



Дидковский Николай Антонович
доктор мед. наук, зав. лабораторией
клинической иммунологии НИИ физико-
химической медицины Росздрава,
профессор кафедры клинической
иммунологии и аллергологии ММА
им. И.М.Сеченова, заслуженный врач РФ

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Передовая статья проф. *А.Г.Чучалина* "Синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния", открывающая 2-й номер журнала "Пульмонология" за 2010 год, посвящена недостаточно представленной в отечественной литературе патологии, характеризующейся повреждением капилляров альвеол, артериол, венул с последующим депонированием эритроцитов в интерстициальной ткани легких и в просвете альвеол. В работе обобщены сведения о диагностике и лечении больных с диффузным альвеолярным кровоизлиянием, наблюдаемым при различных заболеваниях, преимущественно аутоиммунной природы, в т. ч. при полимиозите, гранулематозе Вегенера, синдромах Бехчета и Гудпасчура, гемосидерозе и некоторых других редко встречающихся формах патологии легких.

В этом выпуске публикуются клинические рекомендации *П.Тоннесена, Л.Каррози, К.О.Фагерстрема* и других представителей рабочей группы Европейского респираторного общества "Отказ от курения у больных с респираторными заболеваниями: первоочередной компонент лечения". Важная проблема борьбы с табакокурением, чрезвычайно актуальная для российского здравоохранения, представлена и в ряде оригинальных исследований — в статьях *М.М.Ильковича и соавт.* "Борьба с табакокурением как основа профилактики хронической обструктивной болезни легких", *Е.В.Приваловой и соавт.* "Тромбоцитарная дисфункция у длительно курящих пациентов с ХОБЛ" и *М.К.Ермаковой и соавт.* "Распространенность курения табака у подростков и взрослого населения Удмуртской Республики".

Табакокурение — главный этиологический фактор хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и рака легкого, которые являются основными причинами заболеваемости и смертности от респираторной патологии в большинстве стран, в т. ч. в России. Оно негативно влияет на контроль над бронхиальной астмой (БА), отягощает течение пневмонии и туберкулеза, а также вносит вклад в прогрессирование некоторых редких болезней легких, таких как недостаточность α_1 -антитрипсина и гистиоцитоз Х.

Табачная зависимость представляет собой поведенческий комплекс, формирующийся под воздействием как внешних, так и генетических факторов. Табачный дым содержит > 4 000 компонентов, но основным из них является никотин. Именно он обуславливает пристрастие к курению, воздействуя на специфические никотиновые ацетилхолиновые рецепторы головного мозга и стимулируя выброс дофамина. Биохимически этот процесс аналогичен развитию зависимости от наркотиков, таких как героин и кокаин. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) курение находится в разделе F17 "Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением табака".

Согласно данным ВОЗ, в мире ~ 1,26 млрд курящих людей. В России этот показатель растет и является самым высоким в индустриально развитых странах. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в Удмуртии, нередко мальчики начинают курить в 6 лет, а к окончанию школы курят уже ~ 50 % юношей. Среди взрослого населения Удмуртской Республики курящими оказались 49,0 на 100 опрошенных, в т. ч. среди мужчин — 73,4 на 100 человек.

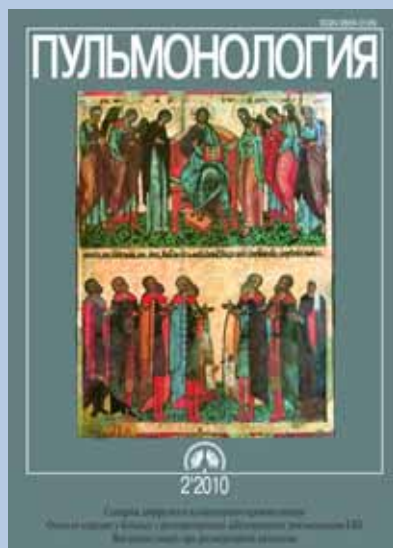
Рекомендации по отказу от курения должны быть составной частью каждой медицинской услуги, оказываемой легочному больному, и каждый пульмонолог обязан обладать необходимыми знаниями по лечению табачной зависимости.

В разделе "Заметки из практики" представлено довольно редкое наблюдение *В.С.Крутько, Э.М.Ходоша и П.И.Потейко* "О синдроме Мейгса вследствие экстракорпорального оплодотворения".

Несомненно, с большим интересом будут восприняты обзоры литературы *А.Л.Черняева и А.Г.Чучалина* "Внезапная смерть при респираторной патологии", *С.Н.Авдеева* "Антибактериальная терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких", *М.А.Симаковой и соавт.* "Терапевтическая резистентность" у больных тяжелой бронхиальной астмой".

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



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

Молящиеся новгородцы. 1467 г.

Икона имеет точную датировку – для религиозной живописи это редкий случай. Надпись по нижнему краю доски говорит о том, что в 1467 г. она была заказана Антипом Кузьминым. Икона представляет огромный интерес, т. к. на ней изображены реальные персонажи – представители новгородского знатного рода. Их фигуры занимают нижний ярус композиции: шесть мужчин, одна женщина и два ребенка. Кроме детей, все названы по именам, перечисленным в надписи поверх их голов: "Молятся рабы Божьи Григорий, Мария, Яков, Стефан, Евсей, Тимофей, Олфим и чада Спасе и Пречистой Богородице о грехах своих". Все они стоят в молитвенных позах, обратив лица вверх, т. к. над ними, в верхнем ярусе помещен деисус. В центре, как положено, изображен Христос-судия, а по сторонам от него – Богоматерь и Иоанн Предтеча, архангелы Гавриил и Михаил, апостолы Петр и Павел. Святые также обращаются к Христу с заступной молитвой.

Неожиданно, что среди изображенных персонажей нет заказчика – человека по имени Антип. Это наводит на мысль, что он распорядился написать на иконе своих покойных родственников в надежде на их спасение после смерти, а может быть, и на их заступничество. Живопись очень нарядная: на светлом фоне красиво выделяются разноцветные дорогие одежды. По этой иконе можно изучать особенности древнерусского костюма. Обращают на себя внимание мужские прически: волосы сзади забраны в косы. Лица, конечно, нельзя назвать портретными: хорошо переданы лишь возрастные отличия. Но, тем не менее, эта икона замечательно помимо своих художественных достоинств еще и тем, что является очень редким примером изображения реально живших людей.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Чучалин А.Г.

Синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния5

Клинические рекомендации

Тоннесен П., Карроззи Л., Фагерстрем К.О., Грациу К., Хименез-Руиз К.,
Нардини С., Виеджи Дж., Лаццаро К., Кэмпелл И.А., Дагли Е., Вест Р.
Отказ от курения у больных с респираторными заболеваниями:
первоочередной компонент лечения9

Оригинальные исследования

Илькович М.М., Кузубова Н.А., Киселева Е.А.

Борьба с табакокурением как основа профилактики хронической
обструктивной болезни легких37

Привалова Е.В., Вавилова Т.В., Кузубова Н.А.

Тромбоцитарная дисфункция у длительно курящих пациентов
с хронической обструктивной болезнью легких40

Ермакова М.К., Ермаков Г.И., Капустина Н.Р., Матвеева Л.П.,
Ботникова Е.А., Гузнищева Л.А.

Распространенность курения табака среди подростков и взрослого
населения Удмуртской Республики46

Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Чучалин А.Г.

Роль С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции
и пневмонии у пациентов с обострением хронической обструктивной
болезни легких49

Чучалин А.Г., Халтаев Н.Г., Абросимов В.Н., Котляров С.Н., Мартынов А.В.

Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности
скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний56

Захидов А.Я.

Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной
недостаточности у больных с мозговым инсультом62

Вахрушев Я.М., Ермаков Г.И., Шараев П.Н.

Клинико-метаболическая оценка эффективности базисной терапии
пациентов с хронической обструктивной болезнью легких65

Захарова Ю.В., Пунин А.А., Федоров Г.Н., Григорьева В.Н.

Комплексная оценка уровней достижения контроля над бронхиальной
астмой, по критериям GINA, тесту АСТ и показателям
клеточного иммунитета71

Бикмасова Т.А., Клячкина И.Л.

SMART: инновационная концепция фармакотерапии персистирующей
бронхиальной астмы76

Фомина Д.С., Горякина Л.А., Ненашева Н.М., Нешкова Е.А.

Активность нейтрофильной эластазы сыворотки крови у больных
атопической бронхиальной астмой82

Чушкин М.И., Мандрыкин Ю.В., Ярцев С.С., Белевский А.С.,
Мещерякова Н.Н.

Качество жизни у лиц, излеченных от туберкулеза легких88

Обзоры

Черняев А.Л., Чучалин А.Г.

Внезапная смерть при респираторной патологии91

Авдеев С.Н.

Антибактериальная терапия при обострении хронической обструктивной
болезни легких96

Симакова М.А., Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Янчина Е.Д., Дубина М.В. "Терапевтическая резистентность" у больных тяжелой бронхиальной астмой	108
Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Соколов А.В. Эффективность и безопасность раствора тобрамицина для ингаляций в лечении синегнойной инфекции при муковисцидозе	114
Мальцева И.М., Чернеховская Н.Е., Волова А.В., Коржева И.Ю. Возможности современной бронхоскопии	120
Заметки из практики	
Крутько В.С., Ходош Э.М., Потейко П.И. О синдроме Мейгса вследствие экстракорпорального оплодотворения	125
Некролог	
Памяти Данияла Энверовича Мавраева	128
Новости ERS	

Contents

Editorial	
Chuchalin A.G. Diffuse alveolar haemorrhage syndrome	5
Clinical guidelines	
Tønnesen P., Carrozzi L., Fagerström K.O., Gratziau C., Jimenez-Ruiz C., Nardinie S., Viegi G., Lazzaro C., Campell I.A., Dagli E., West R. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy	9
Original studies	
Ilkovich M.M., Kuzubova N.A., Kiseleva E.A. Smoking cessation as the basis of prevention of COPD	37
Privalova E.V., Vavilova T.V., Kuzubova N.A. Platelet dysfunction in smokers with chronic obstructive pulmonary disease	40
Ermakova M.K., Ermakov G.I., Kapustina N.R., Matveeva L.P., Botnikova E.A., Guznischcheva L.A. Prevalence of tobacco smoking among adolescents and adults at the Udmurt Republic	46
Avdeev S.N., Baimakanova G.E., Zubairova P.A., Chuchalin A.G. The value of C-reactive protein (CRP) test for diagnosis of bacterial infection and pneumonia in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	49
Chuchalin A.G., Khaltayev N.G., Abrosimov V.N., Kotlyarov S.N., Martynov A.V. Evaluation of prevalence of respiratory symptoms and opportunities of spirometric screening for diagnosis of chronic pulmonary diseases	56
Zakhidov A.Ya. Non-invasive lung ventilation in acute respiratory failure in patients with stroke ...	62
Vakhrushev Ya.M., Ermakov G.I., Sharaev P.N. Clinical and metabolic evaluation of efficacy of basic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease	65

Редакционная коллегия журнала

Чучалин А.Г. — главный редактор
Дидковский Н.А. — зам. главного редактора
Солдатов Д.Г. — ответственный секретарь

**Айсанов З.Р., Васильева О.С.,
Величковский Б.Т., Волков И.К., Геппе Н.А.,
Гущин И.С., Дворецкий Л.И., Илькович М.М.,
Козлов Р.С., Кокосов А.Н., Котляров П.М.,
Медников Б.Л., Овчаренко С.И.,
Перельман М.И., Пискунов Г.З.,
Приймак А.А., Стручков П.В., Федосеев Г.Б.,
Чернеховская Н.Е., Черняев А.Л.,
Шмелев Е.И.**

Редакционный совет

Абросимов В.Н. (Рязань),
Визель А.А. (Казань),
Кириллов М.М. (Саратов),
Лещенко И.В. (Екатеринбург),
Луценко М.Т. (Благовещенск),
Масуев К.А. (Махачкала),
Перельман Ю.М. (Благовещенск),
Сидорова Л.Д. (Новосибирск),
Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург),
Суханова Г.И. (Владивосток),
Трубников Г.В. (Барнаул),
Шойхет Я.Н. (Барнаул),
Dierkesmann R. (Германия),
Massard G. (Франция),
Voisin C. (Франция)

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32, к. 4
ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России,
редакция журнала "Пульмонология"
телефон / факс: 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
http://www.pulmonology.ru

Журнал "Пульмонология" включен в систему
Российского индекса научного цитирования
и в каталог "Ulrich's International Periodicals Directory".

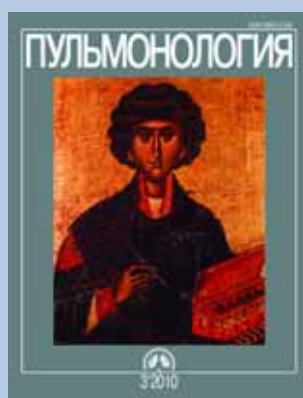
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Решением Президиума Высшей аттестационной
комиссии Министерства образования и науки
Российской Федерации журнал "Пульмонология"
внесен в перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук.
http://vak.ed.gov.ru

Ответственный редактор Пархоменко Т.В.
Научный редактор Авдеев С.Н.
Редактор Дергачева О.В.
Перевод Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка Стариковская Л.Б.
Художественный редактор Ефремов П.П.

Подписано в печать 28.04.2010. Формат 60 x 90 1/8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 106
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов
ООО "Столичная типография"
© Пульмонология, 2010

Zakharova J.V., Punin A.A., Fedorov G.N., Grigorieva V.N. Changes in lung function, Asthma Control Test, and lymphocyte subpopulations in subjects with bronchial asthma	71
Bikmasova T.A., Klyachkina I.L. SMART: innovative concept of pharmacotherapy of persisting asthma	76
Fomina D.S., Goryachkina L.A., Nenasheva N.M., Neshkova E.A. Serum activity of neutrophil elastase in patients with atopic bronchial asthma	82
Chushkin M.I., Mandrykin Yu.V., Yartsev S.S., Belevsky A.S., Meshcheryakova N.N. Quality of life of patients recovered from pulmonary tuberculosis	88
Reviews	
Chernyaev A.L., Chuchalin A.G. Sudden death in respiratory patients	91
Avdeev S.N. Antibacterial therapy in acute exacerbation of chronic obstructive lung disease	96
Simakova M.A., Mironova Zh.A., Trofimov V.I., Yantchina E.D., Dubina M.V. "Therapeutic resistance" in patients with severe asthma	108
Belousov Yu.B., Zyryanov S.K., Sokolov A.V. Efficacy and safety of inhaled solution of tobramycin in treatment of pseudomonal infection in cystic fibrosis	114
Maltseva I.M., Chernekhovskaya N.E., Volova A.V., Korzheva I.Yu. Opportunities of modern bronchoscopy	120
Practical notes	
Krutko V.S., Khodosh E.M., Poteiko P.I. About the Meigs' syndrome as a consequence of extracorporeal fertilization	125
Obituary	
By the memory of Daniyal E. Mavrayev	128
ERS news	



Читайте в следующем номере:

Клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества торакальных хирургов по ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры

Респираторная патология и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция?

Нечаева Г.И., Вершинина М.В., Говорова С.Е.

Патогенетические особенности хронической обструктивной болезни лёгких и бронхиальной астмы

Порахонько Н.А., Лантева И.М.



А.Г. Чучалин

Синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния

ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

A.G. Chuchalin

Diffuse alveolar haemorrhage syndrome

Key words: diffuse alveolar hemorrhage syndrome, pulmonary capillaritis, acute lung injury, respiratory distress syndrome, haemoptysis, dyspnea, diagnostic algorithm, glucocorticosteroids.

Ключевые слова: синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния, легочный капиллярит, острое повреждение легких, респираторный дистресс-синдром, кровохарканье, одышка, диагностический алгоритм, глюкокортикостероиды.

Синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния (СДАК) в отечественной литературе представлен недостаточно, между тем эта проблема внутренней медицины является одной из самых актуальных. В клинике НИИ пульмонологии ФМБА России (Москва) накоплен опыт по ведению больных с синдромами Вегенера и Гудпасчура, гемосидерозом и некоторыми другими редкими формами патологии легких. В данной статье предпринята попытка обобщить сведения о диагностике и лечении больных с диффузным альвеолярным кровоизлиянием. Выявить СДАК и его нозологическую принадлежность непросто, порой для этого требуется значительное время. Однако посредством бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), методов лабораторной диагностики и приобретаемого клинического опыта появилась возможность поставить диагноз в более сжатые сроки.

В определение СДАК включают 3 симптома: кровохарканье, одышку и анемию. Иначе говоря, характерной для данной патологии является триада указанных признаков. Однако следует оговориться, что в > 30 % случаев, даже при выраженном кровоизли-

янии в просвет альвеол, кровохарканье может отсутствовать; примесь крови устанавливается при проведении БАЛ [1].

Патологоанатомические изменения при СДАК характеризуются повреждением капилляров альвеол, артериол, венул; результатом этого повреждения является депонирование эритроцитов в интерстициальной ткани легких и в просвете альвеол. На рис. 1 представлены ранние признаки легочного капиллярита. В межальвеолярной перегородке наблюдаются скопление нейтрофилов, фибриновый тромб в капилляре, сидерофаги в просвете альвеол.

Заболевания, при которых может развиваться СДАК, разнообразны по своей природе и клиническим проявлениям и условно могут быть разделены на 3 группы (табл. 1–3). Для 1-й группы характерно развитие легочного капиллярита, для 2-й – развитие синдрома острой дыхательной недостаточности, возникающего вследствие диффузного альвеолярного повреждения. Наконец, при заболеваниях 3-й группы кровоизлияние ограничено интерстициальной тканью легких (*bland hemorrhage*), а признаки воспалительной реакции легочной ткани отсутствуют.

В основе данной классификации – морфологические изменения альвеол, капилляров и интерстициальной ткани. Выделяют 2 морфологических варианта СДАК: при 1-м доминируют капиллярит и диффузное повреждение легких, при 2-м – происходит кровоизлияние в просвет альвеол при отсутствии признаков воспалительной реакции в соединительной ткани легких. Морфологическая классификация СДАК имеет и клиническое значение: наиболее тяжело протекают те его формы, которые сопровождаются диффузным повреждением легких. При этом часто развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), и больные нуждаются в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У каждого пациента со СДАК появляются признаки дыхательной недостаточности. Наиболее тяжелыми ее проявления бывают при диффузном поражении легких, в то

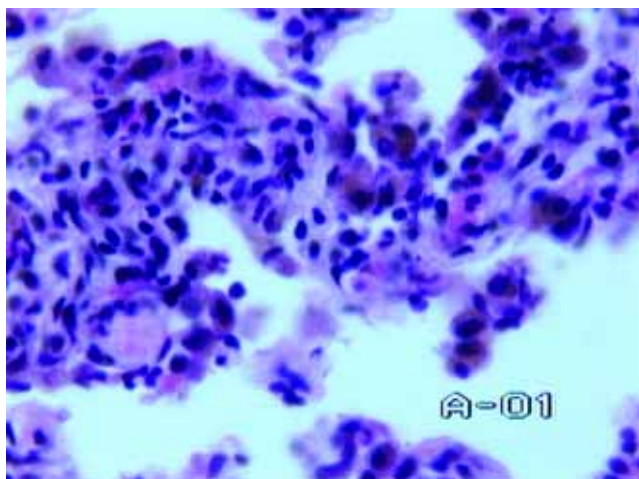


Рис. 1. Ранние признаки легочного капиллярита

Таблица 1
Заболевания, при которых СДАК развивается вследствие капиллярита

Синдром Бехчета
Криоглобулинемия
IgA-нефропатия
Гранулематоз Вегенера
Пурпура Геноха–Шенлейна
Очаговый иммунный гломерулонефрит
Синдром Гудпасчура
Полимиозит
Первичный антифосфолипидный синдром
Ревматоидный артрит
Системная красная волчанка
Воздействие лекарственных средств: ретиноиквой кислоты, дифенилгидантоина, тиюрацила
Идиопатический легочный гемосидероз
Трансплантация гематопоетических клеток
Инфекционный эндокардит
Легочная трансплантация

Примечание: IgA – иммуноглобулин А.

Таблица 2
Заболевания, при которых СДАК развивается на фоне острого повреждения легких

Острые инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей
ОРДС взрослых
Полимиозит
Системная красная волчанка
Воздействие лекарственных средств: амиодарона, кокаина, нитрофуранов, пенициллина, сиролимуса и др.
Инфарктная пневмония
Легочный капиллярный гемангиоматоз
Туберозный склероз

Примечание: ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

Таблица 3
Заболевания, при которых развивается ограниченное кровоизлияние (bland hemorrhage)

Синдром Гудпасчура
Системная красная волчанка
Антикоагулянты
Идиопатический легочный гемосидероз
Лептоспироз
Митральный стеноз
Легочная веноокклюзионная болезнь

время как при других морфологических вариантах СДАК их можно контролировать с помощью лекарственных средств. На рис. 2 представлены морфологические изменения при СДАК: наличие эритроцитов в просвете альвеол, фибриноидный некроз мелкой ветви легочной артерии с лимфоидной инфильтрацией стенки (диффузное альвеолярное кровоизлияние). На рис. 3 показаны морфологические

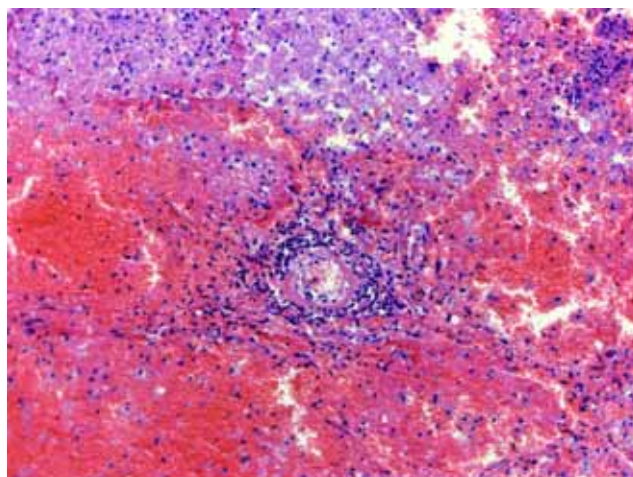


Рис. 2. Морфологические изменения при СДАК

изменения при диффузном повреждении легких. Наблюдается диффузное альвеолярное повреждение, характерное для ОРДС. Альвеолярные перегородки – с полнокровными капиллярами, в просвете альвеол – отек, гиалиновые мембраны, организация фибрина и скопление эритроцитов.

Клинические изменения, присущие СДАК, определяются посредством лабораторных и рентгенологических исследований. Однако установить диагноз непросто – в первую очередь потому, что СДАК может быть одним из последствий других заболеваний, клинические проявления которых достаточно сложны. Чаще всего СДАК возникает при синдромах Вегенера, Гудпасчура, микроскопическом полиангите, приеме определенных лекарственных средств, включая кокаин, при трансплантации стволовых клеток и легких.

Начало данного заболевания часто бывает острым: как правило, пациенты обращаются за медицинской помощью в течение 1-й нед. Основными жалобами являются кашель, кровохарканье и одышка (ее интенсивность возрастает при физической нагрузке). В большинстве случаев повышается температура тела. Хотя диагностическая значимость одышки и кровохарканья велика, эти признаки не свидетельствуют о высокой вероятности СДАК:

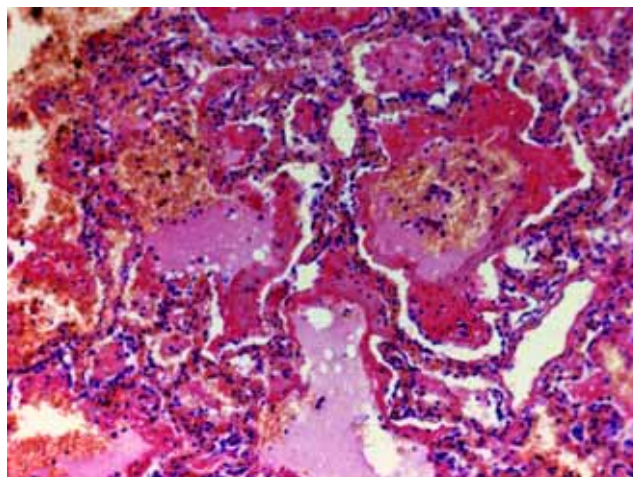


Рис. 3. Морфологические изменения, характерные для диффузного повреждения легких

в первую очередь, можно заподозрить тромбоэмболию легочной артерии или осложнение пневмонии и других заболеваний легких. Более чем у $1/3$ больных со СДАК кровохарканье отсутствует, но может быть подтверждено посредством БАЛ. Одышка может достигать крайней степени тяжести, угрожая жизни пациентов, — в такой ситуации необходима ИВЛ. Формирование СДАК на фоне диффузного повреждения легких обсуждалось выше. Таким образом, это заболевание может протекать тяжело, поэтому требуются неотложные реанимационные мероприятия. В большинстве клинических случаев для развития СДАК характерно острое начало и наличие триады признаков — кашля, кровохарканья и одышки — на фоне основного заболевания (перечень приведен в табл. 1–3). Так, при синдроме Вегенера происходит развитие седловидного носа и асептических полостей в легких, выявляемых посредством рентгенографии органов грудной клетки, при синдроме Гудпасчура выражены признаки анемии и поражения почек.

При физикальном обследовании характерные симптомы СДАК не выявляются. Если обнаруживаются аускультативные феномены, то их появление, как правило, связывают с васкулитом, гранулематозом легких.

Лабораторные данные носят неспецифический характер. Повышается скорость оседания эритроцитов, что обусловлено основным заболеванием (системной красной волчанкой, ревматоидным полиартритом, полимиозитом и др.), снижается гематокрит, часто обнаруживается лейкоцитоз. Некоторые формы СДАК сопровождаются легочно-почечными проявлениями. У этой категории больных определяются признаки фокального некротизирующегося гломерулонефрита: повышается концентрация креатинина в плазме крови, в моче обнаруживаются эритроциты, лейкоциты, белок.

Исследование вентиляционной функции легких порой бывает затруднено из-за выраженной гипоксемии и дыхательной недостаточности. Обструктивные нарушения вентиляционной функции встречаются при микроскопическом полиангиите; при других формах легочной патологии, сопровождающейся СДАК, чаще всего регистрируется нарушение диффузионной функции легких. Тяжесть течения заболевания может коррелировать с выраженностью гипоксемии, поэтому рекомендуется проводить пульсоксиметрию при первичном обследовании больного и в последующем мониторировать сатурацию кислорода, особенно при ухудшении дыхательной функции.

Рентгенография органов грудной клетки — обязательный метод обследования больных со СДАК. С ее помощью не выявляются признаки, строго специфичные для СДАК, а как правило, обнаруживаются новые очаговые изменения, диффузные изменения альвеолярного пространства. При динамическом наблюдении за такими пациентами определяются усиливающиеся симптомы легочного фиброза. Более характерные диффузные изменения у больных

СДАК диагностируются при компьютерной томографии. На приведенной томограмме (рис. 4) отчетливо виден феномен "матового стекла", очаговые тени носят сливной характер. В подобной клинической ситуации всегда возникает необходимость проводить дифференциальную диагностику с тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии.

При кровохарканье, одышке и отсутствии признаков тромбоэмболии в системе малого круга кровообращения требуется бронхоскопия в сочетании с БАЛ. В случае развития СДАК БАЛ имеет высокую диагностическую ценность. Если сравнить примесь крови в 1-й и последующих порциях лаважной жидкости, то в каждой из них примесь крови будет возрастать, отражая диффузное альвеолярное кровоизлияние.

Диагностический алгоритм при СДАК включает в себя тщательно собранный анамнез, физикальное обследование, рентгенологическое исследование — прежде всего органов грудной клетки, серологические исследования, предполагается проведение биопсии легких, которая должна прояснить причину развития диффузного альвеолярного кровоизлияния и его морфологический вариант. При сборе анамнеза необходимо уделить особое внимание лекарственным средствам, которые принимал больной до развития СДАК. Чаще всего к кровоизлиянию в просвете альвеол приводят амиодарон, нитрофураны, пеницилламин, сиролимус, пропилтиоурацил и кокаин. Высок риск формирования СДАК у пациентов с ОРДС взрослых, появившимся вследствие инфекционного заболевания дыхательных путей, трансплантации стволовых клеток и легких. Наконец, в ходе клинического обследования больных СДАК следует тщательно анализировать те симптомокомплексы, которые свойственны системному васкулиту, заболеваниям соединительной ткани, митральному стенозу. Особое место в таком диагностическом алгоритме занимает оценка иммунологического статуса с поиском маркеров той или иной патологии.

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела при развитии СДАК появляются у пациентов

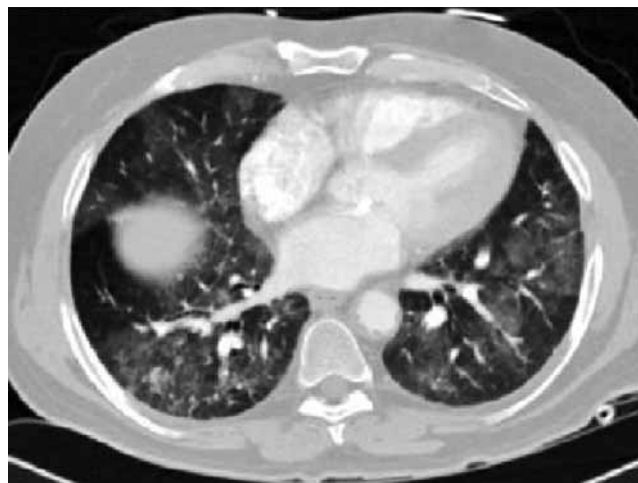


Рис. 4. Компьютерная томограмма больного с диффузным альвеолярным кровоизлиянием

с синдромом Вегенера и микроскопическим полиангиитом. Цитоплазматические антитела, содержание которых определяется с помощью иммунофлюоресценции, и антипротеиназные 3-антитела строго специфичны для гранулематоза Вегенера [2–4]. Наличие перинуклеарных антител с антимиелопероксидазной специфичностью указывает на микроскопический полиангиит или синдром Чарджа–Стросса. Положительный титр антител к базальной мембране гломерул считается высокочувствительным иммунологическим тестом при синдроме Гудпасчура. Серологическая диагностика при системной красной волчанке включает в себя исследование комплексов и его компонентов. Данная патология характеризуется развитием гипокомплементемии, положительным титром антинуклеарных антител и антител к ДНК. При развитии СДАК необходимо провести исследование антифосфолипидных антител: к кардиолипину, волчаночным коагулянтам, иммуноглобулинов G и M, антитела к β_2 -гликопротеину 1. Наконец, у больных, перенесших инфекционное заболевание, следует выявить наличие антистрептококковых антител, включая антистрептолизин O и гиалуронидазу, и изучить стерильность крови для исключения септического процесса.

Особую группу составляют пациенты со СДАК, у которых произошло диффузное альвеолярное кровоизлияние, но при этом в клинической картине отсутствуют значимые признаки системного заболевания. Обследуя таких больных, необходимо исключить влияние лекарственных средств и токсических субстанций, проникших в организм человека через дыхательные пути. Описаны случаи развития СДАК после приема кокаина. Среди факторов риска кровоизлияния в альвеолах — коагулопатия и ОРДС. В диагностике СДАК необходимо исходить из того, что капиллярит может носить изолированный характер. Так, у больных с синдромом Гудпасчура при положительном титре антител к базальной мембране признаки гломерулонефрита могут отсутствовать [5].

Изолированный легочный капиллярит с положительными и отрицательными Р-ANCA наблюдался у отдельных больных на протяжении значительного периода времени, и при этом он не переходил в системный васкулит [4].

Идиопатический легочный гемосидероз — это диагноз исключения, который должен быть подтвержден биопсией легких. Гемосидероз встречается как в детской, так и во взрослой популяции. У детей он протекает с выраженными симптомами целиакии

и повышением уровня IgA, у взрослых — по типу изолированного капиллярита, иммунные комплексы при этом отсутствуют.

В лечении пациентов с диффузным альвеолярным кровоизлиянием ведущая роль отводится глюкокортикостероидам. При тяжелых формах СДАК рекомендуется прибегать к пульс-терапии: метилпреднизолон в дозе от 500 до 2 000 мг в сутки в течение 5 дней и в последующем — переход на прием препарата внутрь. Если данная методика оказывается малоэффективной, рассматривается вопрос о назначении циклофосфамида или азатиоприна. Описан положительный опыт применения плазмафереза и внутривенного введения иммуноглобулина [6].

Из экспериментальных методов лечения следует обратить внимание на сочетанное применение солюмедрола и аминокaproновой кислоты: оба препарата вводятся посредством внутривенной инфузии [7]. Такая комбинированная терапия использовалась у больных, у которых СДАК развился после аллогенной трансплантации.

Литература

1. Collard H.R., Schwarz M.I. Diffuse alveolar hemorrhage: Clin. Chest Med. 2004; 25 (3): 583–592.
2. Lenclud C., De Vuyst P., Dupont E. et al. Wegener's granulomatosis presenting as acute respiratory failure with anti-neutrophil-cytoplasm antibodies. Chest 1989; 96 (2): 345–347.
3. Bosch X., Lopez-Soto A., Mirapeix E. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated alveolar capillaritis in patients presenting with pulmonary hemorrhage. Arch. Pathol. Lab. Med. 1994; 118 (5): 517–522.
4. Tobler A., Schurch E., Altermatt H.J., Im Hof V. Anti-basement membrane antibody disease with severe pulmonary haemorrhage and normal renal function. Thorax 1991; 46 (1): 68–70.
5. Savage C.O., Pusey C.D., Bowman C. et al. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980–4. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.) 1986; 292 (6516): 301–304.
6. Wanko S.O., Broadwater G., Folz R.J., Chao N.J. Diffuse alveolar hemorrhage: retrospective review of clinical outcome in allogeneic transplant recipients treated with aminocaproic acid. Biol. Blood Marrow Transplant. 2006; 12 (9): 949–953.

Информация об авторе

Чучалин Александр Григорьевич — акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ФГУ «НИИ пульмонологии ФМБА России»; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 11.09.09
© Чучалин А.Г., 2010
УДК 616.235-005.1

П.Тоннесен, Л.Карроzzi, К.О.Фажерстрем, К.Грациу, К.Хименез-Руиз, С.Нардини, Дж.Виеджи, К.Лазцаро, И.А.Кэмпелл, Е.Дагли, Р.Вест

Отказ от курения у больных с респираторными заболеваниями: первоочередной компонент лечения

Источник: Tønnesen P., Carrozzi L., Fagerström K.O. et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. Eur. Respir. J. 2007; 29: 390–417.

P.Tønnesen, L.Carrozzi, K.O.Fagerström, C.Gratziou, C.Jimenez-Ruiz, S.Nardinie, G.Viegi, C.Lazzaro, I.A.Campell, E.Dagli, R.West

Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy

Табакокурение вносит серьезный вклад в распространение респираторных заболеваний. Это главный этиологический фактор хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и рака легкого, оно негативно влияет на контроль над бронхиальной астмой (БА) [1], на долю которых приходится основная заболеваемость и смертность от респираторной патологии в Европе, но, помимо этого, курение табака отягощает течение и других респираторных заболеваний, например пневмонии и туберкулеза. Курение также вносит вклад в прогрессирование некоторых редких болезней легких, таких как недостаточность α_1 -антитрипсина и гистиоцитоз Х.

При ХОБЛ отказ от курения рассматривается как важное лечебное мероприятие, и одна из целей клинических рекомендаций по отказу от курения для пациентов с респираторной патологией такова: необходима уверенность в том, что пульмонологи делают все необходимое, чтобы пациенты с ХОБЛ и другими заболеваниями органов дыхания прекратили курить.

Очевидно, что пульмонологи недостаточно активно убеждают пациентов прекратить курить, несмотря на то, что эта мера весьма выгодна с экономической точки зрения и является единственным способом снизить риск развития ХОБЛ и замедлить ее прогрессирование [2–4].

Отказ от курения должен быть составной частью каждой медицинской услуги, оказываемой легочному больному, и каждому пульмонологу следует обладать необходимыми знаниями по лечению табачной зависимости. Лечение табачной зависимости также должно включаться в реабилитационные программы для больных ХОБЛ. Так, в исследовании *Lung Health Study* с участием 5 887 курильщиков с легкой ХОБЛ больные получали повторные консультации по прекращению курения в течение 5 лет [5]. Частота отказа от курения через 5 лет составила ~ 35 %, что является очень хорошим показателем. В других исследованиях процент отказа от курения среди больных ХОБЛ был ниже, чем среди "здоровых" куриль-

щиков; это указывает на возможные трудности в прекращении курения больными ХОБЛ и на то, что для борьбы с табакокурением у этих больных требуется больше усилий [6–8].

