), широко используемый в экспериментах и клинических исследованиях при заболеваниях РТ.

В настоящее время убедительно доказано, что Флуимуцил является мощным антиоксидантом, оказывающим как прямое, так и не прямое действие. Прямой антиоксидантный механизм обусловлен наличием свободной сульфгидрильной группы, взаимодействующей с электрофильными группами АФК. Выявлены "ловушечные" свойства NAC в отношении супероксидного анион-радикала, первого интермедиата восстановления молекулярного кислорода, родоначальника всего спектра АФК, а также пероксида водорода. Но особая его ценность обусловлена способностью инактивировать наиболее агрессивные формы АФК — гипохлорит и гидроксильные радикалы [12]. Предполагается, что благодаря этому препарат ингибирует как спонтанные, так и индуцированные мутации, препятствует образованию канцерогенных ДНК-аддуктов *in vivo* [13].

Помимо выраженной антиоксидантной активности, препарат проявляет свойства сильного комплексона, т. е. обладает и хелатирующей активностью. Известно, что основные механизмы генерации наиболее токсичных АФК реализуются с участием ионов  $Fe^{2+}$ . Соответственно, связывание их комплексообразователями приводит к снижению концентрации агрессивных радикалов. В этой связи препараты с хелатирующей способностью приобретают особое значение при терапии патологических состояний, вызываемых ОС.

NAC является предшественником глутатиона (GSH), и этим обусловлены его не прямые антиоксидантные свойства. GSH — трипептид, состоящий из цистеина, глутамина и глицина, входит в группу наиболее значимых низкомолекулярных антиоксидантов. GSH способен тушить агрессивные гидроксильные и другие радикалы. GSH является субстратом антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы, которые также участвуют в обеспечении АОЗ от эндогенных и экзогенных оксидантов [14]. Se-содержащая GSH-пероксидаза способна защищать клетки от агрессивного метаболита оксида азота и супероксидного анион-радикала — пероксинитрита, а также вызывать разрушение пероксида водорода. GSH играет особую роль в регуляции свободнорадикальных процессов (СРП) в РТ. Содержание GSH в ЖПЭ у здоровых некурящих добровольцев практически в 100 раз выше, чем в плазме крови, и составляет 100 мкМ. Падение уровня общего GSH в ЖПЭ свидетельствует о серьезных нарушениях в системах АОЗ и оно выявлено при таких тяжелых патологиях, как респиратор-

ный дистресс-синдром, интерстициальные заболевания легких, муковисцидоз и др.

При применении Флуимуцила *per os* увеличивался уровень глутатиона в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), снижалась генерация супероксида альвеолярными макрофагами, а также продукция АФК нейтрофилами БАЛ. Терапия Флуимуцилом в дозе 600 мг в день у пациентов с ХОБЛ приводила к уменьшению концентрации эозинофильного катионного протеина в мокроте и адгезии фагоцитов [15]. Применение Флуимуцила значительно подавляло эластазную активность как в бронхоальвеолярном дереве, так и в плазме крови, что связано с его способностью улавливать гипохлорит [12].

У пациентов со стабильным течением ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> — 60–70 %<sub>долж.</sub>) терапия Флуимуцилом в дозе 600 мг однократно в день в течение 12 мес. снижала концентрацию пероксида водорода в КВВ по сравнению с плацебо. Это наблюдалось через 6 мес. после начала лечения. Более высокая доза Флуимуцила (1 200 мг ежедневно однократно в течение 30 дней) приводила к снижению концентрации пероксида водорода в КВВ, что позволяет предположить наличие дозозависимого воздействия препарата на этот маркер оксидативного стресса [16].

В нашей лаборатории проведены исследования влияния Флуимуцила на генерацию АФК у курильщиков и некурящих с ХОБЛ, а также здоровых курильщиков. Предварительные результаты показали статистически значимое снижение генерации АФК только в группе здоровых курильщиков после 10 дней приема препарата в дозе 600 мг/день (рис. 2).

Интересные результаты получены нами при изучении влияния Флуимуцила на динамику стабильных метаболитов оксида азота в КВВ, отражающих проявления воспаления, обусловленных ОС, у пациентов с легкой БА в сочетании с поллинозом.