В последние годы было опубликовано несколько клинических рекомендаций по борьбе с курением. Наиболее известными и широко распространенными стали клинические рекомендации по прекращению курения и лечению табачной зависимости Агентства по политике здравоохранения и научных исследований, опубликованные в 1996 г. [9] и переработанные в 2000 г. [10, 11]. Этот документ основан на метаанализе 6 000 работ, в т. ч. многих рандомизированных клинических исследований, посвященных лечению табачной зависимости и отказу от курения среди здоровых курильщиков, а также проведенных в особых популяциях, таких как беременные, курильщики, находящиеся на стационарном лечении, дети, подростки и пожилые. В соответствии с этими рекомендациями Американский колледж торакальных врачей в 2002 г. опубликовал документ [12], содержащий ключевые положения и рекомендации для специалистов в области торакальной медицины.

Европейское респираторное общество (ERS) опубликовало документ по отказу от курения в 1995 г. [13]. В 1996 г. Американская ассоциация психиатров (APA) выпустила клинические рекомендации [14], предназначенные в первую очередь для психиатров, однако этот документ может успешно применяться всеми врачами, участвующими в лечении табачной зависимости.

Поскольку существующие клинические рекомендации по борьбе с курением носят общий характер, настоящий документ касается в основном пациентов с респираторными заболеваниями — необходимо разработать стандарты для этой популяции и повысить частоту отказа от курения именно в ней.

Учитывая недостаточный объем научных доказательств по борьбе с курением среди больных с респираторной патологией, некоторые из рекомендаций рабочей группы основаны не на рандомизированных

контролируемых исследованиях (РКИ), а на клиническом опыте экспертов, в течение многих лет занимающихся лечением табачной зависимости у здоровых курильщиков и больных с бронхолегочной патологией.

Рекомендации подразделяются по силе доказательства на уровни А (большое число хорошо спланированных РКИ), В (некоторые доказательства получены в рандомизированных исследованиях, но не достигают высшего уровня, например, из-за различий в исследуемых популяциях) и С (РКИ отсутствуют, но доказательства основаны на опубликованных данных или мнениях экспертов).

Основная цель деятельности рабочей группы ERS состоит: 1) в составлении клинических рекомендаций по борьбе с курением среди больных с респираторными заболеваниями; 2) активном внедрении борьбы с курением в практику пульмонологических отделений; 3) инициировании новых исследований в этой области.

В связи с ограниченным объемом данного документа в нем не рассматриваются влияние пассивного курения и профилактика курения, которые имеют большое значение в снижении нежелательного воздействия пандемии курения на здоровье человека.

Ключевые положения рекомендаций

- Для пациентов с респираторными заболеваниями отказ от курения более важен, чем для обычных курильщиков. Следует поощрять их в отказе от курения, хотя нередко сделать это очень трудно (уровень доказательства В).
- Пульмонологи должны активно убеждать каждого курильщика прекратить курение, назначать лечение табачной зависимости и бороться с ее рецидивами. Лечение табачной зависимости должно расцениваться как составная часть ведения больного с патологией органов дыхания. При этом врачу следует: 1) регулярно оценивать статус курения с помощью объективных методов, например измерения монооксида углерода (СО) в выдыхаемом воздухе (уровень доказательства С); 2) проводить фармакологическое лечение табачной зависимости, включая в него бупропион и / или при необходимости высокодозовую и / или длительную никотинозаместительную терапию (НЗТ), в т. ч. комбинации различных ее форм (уровень доказательства А) (перспективным препаратом 2-й линии является варениклин (уровень доказательства В)); 3) оказывать поведенческую поддержку, которая должна быть интенсивной и многоплановой и осуществляться специально обученным персоналом (уровень доказательства В).
- Для эффективного выполнения вышеперечисленных функций пульмонологу необходимы соответствующие знания и навыки, т. е. специальное и непрерывное обучение в соответствии с профессиональными стандартами (уровень доказательства С).
- Стоимость такой стратегии частично будет компенсироваться уменьшением объема медицинской помощи при обострениях и т. д., но бюджет здравоохранения должен учитывать затраты на внедрение этих схем лечения, необходимые лекарственные препараты и поведенческую поддержку (уровень доказательства А).
- Важно регулярно оценивать легочную функцию для анализа течения заболевания и использовать это как средство усиления мотивации больного (уровень доказательства С).
- Курильщикам, не настроенным прекращать курение, следует назначать НЗТ для сокращения курения и облегчения полного отказа от него (уровень доказательства В).
- Если курильщик не заинтересован в прекращении или уменьшении курения, следует повторно обсудить эту тему при последующих его визитах (уровень доказательства С).

Табачная / никотиновая зависимость

Табачный дым

Табачный дым содержит > 4 000 различных компонентов, в т. ч. токсические вещества: канцерогены (N-нитрозамины, ароматические углеводороды), аммиак, оксид азота, синильную кислоту, СО и никотин [1]. Горящая часть сигареты имеет температуру ~ 900 °С и состоит из парообразной фазы и частиц размерами ~ 0,2 мкм (от 0,1 до 1 мкм). В последнее 10-летие в сигаретах уменьшилось содержание СО и смол, но оценка их концентрации с помощью "курильных машин" значительно занижает истинное потребление этих компонентов курильщиками [15].

Табачная зависимость

Табачная зависимость представляет собой поведенческий комплекс, формирующийся под воздействием как внешних, так и генетических факторов [16]. Основным компонентом сигарет, обуславливающим развитие зависимости, является никотин, хотя определенную роль играют психологические факторы и привычка.

Никотин воздействует на специфические никотиновые ацетилхолиновые рецепторы головного мозга и стимулирует выброс допамина; вероятно, так проявляется "острый" эффект никотина [17]. Хроническое курение приводит к повышенной стимуляции никотиновых рецепторов.

Определение табачной зависимости

В 1988 г. руководство здравоохранения США опубликовало статью под названием "Никотиновая зависимость" [18]. Главным выводом статьи было то, что сигареты вызывают привыкание, причиной которого является никотин, и что табачная зависимость аналогична пристрастию к наркотикам, таким как

героин и кокаин [18]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) курение табака находится в разделе "Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением табака" (F17) [19]. В этот раздел входят следующие подразделы: острая интоксикация (F17.0), пагубное употребление (F17.1), синдром зависимости (F17.2), абстинентное состояние (F17.3), другие психические расстройства и расстройства поведения (F17.8), неуточненные психические расстройства и расстройства поведения (F17.9) и употребление табака (Z72.0), которое исключает табачную зависимость, классифицируемую как F17.2. Последнюю можно определить как совокупность поведенческих, когнитивных и физиологических явлений, которые развиваются после повторного употребления табака и обычно включают сильное желание курить, трудности в контроле его употребления, продолжение употребления табака, несмотря на вредные последствия, повышение толерантности к никотину и физический "синдром отмены". АПА определяет табачную зависимость как пристрастие к никотину [20].

Различные симптомы синдрома "отмены" начинают появляться примерно через 4–12 ч после прекращения курения: раздражительность, тревожность, нервозность, двигательное возбуждение, подавленное состояние (или депрессивное настроение), проблемы с концентрацией внимания, страстное желание закурить, повышение аппетита и нарушения сна. Эти симптомы часто достигают максимума через 1 нед. и затем уменьшаются в течение нескольких недель или месяцев [21, 22]. В первые 3 мес. отказа от курения вес тела может увеличиться на 2–3 кг.

Рецидив курения после его прекращения вполне сравним с таковым при отказе от употребления алкоголя или героина с максимальным риском в первые 3–6 нед. и последующим постепенным его снижением [18].

Таким образом, табачная / никотиновая зависимость может расцениваться как хроническое рецидивирующее заболевание с ожидаемой частотой успешного отказа от курения после лечения 15–35 % через 1 год, аналогично другим патологическим пристрастиям. До стабильного прекращения курения могут иметь место несколько неудачных попыток бросить курить. Однако даже если курильщик в состоянии избавиться от вредной привычки, пристрастие к никотину будет сохраняться в течение многих лет, что подтверждается рецидивами курения у бывших курильщиков, выкуривших хотя бы 1 сигарету спустя несколько лет после прекращения курения.

Проще говоря, большинство курильщиков, выкуривающих > 10–15 сигарет ежедневно и закуривающих 1-ю сигарету в течение 1 ч после утреннего пробуждения, имеют значительное пристрастие к никотину.

Эпидемиология респираторных заболеваний, связанных с курением

Курение табака: значимость проблемы

По данным Всемирного банка, в 1995 г. во всем мире насчитывалось ~1,1 млрд курильщиков в возрасте ≥ 15 лет (29 % от мировой популяции; 47 % мужчин и 12 % женщин) [23]. К 2025 г. их число вырастет до 1,6 млрд [23]. В период 2002–2003 гг. в Европейском Союзе (ЕС) установлена средняя распространенность курения в 29 % (35 % мужчин и 22 % женщин; табл. 1) [24, 25].

Курение является главной причиной многих респираторных заболеваний и одним из наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, рака различной локализации и многих других видов патологии [26, 27].

Общественное бремя связанных с курением заболеваний очень велико. Установлено, что в XX в. в мире от курения табака умерли ~ 100 млн человек, а в XXI в. это число вырастет до 1 млрд [28]. В частности, последние данные свидетельствуют о том, что в 2000 г. ~ 4,83 млн смертей во всем мире было связано с курением табака (12 % от рассчитанной общей смертности в мире среди взрослых в возрасте ≥ 30 лет), при этом 2,43 млн смертей пришлось на индустриальные страны (19 % от общей смертности среди взрослых) [29]. Основными причинами смертей, связанных с курением табака, были сердечно-сосудистые заболевания (1,69 млн смертей), ХОБЛ (0,97 млн) и рак легкого (0,85 млн) [29]. Среди 50 млн курящих мужчин в ЕС ежегодно регистрируются 500 000 смертей, связанных с курением. В то же время среди 35 млн курящих женщин ежегодно регистрируются около 105 000 связанных с курением смертей [30]. Doll et al. [31] после 50-летнего наблюдения за британскими врачами-мужчинами пришли к выводу, что курильщики умирают на 10 лет раньше, чем

Таблица 1
Распространенность курения в ЕС в 2002–2003 гг.

Страна	Всего курильщиков, %	Курящие мужчины, %	Курящие женщины, %
Австрия	29	32*	26*
Бельгия	27,5	33	22
Чешская Республика	30,5	38	23
Дания	27	30	24
Финляндия	22,5	26	19
Франция	30,5	36	25
Германия	32,5	37	28
Греция	45	51**	39**
Ирландия	27	28	26
Италия	26,2***	30***	22,5***
Нидерланды	30	33	27
Польша	31	39	23
Испания	32	39	25
Швеция	17,5	16	19
Великобритания	25	26	24
ЕС в среднем	29	35	22

Примечание: * – в 2000 г.; ** – в 2001 г.; *** – в 2004 г.

некурящие. Отказ от курения в возрасте 60, 50, 40 и 30 лет увеличивает продолжительность жизни на 3, 6, 9 и 10 лет соответственно [31].

Рак легкого

В нескольких эпидемиологических исследованиях показано, что курение сигарет является главным причинным фактором рака легкого и смерти от этого заболевания [31].

В ЕС частота рака легкого варьируется от 8 до 62 на 100 000 населения, но преобладает частота 26–242 на 100 000 населения [32]. В период 1960–1988 гг. частота смертей от рака легкого в Европе повысилась на 58 %, но в 1998 г. снизилась на 14 % — в основном, за счет уменьшения заболеваемости и летальности среди мужчин [33]. В настоящее время рак легкого является главной причиной смерти от рака в ЕС, что составляет ~ 20 % всех смертей от рака [33]. Однако *Doll et al.* [31] показали, что прекращение курения в возрасте 50 лет снижает риск смерти от рака легкого и многих других заболеваний вдвое, а прекращение курения в возрасте 30 лет почти полностью устраняет такой риск [31].

Получены весомые научные доказательства взаимосвязи между активным курением и раком легкого [27, 34]. Риск развития рака легкого, вероятно, зависит от продолжительности курения и количества сигарет (или сигар, или трубочного табака), употребляемых ежедневно [34]. Относительный риск (ОР) развития рака легкого у курящих и некурящих составляет ~ 15 для всех курильщиков и 25 — для "тяжелых" курильщиков [31]. Однако совсем недавно в исследовании профилактики рака легкого в США (*US Cancer Prevention Study II*) показано, что число лет курения гораздо более важно для прогнозирования развития рака легкого, чем количество выкуриваемых ежедневно сигарет [35]. Возраст начала курения является другой характеристикой, повышающей риск рака легкого [34]. Наиболее точным показателем, позволяющим оценить взаимосвязь между активным курением и раком легкого, по-видимому, является число пачек / лет (показатель, рассчитываемый как количество сигарет, выкуриваемых в день, умноженное на годы активного курения и деленное на 20). Во многих европейских эпидемиологических исследованиях выявлена тенденция к повышению риска рака легкого при увеличении значения этого параметра [36].

Поскольку у бросивших курить риск развития рака легкого ниже, чем у продолжающих курить, степень риска прогрессивно снижается по мере удлинения периода без курения. Однако даже спустя много лет после отказа от курения риск развития рака легкого среди бывших курильщиков остается выше, чем среди никогда не куравших [27, 32].

В 80-х гг. XX в. открыта генетическая предрасположенность к болезням, связанным с курением [34]. Недавние исследования показали, что женщины более подвержены действию канцерогенов табачного дыма как причинному фактору рака легкого, чем мужчины [34].

ХОБЛ

По данным исследования глобального бремени заболеваний (*Global Burden of Disease study*), проведенного ВОЗ, ожидается, что ХОБЛ, которая в 1990 г. была 6-й ведущей причиной смерти в мире, к 2020 г. займет 3-е место [37]. В ЕС летальность от ХОБЛ среди мужчин в 2–3 раза выше, чем среди женщин [38].

Значения частоты распространения клинически значимой ХОБЛ в странах ЕС существенно различаются [38]. Опросы, проведенные в Европе, показали, что ≥ 4–6 % взрослого населения имеют клинически значимую ХОБЛ и ее частота резко увеличивается с возрастом [39].

Курение сигарет является наиболее важным фактором риска развития ХОБЛ, а также причиной ее обострений [40]. Данные, собранные в странах Европы, показали, что хронический бронхит / эмфизема [41] и спирометрические признаки обструкции дыхательных путей [42] встречаются гораздо чаще среди курильщиков, чем среди некурящих.

Риск развития ХОБЛ может повышаться не только за счет среднесуточного числа выкуриваемых сигарет, но даже в большей степени — за счет кумулятивного числа пачек / лет [43]. Более того, испанское исследование показало, что курильщики с ХОБЛ потребляют больше табака, имеют более высокий уровень СО в выдыхаемом воздухе и более сильную зависимость от никотина, чем "здоровые" курильщики [44].

В последние годы часто выдвигается предположение о том, что женщины более подвержены развитию ХОБЛ под влиянием курения [45]. В Копенгагенском исследовании заболеваний сердца (*Copenhagen City Heart Study*) рассчитано, что объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) дополнительно снижается на 7,4 мл на каждый 1 пачка / год у курящих женщин и на 6,3 мл — у курящих мужчин. Среди курящих женщин был повышен риск госпитализации по поводу ХОБЛ. Результаты не изменились, когда конечным показателем была смерть от ХОБЛ. Это объясняется более частой и тяжелой гиперреактивностью дыхательных путей у курящих женщин [45].

Помимо этого, генетические факторы, такие как дефицит α_1 -антитрипсина, тоже способствуют развитию ХОБЛ, и курение существенно повышает риск заболевания у лиц с таким генотипом [46].

Отказ от курения является самой эффективной мерой предотвращения или замедления прогрессирования ХОБЛ [47, 48]. Возможно, что программы по прекращению курения приведут к значительному снижению летальности среди больных ХОБЛ [49].

Курение и респираторные симптомы

Данные, полученные в общей популяции, подтверждают, что респираторные симптомы появляются чаще у курильщиков, чем у некурящих, — как у мужчин, так и у женщин [41, 50]. Семейный анамнез ХОБЛ выявляет дополнительное влияние симптомов бронхита [51]. Отказ от курения существенно уменьшает проявления респираторных симптомов [52].

Курение и легочная функция

Поперечные и продольные исследования продемонстрировали, что активное курение влияет на функцию легких [53]. Оно снижает скорость увеличения ОФВ₁ в подростковом периоде, и максимальные значения этого показателя оказываются более низкими, чем в норме [54]. У взрослых курильщиков раньше начинается снижаться ОФВ₁ и, соответственно, укорачивается фаза плато, в течение которой легочная функция остается неизменной [55]. Более того, курение ускоряет падение ОФВ₁ в зрелом возрасте и у пожилых [3, 53, 56]. Среди больных с установленным диагнозом ХОБЛ значение этого показателя снижается у женщин быстрее, чем у мужчин [57]. В исследовании *Lung Health Study* за 11-летний период наблюдения среднегодовое падение ОФВ₁ среди продолжающих курить составило ~ 60 мл [58]. Во многих исследованиях сообщается о дозовой зависимости между курением и ускоренным снижением ОФВ₁ [3].

Продольные исследования показали, что прекращение курения замедляет скорость падения ОФВ₁ примерно до уровня никогда не куривших [3, 59]. После отказа от курения ОФВ₁ может даже несколько повышаться, хотя и не достигает значений, регистрируемых у никогда не курившего человека [55]. Противоположная закономерность выявлена для "интермиттирующих" курильщиков, которые прекращали и снова начинали курить (т. н. "рецидивирующие" курильщики). У "рецидивирующих" курильщиков ОФВ₁ снижается еще быстрее, чем у постоянных или у бывших курильщиков [60]. Однако данные *Lung Health Study* показали, что при одинаковой кумулятивной дозе сигарет легочная функция утрачивается медленнее у тех, кто делал несколько попыток бросить курить, по сравнению с теми, кто продолжал курить непрерывно [61]. Сокращение курения, например уменьшение числа ежедневно выкуриваемых сигарет вдвое, в течение 2 лет при использовании ингалятора с никотином не влияет на ОФВ₁ [62].

Активное курение также воздействует на другие показатели легочной функции. Выявлена взаимосвязь между снижением легочной диффузии по монооксиду углерода (DL_{CO}) и кумулятивным потреблением сигарет даже у здоровых лиц [63]; после прекращения курения DL_{CO} может повышаться [64].

Кроме того, курение усиливает бронхиальную гиперреактивность. У лиц без ХОБЛ и хронических респираторных симптомов отказ от курения снижает гиперреактивность дыхательных путей, оцениваемую в бронхопровокационном тесте с метахолином. У больных ХОБЛ после отказа от курения бронхиальная гиперреактивность к метахолину тоже снижается, но не возвращается к нормальному уровню [48].

Курение и другие респираторные заболевания

Сведения о взаимосвязи между курением и другими респираторными заболеваниями (помимо ХОБЛ и рака легкого) немногочисленны. Однако в соответствии с существующими научными доказательствами

активное курение может влиять на их начало, обострение и течение. В результате активного курения усиливается бронхиальная гиперреактивность и повышается уровень общего иммуноглобулина Е [64]. Хорошо известно, что у больных БА ОФВ₁ снижается быстрее, и скорость падения этого показателя выше всего у курящих пациентов с БА [65, 66]. Хотя роль активного курения как фактора риска развития БА требует дальнейшего изучения, у курящих больных симптомы более выражены, а обострения более частые и тяжелые, чем у некурящих [64, 67]. Активное курение может снижать эффективность кортикостероидов [67], повышать риск госпитализаций и летальных исходов, связанных с БА [65, 68].

У больных БА через 4 мес. после прекращения курения по сравнению со здоровыми курильщиками снижается чувствительность дыхательных путей к гистамину и уменьшается выраженность респираторных симптомов [69].

Во многих исследованиях показано, что курение является важным фактором риска внебольничной пневмонии (ВП) у взрослых [70]. Испанские ученые установили популяционный риск развития ВП у курящих — 32,4 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 14,8–50,1). Риск ВП повышается при увеличении длительности курения, количества ежедневно выкуриваемых сигарет и более высоком кумулятивном потреблении сигарет [71]. Помимо этого, летальность от ВП находится в дозозависимой связи с потреблением сигарет [68].

У здоровых взрослых активное курение является весомым фактором риска развития инвазивных пневмококковых инфекций с популяционным риском в 51 % случаев. Выявлены дозозависимые отношения между этими заболеваниями, количеством ежедневно выкуриваемых сигарет и числом пачек / лет [72, 73].

Активное курение провоцирует туберкулез легких, в первую очередь в развивающихся странах [73, 74], и повышает риск смерти от этой патологии [68].

Многоцентровой опрос "случай—контроль" выявил, что активное курение (отношение шансов (ОШ) — 1,9; 95%-ный ДИ — 1,3–2,9) и курение в прошлом (ОШ — 2,3; 95%-ный ДИ — 1,3–3,8) повышают риск развития идиопатического легочного фиброза [75]. Эпидемиологические исследования пока не подтвердили роли курения в патогенезе этого заболевания. Однако анамнез курения, наряду с поздними морфологическими стадиями патологии, мужским полом и возрастом, является значимым фактором риска отдаленной летальности от интерстициальных заболеваний легких [76].

Показано, что риск развития пневмоторакса в течение всей жизни у здоровых курящих мужчин составляет 12 %, а у некурящих мужчин — 0,1 %; у женщин такая тенденция менее выражена [77].

Исследования

Для определения вида помощи, необходимой курильщику, требуются специальные исследования.

При этом важно понять, что заставило пациента изменить свои привычки, оценить степень его зависимости от табака и выявить сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на отказ от курения. Одним из таких исследований является измерение СО в выдыхаемом воздухе, которое может оказаться весьма полезным для усиления мотивации и оценки эффективности лечения.

Статус курения

Для определения статуса курения обычно достаточно прямого вопроса. Если пациент заявляет, что он не курит, но врач сомневается в этом, необходимую информацию можно получить путем измерения СО в выдыхаемом воздухе, котинина в слюне, моче или крови, осмотра пальцев пациента и исследования дыхания. Статус курения должен четко отражаться в медицинской документации, включая употребляемый тип табачных изделий (сигареты, сигары, трубка) и количественные характеристики (число пачек / лет).

Мотивация к прекращению курения

На первый взгляд, самые важные условия успешного отказа от курения — это сила воли и высокая мотивация. Хорошо валидизированные методы оценки степени мотивации пока отсутствуют. Однако можно предложить пациенту ответить на вопрос "Насколько важно для вас бросить курить?" в соответствии с 10-балльной шкалой, где 10 баллов — "крайне важно", а 0 — "не имеет значения".

В клинической практике можно использовать идею самоэффективности, спросив пациента: "Если вы решили бросить курить, насколько вы уверены, что это у вас получится?" При этом 10 баллов соответствуют ответу "Полностью уверен, что я смогу бросить курить", 0 — "Полностью уверен, что у меня не получится бросить курить" [78].

Если готовность прекратить курение достаточно сильна, пациент выберет высокий балл при ответе на оба вопроса. Если мотивация сильна, но самоэффективность низкая, для успешного отказа от курения чрезвычайно важны лечение и поддержка. Если самоэффективность высока, но желание попытаться слабое, важно эффективное обучение. Если пациент выбрал высокий балл при ответе на оба вопроса, сразу же можно назначить дату прекращения курения. Если оба ответа оценены низко, требуется усилить мотивацию и самоэффективность.

Большинство пульмонологов не могут тратить слишком много времени на своих пациентов. Чтобы консультация была максимально эффективной, врач должен сообщить больному самые важные сведения — часто в авторитарной манере, в виде монолога. Обычно это наиболее результативный способ передать информацию за ограниченное время. Но если цель врача — изменить отношение пациента к курению (усилить желание и мотивацию), такая стратегия не будет оптимальной. Заставить больного пере-

оценить вредную привычку — задача более трудная, труднее, чем, например, научить избегать контакта с аллергенами. Следовательно, необходима другая методика работы, особенно учитывая, что отказ от курения обычно не является главной целью визита пульмонологических больных к врачу. К сожалению, чаще всего оказывается, что ранее пациент неоднократно получал рекомендации от врачей по прекращению курения, но все попытки были безуспешными. Такие повторные неудачи могут настолько повлиять на самооценку и самоуважение больного, что для сохранения баланса между поведением и отношением к себе он может решить, что уже не хочет бросать курить ("Зачем снова пытаться, если в любом случае ничего не получится?"). Такое поведение следует рассматривать всего лишь как стремление адаптироваться к реальности.

Для наиболее эффективной помощи такому пациенту врач должен установить с ним хорошие отношения. Как правило, больной ожидает, что ему будут говорить о необходимости бросить курить в прямой и четкой форме, но это может вызывать явную или скрытую агрессию и неприятие. Таким образом, в подобных ситуациях вопрос о прекращении курения следует обсуждать в дружелюбной, уважительной и убедительной манере.

Зависимость

Множество людей курят для получения эффекта от никотина, и у большинства из них формируется привыкание к этому веществу. Степень зависимости может значительно колебаться. Анамнестически единственным ее критерием может служить число сигарет, выкуриваемых в день. Однако, как показали исследования, в изолированном виде этот показатель не является оптимальной мерой никотиновой зависимости [79].

В последнее время в качестве индикатора никотиновой зависимости стали использовать биохимическое определение никотина и его основного метаболита котинина. Однако, поскольку период полужизни никотина невелик (~ 2 ч), его концентрация зависит от времени суток и интервала после выкуривания последней сигареты. В связи с этим чаще рекомендуется измерять концентрацию котинина, период полужизни которого — 15–20 ч. Оба вещества могут определяться в плазме крови, слюне и моче. Для некурящих концентрация котинина в плазме составляет < 15 нг/мл, но большинство некурящих лиц, не подвергающихся пассивному курению, имеют концентрацию котинина от неопределяемого уровня до 10 нг/мл. Средняя концентрация этого вещества у курильщиков равна ~ 20 нг/мл, но может достигать и 1 000 нг/мл [80]. Оборудование для измерения котинина в плазме легко установить в большинстве лечебных учреждений.

Степень никотиновой зависимости также можно определить по вопросам. Широко применяется тест Фагерстрема — хорошо изученный краткий вопросник из 6 пунктов [81]. Можно использовать его

в виде интервью или предложить курильщику заполнить анкету самостоятельно (табл. 2). Сумма баллов варьируется от 0 до 10, составляя в среднем 3–4 балла в репрезентативных выборках курильщиков. Наиболее важны вопросы о времени выкуривания 1-й сигареты утром и количестве сигарет, употребляемых за день: они дают почти столько же информации, сколько вся анкета в целом. Если время общения с пациентом ограничено, вопрос о времени выкуривания 1-й сигареты утром рассматривается как основной [79].

Другим сильным, но относительно редко используемым показателем никотиновой зависимости является курение в ночное время. Такие курильщики, как правило, набирают очень высокий балл в тесте Фагерстрема. Чем выше балл, тем сильнее зависимость и тем труднее отказаться от курения. Тест Фагерстрема также прогнозирует тяжесть отказа от курения и потребность в фармакологическом лечении [82, 83] и соотносится с генетическими особенностями некоторых никотиновых рецепторов [84]. В табл. 2 приведена ориентировочная классификация курильщиков по тяжести никотиновой зависимости.

В МКБ-10 [19] для диагностики табачной зависимости используются 7 критериев: сильное желание курить; затрудненный контроль количества сигарет; продолжение курения, несмотря на пагубные последствия; изменение приоритетов различных видов деятельности; повышение толерантности к табаку; физический синдром отмены. Для установления диагноза табачной зависимости будет достаточным соответствие 3 из них. Согласно этим критериям, ее можно характеризовать только качественно. Проведена работа для использования их в качестве количественной шкалы [85], но данные по стандартизации пока отсутствуют.

Таблица 2
Тест Фагерстрема для оценки
никотиновой зависимости

Вопросы	Ответы	Баллы
1. Через какое время после пробуждения вы выкуриваете 1-ю сигарету?	В течение 5 мин.	3
	6–30 мин.	2
	31–60 мин.	1
	Позже, чем через 60 мин	0
2. Трудно ли вам удержаться от курения в местах, где запрещено курить?	Да.	1
	Нет	0
3. От какой сигареты вам труднее всего отказаться?	От 1-й сигареты по утрам.	1
	От любой другой	0
4. Сколько сигарет в день вы выкуриваете?	≤ 10	0
	11–20	1
	21–30	2
	≥ 31	3
5. Курите ли вы чаще в первые часы после пробуждения, чем в остальное время дня?	Да.	1
	Нет	0
6. Курите ли вы во время болезни, когда проводите в постели большую часть дня?	Да.	1
	Нет	0
Общий балл (0–10)		

Опыт предыдущих попыток отказа от курения

Ценную информацию можно получить, если расспросить пациента о предыдущих попытках отказа от курения, например о самом длительном периоде без курения, трудностях и симптомах синдрома отмены, методах борьбы с ними, причинах рецидивов и положительных моментах периодов без курения. Благодаря таким сведениям предусмотреть вероятные проблемы и найти способы их оптимального устранения.

Монооксид углерода

Курение сигарет приводит к абсорбции многих токсических веществ. Можно определить уровень лишь некоторых из них, например СО, который служит показателем общего потребления табака. Его содержание в ррт измеряется при простом выдохе в анализатор СО, результат легко переводится в концентрацию карбоксигемоглобина (СОНb). При отсутствии специального анализатора СОНb можно определить с помощью анализатора крови. Демонстрация курильщикам "эффекта СО" имеет большое мотивационное значение. Желательно, чтобы врач первым сделал выдох в анализатор и зарегистрировал нормальный уровень СО (1–3 ррт). Показатель курильщика будет гораздо выше — 10–20 ррт (2–5 % СОНb). В нормальных экологических условиях уровень СО у некурящих не должен превышать 4 ррт [86].

Период полужизни СО составляет ~ 4 ч, но зависит от физической активности. Поэтому величина СО в утренние часы ниже, чем в середине дня [86]. В первые 1–2 дня после выкуривания последней сигареты уровень СО возвращается к норме — это очень показательно для пациента. После нормализации СО повторные его измерения можно использовать для демонстрации прогресса в период наблюдения за больным. На примере этого показателя можно объяснить пациенту механизмы, посредством которых курение в целом и воздействие СО в частности повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Если целью является уменьшение интенсивности курения, а не полный отказ от него, мониторингирование СО крайне важно. Курильщик может сократить число выкуриваемых сигарет, но нередко компенсирует уменьшение потребления никотина, затягиваясь более глубоко. Уровень СО, желательно измеренный в середине дня, также является показателем табачной зависимости. Поскольку продукция СО при горении разных сигарет мало отличается (несмотря на значения, указанные на сигаретных пачках), различия в измерениях объясняются в первую очередь потребностью в никотине и табачной зависимостью. Больные ХОБЛ имеют более высокий уровень СО в выдыхаемом воздухе. Пока неясно, является ли это следствием изменения периода полужизни СО, воспалительной продукции СО, других внутренних причин или "тяжелого" курения больных

ХОБЛ, но самым вероятным объяснением являются более активное курение и более глубокое вдыхание табачного дыма [87].

Спирометрия и отказ от курения

При первоначальном обследовании курильщиков из общей популяции настоятельно рекомендуется применять легочные функциональные тесты. Они позволяют выявить заболевания дыхательных путей [88–91] и повысить частоту прекращения курения, т. к. благодаря объективной демонстрации ухудшения легочной функции усиливается мотивация [92].

Пulьмонологические больные, вероятно, занимают риск развития патологии, и легочные функциональные тесты могут объективно показать влияние курения на каждого конкретного пациента.

Опубликован обзор, подтверждающий, что оценка биомедицинского риска может повлиять на будущее курение [93]. Поскольку в нем рассматривается только 8 исследований, данных недостаточно, и точные выводы не сделаны. Однако измерение СО₂, оценка легочной функции, генетического риска развития рака легкого и ультразвуковое исследование крупных артерий (сонных, бедренных) не влияют на частоту отказа от курения. Несмотря на это, чтобы выявить легочные заболевания при обследовании курильщиков, рекомендуется спирометрия.

Сопутствующие заболевания

Курение часто считается способом борьбы с повседневными стрессами и проблемами. Замечено, что у "тяжелых" курильщиков имеется множество клинических и субклинических нарушений, таких как шизофрения, синдром дефицита внимания и гиперактивности, токсикомания и наркомания, алкоголизм. Однако наиболее изученным психиатрическим расстройством, связанным с курением, является депрессия [94]. Они нередко сочетаются и могут иметь общие генетические механизмы [95]. Если в анамнезе у курильщика была депрессия, ему особенно трудно отказаться от вредной привычки [96]. Депрессия и тревожность часто встречаются у пульмонологических пациентов, особенно при ХОБЛ [97]. Чтобы лечение больного с депрессией было более эффективным, врачу следует задать ему следующие вопросы: "Беспокоили ли вас в последние месяцы сниженное настроение, депрессия или чувство безнадежности? Часто ли вы испытывали в последние месяцы отсутствие интереса к делам или отсутствие удовольствия от каких-либо занятий?" Утвердительный ответ на любой из них указывает на характерный признак депрессии [98]. Не менее информативным будет и следующий вопрос: "Испытываете ли вы сниженное настроение в течение большинства дней за последние 2 нед.?" [99].

С депрессией связаны ~ 25 % рецидивов курения [84]. Пациенты, имевшие депрессию в анамнезе или испытывавшие ее во время предыдущих попыток отказа от курения, с большей вероятностью бу-

дут страдать от нее и при новых попытках бросить курить. Однако чаще встречается плохое настроение, а не истинная депрессия. Эти состояния обычно развиваются между 4-й и 7-й нед. прекращения курения, и для их разрешения достаточно обычной беседы и психологической поддержки, но иногда необходимы консультация у соответствующего специалиста и назначение лекарственных препаратов [79, 84].

Характеристика курящих пульмонологических больных

Люди начинают курить по различным причинам. Некоторые курят, чтобы соответствовать поведению большинства, другие, наоборот, являются единственными курильщиками в своем окружении. Для одних оно играет ту же роль, что и алкоголь, позволяя испытать приятные ощущения, другие являются "заложниками" курения, поскольку при прекращении курения у них развивается синдром отмены. В данном разделе обсуждаются некоторые особенности пульмонологических больных, в первую очередь пациентов с ХОБЛ, влияющие на их пристрастие к курению.

Почему пульмонологическим больным трудно отказаться от курения?

Наиболее частой и сильной мотивацией к прекращению курения является забота о здоровье. По мере увеличения возраста курильщика эта мотивация либо усиливается, либо проявляется в более активных попытках бросить курить [100]. Курильщики с респираторными жалобами более склонны избавиться от вредной привычки, чем курящие, не имеющие таких симптомов [8], особенно если они убеждены, что курение является причиной болезненных ощущений [101]. Некоторые из них успешно прекращают курить, но в большинстве случаев такие попытки заканчиваются неудачей. По мере усугубления симптомов заболевания могут снова предприниматься новые попытки, которые, вероятнее всего, будут неудачны у пациентов, испытывающих наибольшие трудности при отказе от курения (такие случаи будут обсуждаться ниже). На определенной стадии развития респираторных симптомов советы по отказу от курения, возможно неоднократные, может дать врач общей практики, после чего проводится отбор, в результате которого в популяции курильщиков остаются наиболее неподдающиеся пациенты. Также возможно, что на определенной стадии заболевания пульмонологические больные приобретают "толерантность" к советам по отказу от курения, особенно если одни и те же рекомендации или лечение повторяются несколько раз. Это следует из гипотезы "отбора": чем тяжелее легочное заболевание, тем труднее пациенту отказаться от курения. Например, на поздних стадиях ХОБЛ качество жизни больных снижается, и пациенты расценивают курение как один из немногих способов повысить его.

Курение как самолечение сопутствующих состояний

Другим фактором, вносящим вклад в проблемы курящих пульмонологических больных, является относительно высокая частота депрессии или сниженного настроения [102, 103]. Депрессия связана с курением и неэффективными попытками его прекращения [104, 105]. Кроме того, она является одним из немногих симптомов отмены, прогнозирующих рецидив курения [106, 107]. Существует несколько доказательств того, что степень тревожности, которая нередко является составной частью депрессии, выше среди курящих больных ХОБЛ [108]. Также предполагается, что такие пациенты страдают алекситимией, или сниженной эмоциональностью [109]. Они живут в "эмоциональной смирительной рубашке"; предполагается, что более тяжелые больные ХОБЛ не должны испытывать гнев, впадать в депрессию или даже чувствовать себя несчастными, поскольку любые сильные эмоции могут привести к дестабилизации их состояния и иногда к физиологической декомпенсации [110]. В этой ситуации курение расценивается как своего рода самолечение, помогающее контролировать тревожность и эмоции: возобновление курения после попытки отказа от него может служить способом выйти из депрессивного и тревожного состояния. *Wagena et al.* [97] выявили взаимосвязь между депрессией и ХОБЛ (либо БА). Для проведения этого проспективного популяционного когортного исследования использовали регистр по трудоустройству. Частоту ХОБЛ, БА и депрессивного настроения оценивали по анкете. В результате 10 % некурящих рабочих с ХОБЛ (БА) и 29 % курильщиков дали себе оценку как страдающие депрессией. В группе больных ХОБЛ (БА) депрессивное настроение встречалось вдвое чаще, чем в контрольной группе курильщиков с другими хроническими заболеваниями (сердечно-сосудистыми и ревматоидным артритом) и в 4 раза чаще, чем среди "здоровых" курильщиков [97].

Зависимость

Степень зависимости, оцененная в тесте Фагерстрема [81], очень слабо прогнозирует результат попытки прекратить курение, особенно при отсутствии фармакологического лечения [82]. Адекватная фармакотерапия может в определенной степени уменьшить высокую зависимость.

Сегодня получены достаточно сильные и стабильные доказательства того, что курильщики, страдающие респираторными заболеваниями, особенно ХОБЛ, имеют более высокую зависимость от табака. Курильщики с ХОБЛ имеют более высокий балл в тесте Фагерстрема, чем обычные курильщики [111, 112]. То же касается и больных раком легкого [113, 114]. По результатам 1 популяционного исследования, курящие больные ХОБЛ более зависимы от никотина, чем "здоровые" курильщики (балл по шкале Фагерстрема — 4,7 по сравнению с 3,1 соответственно; $p < 0,001$). В том же исследовании показано, что

только 10 % "здоровых" курильщиков имеют высокую зависимость, по сравнению с 28 % курящих больных ХОБЛ. Почти 60 % "здоровых" курильщиков и только 1/3 курильщиков с ХОБЛ имеют низкую зависимость [87]. Каждый дополнительный балл шкалы Фагерстрема достоверно соответствует повышению вероятности развития ХОБЛ на 11 % [115]. Возможно, что у больных с более сильной зависимостью, которая определяется по потреблению сигарет и / или концентрации котинина и СО, вероятность заболеваний, связанных с курением, будет выше. В испанском исследовании [87] у курильщиков с ХОБЛ концентрация СО в выдыхаемом воздухе была больше, чем у "здоровых" курильщиков (19,7 vs 15,4 ppm соответственно; $p < 0,0001$). Эта высокая зависимость повышает риск развития респираторных заболеваний и также затрудняет отказ от курения, а в дальнейшем уменьшает надежды пациентов на выбывание из когорты высокозависимых курильщиков.

Типы ингаляции табачного дыма

Курящие больные ХОБЛ вдыхают табачный дым глубже и быстрее, чем "здоровые" курильщики [111, 116]. Обычно курильщики вдыхают дым в 2 приема, сначала втягивая его в ротовую полость и верхние дыхательные пути и только потом — в легкие, а курящие больные ХОБЛ — сразу в легкие. При таком курении легкие подвергаются воздействию дыма с более высокой температурой. Также не исключено, что патофизиологические изменения, развивающиеся при ХОБЛ, приводят к усилению депонирования частиц табачного дыма в легких [117]. Основным компонентом ограничения воздушного потока в дыхательных путях является ремоделирование мелких дыхательных путей, вызывающее их обструкцию и повышение сопротивления. Это означает, что при спокойном дыхании опорожнение легких происходит не полностью, и легочные объемы не уменьшаются до величины, соответствующей их физиологическому равновесию. В результате возникают "воздушные ловушки". Можно предположить, что с ростом тяжести бронхиальной обструкции депонирование частиц табачного дыма также усиливается и усугубляет ограничение экспираторного воздушного потока.

Контроль веса

Важной проблемой пульмонологических больных является контроль веса тела [118, 19]. У многих пациентов с ХОБЛ в терминальной стадии индекс массы тела (ИМТ) низкий, что ассоциируется с плохим прогнозом. Для этих больных преимуществом может стать увеличение веса тела на 4–5 кг, которое обычно происходит в течение 1-го года после отказа от курения. Теоретически это также может пойти на пользу и больным раком легкого со сниженным аппетитом. Несмотря на то, что многие женщины боятся набрать лишний вес после отказа от курения,

мероприятия, препятствующие увеличению веса, не повышают частоту успешного отказа от курения. Для больных ХОБЛ с высоким ИМТ сохранение легочной функции в результате отказа от курения гораздо важнее нежелательного набора веса. Поскольку $\sim 1/3$ случаев увеличения веса тела после отказа от курения обусловлены снижением базальной скорости метаболизма, а $2/3$ — повышением потребления калорий [120], то в первые 2–3 мес. после прекращения курения следует соблюдать диету, тем самым устранив дополнительные трудности в раннем периоде отказа от курения. Также важно увеличить физические нагрузки, помогающие бороться с лишним весом.

Психологическая и поведенческая поддержка

В качестве помощи при отказе от курения можно использовать 3 разновидности психологической и поведенческой поддержки: меры самопомощи, короткие советы и консультации.

Частота успешного отказа от курения определяется: 1) как частота устойчивого отказа от курения, т. е. полное его отсутствие (даже единичных сигарет) со дня отказа (включая "вводный" период длительностью 1–2 нед.) до конечного момента времени спустя 6 мес. или 1 год; 2) "точечная" частота отказа от курения (*point prevalence rates*), т. е. число лиц, не куривших в течение последних 24 ч или 1 нед. в зависимости от определения. "Точечная" частота отказа от курения обычно несколько выше, чем частота устойчивого отказа от курения, но последняя более точно отражает частоту долговременного прекращения курения.

Программы самопомощи

Под самопомощью понимают структурированные программы для пытающихся бросить курить без интенсивного общения с врачом. В литературе по этой теме собран большой объем доказательств эффективности индивидуальных программ, разработанных для конкретного курильщика [121–124]. В соответствии с этими данными можно рекомендовать при отказе от курения пользоваться индивидуально подобранным материалом по самопомощи (уровень доказательства А).

Короткие советы

Короткие советы врача или медицинской сестры дают курильщику некоторую информацию, помогающую прекратить курение и повысить мотивацию. Обзор их эффективности [125, 126] показал, что рекомендации врача имеют достоверный, хотя и малый, эффект. В исследованиях было получено небольшое, но достоверное повышение ОШ (ОШ — 1,69; 95%-ный ДИ — 1,45–1,98) для отказа от курения, что соответствует абсолютной разнице в частоте прекращения курения в $\sim 2,5$ % при сравнении ку-

рильщиков, получивших медицинские рекомендации, и тех, кому такие советы не давались [125]. Таким образом, 1 из 50 пациентов, получивших короткие советы, через 6–12 мес. прекратит курить. Анализ исследований по отказу от курения, выполненный Британским торакальным обществом (BTS), показал, что короткие советы также эффективны у курящих больных ХОБЛ [127].

Даже если короткие советы даются чаще, это не приводит к значительному повышению их эффективности [128]. Рекомендации среднего медицинского персонала по отказу от курения повышают частоту прекращения курения на 1 % по сравнению с контрольной группой [126]. Таким образом, врачи и медицинские сестры должны предлагать пациентам, в т. ч. больным с респираторной патологией, прекращать курение (уровень доказательства А). Однако для большинства пульмонологических больных короткие советы не могут быть единственным способом борьбы с курением, нужны гораздо более интенсивные меры. Короткие советы действенны, как правило, для "слабых" курильщиков.

Консультации

Есть 3 типа консультаций — индивидуальные, групповые и телефонные, существуют различные варианты каждого из них.

Индивидуальные консультации

Индивидуальная консультация — это личная беседа между пациентом и обученным специалистом по борьбе с курением. Согласно одному из последних обзоров, о пользе индивидуальных консультаций по прекращению курения свидетельствует достаточная доказательная база: для того, чтобы 1 человек прекратил курить, необходимо индивидуально проконсультировать 25 пациентов [128]. Существует сильная дозозависимая взаимосвязь между длительностью каждой индивидуальной консультации и успешным результатом лечения. Интенсивные вмешательства более эффективны (уровень доказательства А). Также получены подтверждения дозозависимой взаимосвязи между числом консультаций и эффективностью терапии, т. е. лечение, включающее в себя более 8 консультаций, гораздо действеннее, чем менее продолжительные (до 3 консультаций) курсы, (уровень доказательства А).

Таким образом, индивидуальные консультации эффективно помогают отказаться от курения (уровень доказательства А).

Групповые консультации

При групповой терапии пациенты обучаются поведенческим методикам отказа от курения и получают взаимную поддержку. Такой вариант помощи позволяет вовлечь в лечебный процесс больше пациентов и экономически выгоднее, чем индивидуальные консультации.

Групповая терапия более результативна, чем отсутствие каких-либо вмешательств (ОШ — 2,17;

95%-ный ДИ — 1,37–3,45) и программы самопомощи (ОШ — 2,04; 95%-ный ДИ — 1,60–2,60). Однако для сравнения эффективности и экономической выгоды групповой и индивидуальной терапии собрано недостаточно доказательств [129]. Тем не менее в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях с использованием групповой терапии и НЗТ показана относительно высокая частота устойчивого отказа от курения в течение 1 года (~ 30 %) при комбинации этих видов лечения [129]. Отсутствует информация об эффективности групповой терапии у респираторных больных.

Таким образом, групповые консультации эффективны в борьбе с курением (уровень доказательства А), но остается неясным, насколько они эффективнее индивидуальных (уровень доказательства А).

Телефонные консультации

Телефонные консультации могут дополнять личное взаимодействие между врачом и пациентом или заменять его, если используется программа самопомощи. Также они применяются для максимальной поддержки пациента непосредственно перед планируемым отказом от курения и по мере необходимости повторяются. Телефонные консультации могут быть проактивными или реактивными [130]. При проактивном подходе врач сам звонит пациенту (ОШ — 1,41; 95%-ный ДИ — 1,27–1,57). Реактивные консультации осуществляются через "горячие линии" или линии поддержки, которые принимают звонки от курильщиков (ОШ — 1,33; 95%-ный ДИ — 1,21–1,47) [130].

Анализ последних систематических обзоров и других исследований выявил, что проактивные телефонные консультации более эффективны, чем стандартные методики самопомощи. Однако телефонные консультации в дополнение к фармакотерапии или к личным контактам врача с пациентом не повышают эффективность лечения у "здоровых" курильщиков [131–133].

Эти данные приводят к заключению, что проактивные телефонные консультации более эффективны, чем другие минимальные лечебные мероприятия (уровень доказательства А).

Поведенческая терапия

Комплексное лечение также должно быть направлено на поведенческие / психологические аспекты табачной зависимости. Некоторые формы поведенческой терапии, иногда также называемые консультациями, имеют большое значение.

Отвращение к курению

Терапия, вызывающая отвращение к курению, сочетает приятные эффекты курения сигарет с некоторыми неприятными стимулами. Чаще всего с этой целью используется быстрое курение, вызывающее тошноту. Хотя последний систематический обзор в базе данных *Cochrane* показал, что быстрое курение может быть эффективным, единственное исследова-

ние, отвечающее современным методологическим критериям, получило недостоверные результаты [134]. Эти результаты демонстрируют, что сегодня недостаточно данных для назначения терапии, вызывающей отвращение к курению.

Лечение физическими нагрузками

Использование физической нагрузки при отказе от курения подтверждается фактом, что они смягчают действие многих факторов, отрицательно влияющих на отмену никотина. Также существуют доказательства, что физическая нагрузка может усиливать действие факторов, препятствующих рецидиву курения [135–138]. Однако последний систематический обзор свидетельствует, что существующих доказательств недостаточно для включения физических нагрузок в терапию табачной зависимости [139].

Методы психологической и поведенческой коррекции табачной зависимости

Значительную часть программ по отказу от курения составляют плановые визиты к врачу после дня прекращения курения. Существуют различные схемы таких визитов. Врач должен понимать, что увеличение числа визитов до 8 повышает вероятность успешного лечения. Рекомендуется следующий график: на 1, 2, 4, 8 и 12-й нед. и затем через 6 и 12 мес. после дня прекращения курения. Для оптимальной помощи курильщику в период наблюдения следует помнить о некоторых особенностях.

Время от времени бывший курильщик испытывает очень сильное желание закурить — даже в большей степени, чем в первые дни после отмены. Это может привести к рецидиву курения. Следует объяснить пациенту, что такое ощущение будет возникать периодически, и посоветовать вспомнить его мотивацию отказаться от курения. Для ослабления подобных ощущений очень полезна практика "вознаграждающих" действий [9].

Иногда симптомы отмены могут проявляться у бывших курильщиков в течение длительного времени. Важно рассказать пациенту об их продолжительности, выраженности и динамике: эти знания помогут ему удержаться от рецидива курения. Кроме того, врач должен предусмотреть возможность продолжения фармакотерапии свыше рекомендованного периода лечения или применения комбинации различных фармакологических средств. В противном случае следует назначать более высокие дозы никотинозаместительных препаратов, чтобы уменьшить выраженность синдрома отмены. Данные о том, что подобная тактика повышает риск нежелательных последствий для здоровья, отсутствуют [140, 141].

В особых ситуациях (общественные мероприятия, прием пищи и алкогольных напитков, встреча с друзьями и т. д.) курильщики могут чувствовать себя достаточно уверенно, чтобы попробовать выкурить всего 1 сигарету. Нередко эта "невинная" сигарета может спровоцировать возобновление курения. Врач должен четко объяснить пациенту, что даже

единственная затяжка может затруднить отказ от курения и повысить риск рецидива [9]. Курильщик должен знать, что даже однократное нарушение лечения, как правило, ведет к его неэффективности.

Если пациент продолжает курить ежедневно в течение 2–3 нед. после проведения адекватной терапии табачной зависимости, лечение следует признать неэффективным. В таком случае подход будет следующим:

1. Врач должен поздравить курильщика с тем, что была предпринята серьезная попытка отказаться от курения. Он должен объяснить пациенту, что, несмотря на неэффективность лечения, у того появились навыки и знания, которые можно будет использовать в дальнейшем. Чем больше попыток предпринимается, тем выше вероятность успеха. Следует предложить такому пациенту предпринять новую попытку спустя 2–3 мес.
2. В некоторых случаях можно использовать тактику сокращения курения.

Психологические и поведенческие лечебные мероприятия у курящих больных с респираторной патологией

Эффективность поведенческой коррекции при отказе от курения больных ХОБЛ изучалась в 3 работах [142–144]. В 1-м, небольшом пилотном, исследовании, оценивалось, влияет ли использование в беседе с врачом термина "легкое курильщика" на отношение больных ХОБЛ к курению [142]. Хотя частота отказа от курения при этом повышалась, результат не был достоверным. Авторы данных рекомендаций не приветствуют использование этого термина, т. к. он нередко применяется для порицания больных ХОБЛ и формирует у них чувство вины.

В другом исследовании сравнивали эффективность различных стимулирующих поведенческих методик [142]. Так, пациентов поощряли лотерейными билетами, если они надолго отказывались от курения. Однако достоверные различия снижения уровня СО в выдыхаемом воздухе у таких больных и у бросивших курить самостоятельно отсутствовали. Также не получено достоверных различий в частоте долговременного отказа от курения, если пациентам при снижении уровня СО в выдыхаемом воздухе на плановых визитах к врачу возмещали материальные затраты. В 3-м исследовании показано, что индивидуальные консультации, отвечающие нуждам и запросам конкретного пациента, в сочетании с использованием руководства по самостоятельному прекращению курения не более эффективны, чем советы врача по отказу от курения [143].

В 3 исследованиях, проведенных ранее в торакальных клиниках, изучали влияние различных методов лечения табачной зависимости на прекращение курения у амбулаторных больных с респираторной патологией. Их результаты были опубликованы BTS в 1983 и 1990 гг., но не содержали данных о легочной функции [127, 145]. В 1-м исследовании участвовали 1 618 амбулаторных больных, посещав-

ших торакальную клинику. На протяжении 4 визитов оценивали 4 методики, в которых использовались: 1) советы врача без другого лечения; 2) советы и специальный буклет; 3) советы, буклет и жевательная резинка с плацебо; 4) все 3 перечисленных средства и жевательная резинка с содержанием 2 мг никотина. Общая частота успешного отказа от курения в течение 1 года составила 9,7 % (95%-ный ДИ — 8,3–11,3) без достоверных различий между всеми 4 группами [127]. Однако *Fagerström* [79] предположил, что в данном исследовании могло быть допущено несколько методологических ошибок. Два других исследования BTS, в которых изучалось лечение табачной зависимости, были многоцентровыми, в них участвовали 2 854 амбулаторных больных (87 % страдали респираторными заболеваниями), посещавших больницу или торакальную клинику [145]. В одном из них сравнивали эффективность 2 стратегий: 1) советы врача по прекращению курения; 2) советы, подписанное пациентом соглашение по отказу от курения с конкретного дня, 2 посещения пациента работником здравоохранения и несколько поощряющих писем пациенту от врача. Был сделан вывод, что обе они были одинаково действенны. В другой работе сравнивали 4 метода лечения: 1) советы врача; 2) советы врача и подписанное пациентом соглашение; 3) советы врача и письма; 4) советы врача, письма и соглашение. Подписанное соглашение не повлияло на результат лечения, а письма повысили эффективность отказа от курения с 5,1 до 8,7 %. Повторное разделение пациентов на группы и объединенный анализ 2 исследований показали, что 5 % больных могут прекратить курение после советов врача без применения других методов и что поощрительные почтовые письма могут повысить частоту успешного лечения более чем на 1/2. Посещение амбулаторными пациентами клиники также повышает частоту эффективного лечения (табл. 3).

Внедрение простого прекращения курения в пульмонологической клинике описано в исследовании [146], включившем 197 "легких" (< 10 сигарет в день) и 310 "тяжелых" (> 10 сигарет в день) курильщиков, не желавших участвовать в официальных программах по борьбе с курением. Медицинские сестры пульмонологической клиники использовали минимум методов: советы по отказу от курения (длительностью 5 мин), измерение СО, раздачу буклетов и поощрительных писем спустя 4–6 нед. Контрольной группе задавали несколько вопросов о курении и измеряли СО, но без обратной связи с пациентом. "Точечная" частота прекращения курения через 1 год

Таблица 3
Результаты советов врача, писем и посещений врача через 1 год, %

Амбулаторные посещения	Советы врача	Письма
0	5	9
≥ 1	9	13

Примечание: данные представлены как частота прекращения курения (%) после повторной разбивки на группы пациентов 2 исследований (n = 2 854) для выявления эффекта лечения и амбулаторных посещений. Приводится по [144].

составила 8,7 %, по сравнению с 3,6 % ($p = 0,025$), а частота устойчивого прекращения составила 3,1 %, по сравнению с 1,2 % (различия не достоверны) [146]. Таким образом, для амбулаторных пациентов с респираторными заболеваниями советы врачей и медицинских сестер, подкрепленные поощрительными письмами, оказались более эффективными, чем только совет; частота прекращения курения в течение года составила ~ 10 %.

Фармакологическая терапия табачной зависимости

Лечение 1-й линии

Фармакотерапия является важным компонентом лечения табачной зависимости. Рекомендуется использовать в качестве терапии 1-й линии НЗТ и / или бупропион с замедленным высвобождением в сочетании с психологическими методами [10, 147–150]. С учетом противопоказаний эти препараты должны назначаться почти всем больным, предпринимающим попытки прекратить курение. Курильщикам, употребляющим ≥ 10 сигарет в день и готовым отказаться от курения, следует рекомендовать НЗТ или бупропион для облегчения отказа от курения. Медицинские работники, занимающиеся лечением табачной зависимости, должны предоставлять пациентам точную информацию об этих препаратах.

Никотинозаместительная терапия

Никотиновая зависимость – немаловажный элемент табачной зависимости, поэтому стандартный подход к фармакологическому лечению основан на использовании НЗТ. Такое лечение направлено на восполнение дозы никотина, ранее получаемой при курении сигарет, что уменьшает симптомы "отмены" после прекращения курения. Различные формы НЗТ (жевательная резинка, накожные пластыри, инга-

ляторы, назальные спреи, сублингвальные таблетки и пастилки) эффективны и хорошо переносятся (табл. 4) [140, 151–154].

Метаанализ базы данных *Cochrane* показал, что НЗТ помогает отказаться от курения [140] (табл. 5). Суммарно в 105 плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях ОШ составило 1,8 (95%-ный ДИ – 1,7–1,9) в пользу НЗТ по сравнению с плацебо. В абсолютных цифрах это означает, что при использовании НЗТ в течение 3 мес. частота прекращения курения через 6–12 мес. возрастает на 7 %, а добавление поведенческой поддержки повышает ее еще на 7–8 %. Частота прекращения курения в течение 1 года составила 17 % при использовании НЗТ и 10 % – в контрольной группе.

В исследованиях НЗТ сообщается о ранних рецидивах, которые прогнозируют неэффективность данной попытки отказаться от курения. Рекомендуемые дозы НЗТ меняются при разной степени зависимости. Длительность НЗТ должна ограничиваться указанной в аннотации, но может продолжаться до ≥ 3 мес. в случаях сохранения никотиновой зависимости. НЗТ следует прекращать, если пациент возобновил курение [151, 152, 154].

Существует мало прямых доказательств того, что одна форма НЗТ более эффективна, чем другая, поэтому выбор лекарственной формы НЗТ основывается на индивидуальных предпочтениях пациента. Более высокая частота эффективного лечения описана у курильщиков с высокой зависимостью, применявших жевательную резинку с 4 мг никотина,

Таблица 5
Метаанализ эффективности разных лекарственных форм никотинозаместительной терапии, по материалам базы данных Cochrane

Вид лечения табачной зависимости	НЗТ по сравнению с плацебо, ОШ (95%-ный ДИ)	Частота прекращения курения	
		НЗТ, %	контроль, %
Все лекарственные формы НЗТ	1,77 (1,7–1,9)	17	10
Жевательная резинка с никотином	1,66 (1,5–1,8)	17	
Пластырь с никотином	1,81 (1,6–2,0)	14	
Ингалятор с никотином	2,14 (1,4–3,2)	17	
Назальный спрей с никотином	2,35 (1,6–3,4)	24	
Сублингвальные таблетки / пастилки с никотином	2,05 (1,9–3,3)	17	
Жевательная резинка 4 мг по сравнению с 2 мг	2,20 (1,5–3,3)		
Фиксированная доза жевательной резинки по сравнению с неограниченным использованием	1,29 (0,90–1,9)		
Комбинация 2 форм НЗТ по сравнению с монотерапией НЗТ	1,42 (1,1–1,8)		
Бупропион SR*	2,06 (1,8–2,4)		

Примечание: общее количество пациентов, включенных в анализ, – 39 503; SR – замедленное высвобождение. Приводится по [140], * – по [141].

Таблица 4
Существующие лекарственные формы никотинозаместительных препаратов

Лекарственная форма	Продаваемый продукт
Трансдермальный пластырь с никотином	5 мг, 10 мг, 15 мг / 16 ч (Никоретте, Pfizer)
	7 мг, 14 мг, 21 мг / 24 ч (Nicotell TTS 10, TTS 20, TTS 30, Novartis)
	7 мг, 14 мг, 21 мг / 24 ч (NiQuitin CQ, GlaxoSmithKline)
Жевательная резинка с никотином	2 мг, 4 мг (Никоретте, Pfizer; Nicotell, Novartis)
Таблетки с никотином	Сублингвальные таблетки 2 мг (Никоретте микротаб, Pfizer)
	Пастилки 1 мг (Nicotell, Novartis)
	Пастилки 2 мг и 4 мг (NiQuitin CQ, GlaxoSmithKline)
Ингалятор с никотином	Картридж для ингаляций 10 мг и мундштук (ингалятор Никоретте, Pfizer)
Назальный спрей с никотином	0,5 мг в 1 дозе в каждую ноздрю (назальный спрей Никоретте, Pfizer)

Примечание: TTS – трансдермальная терапевтическая система.

по сравнению с 2 мг. У некоторых курильщиков с тяжелой зависимостью может быть эффективной комбинация 2 никотинозаместительных препаратов. Такая комбинация улучшает результат лечения, но долговременные исходы неоднозначны. Отсутствует разница между 16- и 24-часовым пластырем с никотином, и продление лечения свыше 3 мес. не повышает частоту прекращения курения, тогда как пластырь с более высокими дозами никотина умеренно повышает частоту успешного отказа от курения. Постепенное снижение дозы никотина в пластыре не увеличивает эффективности, по сравнению с быстрой его отменой.

Относительными противопоказаниями для НЗТ являются сердечно-сосудистые заболевания, гиперфункция щитовидной железы, сахарный диабет, тяжелое нарушение функции почек и печени и пептические язвы. Однако НЗТ безопасна для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и должна использоваться, если отказ от курения является одним из факторов, влияющих на прогноз их заболевания. Следует оценивать соотношение риска и пользы при назначении НЗТ кормящим матерям или беременным женщинам, учитывая факт, что, продолжая курить, женщина получает больше никотина, чем при НЗТ. НЗТ обычно хорошо переносится. Наиболее распространенными побочными эффектами являются местные реакции, такие как локальное раздражение кожи от никотинового пластыря или раздражение слизистой оболочки рта и горла при использовании пероральных форм, которые уменьшаются или полностью исчезают через несколько дней из-за развития местной толерантности. В Европе никотинозаместительные препараты отпускаются по рецептам и без них.

Эффективность НЗТ у курящих больных с респираторными заболеваниями

Отказ от курения является наиболее важным результатом терапии больных ХОБЛ, однако эффектив-

ность различных методов лечения табачной зависимости у таких пациентов изучена всего в нескольких исследованиях. Исследования с участием пациентов с ХОБЛ и другими респираторными заболеваниями приведены в табл. 6 [155–163].

В открытом рандомизированном исследовании изучали 4 различные формы НЗТ у больных ХОБЛ в повседневной практике пульмонологической клиники [146]. Врачи общей практики направили в эту клинику 446 пациентов для обычной рентгенографии легких, исследования легочной функции и подтверждения диагноза ХОБЛ. Курильщики (> 10 сигарет в день) были включены в программу по отказу от курения, проводимую медицинскими сестрами, с повторными посещениями через 2 и 6 нед. и 3, 6, 9 и 12 мес. Частота устойчивого отказа от курения через 12 мес. составила 1,8 % для пластыря с 5 мг никотина (который использовался как плацебо); 8,7 % — для пластыря с 15 мг никотина; 5,1 % — для никотинового ингалятора и 3,5 % — для комбинации ингалятора и пластыря с 15 мг никотина [146]. Средняя частота успешного прекращения курения в 3 группах активного лечения составила 5,6 % ($p < 0,01$).

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовали 7 амбулаторных пульмонологических клиник и в целом 370 больных ХОБЛ, выкуривавших в среднем 19,6 сигареты в день (42,7 пачки / лет), со средним ОФВ₁ — 56 %_{дож.} [161]. Пациентов лечили сублингвальными таблетками с 2 мг никотина либо плацебо в течение 12 нед. в комбинации либо со слабой (4 визита и 6 телефонных звонков), либо с активной поддержкой (7 визитов и 5 телефонных звонков), которую осуществляли медицинские сестры. "Точечная" частота отказа от курения была достоверно выше среди больных, получавших сублингвальный никотин, по сравнению с плацебо, в течение как 6 мес. (23 % и 10 % соответственно), так и 12 мес. (17 % и 10 % соответственно). Не получено достоверной разницы в применении слабой и активной поведенческой поддержки. Каче-

Таблица 6

Частота успешного отказа от курения в течение 1 года у курящих больных с респираторными заболеваниями

Первый автор [ссылка]	Пациенты, <i>n</i>	Устойчивый отказ от курения, %		<i>p</i>
		группа лечения	группа контроля / обычного ведения	
Госпитализированные больные				
<i>Campbell</i> [156]	111	20 (+ НЗТ / плацебо)	20	НД
<i>Campbell</i> [157]	234	21 (+ НЗТ / плацебо)	14	НД
<i>Miller</i> [158]	1 402*	14 (+ НЗТ)	13	НД
	1 482*	19 (+ НЗТ)	13	< 0,01
<i>Lewis</i> [159]	185**	6,5 (+ плацебо)	4,9	НД
		9,7 (+ НЗТ)	4,9	НД
Амбулаторные больные				
Британское торакальное общество [127]	1 550	9,8 (+ НЗТ / плацебо)	8,9	НД
<i>Murray</i> [61]	5 887	28 (+ НЗТ)	7	< 0,001
<i>Tønnsen</i> [160]	446	5,6 (+ НЗТ / плацебо***)	1,8	< 0,01
<i>Tashkin</i> [8]	404**	23 (бупропион / плацебо)	16	< 0,01
<i>Hand</i> [6]	245	15 (+ НЗТ)	14	НД
<i>Tønnsen</i> [161]	370	17 (+ НЗТ / плацебо)	10	< 0,001

Примечания: НД – различия недостоверны; * – слабые и сильные вмешательства в одном и том же исследовании; ** – частота успешного отказа от курения в течение 6 мес.; *** – пластырь с 5 мг никотина использовали как плацебо. Данные модифицированы из [155] с разрешения издателя.

ство жизни по Вопроснику Госпиталя св. Георгия достоверно улучшилось у бросивших курить по сравнению с теми, кто продолжил курение: через 1 год общий балл уменьшился в среднем на 10,9 по сравнению с 2,9; оценка симптомов уменьшилась на 28,6 по сравнению с возрастанием на 2,3 балла соответственно. Это исследование продемонстрировало долговременную эффективность НЗТ в обычной популяции больных ХОБЛ независимо от числа сигарет, выкуриваемых за день, т. к. в него включались и пациенты, выкуривавшие < 10 сигарет в день. Частота отказа от курения в этом исследовании была такой же, как и у "здоровых" курильщиков [161].

Lung Health Study [152] было многоцентровым рандомизированным контролируемым исследованием программ, включавших в себя лечение табачной зависимости и регулярное использование ингаляционных бронходилататоров у 5 887 курильщиков с легкой или среднетяжелой ХОБЛ (ОФВ₁ – 2,7 ± 0,6 л, или 75 % долж.). Средний возраст пациентов составлял 48 лет, стаж курения – 40 пачек / лет. Первоначальная интенсивная программа состояла из 12 визитов и предполагала применение никотин-содержащей жевательной резинки и модификацию поведения; затем проводилась программа по профилактике рецидивов курения каждые 4 мес. в течение 5 лет. В начале исследования пациенты получали настоятельные советы врача бросить курить с назначением дня прекращения курения. Активно использовалась жевательная резинка с никотином. Частота устойчивого отказа от курения в группе активного лечения была высокой и, как обычно, снижалась в течение периода исследования с 35 % через 1 год до 22 % через 5 лет, по сравнению с 10 % и 5 % соответственно, в группе традиционного лечения. Одномоментная частота отказа от курения слегка повысилась в течение 5 лет: до 39 % в группе активного лечения и до 22 % в группе традиционной терапии (рис. 1). Другим важным результатом исследования стало то, что отказ от курения существенно уменьшил скорость возрастного падения ОФВ₁ и летальность. Однако, поскольку никотиновая жевательная резинка назначалась нерандомизированно, проанализировать ее эффективность не представилось возможным.

В целом долговременные наблюдения показали, что интенсивные программы по отказу от курения с повторными курсами могут давать высокую частоту долговременного отказа от курения у курильщиков с умеренной бронхиальной обструкцией.

Бупропион с замедленным высвобождением

Бупропиона гидрохлорид является антидепрессантом (аминокетон), эффективно помогающим отказаться от курения при интенсивности > 10 сигарет / дней и настрое пациента на прекращение курения. Бупропион блокирует обратный нейрональный захват норадреналина и дофамина при минимальном влиянии на обратный захват серотонина и отсутствии воздействия на моноаминоксидазу (МАО).

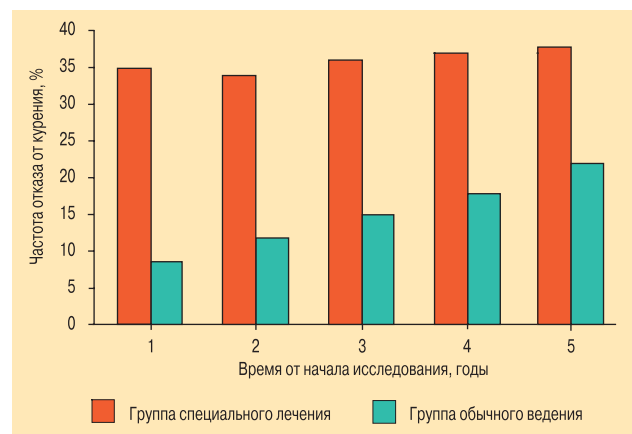


Рис. 1. Точечная распространенность отказа от курения в исследовании *Lung Health Study* (n = 5 587)

Примечание: воспроизведено из [152] с разрешения издателя.

Показано, что бупропион уменьшает активность нейронов, высвобождающих допамин, и таким образом может деактивировать реакцию удовольствия ("вознаграждения") и снизить тягу к курению. Помимо блокады обратного захвата норадреналина и дофамина, последние данные, полученные *in vitro*, показали, что бупропион может быть неконкурентным функциональным ингибитором никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

Бупропион с замедленным высвобождением (*sustained-release* – SR) расценивается как эффективный вариант для курильщиков, делающих 1-ю попытку бросить курить, особенно для тех, кто не переносит НЗТ, предпочитает неникотиновое лечение или тех, у кого отказ от курения на фоне НЗТ был неудачным [2–6, 26–29]. При отказе от курения рекомендуемая доза бупропиона SR составляет 150 мг в сутки в течение 1-й нед. и затем повышается до 300 мг в сутки (150 мг 2 раза в день). При назначении бупропиона SR пациентам советуют продолжать курить до назначенного дня отказа, который устанавливается примерно через 1 нед. от начала лечения. Уменьшенная поддерживающая доза (150 мг в сутки) рекомендуется пожилым курильщикам, лицам с нарушением функции почек и печени и лицам с весом тела < 45 кг. Рекомендуемая длительность лечения составляет 7–12 нед. Лечение должно сочетаться с программами поведенческой поддержки, предоставлением дополнительной информации по прекращению курения и профилактике рецидивов.

Бупропион SR отпускается только по рецептам. Наиболее частыми побочными эффектами являются нарушения сна и сухость во рту. Более серьезный, но и более редкий побочный эффект – судороги [141]. Препарат противопоказан больным эпилепсией и должен с осторожностью назначаться курильщикам с заболеваниями, снижающими порог судорожной готовности, например с травмами головы в анамнезе или алкоголизмом. Бупропион взаимодействует со многими широко используемыми лекарственными средствами, в т. ч. с некоторыми антидепрессантами, антиаритмическими препаратами класса Ic, антипсихотическими средствами. У больных с сахарным

диабетом, получающих гипогликемические препараты или инсулин, и у пациентов, принимающих препараты, снижающие порог судорожной готовности (например, антипсихотические средства, антидепрессанты, теофиллин, системные стероиды), следует тщательно подбирать дозу бупропиона. Бупропион также противопоказан больным с неврогенной анорексией и булимией в анамнезе, тяжелым циррозом печени и биполярными нарушениями. Бупропион не должен применяться вместе с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО); с момента прекращения приема ингибиторов МАО до начала лечения бупропионом должно пройти не менее 14 дней [9, 140, 164–167].

Эффективность бупропиона SR у курящих больных ХОБЛ

Клиническая эффективность бупропиона SR в общей популяции курильщиков была изучена в нескольких хорошо спланированных контролируемых исследованиях [8, 162, 163, 168–170]. В метаанализе 19 исследований получено ОШ 2,06 (95%-ный ДИ – 1,8–2,4) в пользу бупропиона SR по сравнению с плацебо [163]. Вне рандомизированных клинических исследований эффективность бупропиона SR доказана в клинической практике и в условиях страховой медицины. Лечение бупропионом SR в течение 7–12 нед. представляется достаточным для отказа от курения, хотя более длительное лечение отсрочивает наступление рецидивов. Курильщикам, получавшим бупропион ранее, могут назначаться повторные курсы, если это приведет к успешному результату [171]. Лечение бупропионом SR должно сопровождаться программами мотивационной поддержки с предоставлением дополнительной информации об отказе от курения и о профилактике рецидивов [9–12, 147, 162].