Обследованы 87 некурящих человек. Пациенты с БА в сочетании с поллинозом, получавшие Флуимуцил в дозе 100 мг / сутки в течение 30 дней в период отсутствия поллиноза (в январе / феврале), составили группу из 25 человек. В группу сравнения были включены 30 больных с БА в сочетании с поллинозом без антиоксидантной терапии. Контрольная группа состояла из 32 практически здоровых добро-

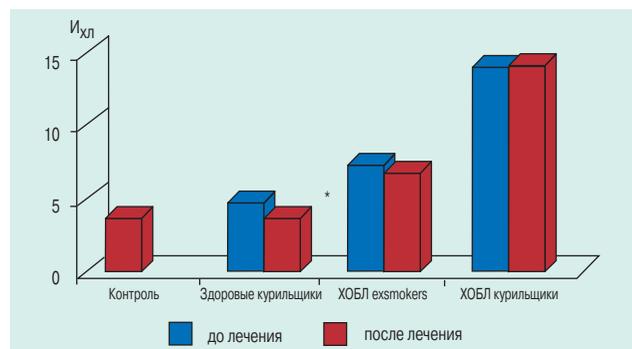


Рис. 2. Влияние Флуимуцила на генерацию АФК при ХОБЛ и у здоровых курильщиков

# Только Флуимуцил® 600

N-ацетилцистеин

выдержал экзамен...



**Единственный муколитик  
с доказанными  
антиоксидантными  
свойствами**

 **Zambon**

Представительство АО «Замбон Груп С.П.А.» (Италия) в России:  
119002 Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17.  
Тел.: +7 (495) 933-38-32, Факс: +7 (495) 933-38-31,  
<http://www.zambon.ru>

вольцев. Больным с БА разрешалось использование  $\beta_2$ -агонистов по необходимости.

Во всех группах КВВ исследовался до (январь / февраль) и после (апрель / май) экспозиции аллергенами. СКНН в КВВ изучали спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса, с предварительным восстановлением нитратов до нитритов по описанной методике [17].

В группе контроля статистически значимого изменения СКНН в пробах, полученных как до, так и после контакта с аллергенами, не обнаружено (рис. 3).

У пациентов с БА в сочетании с поллинозом зарегистрировано резкое увеличение СКНН в КВВ. В пробах, собранных до контакта с аллергенами, содержание СКНН в среднем в 2 раза превышало контрольный уровень. В период поллинии выявлено более выраженное возрастание СКНН — примерно в 5 раз в сравнении с соответствующим контролем (рис. 3). Анализ в этой группе показал достоверное увеличение СКНН в КВВ при экспозиции аллергенами с  $7,5 \pm 2,8$  мкМ до  $19,7 \pm 5,4$  мкМ ( $p = 0,004$ ) — в среднем в 2,6 раза.

Предсезонное применение пациентами Флуимуцила отменяло напряженность ОС. Так, в группе больных БА в сочетании с поллинозом, получавших Флуимуцил в период отсутствия поллинии (январь / февраль), нами не обнаружено достоверного увеличения уровня СКНН в КВВ в сезон поллинии. Значения СКНН в КВВ до и после экспозиции аллергенами составили соответственно  $8,1 \pm 3,1$  мкМ и  $10,3 \pm 3,6$  мкМ.

Таким образом, как показали наши результаты, предсезонная (январь / февраль) антиоксидантная терапия Флуимуцилом пациентов с легкой БА в сочетании с поллинозом в течение 30 дней в дозе 100 мг/сут. препятствует усилению свободнорадикального окисления в ответ на аллерген в сезон поллинии.

Выявленные эффекты указывают на целесообразность использования Флуимуцила в качестве профилактического и лечебного препарата при вос-

палительных заболеваниях РТ, болезнях курящего человека, а также в качестве препарата, предотвращающего дисбаланс окислительного метаболизма.