Применение бупропиона SR для прекращения курения у больных с хроническими заболеваниями, например ХОБЛ или сердечно-сосудистыми, изучалось всего в нескольких исследованиях. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании *Tashkin et al.* [8] изучалась эффективность применения бупропиона SR в течение 12 нед. у 404 больных с легкой и среднетяжелой ХОБЛ, куривших в среднем 28 сигарет в день. Кроме того, пациенты еженедельно посещали врача с целью отказа от курения. Они имели относительно высокую табачную зависимость со средним баллом 7 по шкале Фагерстрема. Частота устойчивого отказа от курения в период с 4-й по 7-ю нед. была значительно выше у пациентов, получавших бупропион SR, чем в группе плацебо (28 % vs 16 %; $p = 0,003$). Частота устойчивого отказа от курения с 4-й по 12-ю нед. (18 % vs 10 %) и с 4-й по 26-ю нед. (16 % vs 9 %) была также выше в группе бупропиона SR ($p < 0,05$). "Точечная" частота отказа от курения через 6 мес. была выше у пациентов, получавших бупропион SR, чем в группе плацебо (23 % vs 6 %), но через 12 мес. частота устойчивого отказа от курения не различалась достоверно в этих группах. Примерно $\frac{1}{3}$ больных, которые первоначально не желали или не могли бросить курить, уменьшили

число употребляемых сигарет на ≥ 50 % на фоне лечения бупропионом SR, из них 14 % и дальше сокращали курение до полного отказа. Эти показатели были гораздо меньше, чем полученные в аналогичных исследованиях с применением бупропиона SR у здоровых курильщиков, что позволяет предположить, что больные ХОБЛ относительно трудно поддаются лечению. Учитывая чрезвычайную необходимость прекращения курения для больных ХОБЛ, вероятно, в этой популяции высокого риска требуются более интенсивные программы лечения табачной зависимости.

Во всех исследованиях бупропион SR хорошо переносился и обладал хорошим профилем безопасности у больных ХОБЛ. Важно, что он не оказывал клинически значимого влияния на артериальное давление у курильщиков, в т. ч. страдающих артериальной гипертензией, и уменьшал прибавку веса на фоне отказа от курения, особенно у женщин.

В нескольких исследованиях бупропион SR сравнивали с НЗТ или изучали эффективность их комбинации. Комбинация бупропиона SR с НЗТ оказалась безопасной и применяется многими клиницистами у "тяжелых" курильщиков [172, 173], хотя полномасштабных исследований в этом направлении не проводилось. Выбор комбинации должен основываться на предпочтениях пациента с учетом побочных эффектов и сопутствующих заболеваний. На выбор лечения также могут влиять доступность препаратов в аптеках и их стоимость.

Терапия 2-й линии

Помимо бупропиона, единственным антидепрессантом с доказанной эффективностью в лечении табачной зависимости является трициклический препарат нортриптилин. Его доза должна составлять 75–150 мг в сутки. В метаанализе 4 исследований было получено ОШ 2,8 (95%-ный ДИ – 1,7–4,6) для отказа от курения в течение 1 года в пользу нортриптилина по сравнению с плацебо [141]. Однако нортриптилин имеет много противопоказаний и вызывает побочные эффекты, свойственные всем антихолинергическим препаратам, – в первую очередь, нарушение сердечной проводимости и ортостатическую гипотензию.

Другие антидепрессанты, в т. ч. селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например доксепин, флюоксетин, сертралин, моклобемид и венлафаксин) не эффективны при лечении табачной зависимости.

Клонидин, производный от имидазолина, используется для лечения артериальной гипертензии и обладает ограниченной эффективностью в терапии табачной зависимости [174, 175]. В клинических рекомендациях по борьбе с курением в США он рекомендуется как средство 2-й линии [10]. Однако побочные эффекты клонидина, такие как сонливость, слабость и сухость во рту, ограничивают его применение [174], и авторы настоящего документа считают его устаревшим.

Новые препараты

Варениклин, разрешенный к использованию в ЕС, также присутствует на рынке США. В большинстве европейских стран он появился в конце 2006 – начале 2007 г. Римонабант продается в США и Европе, но чаще рекомендуется для снижения веса, чем для борьбы с курением.

Варениклин

Варениклин – частичный агонист нейрональных никотиновых рецепторов, содержащий субъединицы α_4 и β_2 . Последние исследования показали, что никотиновые рецепторы α_4 и β_2 играют центральную роль в никотиновой зависимости и тяге к курению. Варениклин первоначально стимулирует α_4 - и β_2 -рецепторы, что обуславливает влияние никотинового агониста на высвобождение допамина в ядре (агонизм). При сочетании с никотином варениклин не повышает выход допамина (антагонизм). Поскольку варениклин сочетает в себе функции агониста и антагониста, он может уменьшать никотиновую зависимость и ослабляет проявления "синдрома отмены" никотина [176, 177]. Варениклин хорошо всасывается и выделяется в неизмененном виде (92 %) с мочой. Период полужизни составляет 17 ч, максимальная концентрация достигается через 4,3 ч [176, 177]. У курильщиков дозу варениклина постепенно повышают до 1 мг 2 раза в день в первые 7 дней лечения до отказа от курения на 8-й день и затем продолжают терапию в течение 12 нед.

Опубликованы сообщения о 3 клинических исследованиях варениклина III фазы. В 2 исследованиях, имевших одинаковый протокол, варениклин сравнивали с плацебо и с бупропионом SR (табл. 7). Результаты III фазы были аналогичны результатам, полученным в клинических исследованиях II фазы.

Наиболее частыми побочными эффектами в группах варениклина, бупропиона SR и плацебо были тошнота (28, 10 и 9 % соответственно), головная боль (14, 11 и 12 % соответственно) и необычные сновидения (12, 6 и 4 % соответственно). Хотя тошнота наблюдалась чаще при лечении варениклином, частота выбывания из исследований из-за побочных эффектов не была выше в группе варениклина (10 %) по сравнению с группами бупропиона (14 %) и плацебо (8 %) [176, 177]. В 3-м исследовании изучалась

разная продолжительность лечения варениклином – 12 нед. vs 24 нед. Лечение в течение 24 нед. имело небольшое, но достоверное преимущество [177].

Варениклин воздействует на табачную зависимость по новому интересному механизму. При изучении поддерживающей терапии 1 927 курильщиков открыто лечились варениклином в течение 3 мес. с частотой отказа от курения через 3 мес. – 64,1 %. Те, кто успешно прекратил курить, продолжили лечение варениклином еще в течение 3 мес. в двойном слепом дизайне с частотой отказа от курения в период с 13-й по 52-ю нед. 43,6 %, по сравнению с 36,9 % ($p = 0,02$). Таким образом, некоторые курильщики могут получить дополнительный эффект от 6-месячной терапии варениклином для поддержания отказа от курения [178].

Результаты III фазы показали, что варениклин может улучшить лечение табачной зависимости. Учитывая небольшое число опубликованных исследований по варениклину и отсутствие исследований вне специальных учреждений по борьбе с курением, исследований, проведенных в условиях общей врачебной практики, исследований с участием больных ХОБЛ и постмаркетингового опыта, авторы данного документа расценивают варениклин как средство 2-й линии. Ожидается, что по мере накопления опыта варениклин станет препаратом 1-й линии в лечении табачной зависимости.

Римонабант

Другим подходом к фармакотерапии табачной зависимости является использование неникотиновых препаратов, которые меняют воздействие никотина на пути передачи нервных импульсов в головном мозге, возникающих при формировании никотиновой / табачной зависимости. Показано, что у экспериментальных животных блокада каннабионидных рецепторов СВ₁ римонабантом ослабляет пищевое поведение, уменьшает самоназначение никотина и снижает кругооборот допамина в прилежащем ядре (*nucleus accumbens*) после стимуляции никотином [179]. Помимо этого, римонабант снижает возобновление тяги к никотину, вызванной неслучайным воздействием определенных стимулов после прекращения самоназначения никотина [179]. Недавно ученые предположили, что стимуляция рецепторов СВ₁ эндогенными каннабиоидами внутри мозга играет

Таблица 7

Частота отказа от курения с 9-й по 52-ю нед. в 2 исследованиях III фазы применения варениклина для лечения табачной зависимости

Первый автор [ссылка]	Частота отказа от курения, %			p
	плацебо	варениклин 2 мг/сут.	бупропион SR 300 мг/сут.	
Gonzales [176]	8,4	22,1	16,4	Варениклин по сравнению с плацебо; $p < 0,001$ Бупропион по сравнению с плацебо; $p < 0,001$ Варениклин по сравнению с бупропионом; $p < 0,07$ Бупропион SR по сравнению с варениклином; $p < 0,001$
Jorenby [177]	10,3	23,0	15,0	Варениклин по сравнению с бупропионом; $p < 0,001$ Бупропион SR по сравнению с плацебо; $p < 0,001$ Варениклин по сравнению с плацебо; $p < 0,001$

важную роль в развитии и поддержании никотиновой и табачной зависимости, и эффекты римонабанта у зависимых людей связаны с подавлением этой роли эндогенной каннабиоидной системы [179].

В настоящее время опубликованы результаты 2 крупных многоцентровых исследований III фазы (*Studies with Rimonabant and Tobacco Use (Stratus)*) в США и Европе [180, 181] с аналогичными протоколами. Римонабант в дозах 5 и 20 мг в сутки сравнивали с плацебо в течение 10 нед. В США частота отказа от курения через 10 нед. составила 28 % в группе римонабанта с дозой 20 мг в сутки, 16 % — в группе римонабанта с дозой 5 мг в сутки и 16 % — в группе плацебо [180]. Разница между дозой римонабанта по 20 мг в сутки и плацебо была достоверной ($p < 0,005$). В европейском исследовании частота прекращения курения через 10 нед. составила 25, 24 и 20 % соответственно (различия статистически недостоверны). Через 10 нед. лица, бросившие курить после приема римонабанта по 20 мг и 5 мг в сутки или плацебо, прибавили в весе 0,7; 2 и 3 кг соответственно.

Наиболее частыми побочными эффектами исследуемого препарата были тошнота, диарея, рвота, инфекции мочевых путей, тревожность и инфекции верхних дыхательных путей.

Несмотря на то, что римонабант показал определенную эффективность в короткие сроки, эти результаты ненамного лучше, чем для других современных методик лечения табачной зависимости. Более выражена эффективность препарата в лечении ожирения [181], однако можно предположить, что римонабант будет эффективным у курильщиков с ожирением, для которых увеличение веса является серьезным препятствием к прекращению курения.

Ключевые моменты: фармакотерапия и отказ от курения

1. НЗТ и бупропион SR являются средствами 1-й линии в лечении табачной зависимости (уровень доказательства А). Курильщикам, делающим попытку прекратить курение, следует назначать эти препараты для облегчения отказа от курения, за исключением противопоказаний (уровень доказательства А).
2. Различные средства НЗТ (жевательная резинка, пластырь, ингалятор, назальный спрей, пастилки и сублингвальные таблетки) одинаково эффективны в лечении табачной зависимости (уровень доказательства А).
3. Комбинация никотинового пластыря с самоназначаемыми формами НЗТ может быть более эффективна, чем использование только 1 формы НЗТ (уровень доказательства В).
4. НЗТ должна назначаться для облегчения отказа от курения всем курильщикам с ХОБЛ независимо от тяжести заболевания и числа выкуриваемых сигарет (уровень доказательства В).
5. У "тяжелых" курильщиков более эффективно комбинированное лечение бупропионом SR и средствами НЗТ (уровень доказательства С).

6. НЗТ и бупропион SR эффективны и хорошо переносятся курильщиками с сердечно-сосудистыми заболеваниями в стабильном состоянии и большими ХОБЛ (уровень доказательства А).

7. Норттриптилин может использоваться как препарат 2-й линии в лечении табачной зависимости (уровень доказательства В).

8. Отсутствуют доказательства, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина эффективны при прекращении курения.

9. Варениклин может оказывать дополнительный терапевтический эффект при лечении табачной зависимости и рассценивается как средство 2-й линии, пока не будут получены новые сведения и накоплен дополнительный опыт (уровень доказательства В).

10. Регулярные посещения врача для наблюдения за пациентом имеют большое значение и ведут к более длительному успешному отказу от курения (уровень доказательства В).

На основании этих заключений и рекомендаций разработан алгоритм лечения табачной зависимости (рис. 2).

Другие методы лечения

Акупунктура и лазеротерапия

Обзор 20 исследований библиотеки *Cochrane* не выявил преимуществ акупунктуры по сравнению с ее имитацией [182]. Лазерная терапия изучалась в 1 исследовании с участием 320 подростков, но не было получено никакого эффекта от ее применения [183]. Таким образом, акупунктура и лазеротерапия не могут рекомендоваться для облегчения отказа от курения.

Гипнотерапия

Обзор 9 небольших исследований по гипнотерапии в базе данных *Cochrane* показал, что этот метод лечения не более эффективен, чем другие приемы, воздействующие на поведение [184]. Гипнотерапию трудно оценивать при отсутствии имитирующих процедур, позволяющих контролировать неспецифическое влияние метода, поэтому отсутствуют доказательства, что гипноз сам по себе оказывает какой-либо эффект, облегчающий отказ от курения.

Отсутствуют доказательства того, что гипноз, акупунктура и лазеротерапия эффективны при отказе от курения.

Уменьшение курения

Определение

Рекомендуется, чтобы пациенты отказывались от курения в назначенный день, поскольку большинство из тех, кто сокращает объем курения по несколько

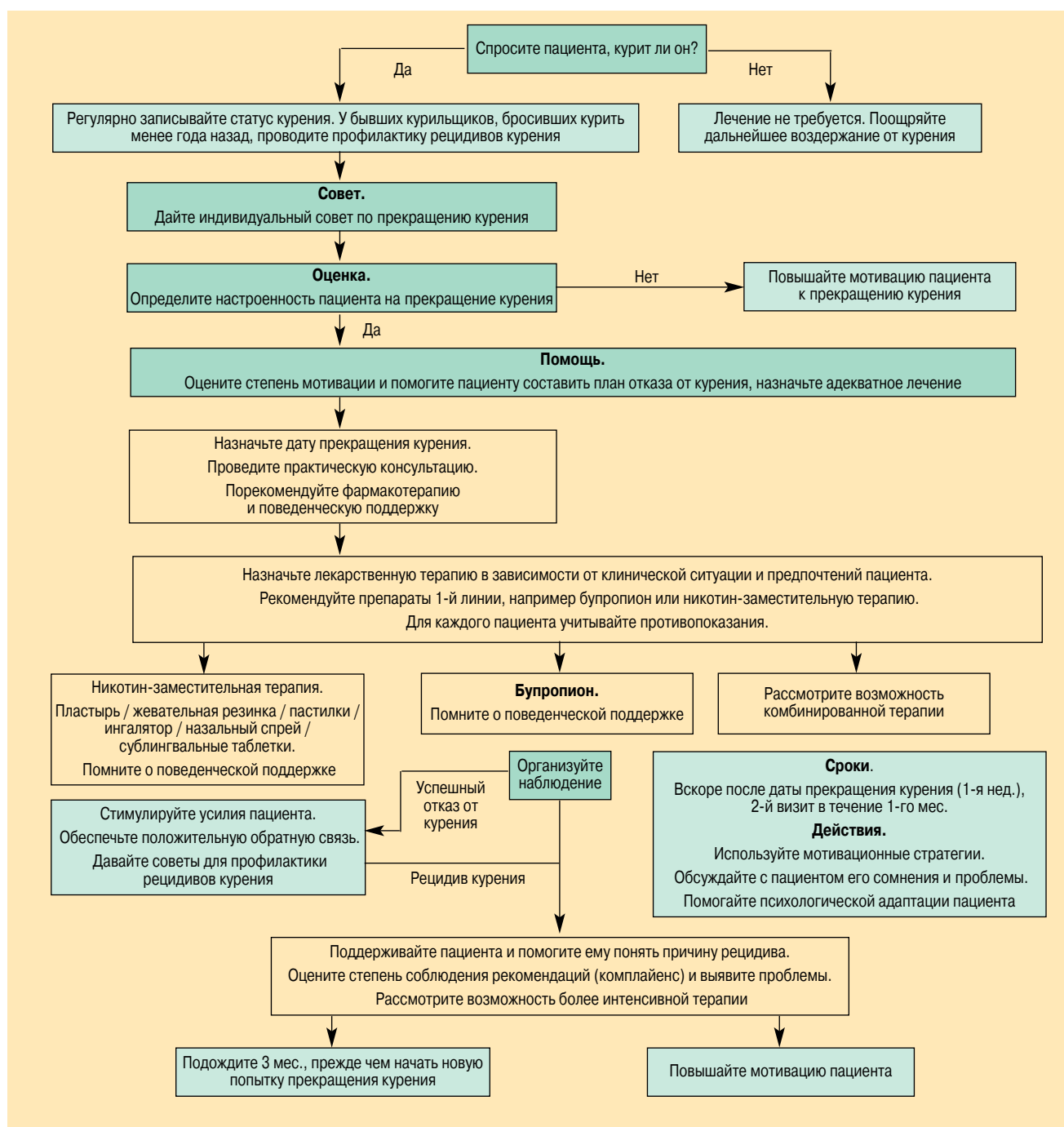


Рис. 2. Рекомендуемые этапы отказа от курения и лечебные мероприятия

сигарет в день, имеют высокую вероятность рецидивов. Это документально подтверждено несколькими работами, например Совместным европейским антисмокингвым исследованием (CEASE) [165]. Полное отсутствие курения в течение 1-й нед. после отказа от него является сильным прогностическим фактором стабильного воздержания в течение 1 года, которое достигается у 25 % курильщиков, по сравнению с 4 % пациентов, куривших в течение 1-й нед. [165].

Однако многие курильщики предпочитают постепенно снижать число выкуриваемых в день сигарет, а не прекращать курение в 1 день. Целью сокращения курения является вовлечение в процесс

борьбы с ним тех, кто в данное время не в состоянии или не желают резко прекращать курение, но хотят сократить число сигарет. Как показано ниже, концепция сокращения курения позволяет набрать новую группу курильщиков, которые не заинтересованы в резком прекращении курения. Процесс сокращения курения должен рассматриваться как шаг к полному отказу от него.

Сокращение курения — это снижение количества сигарет (или табака), выкуриваемых ежедневно. Во многих исследованиях произвольно выбиралось уменьшение ежедневного числа сигарет на $\geq 50\%$, что подтверждалось любым снижением уровня СО в выдыхаемом воздухе [185, 186].

Популяционные исследования

В исследовании широкомасштабных методов борьбы с курением (*Community Intervention Trial for Smoking Cessation* — COMMIT), проведенном в нескольких городах, основное внимание уделялось лечению табачной зависимости. По его результатам, 40 % участников сократили курение и сохраняли уменьшенную дозу в течение 3 лет [187]. Значительно более низкая частота сокращения курения в течение 5 лет приводится в датском обсервационном популяционном исследовании (*Copenhagen Population Study*), включившем в себя 3 791 курильщика; при этом не осуществлялось никакого лечения или другой помощи для отказа или сокращения курения [188]. У мужчин через 5 лет курение сократилось на 13 % при снижении в среднем с 31 ± 12 до 16 ± 9 сигарет в день. Частота отказа от курения у мужчин составила 9 %, тогда как 78 % имели стабильные "курительные" привычки. У женщин частота сокращения курения составила 9 % (с 27 ± 11 до 13 ± 7 сигарет в день), частота отказа от курения — 7 %, 84 % не меняли свой статус курения.

РКИ методов, помогающих сократить курение

Опубликованы несколько РКИ по сокращению курения. В 6 из них (в 2 — использовали никотиновый ингалятор и в 4 — никотиновую жевательную резинку в период от 6 мес. до 1 года), объединивших 2 424 курильщиков, не желавших или не способных резко бросить курить, снижение ежедневного потребления сигарет (> 50 %) было достигнуто у 15,9 % при использовании НЗТ, по сравнению с 6,7 % при использовании плацебо [189]. Через 1 год частота отказа от курения составила 8,4 % в группе НЗТ и 4,1 % — в группе плацебо. Сокращение ежедневно выкуриваемых сигарет на > 50 % спустя 3–4 мес. было сильным прогностическим фактором полного отказа от курения через 1 год. Участие в исследовании по сокращению курения повышало мотивацию полностью его прекратить.

Хотя число сигарет, выкуриваемых в день, через 18 мес. снизилось на 36 % от исходного уровня в группе НЗТ, уровень СО снизился только до 71 % от исходного, что позволяет предположить умеренную степень компенсации сокращения числа сигарет более эффективным выкуриванием каждой из них (глубже, дольше, чаще затягиваясь) [189].

Анализ 19 исследований, в которых изучалась эффективность НЗТ в сокращении курения, показал снижение числа сигарет в день от 25 % (абсолютное снижение на 8 сигарет в день) до 55 % (25 сигарет в день) в группе НЗТ, по сравнению со снижением от 13 % (3 сигареты в день) до 26 % (8 сигарет в день) в группе плацебо [190, 191].

Уменьшение вреда от курения

Другим способом уменьшить вред от курения может быть модификация табачных изделий [192, 193]. Для

курильщиков, не мотивированных прекратить курение, может быть целесообразным использование менее вредных сигарет. Альтернативой курению может стать и бездымный табак (жевательный или нюхательный), который также наносит здоровью меньший вред, по сравнению с курением [194].

Применение сокращения курения на практике

Сокращение курения следует рекомендовать пациентам с респираторными заболеваниями, которые курят и не имеют мотивации избавиться от этой привычки. Им следует назначать НЗТ (жевательную резинку или ингалятор) на 3 мес. со снижением числа выкуриваемых ежедневно сигарет на ≥ 50 % в течение первых 1–2 нед. и затем пытаться и далее уменьшать число сигарет. Если в течение 3 мес. пациент не сократил курение на ≥ 50 %, НЗТ следует отменить, поскольку вероятность отказа от курения низка. У курильщиков, уменьшивших число сигарет на ≥ 50 % через 3 мес., необходимо продолжить НЗТ до 1 года, но через 6 мес. следует рекомендовать пациенту попытаться полностью прекратить курение. Эта методика основана на том, что успешное сокращение курения повышает мотивацию таких "неподающих" пациентов полностью отказаться от него. Однако к сегодняшнему дню тактика сокращения курения для дальнейшего полного отказа была апробирована только у "здоровых" курильщиков.

Таким образом, сокращение курения, по-видимому, важно для курильщиков, не имеющих в данное время мотивации или неспособных отказаться от курения, в качестве 1-го шага к полному прекращению курения. Доказательства того, что сокращение курения само по себе повлечет улучшение состояния здоровья, пока ограничены.

Организационные принципы и обучение

Приведенные выше доказательства и рекомендации четко определяют место отказа от курения как важного и необходимого метода лечения большинства больных с респираторной патологией. Служба лечения табачной зависимости должна быть составной частью пульмонологической помощи наравне с исследованием легочной функции или бронхоскопией и взаимодействовать со всеми курильщиками независимо от степени мотивации, но уделять основное внимание тем, кто хочет попытаться прекратить курение. Пациентов, не способных полностью отказаться от курения, следует поддерживать в стремлении сократить его объем. Пульмонологическое отделение должно предоставлять всем курильщикам, по меньшей мере, поддержку при прекращении курения, НЗТ и / или лечение бупропионом SR и 4-кратное наблюдение в процессе отказа от курения. Подробности каждой службы зависят от местных факторов и национальных особенностей с учетом того, что каждый клиницист может оказать помощь лишь $1/3$ курильщиков [9].

Лечение табачной зависимости может проводиться индивидуально или в группе, но сотрудники и время их работы должны учитываться в штатном расписании пульмонологической службы и в режиме работы клиники — как и бюджет фармакотерапии табачной зависимости.

Систематическое выявление курильщиков

В клиниках — как амбулаторных, так и стационарных — должен существовать план по выявлению курильщиков. Данные о курении пациента необходимо заносить в медицинскую карту, а пациенту — давать краткие советы и предлагать проконсультироваться в специализированном медицинском учреждении по борьбе с курением [9, 195].

В Клинических рекомендациях Агентства по политике здравоохранения и исследованиям США [9] предполагается, что каждое медицинское учреждение должно внедрять в свою работу систему по выявлению курильщиков. Метаанализ 9 исследований показал, что при внедрении скрининговой системы для определения статуса курения количество врачебных мероприятий, направленных на курящих пациентов, возросло с 39 до 66 % (95%-ный ДИ — 58–73). Такая идентификационная система (в 3 исследованиях) привела к прекращению курения в 6,4 % случаев в среднем (1,3–11,6 %), по сравнению с 3,1 % при отсутствии системы выявления курильщиков (различия недостоверны, хотя эта статистика основывалась на небольшом числе исследований) [9].

Оборудование и персонал

Каждое отделение клиники должно иметь возможность оценить статус курения пациентов: измерить уровень СО, оценить степень никотиновой зависимости и мотивацию прекратить курение [80, 196, 197].

За программу по отказу от курения, обучение персонала и практические аспекты должны отвечать 1 или 2 сотрудника. Если клиника не может осуществлять лечение табачной зависимости, пациентам следует раздавать листовки с указанием медицинского учреждения, где они могли бы получить консультацию по отказу от курения.

Также важно вовлечь в борьбу с курением врачей общей практики, поскольку многие больные ХОБЛ чаще посещают именно их.

Обучение

Трудно продемонстрировать, как клинические рекомендации меняют врачебную практику [198]. Обучение в течение нескольких дней кажется недостаточно эффективным, и комбинация нескольких практических методов представляется более действенной, чем монотерапия. На поведение врача можно влиять следующими способами [199]: обучение врачей "национальными лидерами" по данной проблеме; компьютеризованная "обратная связь" при принятии клинического решения; академичес-

кие способы, например индивидуальное обучение, чаще фармацевтами; меры поощрения врачей, а также обучение или предоставление информации и поощрение пациентов.

Клинические рекомендации должны быть простыми, практическими, доступными к применению и гибкими для внедрения в практику [198, 200].

Борьба с курением должна стать неотъемлемой частью обязательных курсов до- и последипломного образования врачей.

По опыту авторов данных рекомендаций, знания по табачной зависимости и ее лечению значительно различаются среди работников здравоохранения. Вероятно, существует необходимость обновлять знания врачей по этой проблеме, особенно в области фармакотерапии табачной зависимости. Поскольку курение играет большую этиологическую роль в развитии многих легочных заболеваний, знания пульмонолога по лечению табачной зависимости должны быть на том же уровне, что и знания по другим разделам пульмонологии, например по использованию бронхолитиков и ингаляционных стероидов.

Для обучения специалистов по лечению табачной зависимости необходимы специальные курсы, которые следует повторять при смене персонала. Оптимальным является участие в них пульмонологов. Также должны существовать последипломные курсы по лечению табачной зависимости на ежегодных конгрессах ERS.

Индивидуальное отношение и привычка к курению пульмонологов и работников здравоохранения не должны влиять на их способность бороться с курением пациентов, но совет такого врача по прекращению курения может выглядеть менее убедительным в глазах пациента [201].

Лечебные учреждения с запретом курения

Курение должно быть запрещено в стационарах и поликлиниках как для пациентов, так и для персонала. В США ~ 10 лет назад такой запрет без особых проблем начал действовать во всех лечебных учреждениях. Европа в этом отношении остается далеко позади. Наибольшее значение "бестабачных" лечебных учреждений заключается в привлечении внимания пациентов, их родственников и общества в целом к проблеме курения. Некоторые курильщики будут больше доверять пульмонологической клинике, если в ней действует запрет на курение. Работа в "бестабачном" учреждении также позволяет устранить негативное влияние пассивного курения.

Когда курильщик госпитализируется в "бестабачную" палату, создается весьма благоприятная возможность для борьбы с курением независимо от мотивации пациента. При этом специалист по лечению табачной зависимости должен дать пациенту советы по прекращению курения и оказать поведенческую поддержку, назначить НЗТ или бупропион SR.

В европейскую сеть "бестабачных" клиник вошли 16 стран. Разработаны практические рекомендации по введению запрета на курение в лечебных учреждениях

и обучающие материалы и методики для работников здравоохранения [202].

Некоторые пульмонологические клиники имеют местную базу для обучения специалистов, научных исследований, правозащитной и административной деятельности, а также для разработки и апробации новых методов лечения.

Стоимость курения и экономические аспекты отказа от курения

Стоимость связанных с курением заболеваний

В одном из последних исследований, проведенном в США и охватившем все население страны, сообщается, что ежегодная разница в медицинских затратах для людей с заболеваниями, вызванными курением, по сравнению с пациентами без такой патологии, составляет 6 млрд долл. США [203]. В Нидерландах по ценам 1997 г. затраты на заболевания, связанные с курением, в течение всей жизни пациента составили в популяции в целом 7,27 млрд долл. США для мужчин и 9,47 млрд долл. США для женщин [204]. При этом не учтены экономические затраты, связанные с нетрудоспособностью за счет обусловленных курением заболеваний или преждевременной летальности.

По результатам исследования, проведенного в Германии в 1996 г. [205], общие затраты здравоохранения, связанные с курением, для ХОБЛ составили 5,471 млрд евро (атрибутивная фракция, обусловленная курением, — 73 %), для рака легкого — 2,593 млрд евро (89 %), рака ротовой полости и гортани — 996 млн евро (65 %), инсульта — 1,774 млрд евро (28 %), ИБС — 4,963 млрд евро (35 %), облитерирующего атеросклероза — 761 млн евро (28 %). Общее экономическое бремя затрат здравоохранения, связанных с курением, в 1996 г. в Германии составило 16,6 млрд евро.

Ежегодные расходы Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS) на обусловленные курением заболевания взрослого населения в 1998 г. достигли 2,3 млрд евро [206, 207]. В 2000 г. затраты, связанные с нетрудоспособностью за счет курения, в Великобритании были оценены в 130 млрд евро; рак легкого стал причиной 5,7 % всех обусловленных курением расходов NHS; 90 % затрат на рак легкого были связаны со стационарами, а не с первичным звеном здравоохранения [207].

В Италии затраты здравоохранения, связанные с курением, были подсчитаны в рамках международной популяционной модели ECOS (*Economic Consequences of Smoking* — Экономические последствия курения), подписанной ВОЗ в 1999 г. вместе с планом мероприятий "Европа без табака" [208]. В 1998 г. в Италии такие расходы составили 4,31271 млрд евро (2,46419 млрд евро — на сердечно-сосудистые заболевания, 451,53 млн евро — на ХОБЛ, 58,06 млн евро — на мелкоклеточный рак легкого, 232,25 млн евро на — немелкоклеточный рак легкого и 1,10667 млрд евро — на инсульт) [209].

Среди немедицинских затрат потери от пожаров, возникших из-за курения, составили ~ 6 млн евро в год в Шотландии [210] и 218 млн евро в год — в Англии и Уэльсе [207].

Если принимать во внимание потери производительности, недавнее шотландское исследование показало, что курильщики чаще пропускали работу, чем некурящие [210]. Затраты на дни нетрудоспособности, связанные с курением, в Шотландии составили 60 млн евро в год [210], а общие потери производительности — 660 млн евро в год [207].

Экономическая эффективность лечения табачной зависимости

Лечение, направленное на прекращение курения, является высокоэффективным, с экономической точки зрения, по сравнению с другими программами здравоохранения. Стоимость различных программ здравоохранения значительно варьируется и определяется из расчета на год жизни [210] или чаще — на дополнительный год "качественной" жизни (*quality-adjusted life-year* — QALY) [211–213]. Среди этих мероприятий отказ от курения после советов врача общей практики (стоимость на 1 год "качественной" жизни — 400 евро, по ценам 1990 г.) занял 3-е место в списке из 21 вида лекарственного и хирургического лечения, направленного на терапию или профилактику разных заболеваний [213].

Среди программ здравоохранения, рассчитанных на больных ХОБЛ, согласно ценам 1990–1991 гг., затраты на 1 дополнительный год жизни после лечения табачной зависимости составили 6 500 долл. США [214], а после легочных реабилитационных программ или лечения дефицита α_1 -антитрипсина — 24 300 и 50 000 долл. США соответственно [215]. По ценам 1997 г., лечение табачной зависимости экономически более выгодно (2 700 долл. США на 1 дополнительный год жизни), чем другие программы здравоохранения, направленные на различные заболевания, такие как маммографический скрининг (50 000 долл. США на 1 дополнительный год жизни) или лечение гиперхолестеринемии (100 000 долл. США на 1 дополнительный год жизни) [216, 217].

С позиции экономической эффективности лечения табачной зависимости в Великобритании, затраты на 1 дополнительный год жизни, по ценам 1998 г., составили от 354 евро (краткий совет врача общей практики по прекращению курения) до 1 458 евро (совет врача общей практики, самопомощь и рекомендация специалиста по приобретению средств НЗТ). Хотя эти расчеты производились в то время, когда еще не существовало клиник по лечению табачной зависимости (при их появлении верхняя граница расходов стала несколько выше), такое вложение средств по-прежнему остается весьма выгодным. Все эти расчеты включают в себя затраты, как связанные с ресурсами здравоохранения, так и не имеющие к ним отношения [206, 207]. Соответственно британской модели экономической эффективности, сравнивающей различные методы лече-

ния табачной зависимости с точки зрения NHS, возрастающие затраты на 1 дополнительный год жизни составляют 1 500–3 500 евро для НЗТ, 935–2 200 евро – для бупропиона SR и 1 300–2 900 евро – для НЗТ с использованием бупропиона SR [218]. Анализ экономической эффективности был проведен в Италии в ходе разработки клинических рекомендаций по лечению табачной зависимости в общей врачебной практике. В нем сравнивали 2 гипотетических вида терапии: первичную помощь (например, совет врача общей практики по отказу от курения) и лечение табачной зависимости в специализированной клинике (например, совет врача общей практики и применение НЗТ) [219]. По ценам 2000 г., затраты здравоохранения составили 87,18 евро и 266,89 евро для первичного звена и клиники по лечению табачной зависимости соответственно. На основании полученных ранее доказательств [207] эффективность первичного звена и специализированной клиники составила 7 % и 17 % соответственно. При сравнении с отсутствием какого бы то ни было лечения возрастающее соотношение экономической эффективности (увеличение расходов по сравнению с менее затратной и менее эффективной альтернативой) составило 1 245,43 евро для первичного звена и 1 797,10 евро для специализированной клиники.

Отказ от курения и финансово обеспеченные пациенты

В силу некоторых социальных факторов (проживание в безопасной для здоровья среде, хороший уровень образования, обладание информацией о вреде курения) более обеспеченные пациенты, вероятно, менее подвержены зависимости от курения и настроены на сотрудничество с врачом при отказе от него, чем более бедные слои населения. Согласно широкому исследованию различий в состоянии здоровья, проведенному в Великобритании [217, 220], наибольшее снижение распространенности курения было достигнуто среди обеспеченных курильщиков, тогда как среди лиц с минимальным доходом эффективность подобных вмешательств была невысокой [221].

Отказ от курения и эластичность цены активных курильщиков сигарет

Эластичность цены (ожидаемое снижение потребления сигарет в результате повышения цен на сигареты) находится в обратной зависимости от возраста курильщика. Эмпирическое исследование в США выявило минимальную эластичность цены (–0,095) у курильщиков в возрасте 27–29 лет и максимальную (–0,831) – среди курильщиков 15–17 лет [222].

Эти результаты можно объяснить теорией рационального привыкания [223–225], согласно которой пристрастие к курению усиливается со временем. Таким образом, чем больше продолжительность курения, тем ниже вероятность того, что человек бросит курить после повышения цен на сигареты. С другой стороны, стоимость сигарет имеет значение для пре-

дотворения перехода с "пробного" курения (среди подростков) на регулярное (среди взрослых) [226, 227], что должно доступно освещаться, т. к., с учетом приведенных выше результатов [222], повышение цен на сигареты на 1 % может привести к снижению их потребления среди подростков на 0,83 %.

Недавнее исследование на основании данных нескольких европейских стран показало, что все лекарственные средства 1-й линии для лечения табачной зависимости экономически очень выгодны по сравнению с другими превентивными мерами [228].

Ключевые положения

Из-за больших различий в эластичности цены и согласно теории рационального привыкания высокая стоимость сигарет и налоги на них могут способствовать снижению курения среди подростков, но менее эффективны у взрослых курильщиков.

Лечебные мероприятия, направленные на прекращение курения, имеют низкую стоимость из расчета на каждый год "качественной" жизни. Включение курильщиков с низким доходом, низким уровнем образования, занятых тяжелым физическим трудом и имеющих табачную зависимость в специальные антитабачные программы (например, беседы на рабочем месте) в первое время может повысить стоимость такого лечения из расчета на 1 год "качественной" жизни, но с высокой вероятностью позволит снизить общее число курильщиков в будущем.

Лечебные мероприятия по отказу от курения, советы врача общей практики или специалиста, НЗТ или лечение бупропионом SR являются хорошим вкладом денежных средств. Учитывая экономическую эффективность, в Великобритании с апреля 2001 г. разрешено назначать НЗТ в первичном звене здравоохранения.

Направление дальнейших исследования

Проблема отказа от курения требует дальнейшей работы, при этом должны быть поставлены следующие цели:

- 1) исследовать эффективность НЗТ и бупропиона SR и их комбинации у больных с респираторными заболеваниями, особенно с ХОБЛ и БА. Исследования по отказу от курения также необходимы для курильщиков с некоторыми другими респираторными заболеваниями, такими как туберкулез, гистиоцитоз Х, дефицит α_1 -антитрипсина, и ожидающих трансплантации легких;
- 2) изучить эффективность различных видов повторного лечения, а также долговременного лечения табачной зависимости у пульмонологических пациентов;
- 3) исследовать эффективность бездымного табака как средства для "неподающих" курильщиков;
- 4) изучить эффективность скринингового исследования легочной функции у курильщиков без

респираторных симптомов и с клиническими проявлениями легочной патологии в сочетании с различными методами лечения табачной зависимости;

- 5) выявить особенности табачной / никотиновой зависимости, препятствия и мотивацию прекратить курение у больных с респираторной патологией;
- 6) определить, может ли сокращение курения у лиц, не готовых к полному отказу от курения, повысить мотивацию прекратить курение;
- 7) исследовать взаимосвязь между ХОБЛ и депрессией и оценить, может ли лечение депрессии помочь пульмонологическим больным отказаться от курения;
- 8) оценить эффективность новых лекарственных препаратов для лечения табачной зависимости у респираторных больных;
- 9) изучить эффективность антитабачных программ в реабилитационных курсах;
- 10) оценить эффективность интернет-программ, клинических рекомендаций и других средств масс-медиа в лечении табачной зависимости.

Литература

1. Postma D.S., Siafakas N.M., eds. Management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. respir. Mon 1998; 7.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. NHLBI / WHO Workshop. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication № 2701A. Bethesda: National Institutes of Health, 2001.
3. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br. Med. J. 1977; 1: 1645–1648.
4. Fletcher C., Peto R., Tinker C., Speizer F.E., eds. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford: Oxford University Press; 1976.
5. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. J.A.M.A. 1994; 272: 1497–1505.
6. Hand S., Edwards S., Campbell I.A., Cannings R. Controlled trial of three weeks nicotine replacement in hospital patients also given advice and support. Thorax 2002; 57: 715–718.
7. Borson S., Claypoole K., McDonald G.J. Depression and chronic obstructive pulmonary disease: treatment trials. Semin. Clin. Neuropsychiatry 1998; 3: 115–130.
8. Tashkin D.P., Kanner R., Bailey W. et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2001; 357: 1571–1575.
9. Fiore M.C., Bailey W.C., Cohen S.J. et al. Smoking cessation: clinical practice guidelines № 18. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR Publication № 96–0692. Rockville: US Department of Health and Human Services; 1996.
10. Fiore M., Bailey W., Cohen S. et al. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline. Rockville: US Department of Health and Human Services; 2000.
11. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: a US Public Health Service report. J.A.M.A. 2000; 283: 3244–3254.
12. Anderson J.E., Jorenby D.E., Scott W.J., Fiore M.C. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. Chest 2002; 121: 932–941.
13. American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, European Respiratory Society, Asian Pacific Society of Respiriology, Canadian Thoracic Society, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Smoking and health: the physician's responsibility. A statement by the Health and Smoking Committee. Pneumologie 1996; 50: 270–274.
14. Hughes J.R., Fiester S., Goldstein M.G. et al. The American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of patients with nicotine dependence. Am. J. Psychiatry 1996; 153: (suppl. 10): S1–S31.
15. Haustein K.O. Tobacco or health? Berlin: Springer-Verlag, 2001. 34–43.
16. Batra V., Patkar A.A., Berrettini W.H. et al. The genetic determinants of smoking. Chest 2003; 123: 1730–1739.
17. Watkins S.S., Koob G.F., Markou A. Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. Nicotine Tob. Res. 2000; 2: 19–37.
18. US Department of Health and Human Services. Nicotine addiction. A report of the Surgeon General. Rockville: US Department of Health and Human Services; 1998.
19. World Health Organization. International classification of diseases, 10th ed. Geneva: World Health Organization; 1992.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
21. Hughes J.R., Gust S.W., Skoog K. et al. Symptoms of tobacco withdrawal. A replication and extension. Arch. Gen. Psychiatry 1991; 48: 52–59.
22. Shiffman S., West R.J., Gilbert D.G. SRNT Work Group on the Assessment of Craving and Withdrawal in Clinical Trials. Nicotine Tob. Res. 2004; 6: 599–614.
23. The World Bank. Curbing the Epidemic: Governments and the Economics of Tobacco Control. Washington; The World Bank, 1999. Available at www.worldbank.org/tobacco/reports.asp. Date last accessed: March 15, 2005. Date last updated: 2001.
24. Tobacco Policy in the European Union: ASH Fact Sheet № 20. www.ash.org.uk/html/factsheets/html/fact20.html. Date last accessed: November 28, 2005. Date last updated: May 2006.
25. Doxa. Indagine sul fumo in Italia 2004. www.doxa.it/italiano/inchieste/fumo2004_ita.pdf. Date last accessed: March 15, 2005. Date last updated: April 2004.
26. Murin S., Bilello K.S., Matthey R. Other smoking-affected pulmonary diseases. Clin. Chest Med. 2000; 21: 121–137.
27. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General, 2004. www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr_2004/index.htm. Date last accessed: November 28, 2006. Date last updated: February 15, 2006.
28. Peto R., Lopez A.D., Boreham J. et al. Mortality from smoking worldwide. Br. Med. Bull. 1996; 52: 12–21.
29. Ezzati M., Lopez A.D. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. Lancet 2003; 362: 847–852.
30. Rodu B., Cole P. The burden of mortality from smoking: comparing Sweden with other countries in the European Union. Eur. J. Epidemiol. 2004; 19: 129–131.
31. Doll R., Peto R., Boreham J., Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors. Br. Med. J. 2004; 328: 1529–1533.
32. Lung cancer. In: European Respiratory Society / European Lung Foundation. European lung white book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe. Sheffield: ERS Journals; 2003. 44–54.
33. La Vecchia C., Franceschi S., Levi F. Epidemiological research on cancer with a focus on Europe. Eur. J. Cancer Prev. 2003; 12: 5–14.
34. Alberg A.J., Samet J.M. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123 (suppl. 1): 21S–49S.
35. Flanders W.D., Lally C.A., Zhu B.P. et al. Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption: results from Cancer Prevention Study II. Cancer Res. 2003; 63: 6556–6562.
36. Simonato L., Agudo A., Ahrens W. et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. Int. J. Cancer 2001; 91: 876–887.
37. Murray C.J.L., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1498–1504.

38. Chronic obstructive pulmonary disease. In: European Respiratory Society / European Lung Foundation. European lung white book. the first comprehensive survey on respiratory health in Europe. Sheffield: ERS Journals; 2003. 34–43.
39. Burney P., Suissa S., Soriano J.B. *et al.* The pharmacoepidemiology of COPD: recent advances and methodological discussion. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (suppl. 42): 1s–44s.
40. Wedzicha J.A., Donaldson G.C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care* 2003; 48: 1204–1213.
41. Viegi G., Pedreschi M., Baldacci S. *et al.* Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1999; 3: 1034–1042.
42. Lundback B., Lindberg A., Lindstrom M. *et al.* Obstructive lung disease in Northern Sweden studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir. Med.* 2003; 97: 115–122.
43. de Marco R., Accordini S., Cerveri I. *et al.*, for the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59: 120–125.
44. Jimenez-Ruiz C.A., Masa F., Miravittles M. *et al.* Differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001; 119: 1365–1370.
45. Watson L., Boezen H.M., Postma D.S. Differences between males and females in the natural history of asthma and COPD. In: Buist S., Mapp C.E., eds. *Respiratory diseases in women*. *Eur. Respir. Mon.* 2003; 25: 50–73.
46. Viegi G., Scognamiglio A., Baldacci S. *et al.* Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001; 68: 4–19.
47. Calverley P.M.A., Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2003; 362: 1053–1061.
48. Willemse B.W.M., Postma D.S., Timens W., ten Hacken N.H.T. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 464–476.
49. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. *et al.*, for the Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
50. Cerveri I., Accordini S., Corsico A. *et al.*, for the ISAYA Study Group. Chronic cough and phlegm in young adults. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 413–417.
51. Carrozzi L., Rijcken B., Burney P. *et al.* Family history for chronic lung diseases and epidemiological determinants of COPD in three European countries. *Eur. Respir. Rev.* 2001; 11: 49–54.
52. Eagan T.M.L., Gulsvik A., Eide G.E., Bakke P.S. Remission of respiratory symptoms by smoking and occupational exposure in a cohort study. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 589–594.
53. Kerstjens H.A.M., Rijcken B., Schouten J.P., Postma D.S. Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* 1997; 52: 820–827.
54. Gold D.R., Wang X., Wypij D. *et al.* Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 931–937.
55. Sherrill D.L., Lebowitz M.D., Knudson R.J., Burrows B. Smoking and symptom effects on the curves of lung function growth and decline. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 17–22.
56. Xu X., Weiss S.T., Rijcken B., Schouten J.P. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1056–1061.
57. Downs S.H., Brandli O., Zellweger J.P. *et al.* Accelerated decline in lung function in smoking women with airway obstruction: SAPAL-DIA 2 cohort study. *Respir. Res.* 2005; 6: 45.
58. Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 675–679.
59. Scanlon P.D., Connett J.E., Waller L.A. *et al.* Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 381–390.
60. Sherrill D.L., Enright P., Cline M. *et al.* Rates of decline in lung function among subjects who restart cigarette smoking. *Chest* 1996; 109: 1001–1005.
61. Murray R.P., Anthonisen N.R., Connett J.E. *et al.* Effects of multiple attempts to quit smoking and relapses to smoking on pulmonary function. Lung Health Study Research Group. *J. Clin. Epidemiol.* 1998; 51: 1317–1326.
62. Bolliger C.T., Zellweger J.P., Danielsson T. *et al.* Influence of long-term smoking reduction on health risk markers and quality of life. *Nicotine Tob. Res.* 2002; 4: 433–439.
63. Viegi G., Paoletti P., Carrozzi L. *et al.* CO diffusing capacity in a general population sample: relationships with cigarette smoking and airflow obstruction. *Respiration* 1993; 60: 155–161.
64. Viegi G., Sherrill D.L., Carrozzi L. *et al.* An 8-year followup of carbon monoxide diffusing capacity in a general population sample of northern Italy. *Chest* 2001; 120: 74–80.
65. Viegi G., Matteelli G., Annesi I. Epidemiology of asthma. In: Chung F., Fabbri L.M., eds. *Asthma*. *Eur. Respir. Mon.* 2003; 23: 1–25.
66. Ulrik C.S., Lange P. Cigarette smoking and asthma. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2001; 56: 349–353.
67. Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 822–833.
68. Doll R. Risk from tobacco and potentials for health gain. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1999; 3: 90–99.
69. Tønnesen P., Pisinger C., Hvidberg S. *et al.* Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. *Nicotine Tob. Res.* 2005; 7: 139–148.
70. Farr B.M., Bartlett C.L., Wadsworth J., Miller D.L. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. British Thoracic Society Pneumonia Study Group. *Respir. Med.* 2000; 94: 954–963.
71. Almirall J., Gonzalez C.A., Balanzo X., Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999; 116: 375–379.
72. Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M. *et al.* Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 681–689.
73. Arcavi L., Benowitz N.L. Cigarette smoking and infection. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 2206–2216.
74. Gajalakshmi V., Peto R., Kanaka T.S., Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43 000 adult male deaths and 35 000 controls. *Lancet* 2003; 362: 507–515.
75. Baumgartner K.B., Samet J.M., Stidley C.A. *et al.* Collaborating Centers. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 242–248.
76. Chiyo M., Sekine Y., Iwata T. *et al.* Impact of interstitial lung disease on surgical morbidity and mortality for lung cancer: analyses of short-term and long-term outcomes. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126: 1141–1146.
77. Henry M., Arnold T., Harvey J. on behalf of the BTS Pleural Disease Group, a subgroup of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 2003; 58 (suppl. II): 39–52.
78. Rollnick S., Mason P., Butler C. Health behaviour change: a guide for practitioners. London, Churchill Livingstone, 1999.
79. Fagerström K.O. Time to first cigarette: the best single indicator of tobacco dependence. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2003; 59: 95–98.
80. Etter J.F., Duc T.V., Perneger T.V. Saliva cotinine levels in smokers and non-smokers. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151: 251–258.
81. Heatherton T.F., Kozłowski L.T., Frecker R.C., Fagerström K.O. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *Br. J. Addict.* 1991; 86: 1119–1127.
82. Fagerström K.O., Schneider N. Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerström tolerance questionnaire. *J. Behav. Med.* 1989; 12: 159–182.
83. Breslau N., Johnson E.O. Predicting smoking cessation and major depression in nicotine dependent smokers. *Am. J. Publ. Hlth* 1999; 90: 1122–1127.
84. Batra A., Gelfort G., Bartels M. The dopamine D₂ receptor (DRD₂) gene – a genetic risk factor in heavy smoking? *Addict. Biol.* 2000; 5: 431–438.
85. Etter J.F., Lehouezec J., Perneger T.V. A self-administered questionnaire to measure addiction to cigarettes. The Cigarette Dependence Scale. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 359–370.
86. Javors M.A., Hatch J.P., Lamb R. Cut-off levels for breath carbon monoxide as a marker for cigarette smoking. *Addiction* 2005; 100: 159–167.

87. Jimenez-Ruiz C.A., Masa F., Miravittles M. et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001; 119: 1365–1370.
88. Petty T.L., Doherty D.E. National Lung Health Education Program. The National Lung Health Education Program: roots, mission, future directions. *Respir. Care* 2004; 49: 678–683.
89. Enright P.L., Kaminsky D.A. Strategies for screening for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care* 2003; 48: 1194–1201.
90. Clotet J., Gomez-Arbonas X., Ciria C., Aldalad J.M. Spirometry is a good method for detecting and monitoring chronic obstructive pulmonary disease in high-risk smokers in primary care. *Arch. Bronconeumol.* 2004; 40: 155–159.
91. Stratelis G., Jakobsson P., Molstad S., Zetterstrom O. Early detection of COPD in primary care: screening by invitation of smokers aged 40 to 55 years. *Br. J. Gen. Pract.* 2004; 54: 201–206.
92. Gorecka D., Bednarek M., Nowinski A. et al. Diagnosis of airflow limitation combined with smoking cessation advice increases stop-smoking rate. *Chest* 2003; 123: 1916–1923.
93. Bize R., Burnand B., Mueller Y., Cornuz J. Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: CD0004705.
94. Hughes J.R. Comorbidity and smoking. *Nicotine Tob. Res.* 1999; 1 (suppl. 2): S149–S152.
95. Dierker L.C., Avenevoli S., Stolar M., Merikangas K.R. Smoking and depression: an examination of mechanisms of comorbidity. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 947–953.
96. Glassman A.H., Covey L.S., Stetner F., Rivelli S. Smoking cessation and the source of major depression: a follow up study. *Lancet* 2001; 357: 1929–1932.
97. Wagena E., Kant I., Huibers M.J. et al. Psychological distress and depressed mood in employees with asthma, chronic bronchitis or emphysema: a population-based observational study on prevalence and the relationship with smoking cigarettes. *Eur. J. Epidemiol.* 2004; 19: 147–153.
98. Arrol B., Khin N., Kerse N. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. *Br. Med. J.* 2003; 327: 1144–1146.
99. Watkins C., Daniels L., Jack C. et al. Accuracy of a single question in screening for depression in a cohort of patients after stroke: comparative study. *Br. Med. J.* 2001; 323: 1159.
100. Centers for Disease Control and Prevention. Smoking cessation during previous years among adults in United States 1990 and 1991. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 1993; 42: 504–507.
101. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: Chronic obstructive lung disease. A report of the Surgeon General. Rockville: US Department of Health and Human Services; 1984.
102. van Manen J.G., Bindels P.J., Dekker F.W. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002; 57: 412–416.
103. Wagena E.J., Kant I., van Amelsvoort L.G. et al. Risk of depression and anxiety in employees with chronic bronchitis: the modifying effect of cigarette smoking. *Psychosom. Med.* 2004; 66 (5): 729–734.
104. Breslau N., Peterson E.L., Schultz L.R. Major depression and stages of smoking. A longitudinal investigation. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998; 55: 161–166.
105. Covey L.S., Glassman A.H., Stetner F. Cigarette smoking and major depression. *J. Addict. Dis.* 1998; 17: 35–46.
106. West R., Hajek P., Belcher M. Severity of withdrawal symptoms as a predictor of outcome of an attempt to quit smoking. *Psychol. Med.* 1989; 19: 981–985.
107. Shiffman S., Hickcox M., Paty J. et al. Progression from a smoking lapse to relapse: prediction from abstinence violation effects, nicotine dependence, and lapse characteristics. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1996; 64: 993–1002.
108. Kim H.F., Kunik M.E., Molinari V.A. Functional impairment in COPD patients: the impact of anxiety and depression. *Psychosomatics* 2000; 41: 465–471.
109. de Voogd J.N., Elzen H.A. Psychological state and personality traits of patients in a pulmonary rehabilitation program. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: (suppl. 33): 54s.
110. Dudley D.L., Wermuth C., Hague W. Psychological aspects of care in the chronic obstructive pulmonary disease patient. *Heart Lung* 1973; 2: 339–345.
111. Gorecka D., Bednarek M., Nowinski A. et al. Nicotine dependence in smokers at risk for COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: (suppl. 38): 134s.
112. Miloskovic V., Lazic Z. Lung function and level of the smoker's nicotine dependence. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: (suppl. 33): S115–S116.
113. Kunze U., Schoberberger R., Schmeiser-Rieder A., Fagerström K. Preventive oncology and nicotine addiction. In: Antypas G., ed. International proceedings division, 2nd International congress on lung cancer. Bologna: Monduzzi Editore; 1996: 551–554.
114. Mikami I., Akechi T., Kugaya A. et al. Screening for nicotine dependence among smoking-related cancer patients. *Jpn. J. Cancer Res.* 1999; 90: 1071–1075.
115. Jimenez-Ruiz C.A., Miravittles M., Sobradillo V. et al. Can cumulative tobacco consumption, FTND score, and carbon monoxide concentrations in expired air be predictors of chronic obstructive pulmonary disease? *Nicotine Tob. Res.* 2004; 6: 649–653.
116. Medici T.C., Unger S., Ruegger M. Smoking pattern of smokers with and without tobacco-related lung diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 385–388.
117. Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M. 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.
118. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of COPD. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398–1420.
119. Gray-Donald K., Gibbons L., Shapiro S.H. et al. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 961–966.
120. Filozof C., Fernandez Pinilla M.C., Fernandez-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes. Rev.* 2004; 5: 95–103.
121. Lancaster T., Stead L.F. Self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 3: CD001118.
122. Borland R., Balmford J., Hunt D. The effectiveness of personally tailored computer generated advice letters for smoking cessation. *Addiction* 2004; 99: 369–377.
123. Quist-Paulsen P., Gallefos F. Randomised controlled trial of smoking cessation intervention after admission for coronary heart disease. *Br. Med. J.* 2003; 327: 1254–1257.
124. Aveyard P., Griffin C., Lawrence T., Cheng K.K. A controlled trial of an expert system and self-help manual intervention based on the stages of change versus standard self-help materials in smoking cessation. *Addiction* 2003; 98: 345–354.
125. Lancaster T., Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD000165.
126. Rice V., Stead L.F. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD001188.
127. British Thoracic Society. Comparison of four methods for smoking cessation in patients with smoking related disorders. *Br. Med. J.* 1983; 286: 595–597.
128. Lancaster T., Stead L.F. Individual behavioural counseling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 2: CD001292.
129. Stead L.F., Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 2: CD001007.
130. Lichtenstein E., Glasgow R.E., Lando H.A. et al. Telephone counseling for smoking cessation: rationales and meta-analytic review of evidence. *Health Educ. Res.* 1996; 11: 243–257.
131. Stead L.F., Lancaster T., Perera R. Telephone counseling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD002850.
132. Borland R., Segan C.J., Livingston P.M., Owen N. The effectiveness of callback counselling for smoking cessation: a randomised trial. *Addiction* 2001; 96: 881–889.
133. Macleod Z.R., Charles M.A., Arnaldi V.C., Adams I.M. Telephone counselling as an adjunct to nicotine patches in smoking cessation: a randomised controlled trial. *Med. J. Aust.* 2003; 179: 349–352.
134. Hajek P., Stead L.F. Aversive smoking for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 3: CD000546.
135. Ussher M., Nunciata P., Cropley M., West R. Effect of a short bout of exercise on tobacco withdrawal symptoms and desire to smoke. *Psychopharmacology* 2001; 158: 66–72.

136. Bock B.C., Marcus B.H., King T.K. *et al.* Exercise effects on withdrawal and mood among women attempting smoking cessation. *Addict Behav.* 1999; 24: 399–410.
137. Steptoe A., Edwards S., Moses J., Mathews A. The effects of exercise training on mood and perceived coping ability in anxious adults from the general population. *J. Psychosom. Res.* 1989; 33: 537–547.
138. McAuley E., Mihalko S.L., Bane S.M. Exercise and self-esteem in middle-aged adults: multidimensional relationships and physical fitness and self-efficacy influences. *J. Behav. Med.* 1997; 20: 67–83.
139. Ussher M. Exercise interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 1: CD002295.
140. Silagy C., Lancaster T., Stead L. *et al.* Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 3: CD000146.
141. Hughes J.R., Stead L.F., Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 4: CD000031.
142. Crowley T.J., Macdonald M.J., Walter M.I. Behavioural antismoking trial in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Psychopharmacology* 1995; 119: 193–204.
143. Pederson L.L., Wanklin J.M., Lefcoe N.M. The effect of counselling on smoking cessation among patients hospitalised with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised clinical trial. *Int. J. Addict.* 1991; 26: 107–119.
144. Wagena E.J., van der Meer R.M., Ostelo R.J. *et al.* The efficacy of smoking cessation strategies in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from a systematic review. *Respir. Med.* 2004; 98: 805–815.
145. Research Committee of the British Thoracic Society. Smoking cessation in patients: two further studies by the British Thoracic Society. *Thorax* 1990; 45: 835–840.
146. Tønnesen P., Mikkelsen K.L. Routine smoking cessation with four nicotine regimens in a lung clinic. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 717–722.
147. West R., McNeill A., Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000; 55: 987–999.
148. World Health Organisation. European partnership to reduce tobacco dependence: WHO evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. Geneva, WHO, 2001.
149. National Institute for Health and Clinical Excellence. Smoking cessation – bupropion and nicotine replacement therapy. National Institute for Health and Clinical Excellence Technology appraisal TA39. www.nice.org.uk/page.aspx?o5TA39. Date last accessed: May 2006. Date last updated: March 2002.
150. Andersson J.E., Jorenby D.E., Scott W.J., Fiore M.C. Treating tobacco use and dependence. *Chest* 2002; 121: 932–941.
151. Wagena E., Zeegers M., Van Schayck C., Wouters E. Benefits and risks of pharmacological smoking cessation therapies in chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Saf.* 2003; 26: 381–403.
152. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. *et al.* Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁: The Lung Health Study. *J.A.M.A.* 1994; 272: 1497–1505.
153. Sachs D.P.L., Benowitz N.L., Silver K.J. Effective use of nicotine polacrilex (Nicorette) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: Aoki M., Hisamichi S., Tominaga S., eds. *Smoking and health*. Amsterdam: Elsevier; 1987. 793–795.
154. Glover E.D., Glover P.N., Abrons H.L. *et al.* Smoking cessation among COPD and chronic bronchitis patients using the nicotine nasal spray. *Am. J. Hlth Behav.* 1997; 21: 310–317.
155. Tønnesen P. Smoking cessation. In: Pauwels RA, Postma DS, Weiss ST, eds. *Long-term intervention in chronic obstructive pulmonary disease*. Lung Biol. Hlth Dis. Vol. 191. New York: Marcel Dekker; 2005. 315–352.
156. Campbell I.A., Prescott R.J., Tjeder-Burton S.M. Smoking cessation in hospital patients given repeated advice plus nicotine or placebo chewing gum. *Respir. Med.* 1991; 85: 155–157.
157. Campbell I.A., Prescott R.J., Tjeder-Burton S.M. Transdermal nicotine plus support in patients attending hospital with smoking-related diseases: a placebo-controlled study. *Respir. Med.* 1996; 90: 47–51.
158. Miller N.H., Smith P.M., DeBusk R.F. *et al.* Smoking cessation in hospitalized patients: results of a randomized trial. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 409–415.
159. Lewis S.F., Piasecki T.M., Anderson J.E., Baker T.B. Transdermal nicotine replacement for hospitalized patients: a randomized clinical trial. *Prev. Med.* 1998; 27: 296–303.
160. Tønnesen P., Mikkelsen K.L., Markholm C. *et al.* Nurseconducted smoking cessation with minimal intervention in a lung clinic: a randomized controlled study. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2351–2355.
161. Tønnesen P., Mikkelsen K., Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD, using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006; 130: 314–316.
162. Gratzjow C., Francis K., Maragianni A. *et al.* Bupropion treatment and cognitive behavioral therapy in smoking cessation program. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: (suppl. 33): 12s.
163. Richmond R., Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. *Drug Alcohol Rev.* 2003; 22: 203–220.
164. Tønnesen P., Fryd V., Hansen M. *et al.* Two and four mg nicotine chewing gum and group counseling in smoking cessation: An open, randomized, controlled trial with a 22 month follow-up. *Addict Behav.* 1988; 13: 17–27.
165. Tønnesen P., Paoletti P., Gustavsson G. *et al.* Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE-trial. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 238–246.
166. Shiffman S., Dressler C., Hajek P. *et al.* Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1267–1276.
167. Ferry L.H., Burchette R.J. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non-depressed smokers. *J. Addict. Disord.* 1994; 13: 249.
168. Dalsgaard O., Hansen N., Soes-Petersen U. *et al.* A multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, 6-month trial of bupropion hydrochloride sustained release tablets as an aid to smoking cessation in hospital employees. *Nicotine Tob. Res.* 2004; 6: 55–61.
169. Garcia-Rio F., Serrano S., Mediano O. *et al.* Safety profile of bupropion for COPD. *Lancet* 2001; 358: 1009–1010.
170. Tonstad S., Farsang D., Klaene G. *et al.* Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 946–955.
171. Hays J.T., Hurt R.D., Rigotti N.A. *et al.* Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 423–433.
172. Sampablo I., Lores L., Coll-Klein F. *et al.* Predictive factors in smoking cessation with combined therapy with bupropion and nicotine patches. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2003; 59: 171–176.
173. Jorenby D.E., Leischow S.J., Nides M.A. *et al.* A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 685–691.
174. Glassman A.H., Covey L.S., Dalack G.W. *et al.* Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 54: 670–679.
175. Hilleman D.E., Mohiuddin S.M., Delcore M.G., Lucas B.D. Jr. Randomized controlled trial of transdermal clonidine for smoking cessation. *Ann. Pharmacother.* 1993; 27: 1025–1028.
176. Gonzales D., Rennard S.I., Nides M. *et al.* Varenicline, an $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *J.A.M.A.* 2006; 296: 47–55.
177. Jorenby D.E., Hays T., Rigotti N.A. *et al.* Efficacy of varenicline, an $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *J.A.M.A.* 2006; 296: 56–63.
178. Tonstad S., Tønnesen P., Hajek P. *et al.* Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation. *J.A.M.A.* 2006; 296: 64–71.
179. Cohen C., Kodas E., Griebel G. CB₁ receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2005; 81: 387–395.
180. Anthenelli R.M., Despres J.P. Effects of rimonabant in the reduction of major cardiovascular risk factors. Results from the STRATUS-US Trial (smoking cessation in smokers motivated to quit). In: American College of Cardiology. 53rd Annual scientific session. New Orleans: American College of Cardiology; 2004.
181. Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J. *et al.* Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389–1364.

182. White A., Resch K., Ernst E. A metaanalysis of acupuncture techniques for smoking cessation. *Tob. Control.* 1999; 8: 393–397.
183. Yiming C., Changxin Z., Ung W.S. *et al.* Laser acupuncture for adolescent smokers – a randomised, double-blind controlled trial. *Am. J. Chin. Med.* 2000; 28: 443–449.
184. Abbot N.C., Stead L.F., White A.R. *et al.* Hypnotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1998; 2: CD001008.
185. Bolliger C.T., Zellweger J.P., Danielsson T. *et al.* Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *Br. Med. J.* 2000; 321: 329–333.
186. Wennike P., Danielsson T., Landfeldt T. *et al.* Smoking reduction promotes smoking cessation: Results from a double blind, randomised, placebo-controlled trial of nicotine gum with 2-year follow-up. *Addiction* 2003; 98: 1395–1402.
187. Hughes J.R., Cummings K.M., Hyland A. Ability of smokers to reduce their smoking and its association with future smoking cessation. *Addiction* 1999; 94: 109–114.
188. Goffredsen N., Prescott E., Osler M., Vestbo J. Predictors of smoking reduction and cessation in a cohort of Danish moderate and heavy smokers. *Prev. Med.* 2001; 33: 46–52.
189. Tønnesen P., Danielsson T. Cutting down smoking then stopping with nicotine replacement therapy: an innovative approach to smoking cessation. *Thorax* 2005; 60 (suppl. II): ii36.
190. Hughes J.R., Carpenter M.J. Can medications or behavioral treatment reduce smoking in smokers not trying to quit? A review. In: *Proceedings of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2005: 8.
191. Hughes J.R. Smoking reduction: efficacy and implementation. *Addiction* 2000; 95 (suppl. 1): S3–S37.
192. Bates C., McNeill A., Jarvis M., Gray N. The future of tobacco product regulation and labelling in Europe: Implications for the forthcoming European Union directive. *Tob. Control* 1999; 8: 225–235.
193. Fagerström K.O., Hughes J.R., Rasmussen T., Callas P.W. Randomised trial investigating effect of a novel nicotine delivery device (Eclipse) and a nicotine oral inhaler on smoking behaviour, nicotine and carbon monoxide exposure, and motivation to quit. *Tob. Control* 2000; 9: 327–333.
194. Gray N., Henningfield J.E., Benowitz N.L. *et al.* Toward a comprehensive long term nicotine policy. *Tob. Control* 2005; 14: 161–165.
195. Glynn T.J., Manley M.W. How to help your patients to stop smoking: A National Cancer Institute Manual for Physicians. NIH Publication № 93–3064. Bethesda: National Institutes of Health; 1993.
196. Prochaska J.O., Goldstein M.G. Process of smoking cessation. Implications for clinicians. *Clin. Chest Med.* 1991; 12: 727–735.
197. Jarvis M.J., Russell M.A., Saloojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *Br. Med. J.* 1980; 281: 484–485.
198. Heffner J.E. The overarching challenge. *Chest* 2000; 118 (suppl. 2): 1S–3S.
199. Smith W.R. Evidence for the effectiveness of techniques to change physician behavior. *Chest* 2000; 118 (suppl. 2): 8S–17S.
200. Heffner J.E., Alberts W.M., Irwin R., Wunderink R. Translating guidelines into clinical practice. Recommendations to the American College of Chest Physicians. *Chest* 2000; 118 (suppl. 2): 70S–73S.
201. Nardini S., Bertoletti R., Rastelli V., Donner C.F. The influence of personal tobacco smoking on the clinical practice of Italian chest physicians. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1450–1453.
202. European Smoke-Free Hospital Network. <http://ensh.aphp.fr>. Date last accessed: November 28, 2006. Date last modified: November 23, 2006.
203. Johnson E., Dominici F., Griswold M., Zeger S.L. Disease cases and their medical costs attributable to smoking: an analysis of the national medical expenditure survey. *J. Economet.* 2003; 112: 135–151.
204. Barendregt J.J., Bonneux L., van der Maas J. The health care costs of smoking. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1052–1057.
205. Ruff L.K., Volmer T., Nowak D., Meyer A. The economic impact of smoking in Germany. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 385–390.
206. Parrott S., Godfrey C., Raw M. *et al.* Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. *Thorax* 1998; 53 (suppl. 5): S1–S38.
207. Godfrey C. The economic and social costs of lung cancer and the economics of smoking prevention. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2001; 56: 458–461.
208. World Health Organization. Economic Consequences of Smoking (ECOS) model. WHO European Partnership Project to Reduce Tobacco Dependence. Copenhagen; Geneva: World Health Organization; 1999.
209. Lazzaro C. Health and Economic Consequences of Smoking (ECOS) model. WHO European Partnership Project to Reduce Tobacco Dependence. Appendix 1. Copenhagen–Geneva, World Health Organization, 1999.
210. Parrott S., Godfrey C., Raw M. Costs of employee smoking in the workplace in Scotland. *Tob. Control* 2000; 9: 187–192.
211. Drummond M.F., O'Brien B.J., Stoddart G.L., Torrance G.W. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1997. 109–112.
212. Gold M.R., Siegel J.E., Russel L.B., Weinstein M.C. *Cost effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press; 1996.
213. Maynard A. Developing the health care market. *Econ. J.* 1991; 101: 1277–1286.
214. Schulmann K.A., Lorna A.L., Glick H.A., Eisenberg J. Cost effectiveness of low-dose zidovudine therapy for asymptomatic patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 798–802.
215. Rutten-Van Mölken M.P.M.H., Van Doorslaer E.K.A., Rutten F.F.H. Economic appraisal of asthma and COPD care: a literature review 1980–1981. *Soc. Sci. Med.* 1992; 35: 161–175.
216. Cromwell J., Bartosch W.J., Fiore M.C. *et al.* Cost-effectiveness of the clinical practice recommendations in the AHCPR guideline for smoking cessation. *Agency for Health Care Policy and Research. J.A.M.A.* 1997; 278: 1759–1766.
217. Department of Health. Independent inquiry into inequalities in health. London: Stationery Office; 1998.
218. NHS Centre for Reviews & Dissemination. A rapid and systematic review of the clinical and cost effectiveness of bupropion SR and nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. York: University of York; 2002.
219. Invernizzi G., Nardini S., Bettoncelli G. *et al.* L'intervento del medico di medicina generale nel controllo del fumo. *Rassegna Patol. Appar. Respir.* 2002; 17: 55–70.
220. Baker D., Illsley R. Inequalities in health. *Studies in inequality in health need careful interpretation*. *Br. Med. J.* 1998; 317: 1659.
221. Whitfield L. Social policies "must focus on inequalities". *Hlth Serv. J.* 1998; 108: 8.
222. Harris J.E., Chan S.W. The continuum-of-addiction: cigarette smoking in relation to price among Americans aged 15–29. *Hlth Econ.* 1999; 8: 81–86.
223. Becker G.S., Murphy K.M. A theory of rational addiction. *J. Politic. Economy* 1988; 96: 675–700.
224. Becker G.S., Grossman M., Murphy K.M. An empirical analysis of cigarette addiction. *Am. Econ. Rev.* 1994; 84: 396–418.
225. Chaloupka F.J., Tauras J., Grossman M. Economic models of addiction and applications to cigarette smoking and other substance abuse. Chicago: University of Illinois; 1999. 1–27.
226. Chaloupka F.J. Tobacco taxation. www.impactteen.org/generalarea_PDFs/NCSLSEATTLE111601.pdf. Date last accessed: September 22, 2006.
227. Chaloupka F.J. Price, tobacco control policies and youth and young adult tobacco use. www.impactteen.org/generalarea_PDFs/TUPT1082401.pdf. Date last accessed: September 22, 2006.
228. Cornuz J., Gilbert A., Pinget C. *et al.* Cost-effectiveness of pharmacotherapies for nicotine dependence in primary care settings: a multinational comparison. *Tobacco Control* 2006; 15: 152–159.

Поступила 03.06.09
УДК 616.24-02:613.84

М.М.Илькович, Н.А.Кузубова, Е.А.Киселева

Борьба с табакокурением как основа профилактики хронической обструктивной болезни легких

НИИ пульмонологии ГОУ ВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова": 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8

М.М.Илькович, Н.А.Кузубова, Е.А.Киселева

Smoking cessation as the basis of prevention of COPD

Summary

Smoking is responsible for 90 % of cases of COPD, which is widespread and socially important disease and one of the major causes of morbidity and mortality in the world. Prevention and cessation of cigarette smoking in various populations is the basis of prevention of COPD. Study of smoking prevalence and respiratory symptoms and spirometric screening in adults were carried out in St.Petersburg within the WHO program "Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD)" to reveal early stage COPD. A questionnaire revealed respiratory complaints in 14.3 % of 2,491 respondents and lung function disorders in 2.85 % of the respondents. COPD was diagnosed in 50 (2.0 %) persons. The patients with newly diagnosed COPD were followed-up and the basic therapy was started. Cigarette smoking was the main risk factor of COPD in those patients.