## Литература

1. Kelly F.J. Oxidative lung injury. In: Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects. NATO Science Series, IOS Press; 2003: 237–251.
2. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. Eur. J. Pharmacol. 2001; 429: 195–207.
3. Соодаева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; 1998. 92–110.
4. Скулачев В.П. Кислород и явления запрограммированной смерти. М.; 2000.
5. Соодаева С.К., Лисица А.В., Кубышева Н.И. и др. Перспективы применения антиоксидантов в клинике внутренних болезней. Атмосфера 2004; 1(12): 55–56.
6. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 269–280.
7. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. Eur. Respir. J. 2000; 16: 534–554.
8. Dekhuijzen P.N.R. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2004; 23: 629–636.
9. Repine J.E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 341–357.
10. Jeffery P.K. The pathology of COPD and exacerbations. Eur. Respir. Rev. 2002; 13: 122–124.
11. Dekhuijzen P.N.R., Aben K.K.H., Dekker I. et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 813–816.
12. Auroma O.I., Halliwell B., Hoey B.M., Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine. Free Radic. Biol. Med. 1989; 6: 593–597.
13. De Flora S., Izzorri A., D'Agostini F., Cesarone C.F. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer. Am. J. Med. 1991; 91: 122S–130S.
14. Santangelo F. Sulphur-containing amino acids, glutathione and the modulation of inflammation. In: Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects. NATO Science Series, IOS Press; 2003. 102–111.
15. Sadowska A.M., van Overveld F.J., Gorecka D. et al. The interrelationship between markers of inflammation and oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: modulation by inhaled steroids and antioxidant. Respir. Med. 2005; 99: 241–249.
16. De Benedetto F., Aceto A., Dragani B. et al. Long-term treatment oral N-acetylcysteine (NAC) reduces exhaled hydrogen peroxide in stable COPD. Pulm. Pharmacol. Ther. 2005; 18: 41–47.
17. Запруднова Е.А. Изучение динамики метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей при atopии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2002.

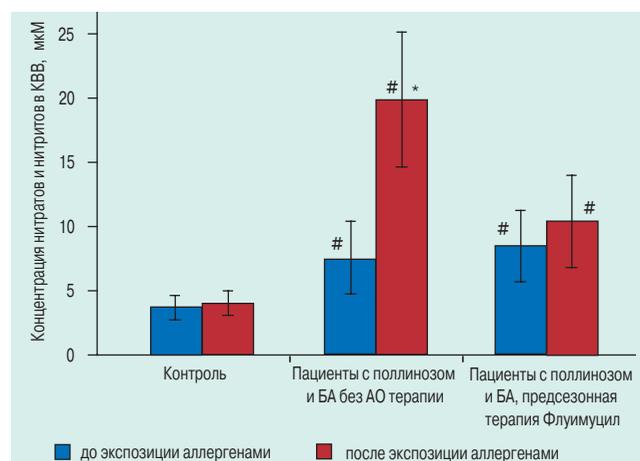


Рис. 3. Динамика суммарной концентрации нитратов и нитритов в конденсате у больных ХОБЛ в сочетании с поллинозом при отсутствии антиоксидантной терапии и при применении Флуимуцила

## Василий Иванович Трофимов К 60-летию со дня рождения

### Trofimov Vasily I. By the 60<sup>th</sup> birthday



19 августа 2006 г. заведующему кафедрой госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Главному пульмонологу Северо-Западного федерального округа профессору Трофимову Василию Ивановичу исполнилось 60 лет.

После окончания Первого ЛМИ в 1971 г. В.И.Трофимов проходил обучение в клинической ординатуре на кафедре госпитальной терапии, затем был распределен в очную аспирантуру по специальности "терапия". После окончания аспирантуры и защиты кандидатской диссертации с 1976 г. по 1983 г. он работал ассистентом, с 1983 г. по 1991 г. — доцентом, с 1991 г. после защиты докторской диссертации — профессором, а с 2001 г. — заведующим кафедрой госпитальной терапии. В течение 15 лет с 1985 г. по 2001 г. Василий Иванович заведовал учебной частью кафедры госпитальной терапии. Он является заместителем председателя ГЭК по терапевтическим дисциплинам, возглавляет Методическую комиссию по внутренним болезням. Профессор В.И.Трофимов — высококвалифицированный спе-