Key words: cigarette smoking, chronic obstructive pulmonary disease, prevention, GARD program.

Резюме

Курение в 90 % случаев провоцирует развитие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — одной из главных причин заболеваемости и смертности в мире. Основа профилактики ХОБЛ — предупреждение и прекращение табакокурения среди различных групп населения. В Санкт-Петербурге в рамках программы Глобального альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями (GARD), созданного Всемирной организацией здравоохранения, проведены изучение распространенности табакокурения и респираторных симптомов среди взрослого населения, а также спирометрический скрининг с целью выявления ХОБЛ на ранних этапах развития заболевания. На 1-м этапе при анкетировании жалобы на состояние респираторной системы предъявляли 14,3 % из 2 491 респондентов, а функциональные нарушения имелись у 2,85 %. У 50 человек (2,0 %) была диагностирована ХОБЛ. Эти больные были взяты под наблюдение, им была назначена базисная терапия. Основным фактором риска развития ХОБЛ у них являлось табакокурение.

Ключевые слова: табакокурение, профилактика хронической обструктивной болезни легких, программа GARD.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время в мире насчитывается 1 млрд 300 млн курильщиков, и к 2025 г. это число увеличится еще на 400 млн. В 2000 г. курение стало причиной 4,1 % потерь здоровых лет жизни в мире (показатель DALY — *Disability-Adjusted Life Years*, определяемый как сумма лет, потерянных из-за нетрудоспособности и преждевременной смертности). В развитых странах Европы (Англии, Франции, Германии и Италии) этот показатель составил 12,1 %; в США — 13,3 %, в России — 13,6 %.

В целях борьбы с табачной пандемией в мае 1996 г. 49-я Ассамблея ВОЗ инициировала разработку Международной рамочной конвенции по контролю за табачной продукцией. Принятие Рамочной конвенции по борьбе против табака 21 мая 2003 г. было обусловлено доказанной растущей угрозой эпидемии табакокурения для здоровья людей. Впервые ВОЗ определила фактор риска развития заболеваний — курение табака — как глобальную угрозу для населения всего мира [1].

25 апреля 2008 г. Президент РФ В.В.Путин подписал закон "О присоединении Российской Федерации к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака", принятый Госдумой 11 апреля 2008 г. и одобренный Советом Федерации. Конвенция определяет общие принципы, процедуры и формы сотрудничества государств по сокращению объемов производства и потребления табака, а также по постепенному

запрету любой рекламы, стимулирования продаж и спонсорства табачных изделий и по ликвидации незаконной торговли.

Курение — значительная угроза для общественного здоровья в России. В ходе эпидемиологических исследований распространенности табакокурения было выявлено, что в мужской популяции РФ этой пагубной привычке подвержены > 70 %, а в женской — около 30 % населения. Индикаторами широкого распространения табакокурения являются рак легкого и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в 90 % случаев обусловленная употреблением табака.

В настоящее время ХОБЛ — одна из важнейших причин заболеваемости и смертности, приводящих к экономическому и социальному ущербу. Распространенность и разрушительные последствия ХОБЛ в ближайшие 10-летия будут усиливаться, что обусловлено продолжающимся воздействием факторов риска и изменениями возрастной структуры мирового населения (увеличение средней продолжительности жизни позволяет все большему числу людей достичь возраста, при котором обычно развивается ХОБЛ) [2]. По определению экспертов ВОЗ, ХОБЛ — это заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся существенными внелегочными проявлениями, которые отягощают его течение. Легочные проявления ХОБЛ характеризуются ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. Обычно оно прогрессирует

и связано с патологическим воспалительным ответом легких на воздействие ингалируемых патогенных частиц или газов [2].

В настоящее время в мире ~ 600 миллионов человек страдают ХОБЛ. Это 2-е по распространенности неинфекционное заболевание. По данным ВОЗ, в 2002 г. ХОБЛ стала причиной смерти 2 млн 740 тыс. пациентов. По прогнозам ВОЗ, к 2020 г. она будет занимать 5-е место (в 1992 г. — 12-е) среди всех причин смертности (ХОБЛ будут опережать только инсульт, инфаркт, диабет и травмы). Ожидается, что рост распространенности курения в мире продолжится, в результате чего к 2030 г. смертность от ХОБЛ удвоится [3]. По официальным данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ, в стране зарегистрировано 2,4 млн больных ХОБЛ (2003 г.). Учитывая низкий уровень диагностики и последние данные эпидемиологических исследований, число больных ХОБЛ в России может превысить 11 млн человек.

Мониторировать распространенность табакокурения и повысить информированность различных групп населения о вреде курения — важнейшие задачи первичной профилактики ХОБЛ. В Санкт-Петербурге в рамках программы созданного ВОЗ Глобального альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями (GARD) и научно-практической программы "От курения к здоровью" сотрудниками НИИ пульмонологии СПбГМУ им. И.П.Павлова проводятся исследования, позволяющие оценить распространенность табакокурения и профессиональных вредностей, а также спирометрический скрининг с целью выявления ХОБЛ на ранних этапах развития заболевания.

Материалы и методы

По программе GARD, с октября 2008 г. по февраль 2009 г. с использованием специально разработанного опросника был проанкетирован 2 491 респондент (средний возраст — $51,3 \pm 1,2$ года; 55,33 % мужчин, 44,67 % женщин).

Результаты и обсуждение

Респираторные жалобы были выявлены у 357 (14,3 %) опрошенных (рис. 1). Среди лиц, отмечавших наличие респираторных жалоб, 67,5 % являлись курильщиками (рис. 2).

У 73 (20,4 %) из 357 респондентов с респираторными жалобами при выполнении спирометрического обследования было выявлено снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ_1) < 80 % долж. (рис. 3).

Анализ обратимости пробы с бронхолитическим препаратом показал, что среди лиц с необратимой бронхиальной обструкцией 85 % составили курильщики (рис. 4).

После спирометрического исследования лица, имеющие нарушения вентиляционной функции (73 человека), были направлены на прием к пульмоно-

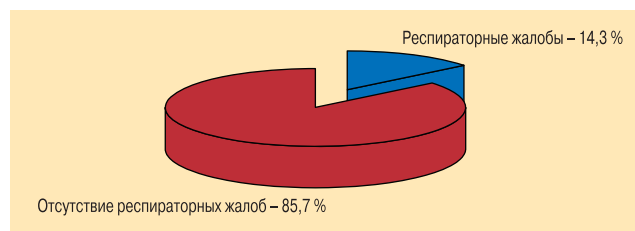


Рис. 1. Частота выявления респираторных жалоб среди анкетированных респондентов ($n = 2\,491$)

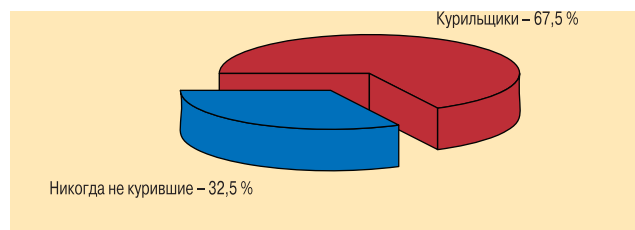


Рис. 2. Доля курящих среди респондентов, имеющих респираторные симптомы ($n = 357$)

логу; из них у 50 пациентов была диагностирована ХОБЛ. Доля пациентов с ХОБЛ от общего числа анкетированных составила 2 %, из них 90 % являлись курильщиками (рис. 5, 6).

Таким образом, в рамках GARD среди 2 491 респондента выявлены 50 человек (2,0 %) с ХОБЛ. Основным фактором риска развития заболевания у них являлось табакокурение.

Пациенты с выявленной ХОБЛ были взяты под наблюдение, им назначена базисная терапия, даны рекомендации по отказу от курения.

В настоящее время для преодоления табачной зависимости используются методы фармакологического и поведенческого воздействия. В состав табачного дыма входят > 4 000 компонентов, но зависимость вызывает только никотин, который воздействует на различные структуры головного мозга. Наиболее эффективной признана методика, включающая в себя беседы врача и применение никоти-

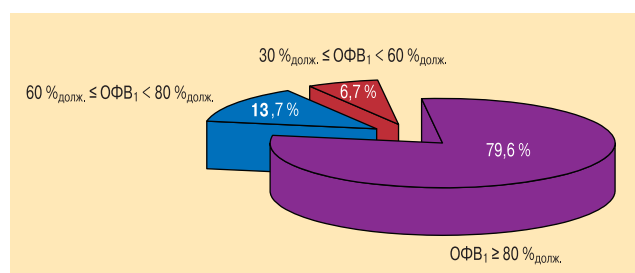


Рис. 3. Функция внешнего дыхания у респондентов, имеющих респираторные симптомы ($n = 357$)

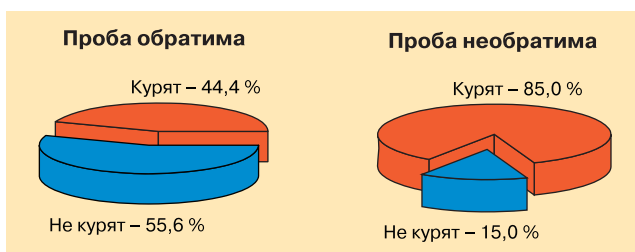
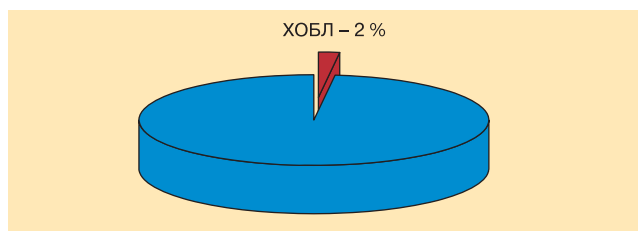
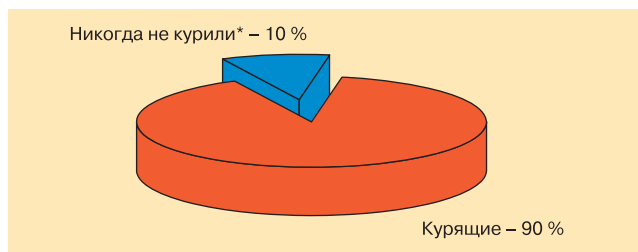


Рис. 4. Влияние курения на обратимость пробы с бронхолитиком ($n = 73$)

Рис. 5. Доля пациентов с ХОБЛ среди анкетированных ($n = 2\,491$)Рис. 6. Пациенты с выявленной ХОБЛ. Отношение к курению ($n = 50$)
* — не курили 5 женщин, однако они готовили пищу на открытом огне, используя природный газ: 120 мин в день (3), 90 мин в день (2).

нозаместительной терапии. Последняя используется для поддержания привычной концентрации никотина в крови, чтобы исключить симптомы отмены. В продаже имеются следующие никотиносодержащие препараты: жевательная резинка Никоретте с дозой никотина 2 и 4 мг, ингалятор Никоретте, пластырь Никоретте (15, 10, 5 мг). Никотинозаместительная терапия назначается при степени никотиновой зависимости ≥ 4 балла по тесту Фагерстрема и состоит из 2 компонентов — базисной терапии и дополнительного приема никотиносодержащих препаратов.

При симптомах никотиновой абстиненции в составе комплексной терапии могут применяться седативные препараты, например бупропион. Этот препарат является антидепрессантом и по механизму действия относится к блокаторам обратного захвата дофамина. Начальная доза при отказе от курения составляет 150 мг в сутки бупропиона гидрохлорида, спустя 3 дня она увеличивается до 300 мг в сутки. Терапию бупропионом следует начинать за 1–2 нед. до прекращения курения, продолжительность лечения составляет 7–12 нед.

Федеральное управление США по контролю над качеством продовольствия и медикаментов в 2006 г. одобрило к внедрению в медицинскую практику новый антитабачный препарат варениклин. Это 2-е лекарственное средство без содержания никотина, одобренное федеральными властями США для

борьбы с курением (1-м был бупропион). Принцип действия варениклина основан на блокировании никотиновых рецепторов в мозге человека. По сути, это просто мешает человеку получать привычное удовольствие от курения и помогает избавиться от пристрастия к табаку.

Варениклин (торговое название препарата *Chantix* в США и *Champix* в Европе и других странах) был создан фармацевтической компанией *Pfizer*. Первые продажи начались в 2006 г., в настоящее время препарат появился в России. Схема лечения: 1–3-й дни — 0,5 мг 1 раз в день, 4–7-й дни — 0,5 мг 2 раза в день, 8-й день (конец лечения) — 1 мг 2 раза в день. Терапия назначается за 1–2 нед. до прекращения курения, курс составляет 12 нед.

Борьба с табакокурением предполагает решение следующих стратегических задач: изменить отношение населения к курению, способствуя осознанию грозной опасности употребления табака для здоровья и жизни человека, предупредить курение среди молодого поколения. Важность и социальное значение проблемы табакокурения подчеркиваются в Международной рамочной конвенции по контролю за табачной продукцией. Для реализации ее принципов необходимо координировать деятельность органов государственной власти, медицинских учреждений, учебных заведений, общественных объединений, а также проводить обучение работников лечебных и образовательных учреждений, представителей общественных формирований эффективным методам и формам работы, укреплять материально-техническую базу медицинских учреждений, осуществляющих деятельность по профилактике и лечению страдающих табачной зависимостью. Научные, социологические, фармакоэкономические, правовые исследования будут способствовать разработке практических рекомендаций по профилактике табакокурения.

Литература

1. Текст рамочной конвенции по борьбе против табака // ВОЗ. 2003; 27. <http://www.prime-tass.ru/news/show.asp?id=779185&ct=news>
2. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*), пересмотр 2007 г.: Пер. с англ. М.: Изд. дом "Атмосфера"; 2008.
3. Онищенко Г. Материалы I Всероссийского национального форума "Здоровье или табак", М.: 2007. <http://www.mpress.ru/actual.aspx?color=blue&thema=6&sa b=777&id=6849>

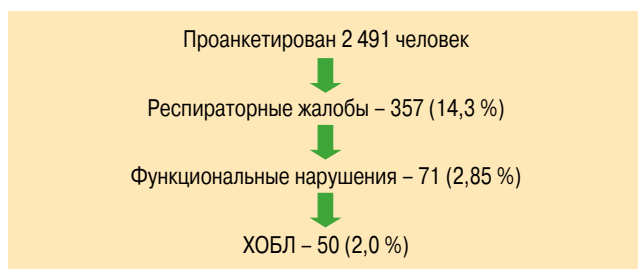
Информация об авторах

Илькович Михаил Михайлович — д. м. н., проф., директор НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-90-46
Кузубова Наталья Анатольевна — к. м. н., зам. директора по научной работе НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-17-69; e-mail: kuzubova@mail.ru
Киселева Елена Анатольевна — старший научный сотрудник лаборатории хронической обструктивной патологии легких НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; e-mail: kiselevae@mail.ru

Поступила 15.05.09

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.24-036.12-084:613.84

Рис. 7. Анкетирование GARD ($n = 2\,491$)

Тромбоцитарная дисфункция у длительно курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

1 – ГУЗ "Городской консультативно-диагностический центр № 1": 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, 10;

2 – ГОУ ВПО "Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова": 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47;

3 – НИИ пульмонологии ГОУ ВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова": 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 10

E.V.Privalova, T.V.Vavilova, N.A.Kuzubova

Platelet dysfunction in smokers with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The aim of this study was to investigate morphological and functional characteristics of circulating thrombocytes in current smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in comparison with healthy smokers and nonsmokers. Automatic hematological analyzer Sysmex XT-2000i and aggregometer Chrono-log were used. Collagen and ADP (2 mkg and 10 mM respectively) with the impedance method were used in the citrated whole blood to estimate thrombocyte activity. The study involved 93 persons: 51 smokers with COPD (median smoking history, 37 pack-years), 22 current smokers without bronchial obstruction (mean age, 54 yrs; median smoking history, 28 pack-years) and 20 nonsmokers (of the same age) not having respiratory pathology. All smokers demonstrated inhibited platelet aggregation as a result of long-term platelet stimulation in the extensive pulmonary vascular bed. In smokers with COPD, the dyspnea rating correlated with increased platelet number, thrombokrit ($p < 0.05$), and the platelet aggregation; the correlation was also found between the lung function decline (FEV₁) and ADP short Lag time. Monocytosis seen in smokers with stable COPD suggested monocyte contribution to the aggregation.

Key words: platelet aggregation, smoking, chronic obstructive pulmonary disease, monocytosis.

Резюме

Целью исследования являлось изучение морфологических и функциональных характеристик циркулирующего пула тромбоцитов у курильщиков с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с использованием автоматического гематологического анализатора Sysmex XT-2000i (Япония) и импедансной агрегатометрии (агрегометр Chrono-log, США) с индукцией коллагеном (2 мкг) и аденозиндифосфатом (АДФ – 10 мМ). В исследовании участвовали 93 пациента: 51 – курильщики с ХОБЛ (средний индекс курящего человека – 37 пачек / лет), 22 – курильщики без нарушения бронхиальной проходимости (средний индекс курящего человека – 28 пачек / лет) и 20 некурящих пациентов без бронхолегочной патологии, сопоставимых по полу и возрасту с основными группами. У всех курильщиков отмечалась низкая агрегация тромбоцитов *in vitro*, связанная с истощением пула хранения на фоне постоянной стимуляции у больных с эндотелиальной дисфункцией в обширном сосудистом русле малого круга кровообращения. В группе курильщиков с ХОБЛ выявлена достоверная корреляция между степенью одышки, увеличением числа тромбоцитов, тромбокрита и агрегации тромбоцитов, а также между снижением показателей спирометрии (объема форсированного выдоха за 1-ю с) и укорочением времени сдвига кривой агрегации с АДФ. У курильщиков с ХОБЛ отмечен моноцитоз, который вне обострения заболевания свидетельствует не об активности воспалительного процесса, но о многокомпонентности причин активации тромбоцитов.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, курение, хроническая обструктивная болезнь легких, моноцитоз.

Необратимые морфологические изменения в бронхолегочной системе при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) приводят к развитию инвалидизирующих осложнений – вторичной легочной гипертензии (ЛГ) и хронического легочного сердца (ХЛС). Ведущую роль в формировании ЛГ и ХЛС у больных ХОБЛ отводят ремоделированию сосудистого русла [1] с повреждением эндотелия, дисбалансом свертывающей и противосвертывающей системы крови, развитием микро- и макротромбообразования, замедлением кровотока и нарушением региональных вентиляционно-перфузионных соотношений. Существенную роль в этих процессах играют тромбоциты. События, происходящие в обширном сосудистом бассейне малого круга кровообращения и влияющие на состояние тромбоцитов, могут быть косвенно оценены путем изучения циркулирующего пула тромбоцитов венозной крови.

Развитие ХОБЛ тесно связано с курением. Во многих исследованиях показано увеличение активности тромбоцитов у курильщиков, в т. ч. при сердечнососудистой и легочной патологии [2]. Однако состояние тромбоцитов при ХОБЛ недостаточно освещено в литературе, а имеющиеся данные иногда носят противоречивый характер [3].

Структурная физиология тромбоцитов проявляется в закономерной связи между их функциональным состоянием и определенными морфологическими признаками [4]. В физиологических условиях детерминировано как число образуемых пластинок, так и их средний размер; оба параметра сохраняют тенденцию к постоянству. В условиях тромбоцитарного стресса эти характеристики изменяются. При этом число тромбоцитов в периферической крови и средний объем тромбоцитов, как правило, находятся в обратной зависимости [5].

Среди субстанций, которые способны активировать тромбоциты как *in vivo*, так и *in vitro*, наиболее значимы коллаген, локализованный в субэндотелиальных структурах, аденозиндифосфат (АДФ), высвобождающийся из поврежденных клеток, и тромбин, образующийся в участке повреждения в результате инициации каскада свертывания крови. Коллаген субэндотелия является субстратом для адгезии тромбоцитов. АДФ не проникает внутрь клетки и действует только через рецепторы мембраны [6]. Экзогенный АДФ выделяется, прежде всего, из поврежденных клеток эндотелия и эритроцитов; эндогенный АДФ выделяется из гранул хранения тромбоцитов и включается в положительную обратную связь процесса активации, индуцируемого при соединении с рецепторным аппаратом кровяных пластинок различных агрегирующих агентов в достаточных дозах [7]. АДФ и коллаген часто используются в лабораторной оценке состояния тромбоцитов, причем в широком диапазоне доз. Считается, что малые дозы позволяют с высокой точностью выявить гиперактивность тромбоцитов, в то время как большие — оценить способность кровяных пластинок к активации и исполнению своих функций.

Уникальную роль в процессе свертывания крови играют моноциты. Это единственные клетки, способные создавать на своей поверхности условия для сборки и успешного функционирования всех ферментативных комплексов системы свертывания крови. На поверхности моноцита может собираться полноценный протромбиназный комплекс [8]. Кроме того, через моноциты и тромбоциты осуществляется связь между воспалением и гемостатическими функциями, которая в полной мере присуща больным ХОБЛ и курильщикам.

Цель настоящего исследования — изучить морфологические и функциональные характеристики циркулирующего пула тромбоцитов и содержание моноцитов у курильщиков с ХОБЛ, сравнить их с показателями длительно курящих пациентов и некурящих пациентов без нарушений бронхиальной проходимости.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 93 пациента, которые были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошел 51 человек — все мужчины в возрасте от 40 до 87 лет (средний возраст — $62,05 \pm 1,15$ года), курящие и страдающие ХОБЛ. Индекс курения (ИК) у них составил 10–82 пачек / лет (в среднем — $37,22 \pm 2,34$ пачки / лет). Степень тяжести ХОБЛ оценивалась в соответствии с классификацией GOLD [9]: у 5 пациентов (10 %) была легкая, у 17 (33 %) — среднетяжелая, у 22 (43 %) — тяжелая и у 7 (14 %) — крайне тяжелая степень ХОБЛ. Оценка данных спирометрии проводилась с использованием должных величин, разработанных Р.Ф.Клементом и Н.А.Зильбертом (1994). Исследование выполнялось в период ремиссии на фоне базисной терапии дозированными ингаляторами.

Вторую группу составили 22 пациента (17 мужчин и 5 женщин в возрасте от 33 до 76 лет, средний возраст — $54,27 \pm 2,54$ года), курящие (ИК — от 10 до 60 пачек / лет; средний ИК — $28,450 \pm 3,018$ пачки / лет), с нормальными показателями функции внешнего дыхания (ФВД), подтвержденными спирометрией и отрицательной бронхолитической пробой. У пациентов этой группы имелись симптомы хронического бронхита в стадии ремиссии, что характерно для курильщиков с большим стажем. Подавляющее большинство пациентов этой группы считали себя абсолютно здоровыми, и только тщательный сбор анамнеза позволил выявить бронхолегочную симптоматику.

В 3-ю группу (сравнения) вошли 20 человек, некурящих, без бронхолегочной и гематологической патологии, сопоставимых по возрасту и полу со 2-й группой.

В исследование не включались пациенты с коронарной патологией, острым нарушением мозгового кровообращения и острым инфарктом миокарда в анамнезе менее чем 2-летней давности или значительным нарушением ритма (по данным электрокардиографии), а также с другими заболеваниями, требующими назначения антиагрегантов и антикоагулянтов, туберкулезом легких, онкологическими заболеваниями.

Все обследованные больные наблюдались на базе ГКДЦ № 1 Санкт-Петербурга. Там же были выполнены лабораторные и функциональные исследования. Для оценки ФВД использовался спирометр *Pneumoscreen-2* (*Erich Jaeger*, Германия). Бронхолитическая проба выполнялась в соответствии со стандартными требованиями.

Анализ проб крови осуществлялся на гематологическом анализаторе *Sysmex XT-2000i* (*Sysmex*, Япония). Клетки крови оценивали с использованием кондуктометрического метода, основанного на измерении амплитуды электрического сигнала при прохождении клеткой измерительного канала анализатора. Исследовались число тромбоцитов, средний объем тромбоцитов (MPV), ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW) как характеристика анизоцитоза, тромбоцит (PCT) и стандартные показатели периферической крови. Интерпретация полученных данных проводилась в соответствии с методическими рекомендациями Российской медицинской академии последиplomного образования (Москва). Использовались следующие референтные интервалы (РИ): количество тромбоцитов — $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$, MPV — $7,4\text{--}10,4$ фл, PDW — 10–20 %; PCT — 0,15–0,40.

Исследование функциональной активности тромбоцитов проводилось на импедансном агрегометре *Chrono-log* (*Chrono-log*, США). В качестве индукторов использовали коллаген (2 мкг) и АДФ (10 мкМ). Выбор дозы индукторов был связан с необходимостью оценить способность кровяных пластинок выделять содержимое гранул и цитоплазмы для осуществления гемостатических и репаративных функций. После добавления индуктора оценивались следующие параметры агрегатограммы:

- 1) амплитуда — характеризует сопротивление при прохождении тока через образующиеся на электродах агрегаты тромбоцитов, общая характеристика агрегации;
- 2) наклон кривой — отражает интенсивность ответа тромбоцитов во времени на активацию индуктором;
- 3) время сдвига (время задержки) — время от формирования монослоя тромбоцитов на электроде до начала процесса агрегации после добавления индуктора;
- 4) площадь под кривой — интегральная характеристика функционального ответа тромбоцитов за 7 с после внесения индуктора.

Забор венозной крови у пациентов производился в закрытые вакуумные системы с этилендиаминтетрауксусной кислотой (гематологические исследования) или 3,8%-ным раствором цитрата натрия (агрегация тромбоцитов) по стандартной методике в максимально щадящем режиме для предотвращения влияния преаналитического этапа на результаты исследования. Измерения выполнялись в течение 2 ч после сбора образцов.

Результаты оценивались с использованием пакета программ *Statistica 6.0* для *Windows* по критериям Манна–Уитни и коэффициенту ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

При анализе клинических проявлений у больных 1-й группы продуктивный кашель отмечен пациентами в 88 % случаев, сухой — в 12 % случаев. Выраженность одышки, ведущего и наиболее тяжелого клинического симптома, отличающего пациентов с ХОБЛ от всех остальных курильщиков, оценивалась по шкале *Medical Research Council Dyspnoea Scale* (табл. 1). Среди курильщиков с ХОБЛ преобладали пациенты с тяжелой и крайне тяжелой степенью одышки; которая коррелировала с объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁; $p < 0,005$).

В 1-й группе значение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) составило в среднем $80,6 \pm 2,6$ % долж., индекса Тиффно — $48,6 \pm 1,8$ % долж., ОФВ₁ — $49,1 \pm 2,5$ % долж., а у пациентов 2-й группы — $99,4 \pm 2,8$; $76,8 \pm 1,2$ и $92,3 \pm 3,4$ % долж. соответственно ($p < 0,05$ при сравнении с 1-й группой по всем 3 показателям).

Достоверного различия между обследованными группами по лейкоцитарным показателям периферической крови не отмечалось, вероятно, в связи

с тем, что курильщики с ХОБЛ были обследованы в период стабильного течения заболевания. Незначительный лейкоцитоз встречался как у курильщиков, так и у некурящих пациентов. Достоверная корреляция между степенью одышки, показателями спирометрии, тяжестью ХОБЛ и лейкоцитарными или лимфоцитарными показателями также не была получена.

Уровень моноцитов у больных ХОБЛ был достоверно выше, чем у некурящих пациентов без бронхолегочной патологии ($p < 0,01$), а доля больных с числом моноцитов, превышающим РИ, в 1-й и 2-й группах составила $\sim 1/2$, т. е. на 20 % больше, чем в группе сравнения (табл. 2).

При анализе тромбоцитарных показателей в группе курильщиков с ХОБЛ обнаружено, что у 29 % из них число тромбоцитов находилось за пределами РИ, превышая (15 %) или не достигая его (14 %). Была выявлена достоверная положительная корреляция между степенью одышки, количеством тромбоцитов крови и тромботокритом ($p < 0,05$). Анизцитоз тромбоцитов выявлен не был, однако более чем у $1/2$ курильщиков с ХОБЛ (53 %) MPV был выше референтных значений, что сопровождалось сдвигом гистограммы распределения тромбоцитов вправо.

По числу тромбоцитов, MPV и PDW распределения тромбоцитов по объему обследованные группы не различались (табл. 3).

Агрегация тромбоцитов, индуцированная выбранными дозами индукторов, у курильщиков в целом (1-я и 2-я группы) оказалась низкой по сравнению с некурящими (табл. 4). Для курильщиков обеих групп было характерно увеличение интервала времени от формирования монослоя тромбоцитов до начала активации с АДФ. При использовании в качестве индуктора коллагена отмечалось снижение агрегации, однако период от формирования монослоя тромбоцитов до начала активации с коллагеном не увеличивался и не отличался достоверно от 3-й группы. Вероятно, время сдвига (время задержки) является эквивалентом усиления агрегации на фоне изначального истощения тромбоцитарной секреции и снижения функционального ответа тромбоцитов [4].

В то же время в 1-й группе были выявлены отличия в активности тромбоцитов *in vitro* в соответствии с тяжестью течения заболевания. Так, повышение степени одышки по шкале MRC сопровождалось снижением ОФВ₁ ($r = -0,39$; $p < 0,005$) и изменением тромбоцитарных показателей: увеличением коли-

Таблица 1
Оценка степени одышки и степени тяжести заболевания у пациентов с ХОБЛ по шкале *Medical Research Council Dyspnoea Scale* [10]

Степень одышки	Степень тяжести ХОБЛ	Симптомы	Количество больных, n = 51
0		Одышка при интенсивной физической нагрузке	3
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение	6
2	Средняя	Одышка приводит к более медленной ходьбе, заставляет делать остановки	7
3	Тяжелая	Одышка при ходьбе на расстояние до 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности	17
4	Очень тяжелая	Одышка при одевании и раздевании	18

Таблица 2
Число моноцитов периферической крови, абсолютное и в сравнении с РИ

Показатель	1-я группа, n = 51	2-я группа, n = 22	3-я группа, n = 20
Среднее число моноцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,687 $\pm$ 0,020*	0,645 $\pm$ 0,040	0,573 $\pm$ 0,580
Пациенты с числом моноцитов, превышающим РИ, %	47	54	30

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с некурящими без бронхолегочной патологии.

чества тромбоцитов ($r = 0,3$; $p < 0,05$) и тромбокрита ($r = 0,3$; $p < 0,05$), увеличением амплитуды ответа, наклона кривой агрегации и площади под кривой при индукции АДФ ($r = 0,3$; $p < 0,05$ во всех случаях), сокращением времени сдвига при использовании обоих индукторов (АДФ – $r = -0,33$; $p < 0,05$; коллаген – $r = -0,36$; $p < 0,01$), увеличением площади под кривой при индукции коллагеном ($r = 0,28$; $p < 0,05$). Была отмечена достоверная корреляция между снижением ОФВ₁ и уменьшением времени сдвига с АДФ ($r = 0,23$; $p < 0,05$).

Степень тяжести ХОБЛ является более объективным показателем, чем одышка. Нарастание тяжести ХОБЛ также сопровождалось изменением ряда показателей агрегации: наклона кривой агрегации с коллагеном ($r = 0,28$; $p < 0,05$), времени сдвига с АДФ ($r = -0,41$; $p < 0,005$), площади под кривой агрегации с АДФ ($r = 0,30$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Система свертывания крови – многокомпонентный комплекс. Он не только обеспечивает формирование направленного тромбообразования и поддержа-

ние жидкого состояния крови, но и участвует в репаративных процессах в местах сосудистых и тканевых повреждений. Нарушение эндотелия сосудов легких при ХОБЛ активирует гемостатические реакции, которые направлены не на остановку кровотечения, а на репарацию поврежденного эндотелия. Процесс репарации имеет двойной характер: происходит восстановление полноценной эндотелиальной выстилки и фибрирование с ремоделированием сосудистого русла. В их осуществлении большое значение имеют тромбоциты. В процессе развития ответной реакции на повреждение сосудистой стенки эндотелий и тромбоциты высвобождают факторы роста, аттрактанты, цитокины, хемотаксические вещества для фагоцитов, иммуномодуляторы, обеспечивая комплексный ответ на повреждение [8]. Тромбоциты могут непосредственно влиять на хронический воспалительный процесс, приводя к пролиферации гладкомышечных клеток и миофибробластов, ангиогенезу и фиброзу [11].

Тромбоциты периферической крови являются гетерогенной популяцией в силу своей плотности, размера и функциональной активности. Плотность отражает содержание гранул гликогена и органелл и коррелирует с размером тромбоцитов. Тромбоциты большого объема характеризуются большей плотностью и большей агрегационной и секреторной активностью [4]. Повышение MPV является быстрым адаптивным механизмом увеличения тромбоцитарной массы в условиях патологии. Более поздней реакцией считается увеличение тромбоцитарной массы за счет повышения числа кровяных пластинок. Неотъемлемым компонентом активации тромбоцитов и образования первичной тромбоцитарной пробки является повреждение сосудистой стенки, под которым понимается не только механический

Таблица 3
Результаты оценки тромбоцитарных показателей

Тромбоцитарные показатели	1-я группа (n = 51)	2-я группа (n = 22)	3-я группа (n = 20)
Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	238,80 $\pm$ 12,00 (531–54)	241,45 $\pm$ 12,61 (353–160)	260,85 $\pm$ 24,11 (620–120)
MPV, фл	10,64 $\pm$ 0,14 (12,5–8,8)	10,25 $\pm$ 0,13 (11,2–9,1)	12,230 $\pm$ 1,403 (37,70–9,40)
PDW, %	13,60 $\pm$ 0,34 (19,8–10,1)	12,43 $\pm$ 0,29 (15,8–10,3)	13,67 $\pm$ 0,64 (20,30–10,70)
Тромбокрит	0,250 $\pm$ 0,011 (0,52–0,07)	0,250 $\pm$ 0,011 (0,35–0,17)	0,270 $\pm$ 0,022 (0,63–0,18)

Таблица 4
Показатели индуцированной агрегации в пробах цельной крови

Показатель агрегации	1-я группа (n = 51)	2-я группа (n = 22)	3-я группа (n = 20)
Индукция АДФ			
Амплитуда, ом	14,880 $\pm$ 0,553** (26,0–3,0)	14,270 $\pm$ 0,706** (19,0–5,0)	19,45 $\pm$ 0,70 (26,0–13,0)
Наклон кривой, ом/с	9,210 $\pm$ 0,534** (22,0–2,0)	8,40 $\pm$ 0,57** (13,0–4,0)	14,10 $\pm$ 0,76 (23,0–9,0)
Время сдвига, с	30,170 $\pm$ 2,080** (82,0–7,0)	30,50 $\pm$ 2,29** (66,0–19,0)	17,650 $\pm$ 1,060 (30,0–10,0)
Площадь под кривой	60,820 $\pm$ 2,664** (122,5–8,2)	57,360 $\pm$ 3,107** (77,8–21,9)	86,395 $\pm$ 3,680 (120,0–52,3)
Индукция коллагеном			
Амплитуда, ом	19,880 $\pm$ 0,596** (30,0–12,0)	20,000 $\pm$ 0,693* (28,0–15,0)	23,15 $\pm$ 0,70 (30,0–19,0)
Наклон кривой, ом/с	9,520 $\pm$ 0,570** (25,0–4,0)	9,220 $\pm$ 0,466** (13,0–6,0)	13,70 $\pm$ 0,68 (20,0–10,0)
Время сдвига, с	51,470 $\pm$ 2,192 (98,0–6,0)	49,130 $\pm$ 3,081 (84,0–5,0)	47,30 $\pm$ 3,16 (75,0–16,0)
Площадь под кривой	69,650 $\pm$ 2,522** (112,2–31,7)	70,136 $\pm$ 2,980* (102,7–46,5)	86,14 $\pm$ 3,47 (116–61,6)

Примечание: * – $p < 0,005$; ** – $p < 0,001$ по сравнению с некурящими.

процесс, но и изменение функционального состояния эндотелия при разных заболеваниях [12].

У больных с ХОБЛ роль тромбоцитов изучена значительно меньше, чем такие же процессы при сердечнососудистой патологии или бронхиальной астме [13]. Тем не менее тромбоцитарная гиперактивность была показана в исследованиях *ex vivo* и подтверждена чувствительностью к разным агонистам и повышением в плазме маркеров активации тромбоцитов — β -тромбоглобулина и растворимого Р-селектина [14, 15]. Изучалась также гиперпродукция тромбоксана А2 и положительная реакция на подавление его синтеза у больных с ХОБЛ [16].

Полученные данные свидетельствуют о снижении функционального ответа тромбоцитов на сильные стимулы у длительно курящих пациентов. Это касается как больных ХОБЛ, так и пациентов без обструкции. Характерные кривые представлены на рис. 1 и 2. В ряде случаев агрегация настолько низкая, что, не имея представления о больном, можно предположить прием антиагрегантов или тромбоцитопатию при отсутствии в реальности того и другого (*min* амплитуда с АДФ — 3 ом, с коллагеном — 12 ом). Кроме того, у курильщиков был удлиннен период времени от момента формирования монослоя тромбоцитов до начала агрегации после добавления индуктора, характеризующий запуск систем активации тромбоцита. Полученные результаты, вероятно, отражают истощение пула хранения тромбоцитов в процессе их циркуляции по поврежденному капиллярному руслу малого круга кровообращения, что определяется при исследовании венозной крови *in vitro*. Напряженность тромбоцитарного звена гемостаза подтверждается и повышением среднего объема тромбоцитов у значительного процента курильщиков, что является более ранней компенсаторной реакцией в условиях тромбоцитарного стресса. Корреляция степени одышки с числом тромбоцитов и тромбоцитритом у курильщиков с ХОБЛ отражает развитие поздних компенсаторных реакций в процессе прогрессирования заболевания. В целом создается впечатление о "вялом" тромбоцитарном ответе на большую дозу индукторов вследствие истощения пула хранения тромбоцитов. Похожие изме-

нения описаны в литературе как синдром "серых" тромбоцитов [8]. Такие тромбоциты слабо отвечают даже на сверхсильную индукцию. Учитывая роль тромбоцита в репарации эндотелия, можно предположить, что такие тромбоциты с низкой способностью ответа на индукцию будут слабо участвовать в процессе репарации поврежденной стенки капилляров, приводя к неуклонному нарастанию эндотелиальной дисфункции при ХОБЛ.

Нами, однако, отмечено, что по мере утяжеления течения ХОБЛ индуцированная агрегация все же нарастает. Скорость ответа тромбоцита на индукцию АДФ увеличивается соразмерно снижению ОФВ₁. С прогрессированием ХОБЛ поражение капиллярного русла становится все более массивным, способствуя выбросу в кровь прокоагулянтов и проагрегантов, истощая и опустошая тромбоциты, что приводит к неадекватной репарации эндотелия, повреждению альвеолярно-капиллярной мембраны. Возможно, тромбоцитарная дисфункция у курильщиков играет роль в формировании буллезной и панацинарной эмфиземы при тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ.

Сведения о достоверном повышении числа моноцитов в периферической крови у больных с ХОБЛ, по сравнению с некурящими пациентами без бронхолегочной патологии, дополняют концепцию участия системы гемостаза в патогенетических механизмах развития и прогрессирования данного заболевания. Роль моноцитов в процессе свертывания крови в настоящее время активно изучается. Моноциты — это единственные клетки, способные создавать на своей поверхности условия для сборки и успешного функционирования всех ферментативных комплексов системы свертывания крови. Эффективность синтеза тромбина на их поверхности сопоставима с эффективностью синтеза тромбина на поверхности активированных тромбоцитов. Помимо катализа гуморальных реакций, моноциты обладают проагрегантной активностью [8]. Полученные данные о более высоком числе моноцитов в периферической крови пациентов с ХОБЛ вне обострения свидетельствуют не столько об активности воспалительного процесса, сколько об активации моноцитов как участников тромбоцитарного



Рис. 1. Кривая агрегации тромбоцитов у длительно курящего пациента (ИК > 10 пачек / лет) с ХОБЛ

Примечание к рис. 1, 2: — индукция АДФ; — индукция коллагеном.

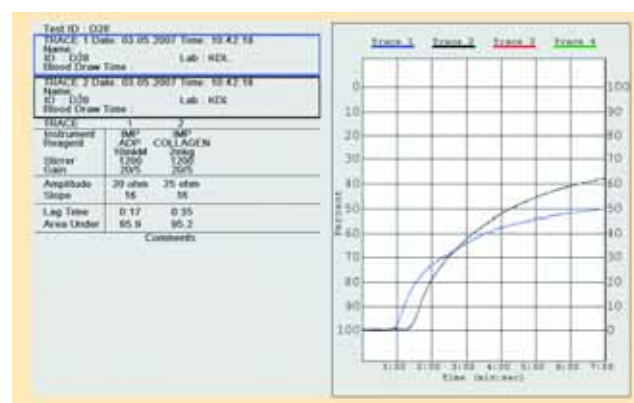


Рис. 2. Кривая агрегации у некурящего пациента без бронхолегочной патологии

и коагуляционного гемостаза. Необходимо учесть также, что мононуклеары (моноциты периферической крови и мигрировавшие в ткани макрофаги) выполняют в организме функции "мусорщиков", участвуя в удалении не только микроорганизмов, но и апоптотических клеток, отработавших эритроцитов, тромбоцитов, циркулирующих иммунных комплексов. Мононуклеарные фагоциты играют ведущую роль в антибактериальном иммунитете [17]. Такая двойственная функция моноцитов и востребованность их *in situ* с последующим увеличением в периферической крови может свидетельствовать об их участии в механизмах активации свертывающей системы у больных ХОБЛ и объяснять прогрессивное повышение агрегации тромбоцитов при утяжелении заболевания на фоне общей тенденции к снижению функционального ответа на сильные стимулы.

Заключение

1. Курение способствует снижению функционального ответа тромбоцитов на сильные индукторы как у больных ХОБЛ, так и у лиц без бронхиальной обструкции.
2. Повышение тяжести ХОБЛ сопровождается увеличением числа тромбоцитов в периферической крови и тромбозом.
3. Нарастание тяжести ХОБЛ у курильщиков сопровождается усилением агрегации тромбоцитов.
4. Наиболее чувствительным показателем агрегации при оценке результатов импедансной агрегатометрии является время сдвига при индукции АДФ, сокращение которого коррелирует со снижением ОФВ₁.
5. Моноцитоз в периферической крови у пациентов с ХОБЛ отражает участие моноцитов в процессах агрегации и активации тромбоцитов.

Литература

1. Игнатьев В.А., Кокосов А.Н. Дыхательная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких. СПб.: Изд-во СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; 2006.
2. MacCallum P.K. Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. Proc. Am. Thorac. Soc. 2005; 2: 34–43.
3. Бурдули Н.М., Аксенова И.З. Нарушения агрегации тромбоцитов у больных с хронической обструктивной болезнью легких и роль лазеротерапии в их коррекции. Клин. мед. 2004; 82 (8): 34–37.

4. Шитникова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб.: Изд-во СПбГМУ им. ак. И.П.Павлова; 2000.
5. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Долгов В.В. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови. М.: Изд-во РМАПО; 2007.
6. Gachet C., Hechler B., Leon C. et al. Activation of ADP receptors and platelet function. Thromb and Haemost. 1997; 78 (1): 271–275.
7. Daniel J.L., Dangelmaier C., Jin J. et al. Molecular basis for ADP-induced platelet activation: I. Evidence for three distinct ADP receptors on human platelets. J. Biol. Chem. 1998; 273 (4): 2024–2029.
8. Долгов В.В., Свиридов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.; 2005.
9. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера; 2007.
10. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patient with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54 (7): 581–586.
11. Tutluoglu B., Gurel C.B., Ozdas S.B. et al. Platelet function and fibrinolytic activity in patients with bronchial asthma. Clin. Appl. Thromb Haemost. 2005; 11: 77–81.
12. Зайнулина М.С., Ниязур Д.А., Мозговая Е.В. Дисфункция эндотелия и ее маркеры в клинической практике: Учеб. пособие / Под ред. Э.К.Айламазяна, Н.Н.Петрищева. СПб.: Изд-во СПбГМУ; 1999.
13. Pitchford S.C. Novel uses for anti-platelet agents as anti-inflammatory drugs. Brit. J. of Pharmacology 2007; 152: 987–1002.
14. Cordova C., Musca A., Violi F. et al. Platelet hyperfunction in patients with chronic airways obstruction. Eur. J. Respir. Dis. 1985; 66: 9–12.
15. Ferroni P., Basili S., Martini F. et al. Soluble P-selectin as a marker of platelet hyperactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J. Investig. Med. 2000; 48: 21–27.
16. Davi G., Basili S., Vieri M. et al. Enhanced thromboxane biosynthesis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 1794–1799.
17. Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина: Руководство. М.; 2007.

Информация об авторах

Привалова Елена Владимировна – врач-пульмонолог ГКДЦ № 1; тел.: (812) 296-34-07; e-mail: doc.priv.2@rambler.ru
 Вавилова Татьяна Владимировна – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии СПбГМА им. И.И.Мечникова, зав. курсом клинической лабораторной диагностики; тел.: (812) 786-26-54; e-mail: vtv.lab@rambler.ru
 Кузубова Наталья Анатольевна – к. м. н., зав. лабораторией хронической обструктивной патологией легких НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-17-69

Поступила 19.06.09
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.155.2-008-02:613.84

Распространенность курения табака среди подростков и взрослого населения Удмуртской Республики

1 – ГОУ ВПО "Ижевская государственная медицинская академия": 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281;

2 – МУЗ "Городская больница № 3": 426010, Ижевск, ул. Нагорная, 56;

3 – Министерство здравоохранения Удмуртской Республики: 426034, Ижевск, ул. Красная, 144

M.K.Ermakova, G.I.Ermakov, N.R.Kapustina, L.P.Matveeva, E.A.Botnikova, L.A.Guznishcheva

Prevalence of tobacco smoking among adolescents and adults at the Udmurt Republic

Summary

Epidemiologic study of prevalence of tobacco smoking among adolescents and adults at the Udmurt republic was performed. The mean age of starting the smoking was 6 years old in boys and 10 years old in girls. To the time of graduating school, 48.3 % of boys and 11.2 % of girls smoked. There were 49.0 % of smokers among adults: 73.4 % of males and 20.5 % of females.

Key words: smoking, epidemiological study, adolescents, males, females, chronic obstructive pulmonary disease.

Резюме

Проведено эпидемиологическое исследование распространенности курения среди подростков и взрослого населения Удмуртской Республики. Возраст начала курения у мальчиков составил 6 лет, у девочек – 10 лет. К моменту окончания школы курят 48,3 % мальчиков и 11,2 % девочек. Среди взрослого населения курящих оказалось 49,0 %, при этом мужчины курят в 73,4 %, женщины – в 20,5 % случаев.

Ключевые слова: распространенность, курение, подростки, мужчины, женщины, хроническая обструктивная болезнь легких.

Проблема табакокурения в настоящее время очень актуальна. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ~1,26 млрд курящих людей. В России этот показатель растет и является самым высоким в индустриально развитых странах. В различных регионах РФ распространенность курения среди мужчин варьируется от 53 до 82 %. Частота табакокурения у женщин в течение многих лет была довольно низкой и значительно возросла только в последние 15 лет – от 10 до 50 %, в зависимости от региона [1, 2].

В РФ регистрируется очень раннее начало курения [3]: среди мальчиков – с 8–10 лет, среди девочек – в 10 лет, а активно курят уже с 11–13 лет. По данным всемирного эпидемиологического исследования по табаку, в возрасте 13–15 лет (2003 г.) пробовали курить сигареты 71,4 % мальчиков, а постоянно употребляют какие-либо табачные изделия 40,6 % из них, среди девочек эти показатели составили 61,7 % и 29,8 % соответственно [3].

Статистические данные свидетельствуют об огромном ущербе, который курение наносит здоровью, являясь причиной развития > 25 заболеваний. У мужчин в возрастной группе 45–74 лет 20 % всей сердечно-сосудистой патологии и 22 % смертей от сердечно-сосудистых заболеваний обусловлены табакокурением [4]. Распространенность хронического бронхита среди курящих в 2,5–4 раза выше, чем среди некурящих [5]. В настоящее время курение является самым распространенным и значительным

фактором риска хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Обычно проходит значительный период времени, прежде чем клинические проявления ХОБЛ позволяют больному человеку осознать пагубное влияние табака. У курильщиков чаще встречаются расстройство легочной функции, значительное годовичное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. Среди этой категории лиц высоки показатели смертности от ХОБЛ.

Целью работы явилось изучение распространенности курения табака среди подростков и взрослого населения Удмуртской Республики.

Материалы и методы

Проведено эпидемиологическое исследование табакокурения среди 485 школьников старших классов Ижевска, 1 406 взрослых (757 мужчин и 649 женщин) от 18 до 88 лет (средний возраст – 54,2 года) и 448 больных ХОБЛ (431 мужчин и 17 женщин от 48 до 71 года; средний возраст – 58,1 года).

Статистическая обработка полученных результатов включала в себя традиционные методики: вычисление относительных (p) и средних величин (M) с определением их стандартной ошибки (m), обоснование достоверности различий показателей и средних по критерию Стьюдента–Фишера (t). Связь между явлениями изучали, вычисляя коэффициент корреляции (r).

Результаты и обсуждение

Курение детей и подростков является особым аспектом проблемы табакокурения. Как правило, в этом возрасте они приобщаются к курению. По результатам анкетирования, среди школьников старших классов число курильщиков к моменту окончания школы увеличивается: у юношей — с 29,0 до 48,3; у девушек — с 10,2 до 11,2 на 100 опрошенных. На формирование этого пристрастия большое влияние оказывает семья: известно, что курение родителей увеличивает риск начала курения детей в 1,5 раза, а курение братьев и сестер — в 2,5 раза [6]. Установлено, что $> 1/2$ родителей (57,1 %) опрошенных школьников курили.

Среди взрослого населения Удмуртской Республики курящими оказались 49,0 на 100 опрошенных: мужчин — 73,4 на 100 опрошенных, а женщин — в 4,2 раза меньше (20,5 на 100 опрошенных). Отмечается достоверное увеличение числа курящих мужчин в возрасте ≥ 20 лет, по сравнению с группой до 19 лет (табл. 1). Среди мужчин старше 50 лет начинает увеличиваться удельный вес некурящих, а с 60 лет число курильщиков значительно уменьшается ($p < 0,001$ в сравнении с возрастными группами 30–39 лет и 40–49 лет), что обусловлено, по-видимому, меньшей продолжительностью жизни. У женщин максимальная активность курения приходится на возраст 30–39 лет, а после 40 лет количество курящих женщин резко уменьшается ($p < 0,001$ в сравнении с группами 40–49, 50–59 и > 60 лет).

Возраст начала курения колебался от 6 до 52 лет у мужчин и от 10 до 47 лет у женщин. Средний возраст начала курения у мужчин составил $19,0 \pm 0,2$ года, что достоверно раньше, чем у женщин — $23,6 \pm 0,5$ года ($p < 0,001$).

Наиболее информативными показателями, отражающими интенсивность табакокурения, являются индекс курения (ИК) и индекс пачек / лет (ИПЛ). В стандартах Американского торакального общества подчеркивается, что появлению первых клинических симптомов у больных ХОБЛ обычно предшествует курение по крайней мере 20 сигарет в день на протяжении ≥ 20 лет. Если ИК превышает 120, пациента следует считать злостным курильщиком. У мужчин интенсивность курения с возрастом неук-

лонно нарастает (с 84,0 в 20–29 лет до 155,0 у лиц старше 60 лет); у женщин достигает максимума в 30–39 лет. Так, ИК у женщин в возрасте 20–29 лет составил 10,0, а в возрасте 30–39 лет — 31,0; в дальнейшем его значение несколько снижается, достигая 8,0 у женщин старше 60 лет.

ИПЛ является интегральным показателем, отражающим интенсивность курения в течение жизни. Именно этот параметр позволяет проиллюстрировать курительный статус популяции. Среди мужчин с возрастом нарастает число лиц с $\text{ИПЛ} > 25$ ($p < 0,001$ между группами 20–29, 30–39, 40–49 лет, кроме 50–59 и > 60 лет).

Анализируя связь частоты и интенсивности курения с уровнем образования, установили, что среди мужчин с высшим образованием частота табакокурения оказалась достоверно ниже ($p < 0,001$), чем у мужчин со средним и средним специальным образованием ($57,2 \pm 2,6$ и $78,3 \pm 2,1$ соответственно). ИПЛ у мужчин с различным уровнем образования различался несущественно. У женщин статистических различий не выявлено, но количество некурящих было больше среди женщин со средним образованием.

Для курильщиков характерен дозозависимый риск развития ХОБЛ [7]. Возраст, в котором начато курение, общее количество пачек / лет и текущий статус курения являются прогностическими показателями для смертности от ХОБЛ. Среди таких пациентов $86,6 \pm 1,6$ % являлись активными курильщиками, из них $12,7 \pm 3,2$ % бросили курить в связи с заболеванием. Стаж курения составил при легком течении ХОБЛ $24,6 \pm 4,5$ года, при среднетяжелом — $35,0 \pm 10,5$ года при тяжелом — $38,8 \pm 4,2$ года. В среднем пациенты выкуривали до 10–30 сигарет (0,5–1,5 пачки) в день. Несмотря на патологию, сформировавшуюся из-за употребления табака, больные ХОБЛ продолжают курить из-за высокой зависимости.

Курение повышает относительный риск развития ХОБЛ в 9,7 раза ($\chi^2 = 24,64$; $p < 0,001$; $Q = 0,81$). Рассчитанный атрибутивный риск позволяет представить резервы снижения уровня заболеваемости при коррекции факторов риска формирования ХОБЛ. Так, при исключении курения частоту развития ХОБЛ можно было бы снизить на 66,7 %.

Таблица
Распространенность курения табака среди взрослого населения Удмуртской Республики в зависимости от пола и возраста

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Всего	
	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>
< 19	124	54,0 ± 4,5	101	22,8 ± 4,2	225	40,0 ± 3,3
20–29	116	69,8 ± 4,3	112	25,0 ± 4,1	228	47,8 ± 3,3
30–39	128	82,8 ± 3,3	108	30,6 ± 4,4	236	58,9 ± 3,2
40–49	131	84,0 ± 3,2	111	16,2 ± 3,5	242	52,9 ± 3,2
50–59	138	78,3 ± 3,5	103	14,6 ± 3,5	241	51,0 ± 3,2
> 60	120	70,0 ± 4,2	114	14,0 ± 3,2	234	42,7 ± 3,2
Всего	757	73,4 ± 1,6	649	20,5 ± 1,6	1 406	49,0 ± 1,3

Заключение

Таким образом, число курящих с 9 класса подростков к моменту окончания школы увеличивается: среди юношей — с 29,0 до 48,3, среди девушек — с 10,2 до 11,2 на 100 опрошенных. Частота табакокурения среди взрослого населения Удмуртской Республики составила 73,4 среди мужчин и 20,5 среди женщин на 100 обследованных. Наибольшие значения ИК у мужчин регистрируются в возрасте 40–49 и 50–59 лет, после чего интенсивность курения снижается. У женщин максимальная активность курения приходится на возраст до 39 лет, после 40 лет количество курящих женщин резко уменьшается. Реже курят мужчины с высшим образованием. Среди пациентов с ХОБЛ активными курильщиками являются 86,6 на 100 опрошенных. Анализ распространенности курения в популяции свидетельствует о необходимости проведения активных профилактических мероприятий.

Литература

1. Чучалин А.Г. Болезни курящего человека. Тер. арх. 1998; 3: 5–13.
2. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2001.
3. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Издательский дом "Атмосфера"; 2008.
4. Task force of the European Society of Cardiology / Management of stable angina pectoris. Eur. Heart J. 1997; 8: 394–413.
5. Хорунов А.Н., Макаров В.М. К вопросу распространенности хронического бронхита в зависимости от активного курения среди сельского населения Якутии. В кн.: Материалы 9-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1999. 371.
6. Ахвердиева М.К. Пути оптимизации антитабачной политики в молодежной среде. В кн.: Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний. Материалы Всероссийской науч. конф. М.; 1999. 2–4.
7. Burrows B., Knudson R.J., Cline M.G., Lebowitz M.D. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. Am. Rev. Respir. Dis. 1977; 115 (2): 195–205.

Информация об авторах

Ермакова Маргарита Кузьминична – д. м. н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом поликлинической педиатрии Ижевской государственной медицинской академии; тел.: (3412) 52-62-01, (3412) 75-52-24; e-mail: kirnik@igma.udm.ru
 Ермаков Геннадий Иванович – к. м. н., зам. главного врача по медицинской части МУЗ "Городская больница № 3"; тел.: (3412) 71-25-40; e-mail: postmaster@gorbol3.udm.ru
 Капустина Наталья Руфимовна – к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом поликлинической педиатрии Ижевской государственной медицинской академии; тел.: (3412) 52-62-01, (3412) 75-52-24; e-mail: kirnik@igma.udm.ru
 Матвеева Лариса Петровна – к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом поликлинической педиатрии Ижевской государственной медицинской академии; тел.: (3412) 52-62-01, (3412) 75-52-24; e-mail: kirnik@igma.udm.ru
 Ботникова Елена Аркадьевна – к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом поликлинической педиатрии Ижевской государственной медицинской академии; тел.: (3412) 52-62-01, (3412) 75-52-24; e-mail: kirnik@igma.udm.ru
 Гузнищева Людмила Александровна – зам. министра здравоохранения по детству и родовспоможению Удмуртской Республики; e-mail: det1@minzdrav.udmlink.ru

Поступила 22.07.09
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 613.84.053(470.51)

С.Н.Авдеев, Г.Е.Баймаканова, П.А.Зубаирова, А.Г.Чучалин

Роль С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких

ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

S.N.Avdeev, G.E.Baimakanova, P.A.Zubairova, A.G.Chuchalin

The value of C-reactive protein (CRP) test for diagnosis of bacterial infection and pneumonia in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The purpose of this study was to assess the performance of a rapid bedside whole blood test of C-reactive protein (CRP) for diagnosis of bacterial infection and pneumonia in patients with acute exacerbation of COPD (AE COPD). One hundred and twenty three patients with AE COPD admitted to a hospital (mean age 65.4 ± 48.8 years, smoking history 42.8 ± 14.3 packs-years) were studied. CRP concentration was determined by using the finger-stick blood test (Nycocard II Test Kit). Patients with AE COPD were divided into three groups according to the sputum purulence and appearance of radiographic pneumonic infiltrates: 1) AE COPD with pneumonia; 2) AE COPD with mucoid sputum; 3) AE COPD with purulent sputum. In the study, 23 patients had radiographic evidence of pneumonia. The mean CRP in this group was 105.8 ± 66.1 mg/L and was significantly higher than that in AE COPD patients without pneumonia ($p < 0.001$). Patients with AE COPD and mucoid sputum ($n = 26$) had mean CRP 12.1 ± 7.0 mg/L that was significantly lower when compared to the patients with purulent sputum ($n = 74$; mean CRP 34.5 ± 18.8 mg/L; $p < 0.001$). A rapid bedside whole blood CRP test is a useful tool for diagnosis of bacterial infection and pneumonia in patients with AE COPD. It may be used as a guide for administration of empiric antibacterial therapy in AE COPD patients.

Key words: C-reactive protein, acute exacerbation of COPD, pneumonia, bacterial infection.

Резюме

Целью исследования было изучение роли С-реактивного белка (СРБ) в диагностике бактериальных инфекций и пневмонии при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Были обследованы 123 пациента (средний возраст — $65,4 \pm 48,8$ года, индекс курения — $42,8 \pm 14,3$ пачки / лет), госпитализированных в стационар с обострением ХОБЛ. Уровень СРБ в крови измеряли с помощью системы *Nycocard II Test Kit* (Axis-Shield, Норвегия). У 23 больных с обострением ХОБЛ диагностирована пневмония. Концентрация сывороточного СРБ у больных пневмонией была выше, чем у пациентов без пневмонии ($105,8 \pm 66,1$ мг/л; $p < 0,001$). У пациентов без продукции гнойной мокроты ($n = 26$) уровень СРБ был ниже, чем у больных с продукцией гнойной мокроты ($n = 74$): $12,1 \pm 7,0$ мг/л vs $34,5 \pm 18,8$ мг/л ($p < 0,001$). СРБ является ценным маркером бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением ХОБЛ, что важно для разработки тактики лечения данной категории пациентов.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, С-реактивный белок, пневмония, бактериальные инфекции.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности в современном обществе. Эта патология занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет ~ 4 % в структуре общей летальности [1].

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ, их частота прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Обострения ХОБЛ часто ассоциируются с клинической и лабораторно подтвержденной инфекцией бронхиального дерева [2, 3]. В то же время у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ не всегда присутствует продукция мокроты [4], трактовка микробиологического анализа мокроты часто затруднена [5], и нередко невозможно исключить пневмонию на основании данных рентгенографии, что объясняется сложностью интерпретации результатов клинических и параклинических методов исследования у данной группы больных.

Кроме того, ХОБЛ считают фактором риска внебольничной пневмонии (ВП) [6–8]. Диагностировать пневмонию у больных с обострением ХОБЛ, а особенно с острой дыхательной недостаточностью и сложным коморбидным фоном, непросто. 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. В связи с этим представляет особый интерес поиск информативных маркеров для подтверждения клинически значимой бактериальной инфекции у больных ХОБЛ. Одним из них является С-реактивный белок (СРБ) [9, 10]. Доказана высокая диагностическая ценность экспресс-теста СРБ у пациентов с ВП [11].

Целью настоящего исследования явилось изучение роли биомаркеров воспаления — СРБ, интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли- α (TNF- α) — у госпитализированных больных с обострением

ХОБЛ. Сравнивались группы пациентов с обострением ХОБЛ в зависимости от наличия пневмонии, тяжести обострения и степени гнойности мокроты.

Материалы и методы

По дизайну исследование было открытым проспективным.

Критерии включения пациентов в исследование были следующими:

- подтвержденный диагноз ХОБЛ [1];
- возраст ≥ 45 лет;
- анамнез курения ≥ 20 пачек / лет;
- наличие ≥ 2 критериев *Anthonisen* (усиление одышки, увеличение продукции мокроты, увеличение гнойности мокроты) [12].

Критериями исключения являлись:

- другие хронические и острые заболевания легких (астма, диффузные бронхоэктазы, облитерирующий бронхит, тромбоэмболия легочной артерии или ее ветвей, пневмоторакс и др.);
- тяжелые сопутствующие соматические и инфекционные заболевания в стадии декомпенсации (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность);
- опухоли;
- травмы, ожоги в предшествующие 7 дней;
- диффузные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит и др.).

В ходе исследования все пациенты с обострением ХОБЛ были разделены на 3 группы: с продукцией слизистой мокроты, с продукцией гнойной мокроты и наличием пневмонии. По данным проведенных исследований, гнойная мокрота у больных с обострением ХОБЛ является признаком бактериальной инфекции, аккуратность данного признака составляет $\sim 90\%$ [13]. Пневмония при обострении ХОБЛ определялась как появление "новых" инфильтративных затемнений 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 [7]).

У всех больных оценивались демографические показатели, стаж курения, индекс массы тела, симптомы и физикальные признаки, общая тяжесть состояния, рентгенография грудной клетки, общий и биохимический анализ крови, наличие сопутствующих заболеваний, предшествующая терапия, число госпитализаций в течение последнего года, число случаев пневмонии за 3 года. При необходимости проводилась компьютерная томография легких или бронхоскопия.

В 1-е сут. поступления в стационар выполняли бактериологическое исследование мокроты. Материалом для него служила мокрота, полученная после глубокой экспекторации, или бронхоальвеолярный лаваж. Порция мокроты окрашивалась по Граму, после чего под малым увеличением проводился подсчет эпителиальных клеток и лейкоцитов. Только

образцы мокроты, удовлетворяющие критериям *Murray–Washington* (< 10 эпителиальных клеток и > 25 лейкоцитов в поле зрения; $\times 100$) исследовали на культуры микроорганизмов [14]. Диагностически значимой считали концентрацию колониеобразующихся единиц $> 10^6$ /мл, для *Streptococcus pneumoniae* — 10^5 /л. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам определяли посредством диско-диффузионного метода, согласно рекомендациям *Clinical and Laboratory Standards Institute* [15].

Образцы сыворотки крови были отобраны для определения СРБ, IL-6 и TNF- α . Уровень СРБ в сыворотке крови измеряли иммунометрическим методом с помощью системы *NycoCard II Test Kit* (Axis-Shield, Норвегия). Концентрацию в сыворотке крови IL-6, TNF- α выявляли на оборудовании *Tecan Sunrise* (Tecan Trading AG, Швейцария) с использованием иммуоферментных наборов для количественного определения биомаркеров фирмы *Biosource* (Бельгия).

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *SPSS 13 for Windows*. Все численные данные представлены как $mean \pm SD$ или медиана (*Me*) с 25–75%-ным интерквартильным размахом (IQR). Достоверность различий одноименных количественных показателей внутри группы определялась с помощью критерия Вилкоксона, между группами — посредством U-критерия Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса, качественные различия между группами — с помощью точного теста Фишера. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Чтобы определить ценность СРБ в диагностике пневмонии при ХОБЛ, использовали ROC-анализ.

Результаты

В исследовании приняли участие 123 пациента (из них 113 мужчин и 10 женщин; средний возраст — $65,4 \pm 48,8$ года, индекс курения — $42,8 \pm 14,3$ пачки / лет), госпитализированных в стационар с обострением ХОБЛ. Преобладали больные с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (табл. 1). У 23 пациентов с ХОБЛ диагностирована ВП, без продукции гнойной мокроты обострение ХОБЛ протекало у 26 больных, и наиболее многочисленную группу составили пациенты с продукцией гнойной мокроты (74 человека). Среди сопутствующей патологии у больных ХОБЛ преобладали ишемическая болезнь сердца (82,1 %), артериальная гипертензия (80,5 %) и цереброваскулярная болезнь (56,1 %).

На момент госпитализации постоянно принимали ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) 67 больных (54,5 %), системные глюкокортикостероиды (сГКС) — 15 пациентов (12,2 %) и 17 человек (13,8 %) применяли иГКС эпизодически. Домашнюю оксигенотерапию получали 13 больных (10,1 %). В условиях стационара неинвазивная вентиляция легких проводилась 12 больным (9,8 %), искусственная вентиляция легких — 2 пациентам (2,7 %).

Таблица 1
Характеристика пациентов с обострением ХОБЛ

Параметры	Обострение ХОБЛ без гнойной мокроты	Обострение ХОБЛ с гнойной мокротой	Обострение ХОБЛ и ВП	p		
Группа	1-я	2-я	3-я	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Пол, м / ж	26 / 0	65 / 9	22 / 1	0,107	0,469	0,443
Средний возраст, лет	64,9 ± 8,7	65,4 ± 8,5	65,9 ± 10,3	0,620	0,688	0,915
ИМТ, кг/м ²	24,9 ± 8,1	26,6 ± 9,8	27,9 ± 6,3	0,380	0,047	0,174
Индекс курения, пачек / лет	44,8 ± 14,5	43,5 ± 15,1	38,3 ± 10,3	0,981	0,118	0,108
Длительность ХОБЛ, лет	10,7 ± 5,4	11,2 ± 5,4	7,5 ± 5,6	0,713	0,028	0,003
Частота обострений в год	2,5 ± 1,1	3,1 ± 0,9	2,2 ± 1,0	0,017	0,176	< 0,001

Примечание: p₁₋₂ – между 1-й и 2-й группами; p₁₋₃ – между 1-й и 3-й группами; p₂₋₃ – между 2-й и 3-й группами; ИМТ – индекс массы тела.

Более 1/2 больных (54,5 %) связывали обострение ХОБЛ с перенесенной вирусной инфекцией. Тяжесть обострения, по критериям *Anthonisen*, была больше выражена в группах больных с продукцией гнойной мокроты и пневмонией ($p < 0,001$).

Возбудители ВП и бактериального обострения ХОБЛ перечислены в табл. 2. При пневмонии возбудители идентифицированы в 47,8 %, при бактериальном обострении ХОБЛ – в 41,0 % случаев. Доминирующим этиологическим агентом при пневмонии был *S. pneumoniae* (21,7 %). При "непневмоническом" обострении ХОБЛ чаще других высевалась *Pseudomonas aeruginosa* (13 %), затем – *S. pneumoniae* (9 %), *Acinetobacter spp.* (5 %), *Stenotrophomonas maltophilia* (4 %) и *Staphylococcus aureus* (3 %), остальные возбудители встречались реже.

Концентрация сывороточного СРБ у больных ХОБЛ с ВП была значительно выше, чем у пациентов с обострением ХОБЛ, сопровождавшимся про-

дукцией гнойной и слизистой мокроты: $105,8 \pm 66,1$ vs $34,5 \pm 18,8$ vs $12,1 \pm 7,0$ мг/л соответственно ($p < 0,001$; табл. 3; рис. 1). У 42,3 % пациентов без увеличения гнойности мокроты уровень СРБ был нормальным, у больных с продукцией гнойной мокроты нормальное значение СРБ было зарегистрировано лишь у 5,4 %. У пациентов без гнойной мокроты уровень СРБ был ниже, чем у больных с продукцией гнойной мокроты ($12,1 \pm 7,0$ мг/л vs $34,5 \pm 18,8$ мг/л; $p < 0,001$). Сывороточный уровень IL-6 и TNF- α был значительно выше у больных с ВП, чем у пациентов с обострением ХОБЛ и продукцией слизистой ($p = 0,024$ и $0,010$ соответственно) и гнойной мокроты ($p = 0,027$ и $0,013$ соответственно). Число лейкоцитов крови было также достоверно выше у больных ХОБЛ с ВП ($p = 0,041$).

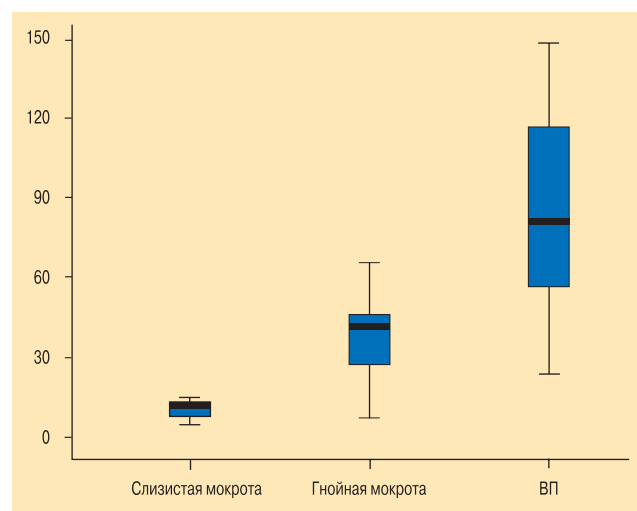


Рис. 1. Уровни СРБ при обострении ХОБЛ со слизистой мокротой, с продукцией гнойной мокроты и с ВП ($p < 0,001$)

Таблица 2
Этиологическая структура инфекционного обострения ХОБЛ

Возбудитель	Обострение ХОБЛ без ВП, n (%)	Обострение ХОБЛ и ВП, n (%)
<i>S. pneumoniae</i>	9 (9,0)	5 (21,7)
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (2,0)	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1,0)	2 (8,6)
<i>S. aureus</i>	3 (3,0)	2 (8,6)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (1,0)	–
<i>P. aeruginosa</i>	13 (13,0)	1 (4,3)
<i>Acinetobacter spp.</i>	5 (5,0)	1 (4,3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (4,0)	–
<i>Enterobacter spp.</i>	2 (2,0)	–
<i>Borhordelia spp.</i>	1 (1,0)	–

Таблица 3
Биомаркеры воспаления при обострении ХОБЛ

Параметры	Обострение ХОБЛ без гнойной мокроты	Обострение ХОБЛ с гнойной мокротой	Обострение ХОБЛ и ВП	p		
Группа	1-я	2-я	3-я	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Лейкоциты крови, 10 ⁹ /л	9,7 ± 2,4	9,5 ± 2,8	11,8 ± 4,9	0,443	0,266	0,041
СРБ, мг/л	12,1 ± 7,0	34,5 ± 18,8	105,8 ± 66,1	< 0,001	< 0,001	< 0,001
IL-6, пг/мл	2,01 (1,9–4,6)	9,1 (6,3–48,1)	110,1 (7,4–416,9)	0,351	0,024	0,010
TNF- α , пг/мл	2,5 (2,3–5,3)	2,8 (1,5–6,6)	8,7 (15,2–185,1)	0,726	0,027	0,013

Примечание: p₁₋₂ – между 1-й и 2-й группами; p₁₋₃ – между 1-й и 3-й группами; p₂₋₃ – между 2-й и 3-й группами.