циалист-терапевт. Он не только осуществляет руководство учебной, научной и клинической работой кафедры госпитальной терапии, но и является главным внештатным пульмонологом Северо-Западного федерального округа. В.И.Трофимов активно участвует в образовательных программах для врачей Северо-Западного региона, является заместителем главного редактора журнала "Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости", проводит школы для врачей и пациентов. Сфера научных интересов профессора В.И.Трофимова распространяется прежде всего на проблемы патологии органов дыхания. Василий Иванович является заместителем председателя Проблемной комиссии "Болезни органов дыхания", входит в состав диссертационного ученого совета по специальности "Пульмонология". В 2003 и 2006 г. он был президентом XIII и XVI Национальных конгрессов по болезням органов дыхания. Профессор В.И.Трофимов возглавляет диссертационный совет Университета по внутренним болезням, является членом научного совета Университета. В.И.Трофимов — автор 346 научных работ, в том числе соавтор 6 книг и монографий. Под его руководством защищено 7 докторских и 26 кандидатских диссертаций. Профессора Василия Ивановича Трофимова отличают прекрасные общечеловеческие качества. Он прост и искренен в общении, справедлив и вместе с тем требователен, исключительно честен, всегда открыт для сотрудничества. Заведующий кафедрой госпитальной терапией профессор В.И.Трофимов пользуется любовью и уважением коллег и подчиненных, которые всегда находят в нем учителя и друга.

Российское респираторное общество, коллеги и ученики поздравляют профессора Василия Ивановича Трофимова с 60-летним юбилеем и желают здоровья, счастья и творческих успехов.

*Редколлегия журнала "Пульмонология" присоединяется к поздравлениям и искренне желает юбиляру крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.*



В сентябре 2006 г. состоялся очередной конгресс Европейского респираторного общества (*ERS*), который проходил в г. Мюнхене (ФРГ). На пленарных заседаниях, симпозиумах и постерных дискуссиях участниками были сделаны многочисленные доклады, содержавшие интересные научные сообщения. Информация о них уже размещена или в ближайшее время появится на сайте *ERS*.

В устав *ERS* был внесен ряд изменений, которым была посвящена генеральная ассамблея. Некоторые из них не имеют существенного значения и касаются особенностей финансовой и организационной структуры Общества. Однако одно является весьма значительным. Оно касается введения новой должности генерального директора (по сути, исполнительного директора) отдельно по Европе. Этот факт отражает усиление активности *ERS*, деятельность которого начинает простираться за пределы Европы.

Получил дальнейшее развитие проект "Гермес", которому было посвящено отдельное рабочее заседание. Он призван гармонизировать обучение респираторной медицине в Европе и за ее пределами, стандартизировать программу, порядок обучения и экзаменационный процесс. Руководителем проекта является профессор *Р.Лодденкемпер*, в рабочую группу входит академик *А.Г.Чучалин*. Уже составлена программа обучения, которая переведена на

русский язык и в скором времени (как и некоторые другие материалы) будет размещена на сайте Российского респираторного общества. Следующий шаг — внедрение программы в обучающие схемы университетов, сертификация обучающих центров, унификация экзаменационного процесса.

В рамках конгресса прошло первое заседание Федерации европейских респираторных обществ, цель которой — упрочить контакты между национальными обществами. Участником Федерации с этого года является и Российское респираторное общество. Дальнейшее развитие получил институт национальных делегатов. На встрече с руководителями *ERS* подчеркивалась необходимость более активного вовлечения национальных делегатов в жизнь Общества и принятие решений. Участники совещания договорились, что их действия будет координировать один из членов исполнительного комитета *ERS*. Также признано важным предоставление делегатам полноценной информации о жизни организации и о решениях ее руководства.

По-прежнему большим успехом пользуется деревня национальных обществ. В этом году стенд российской делегации был оформлен нашими коллегами из Казани — профессором *Р.С.Фассаховым* и профессором *А.А.Визелем*. В его стилистике легко угадывался колорит Татарстана. Демонстрировались видеофильмы о г. Санкт-Петербурге и г. Казани, а руководство *ERS* во время обхода деревни получило национальные татарские подарки.

Актуальным вопросом является получение нашими молодыми специалистами грантов на стажировку. К сожалению, проблема состоит, в первую очередь, в желании самих специалистов. Россия подает очень мало заявок, хотя *ERS* радо предложить нашим молодым докторам и ученым разнообразные возможности. Одно из серьезных препятствий этому — недостаточное знание иностранных языков. *ERS* ждет от России большей активности в отношении образования отечественных врачей в странах Европы, а также большего количества членов *ERS* от РФ.