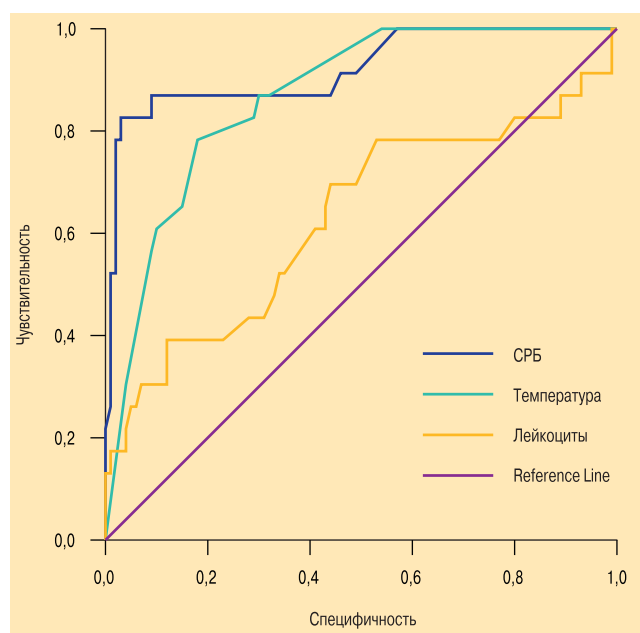


Рис. 2. ROC-кривая оценки значения параметров (СРБ, температура тела и лейкоциты крови) для диагностики пневмонии у больных ХОБЛ

У пациентов с ВП и без нее и у тех больных, которых прежде лечились ГКС, уровень лейкоцитов крови имел тенденцию к увеличению (табл. 4), однако у больных без ВП различия не были статистически значимы. Не выявлено достоверных различий по уровню СРБ у пациентов, получавших и не получавших и ГКС и с ГКС, но у больных ВП уровень лейкоцитов крови был выше ($p < 0,05$).

ROC-анализ показал, что сыывороточный уровень СРБ является наиболее ценным и достоверным признаком наличия ВП у больных ХОБЛ, по сравнению с другими воспалительными маркерами (температурой тела и лейкоцитозом периферической крови, IL-6 и TNF- α), — эти данные представлены в табл. 4. Площадь под кривой ROC для СРБ была равна 0,921 ($p < 0,001$; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,850–0,992), как показано на рис. 2. Пороговый уровень СРБ $\geq 51,5$ мг/л для диагностики ВП у больных ХОБЛ имел чувствительность 87 %, специфичность — 91 %, позитивную предиктивную ценность (ППЦ) — 68,8 %, негативную предиктивную ценность (НПЦ) — 96,8 % (табл. 5). Меньшую, но значимую диагностическую ценность имели также TNF- α и IL-6.

Площадь под ROC-кривой для СРБ как параметра, способного указывать на наличие бактериальной инфекции при обострении ХОБЛ, составила 0,932

Таблица 5
Информативность показателя СРБ для диагностики ВП у больных ХОБЛ

СРБ, мг/л	Чувствительность	Специфичность	ППЦ	НПЦ
≥ 30	0,870	0,650	0,362	0,956
≥ 40	0,870	0,730	0,424	0,961
≥ 50	0,870	0,910	0,688	0,968
≥ 75	0,739	0,980	0,894	0,942
≥ 100	0,391	0,990	0,899	0,876

($p < 0,001$; 95%-ный ДИ — 0,867–0,996; рис. 3). Пороговый уровень СРБ $\geq 16,5$ мг/л для диагностики бактериальной инфекции при обострении ХОБЛ имел чувствительность 93,1 %, специфичность — 93,2 %, ППЦ — 97,1 %, НПЦ — 82,3 % (табл. 6).

Уровень биомаркеров воспаления у больных ХОБЛ без ВП при позитивном и отрицательном результатах посева мокроты статистически не различался (табл. 7).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что концентрация СРБ в сыворотке крови у больных с инфекционным обострением ХОБЛ (т. е. с продукцией гной-

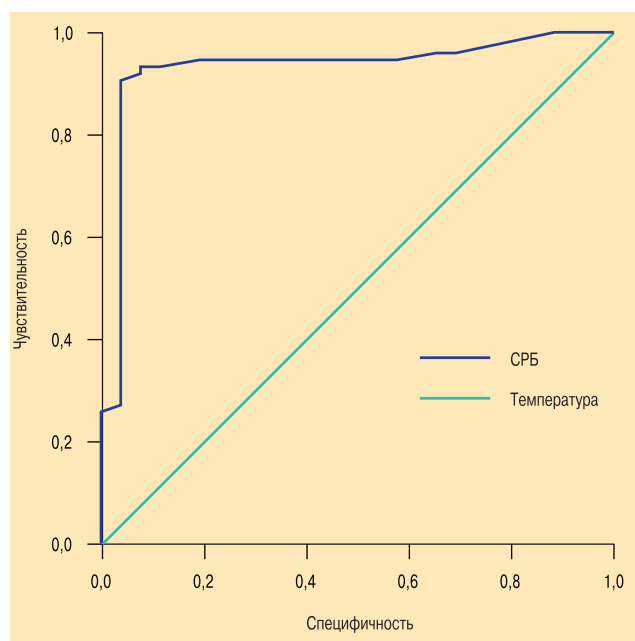


Рис. 3. ROC-кривая оценки значения параметра СРБ для диагностики бактериальной инфекции при обострении ХОБЛ

Таблица 4
Диагностическая ценность маркеров воспаления для ВП у пациентов с ХОБЛ

Параметр	Площадь под кривой ROC	p	95%-ный ДИ	Пороговый уровень	Чувствительность	Специфичность
СРБ, мг/л	0,921	$< 0,001$	0,850–0,992	51,5	0,870	0,910
t , °C	0,867	$< 0,001$	0,796–0,937	37,3	0,870	0,700
Лейкоциты крови, $\times 10^9$ клеток / л	0,629	0,055	0,485–0,772	9,1	0,739	0,490
IL-6, пг/мл	0,734	0,003	0,555–0,913	7,02	0,833	0,500
TNF- α , пг/мл	0,801	0,006	0,637–0,965	4,6	0,833	0,722

Таблица 6
Информативность СРБ для диагностики
бактериальной инфекции при обострении ХОБЛ

СРБ, мг/л	Чувствительность	Специфичность	ППЦ	НПЦ
≥ 10	0,946	0,423	0,823	0,733
≥ 15	0,932	0,923	0,971	0,823
≥ 20	0,878	0,962	0,985	0,734
≥ 25	0,649	0,962	0,979	0,491
≥ 30	0,486	0,962	0,973	0,336

ной мокроты) была значительно выше, чем у пациентов со слизистой мокротой, и наиболее выраженное увеличение СРБ было зарегистрировано у пациентов с обострением ХОБЛ и пневмонией. У 42,3 % больных с обострением ХОБЛ без гнойной мокроты уровень СРБ был нормальным, при этом у пациентов с продукцией гнойной мокроты нормальное значение СРБ было выявлено лишь в 5,4 % случаев.

По данным ROC-анализа, сывороточный уровень СРБ, по сравнению с другими воспалительными маркерами (лейкоцитозом периферической крови, сывороточными концентрацией IL-6 и TNF-α), являлся наиболее ценным и достоверным признаком наличия бронхиальной инфекции и ВП при обострении ХОБЛ. При обострении ХОБЛ чувствительность порогового уровня СРБ ≥ 16,5 мг/л для диагностики бактериальной инфекции составила 93 %, а специфичность — 93 %, чувствительность порогового уровня СРБ ≥ 51,5 мг/л — 87 %, а специфичность — 91 %.

Как известно, наиболее частой причиной обострения ХОБЛ является бактериальная инфекция [5, 13]. При диагностике инфекционного обострения ХОБЛ иногда невозможно исключить пневмонию на основании только рентгенографических методов [13]. Это объясняется трудностями интерпретации результатов клинических и параклинических методов исследования у данной группы больных.

О ценности СРБ как биомаркера обострения ХОБЛ свидетельствуют результаты исследования *J.R.Hurst et al.*, в котором проводилось сравнение чувствительности и специфичности 36 различных биомаркеров у 90 пациентов с обострением ХОБЛ [16]. Оказалось, что, по сравнению со всеми изученными маркерами, наибольшей диагностической ценностью обладал хорошо известный СРБ. Для данного биомаркера площадь под ROC-кривой составила 0,73, а при сочетании повышения СРБ и одного из "больших" критериев *Anthonisen* обострения ХОБЛ

Таблица 7
Значение биомаркеров воспаления в зависимости от
результатов бактериологического посева мокроты
у больных ХОБЛ без ВП

Параметр	Положительный результат посева	Отрицательный результат посева	p
СРБ, мг/л	34,5 (21,0–56,0)	26,0 (18,5–44,0)	0,071
IL-6, пг/мл	6,9 (3,4–13,7)	7,9 (3,2–116,0)	0,438
TNF-α, пг/мл	3,5 (2,2–8,8)	5,2 (2,7–9,3)	0,757

(усиления одышки, объема мокроты или гнойности мокроты) площадь под ROC-кривой равнялась 0,88. В данном исследовании не было установлено связи между уровнем повышения СРБ и степенью тяжести обострения ХОБЛ.

В работе *D.Dev et al.* уровень СРБ > 10 мг/л был зарегистрирован у всех больных с доказанным инфекционным обострением ХОБЛ (среднее значение — 103 ± 98 мг/л) [9], причем концентрация СРБ значительно повышалась при обострении пневмококковой этиологии (156 мг/л). Сывороточный уровень СРБ коррелировал с лейкоцитозом периферической крови ($r = 0,44$; $p < 0,01$) и снижался на фоне лечения антибиотиками.

Предполагается, что при обострении хронического бронхита или ХОБЛ СРБ повышается в меньшей степени, чем при пневмонии. *R.P.Smith et al.* в ретроспективном анализе обнаружили низкую концентрацию СРБ (18 ± 3 мг/л) у 20 пациентов с гнойным бронхитом, по сравнению с 40 больными ВП (217 ± 16 мг/л) [17].

В недавно проведенном исследовании *D.Justo et al.* сравнивали скорость изменения СРБ у 36 больных с обострением ХОБЛ и у 49 пациентов с ВП [18]. Различия в исходной (т. е. зарегистрированной при поступлении в стационар) концентрации СРБ между группами было значительным: 111,5 ± 104,4 мг/л vs 34,9 ± 28,6 мг/л (соответственно у больных ВП и ХОБЛ; $p < 0,0001$). Интересно, что на следующий день после назначения антибактериальной терапии уровень СРБ снизился в среднем на 36,7 % у пациентов с ВП и всего на 5,9 % — у больных с обострением ХОБЛ ($p = 0,005$).

N.Weis et al. изучали диагностическую ценность теста СРБ у 166 госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ [19], у которых имелись большие колебания уровня СРБ, включая и нормальные значения. Пневмония была диагностирована у 51 больного, уровень СРБ у них соответствовал *Me* 97 мг/л (IQR — 49–145 мг/л). Пациенты без пневмонии (46 %) имели нормальный уровень СРБ (0–10 мг/л). У 64 больных без увеличения гнойности мокроты СРБ был равен 8 мг/л (IQR — 2,9–16,0 мг/л), что было значительно ниже, чем у пациентов с гнойной мокротой (45 мг/л; IQR — 8,5–86,0 мг/л; $p < 0,001$). Низкое значение СРБ регистрировалось у пациентов, соответствующих критериям *Anthonisen* III, по сравнению с теми, которые имели 2 и 3 критерия тяжести обострения. Также было установлено, что уровень СРБ не зависел от применения в комплексной терапии ГКС.

В работе *A.Bircan et al.* были получены данные, сходные с результатами настоящего исследования: максимальное значение сывороточного уровня СРБ было выявлено у больных с обострением ХОБЛ и ВП (108,1 ± 61,8 мг/л), менее выраженное повышение СРБ сопровождало обострение ХОБЛ без ВП (36,8 ± 43,9 мг/л), причем у больных с гнойной мокротой СРБ сыворотки был достоверно выше, по сравнению с пациентами с продукцией слизистой мокроты (46,4 ± 48,6 vs 28,0 ± 44,5 мг/л; $p = 0,015$) [20].

Таблица 8
Изменение уровня СРБ у больных с обострением ХОБЛ [10]

Исследование	n	ОФВ ₁	Концентрации СРБ, мг/л			
			1-й день	5–7-й дни	12–14-й дни	28–35-й дни
<i>D.Dev et al.</i> , 1998 г. [9]	50	0,8 ± 0,4 л	103 ± 98	33 ± 4		
<i>W.J.C.van Beurden et al.</i> , 2003 г. [21]	19	39,8 ± 3,0 %**	84,5 ± 21,5**	20,1 ± 6,7**		
<i>M.A.Spruit et al.</i> , 2003 г. [22]	34	40 ± 17 %	28 [11–86]	11,3		
<i>W.R.Perera et al.</i> , 2007 г. [26]	73	45 ± 18 %	10,9 [5,5–34,2]	5,3 [3,5–9,4]	4,0 [2,3–9,6]	6,8 [3,6–11,6]
<i>D.Stolz et al.</i> , 2007 г. [23]	102 ¹ ; 106 ²	0,85 ± 0,32 л 0,99 ± 0,48 л	32 ± 42 44 ± 55	10 ± 21 18 ± 27		
<i>D.Stolz et al.</i> , 2007 г. [24]	167	39,9 ± 16,9 %	26,5 [7,4–60,1]		7,5 [2–19,5]	
<i>R.A.Stockley et al.</i> , 2000 г. [13]	87*	61,1 ± 22,4*	14,5 [6,2–35,8]*		2,7 [1,0–4,9]*	
<i>G.Nuralieva et al.</i> , 2007 г. [25]	26	28,4 ± 10,3 %	27,2 ± 13,6		18,3 ± 10,4	14,8 ± 9,0

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; * – обострение ХОБЛ с гнойной мокротой; ** – *mean* ± SEM; ¹ – группа стандартной терапии; ² – группа терапии на основе измерений прокальцитонина.

Чувствительность и специфичность СРБ для диагностики бактериального обострения ХОБЛ составили соответственно 72,5 % и 100 %.

К достоинствам СРБ как маркера обострения ХОБЛ относится его сравнительно быстрый уровень возвращения к предыдущим значениям по мере разрешения обострения. В табл. 8 представлены данные 8 исследований, в которых приводились сведения о динамике изменений СРБ в течение 35 дней после развития обострения [9, 13, 21–26]. Кроме того, особенности снижения СРБ у больных ХОБЛ могут указывать на возможность рецидива обострения. В исследовании *W.R.Perera et al.* проводилось изучение сывороточной концентрации СРБ у 73 больных ХОБЛ в стабильный период, во время развития обострения и на 7-й, 14-й и 35-й дни после обострения [26]. У 23 % пациентов даже к 35-му дню наблюдения выраженность симптомов заболевания не снизилась до исходного уровня (т. е. до состояния перед обострением). У данных больных также не уменьшился и сывороточный уровень СРБ. Кроме того, у 22 % пациентов, у которых в течение ближайших 50 дней развивалось повторное обострение (рецидив), отмечалась более высокая концентрация СРБ на 14-й день после обострения – 8,8 мг/л vs 3,4 мг/л.

Полученные данные свидетельствуют о роли СРБ как маркера активной бактериальной инфекции при обострении ХОБЛ, что важно для решения вопроса о назначении антибактериальной терапии. Это особенно актуально при отсутствии методов верификации клинически значимой инфекции у больных ХОБЛ.

Заключение

1. СРБ является чувствительным и специфичным маркером в диагностике бактериальной инфекции и ВП у больных ХОБЛ.
2. Пороговое значение СРБ для диагностики бактериальной инфекции у больных с обострением ХОБЛ составляет ≥ 16,5 мг/л (чувствительность – 93 %, специфичность – 93 %).

3. Пороговое значение СРБ для диагностики ВП у больных ХОБЛ составляет ≥ 51,5 мг/л (чувствительность – 87 %, специфичность – 91 %).
4. Определение СРБ является полезным тестом для скрининга и подтверждения активного инфекционного обострения ХОБЛ (пневмонии, гнойного бронхита), что важно для разработки тактики лечения данной категории больных.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2008 report is available on www.goldcopd.com.
2. *Celli B.R., Barnes P.J.* Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1224–1238.
3. *Sethi S., Murphy T.F.* Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive Pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2355–2365.
4. *Pinto-Plata V.M., Livnat G., Girish M. et al.* Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 37–43.
5. *Fagon J.Y., Chastre J., Trouillet J.L. et al.* Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis: use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 1004–1008.
6. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Чучалин А.Г. Пневмония как причина острой дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ. *Пульмонология* 2006; 5: 115–121.
7. *Farr B.M., Kaiser D.L., Harrison B.D., Connolly C.K.* Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. Thorax* 1989; 44: 1031–1035.
8. Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Особенности клинической картины и течения внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2009; 2: 33–41.
9. *Dev D., Sankaran E.W.R., Cunniffe J. et al.* Value of C-reactive protein in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 1998; 92: 664–667.

10. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. С-реактивный белок – новый или старый маркер бронхолегочных инфекций? Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2008; 4: 26–32.
11. Flanders S.A., Stein J., Shochat G. et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. Am. J. Med. 2004; 116: 529–535.
12. Anthonisen N., Manfreda J., Warren C. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Int. Med. 1987; 106: 196–204.
13. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A. et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. Chest 2000; 117: 1638–1645.
14. Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. Mayo Clin. Proc. 1975; 50: 339–344.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests: Approved Standard. 10th ed. www.clsi.org/source/orders/free/m31-a3.pdf.
16. Hurst J.R., Donaldson G.C., Perera W.R. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 867–874.
17. Smith R.P., Lipworth B.J. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. Chest 1995; 107: 1028–1031.
18. Justo D., Lachmi S., Saar N. et al. C-reactive protein velocity following antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and community acquired pneumonia. Eur. J. Intern. Med. 2009; 20: 518–521.
19. Weis N., Almdal T. C-reactive protein – can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. J. Intern. Med. 2006; 17: 88–91.
20. Bircan A., Gokirmak M., Kilic O. et al. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection. Med. Princ. Pract. 2008; 17: 202–208.
21. van Beurden W.J.C., Smeenk F.W.J.M., Harff G.A., Dekhuijzen P.N.R. Markers of inflammation and oxidative stress during lower respiratory tract infections in COPD patients. Monaldi Arch. Chest Dis. 2003; 59: 273–280.
22. Spruit M.A., Gosselink R., Troosters T. et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. Thorax 2003; 58: 752–756.
23. Stolz D., Christ-Crain M., Bingisser R. et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized, controlled trial comparing procainonin-guidance with standard therapy. Chest 2007; 131: 9–19.
24. Stolz D., Christ-Crain M., Morgenthaler N.G. et al. Copeptin, C-reactive protein, and procainonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. Chest 2007; 131: 1058–1067.
25. Nuralieva G., Avdeev S., Chuchalin A. Time course of systemic inflammatory markers during acute exacerbation of COPD. Eur. Respir. J. 2007; 29 (suppl.): 555s–556s.
26. Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M.A. et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. Eur. Respir. J. 2007; 29: 527–534.

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА России; тел: (495) 465-53-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна – к. м. н., научный сотрудник НИИ пульмонологии ФМБА России; тел: (495) 465-74-15; e-mail: gulsara_bai@mail.ru

Зубаирова Пазилат Алиевна – к. м. н., научный сотрудник НИИ пульмонологии ФМБА России; тел: (495) 465-74-15; e-mail: zubairova@mail.ru
 Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., проф., акад. РАМН, директор НИИ пульмонологии ФМБА России; тел: (495) 465-52-64

Поступила 19.10.09

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.24-036.12-06:616.24-002-074

Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний

1 – ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4;

2 – Всемирная организация здравоохранения: 20 Avenue Appia, CH-1211 Geneva 27, Switzerland;

3 – ГОУ ВПО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9;

4 – МУЗ "Скопинская центральная районная больница": 391800, Рязанская обл., Скопин, ул. АЗМР, 5

A.G.Chuchalin, N.G.Khaltayev, V.N.Abrosimov, S.N.Kotlyarov, A.V.Martynov

Evaluation of prevalence of respiratory symptoms and opportunities of spirometric screening for diagnosis of chronic pulmonary diseases

Summary

This is a report of the first epidemiologic study performed in one of the central regions of Russia (Ryazan region) according to the WHO standards. Adopted Russian-language questionnaires were used. Villagers seeking medical aid (1,505 patients) and randomly selected persons from clinical registers in localities under the research (2,116 persons) fulfilled a short questionnaire concerning demographics, risk factors, respiratory symptoms, diagnosis, and comorbidity. A group of patients underwent spirometry and were evaluated for quality of diagnosis and treatment of respiratory disease. Risk factors were frequent in the rural population (50 % of male adults were smokers). A high frequency of respiratory symptoms was found, especially in elderly, smokers and those exposed to industrial hazards. Forty-one per cent of respondents from a general population had at least one chronic respiratory symptom, 29 % of males had lung function disorders.

Key words: prevalence, respiratory symptoms, screening, spirometry, chronic obstructive pulmonary disease.

Резюме

Впервые в одном из центральных регионов России (Рязанская обл.) проведено эпидемиологическое исследование по протоколу Всемирной организации здравоохранения с использованием опросников, прошедших официальную процедуру языковой адаптации. Жители сельской местности, обратившиеся за медицинской помощью (1 505 человек), и лица, выбранные случайным образом в населенных пунктах, включенных в исследование (2 116 человек), заполняли короткий опросник для сбора информации о демографических показателях, факторах риска, респираторных симптомах, диагностированных заболеваниях и сопутствующей патологии. У группы пациентов проводилась спирометрия и оценка качества диагностики и лечения патологии органов дыхания. Факторы риска широко распространены среди сельского населения (курят ~ 50 % взрослых мужчин). Обнаружена высокая частота респираторных симптомов, особенно в старших возрастных группах, среди курящих и работающих во вредных производственных условиях. Наличие хотя бы 1 хронического респираторного симптома отмечают 41 % опрошенных в общей популяции, нарушение функции внешнего дыхания в мужской популяции достигает 29 %.

Ключевые слова: распространенность, респираторные симптомы, скрининг, спирометрия, хроническая обструктивная болезнь легких.

Заболевания органов дыхания являются актуальной проблемой современной медицины [1–3]. Они составляют не менее 1/3 всех причин обращения за медицинской помощью у пациентов в возрасте > 5 лет, а в структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности занимают 1-е место. Согласно GOLD пересмотра 2007 г., происходит неуклонный рост распространенности легочных заболеваний во всем мире, особенно в развитых странах с большой продолжительностью жизни.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется высокой социальной значимостью. По прогнозу экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2020 г. ХОБЛ войдет в 1-ю тройку заболеваний, лидирующих по показателям смертности. В последние годы ВОЗ

инициировала ряд проектов, цель которых – улучшить ситуацию с хроническими респираторными заболеваниями. Один из них – *Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases* (GARD), Глобальный альянс по лечению хронических заболеваний органов дыхания. Это часть глобальной работы ВОЗ по предотвращению, выявлению и лечению хронических заболеваний органов дыхания. Программа преследует цели улучшения диагностики хронических легочных заболеваний и обеспечения адекватной терапии всех больных [4].

Для понимания бремени хронических респираторных заболеваний важны эпидемиологические исследования, включающие в себя спирометрию и оценку распространенности респираторных симптомов [4]. При этом анализируются ключевые рес-

пираторные симптомы: кашель, выделение мокроты и одышка [5–8].

Эпидемиологические исследования с участием > 18 тыс. человек, проведенные в 16 европейских странах, свидетельствуют о том, что ~ 10 % взрослого населения страдают хроническим сухим кашлем и почти столько же — постоянным продуктивным кашлем [9]. В общей популяции взрослых частота встречаемости хронического кашля и выделения мокроты составляет 15–44 % среди мужчин и 6–17 % среди женщин [10, 11]. В перекрестном исследовании с участием 18 тыс. взрослых людей в Италии у 11,9 % кашель и мокрота присутствовали как минимум 3 мес. в году [12]. Распространенность одышки в общей популяции, по данным Российского эпидемиологического исследования хронической сердечной недостаточности ("ЭПОХА-ХСН"), варьируется от 7 до 17 % в различных регионах и составляет в среднем 11,7 %.

Большинство исследований свидетельствуют, что результаты анкетного скрининга населения позволяют верифицировать диагноз ХОБЛ [13–15] и оценить прогноз заболевания [16, 17].

A. Medbø et al. указывают, что респираторные симптомы являются значимыми предикторами бронхиальной обструкции и должны использоваться при отборе лиц, которым необходима спирометрия [18]. Исследование, проведенное в Нидерландах, показало значимость оценки кашля, который является таким же важным показателем бронхиальной обструкции, как и одышка и свистящее дыхание [19].

Возможность верификации ХОБЛ путем анализа респираторных симптомов с помощью опросников неоднозначна: некоторые исследования подтверждают высокую чувствительность и специфичность данного метода [20], другие — нет [21]. В работе *H. Müllerová et al.* чувствительность анкетного скрининга в выявлении ХОБЛ составила 92 % при специфичности 72,4 % [20]. По данным *D. Freeman et al.*, чувствительность в выявлении ХОБЛ вопросов, касающихся возраста, одышки, хрипов, достигала 77,4–87,1 %, а специфичность — 71,3–76,2 % [13].

Оценка симптомов, отраженных в вопросниках, позволяет судить о распространенности БА [6]. Согласно существующим данным, возможно использование опросников для дифференциальной диагностики ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА) [20, 22, 23]. Хотя стандартизированные для БА опросники играют важную роль в эпидемиологических исследованиях, не следует переоценивать их значение [24, 25]. Это связано со сложностью должной интерпретации имеющихся респираторных симптомов [25, 26].

Опросники являются важным инструментом в респираторной эпидемиологии [27]. При исследованиях структуры респираторных симптомов используют различные варианты опросников. Они включают в себя данные по демографическим показателям, факторам риска, наличию респираторных симптомов, выявленным ранее респираторным заболеваниям и сопутствующей патологии [27].

Ценным диагностическим инструментом является спирометрия [28]. Она служит "золотым стандар-

том" диагностики и мониторинга ХОБЛ (по GOLD), является методом выбора для оценки вы-раженности и обратимости бронхиальной обструкции в процессе диагностики БА (GINA пересмотра 2006 г.). Использование спирометрии позволяет удвоить (*The DIDASCO Study*) [21] или еще больше увеличить количество лиц с диагностированной ХОБЛ (Копенгагенское исследование) [29], выявляя таким образом наиболее значимую в отношении перспектив терапии раннюю стадию заболевания. В исследовании DIDASCO Study показано, что 42 % случаев обструктивных заболеваний легких не были бы установлены без скрининга спирометрии [21].

Известно, что в первичном звене медицинской помощи спирометрия используется недостаточно [30]. Внедрение спирометрии в работу врачей первичного звена затруднено в связи с нехваткой оборудования [31], времени [32], отсутствием должным образом обученных сотрудников [33], недостаточностью знаний для должной интерпретации результатов спирометрии [34, 35]. Если сотрудники прошли соответствующее обучение, спирометрия выполнима на уровне первичного звена медицинской помощи и является достаточно точным исследованием [21].

Считается, что анкетный скрининг респираторных симптомов среди населения позволяет выбрать лиц, у которых посредством спирометрии можно диагностировать возможные обструктивные заболевания органов дыхания [14, 36]. Таким образом, можно повысить эффективность и экономичность раннего выявления данной патологии [14], т. к. проведение скрининга спирометрии среди всего населения является затратным методом [19].

Цель настоящего исследования — изучить распространенность, структуру ключевых респираторных симптомов среди населения, оценить возможности скрининга спирометрии в выявлении обструктивных изменений на уровне первичного звена медицинской помощи.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2004–2008 гг. в одном из центральных регионов России — Рязанской обл. В соответствии с протоколом, представленным ВОЗ, оно включало в себя следующие этапы:

- 1) валидизацию вопросников;
- 2) анкетирование лиц, обратившихся за медицинской помощью;
- 3) анкетирование на дому лиц, проживающих на территории выбранных населенных пунктов;
- 4) клиническое обследование с проведением спирометрии;
- 5) экспертную оценку данных, полученных на предыдущих этапах и в ходе проведенных лечебных мероприятий, оценку качества спирометрии;
- 6) повторное клиническое обследование с проведением спирометрии.

Дизайн исследования представлен на рисунке.

Анкетирование проводилось с использованием валидизированного опросника ВОЗ. Он содержит

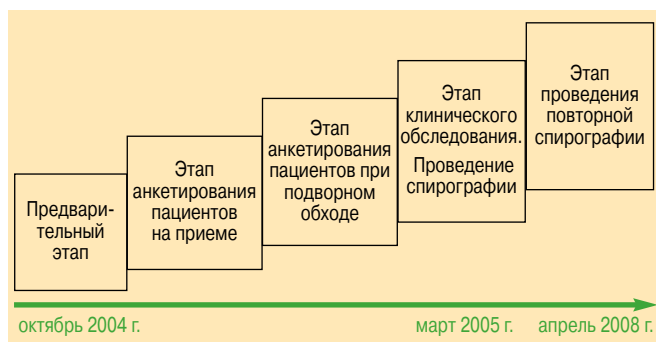


Рисунок. Дизайн исследования

вопросы о демографических показателях, факторах риска, респираторных симптомах, диагностированных заболеваниях и сопутствующей патологии.

Методом случайной выборки для участия в исследовании были определены 25 учреждений первичного звена медицинской помощи (фельдшерско-акушерские пункты, участковые больницы, врачебные амбулатории, медпункты, поликлиники) в Скопинском р-не Рязанской обл. Популяционную выборку лиц для анкетирования при подворном обходе формировали на основе поименных списков населения района с использованием метода случайных чисел.

Для этапа клинического обследования населения с проведением спирометрии были выбраны 8 врачебных (фельдшерских) участков в Скопинском р-не Рязанской обл. В течение 1 нед. все пациенты, пришедшие на прием в медицинские учреждения, были осмотрены врачом или фельдшером, при этом заполнялась отчетная форма. Всем обратившимся выполнялась спирометрия. Регистрировались следующие показатели: форсированная жизненная емкость выдоха (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), индекс Тиффно (ОФВ₁ / ФЖЕЛ).

Этап повторного клинического обследования с включением в него спирометрии проводился в 2008 г. Он включал в себя ретроспективную оценку течения ХОБЛ за истекший период и спирометрию лиц, прошедших анкетирование и спирометрию на предыдущих этапах в 2004–2005 гг. и проживающих на 8 врачебных (фельдшерских) участках в Скопинском р-не Рязанской обл.

Информационно-аналитическую базу данных по результатам исследования формировали, используя пакет компьютерных программ *Microsoft Office 2003*. Статистическая обработка результатов проводилась посредством компьютерных программ *Excel (Microsoft, 2003)*, *Statistica 6.0 (StatSoft Inc., 2001)*, *SPSS 13.0 for Windows*.

Результаты и обсуждение

Проведено анкетирование 3 621 человека, в т. ч. 1 505 лиц, обратившихся за медицинской помощью в лечебные учреждения, и 2 116 лиц, опрошенных на дому и проживающих на территории населенных пунктов, включенных в исследование.

Демографическая характеристика обследованной популяции представлена в табл. 1.

Таблица 1
Демографические показатели и факторы риска обследованной популяции

Показатель	Обратившиеся за медицинской помощью, n = 1 505	Опрошенные на дому, n = 2 116
Возраст, лет	53,7 ± 1,0	49,9 ± 1,6
Мужской пол, %	31,5	34,4
Работа в условиях пылевого загрязнения, %	15	8
Использование открытого огня для отопления, %	17,3	19,0
Курение среди мужчин, %	53,4	49,26

Результаты анкетирования показали, что респираторные симптомы, такие как хронический кашель, отделение мокроты, свистящие хрипы и одышка, весьма распространены (табл. 2). Кашель отметили 20,2 % взрослых при обращении за медицинской помощью и 11 % — при опросе на дому. Частота кашля среди женщин старше 18 лет была достоверно ниже, чем среди мужчин: 13,26 % vs 28,75 % ($p < 0,001$).

Более 1/2 из опрошенных указали на наличие кашля 4–6 раз в день, в течение ≥ 4 дней в неделю. Среди лиц, предъявляющих жалобы на кашель, 45,5 % обследованных предположили у себя наличие хронического бронхита, 54,4 % являлись курильщиками, 27 % указали на вредные условия труда, связанные с воздействием пыли.

При обращении за медицинской помощью 13,9 % анкетированных, а при опросе на дому — 7,5 % отметили выделение мокроты. Частота этого симптома у мужчин гораздо выше, чем у женщин ($p < 0,001$), распространенность его увеличивается среди лиц старших возрастных групп, курильщиков ($p < 0,001$).

Одним из частых проявлений была одышка, на которую указали при обращении за медицинской помощью 36,6 %, а при опросе на дому — 25,7 % человек. Ее распространенность и выраженность увеличиваются с возрастом ($r = 0,2–0,4$; $p < 0,05$). Высокая частота жалоб на одышку может быть обусловлена связью данного симптома с депрессивными расстройствами.

Степень выраженности симптома варьировалась от одышки, вынуждающей идти медленнее сверстников (88 % всех случаев), до одышки, не позволяющей выйти из дома или возникающей при переодевании (4 %). Указали на необходимость останавливаться из-за одышки при ходьбе в своем ритме по ровной дороге 51 % отметивших данный симптом; 23,4 % из

Таблица 2
Распространенность респираторных симптомов

Респираторный симптом	Обратившиеся за медицинской помощью, n = 1 505	Опрошенные на дому, n = 2 116
Постоянный кашель, %	20,2	11
Выделение мокроты, %	13,9	7,5
Одышка, %	36,6	25,7
Свистящее дыхание, %	15,3	3,7

них были вынуждены останавливаться из-за одышки после 100 м ходьбы по ровной дороге.

По результатам анкетирования, 15,3 % обратившихся за медицинской помощью и 3,7 % опрошенных на дому указали на наличие в анамнезе приступов свистящего дыхания, свистов или хрипов в грудной клетке, сопровождавшихся ощущением затруднения дыхания. Приступы свистящего дыхания достоверно чаще ($p < 0,001$) встречались у лиц, работавших в условиях пылевого загрязнения > 1 года: в 38,49 % случаев против 8,7 % среди опрошенных, не имевших в анамнезе профессиональных вредностей.

Опросник предполагал оценку суждений обследуемых об имеющихся у них хронических респираторных заболеваниях (табл. 3). Утвердительный ответ на вопрос о наличии эмфиземы легких дали 3,2 % из числа обратившихся за медицинской помощью. Среди данного контингента лиц 1 % анкетированных отметил наличие туберкулеза легких, а при анкетировании на дому на аналогичный вопрос ответили положительно 0,7 % респондентов. Знают от врача об имеющейся БА 4,2 % обратившихся за медицинской помощью и 0,5 % анкетированных на дому, о наличии аллергического ринита — 1,8 % и 0,2 % соответственно. На вопрос "Говорил ли Вам когда-нибудь доктор, что у Вас хронический бронхит?" ответили утвердительно 13,1 % респондентов, обратившихся за медицинской помощью и 5,2 % опрошенных на дому.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) изучали у 371 мужчины. Все обследованные были старше 18 лет, их средний возраст составил $45,16 \pm 1,72$ года. Среднее значение $ОФВ_1$ в данной группе достигало $2,884 \pm 0,097$ л ($81,0 \pm 2,81$ %_{долж.}). Результаты свидетельствуют о большой распространенности нарушений ФВД (табл. 4). Значение $ОФВ_1 < 80$ %_{долж.} зафиксировано в 33,6 % случаев, а индекс Тиффно $< 0,7$ — в 29,9 %.

В 2008 г. было проведено повторное клиническое обследование 100 мужчин с ХОБЛ, которое включало в себя осмотр, исследование ФВД и анализ медицинской документации. Средний возраст пациентов составил $63,04 \pm 1,84$ года. Все больные имели факторы риска развития ХОБЛ: табакокурение (в среднем $46,80 \pm 4,58$ пачки / лет), работа в условиях вредных производственных факторов (19 % случаев).

Таблица 3

Доля опрошенных, предполагающих наличие хронических респираторных заболеваний

Заболевание	Обратившиеся за медицинской помощью, $n = 1\,505$	Опрошенные на дому, $n = 2\,116$
Эмфизема легких, %	3,2	0
БА, %	4,2	0,5
Хронический бронхит, %	13,1	5,2
Туберкулез, %	1,0	0,7
Аллергический ринит, %	1,8	0,2
Другие заболевания органов дыхания, %	21,1	12,2

Таблица 4

Результаты спирометрического обследования мужчин в 2005 г. ($n = 371$)

Показатель	n (%)
$ОФВ_1 < 80$ % _{долж.}	125 (33,6)
$ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70$ %	111 (29,9)

У 11 % больных, согласно GOLD пересмотра 2007 г., установлена I стадия ХОБЛ, у 69 % — II, у 15 % — III, у 5 % — IV стадия ХОБЛ. Только 19 человек получали терапию короткодействующими β_2 -агонистами и теофиллинами (теофиллины принимали 8, а β_2 -агонисты — 11 пациентов). Вторую группу для повторной спирометрии составили 46 мужчин с респираторными симптомами, факторами риска развития легочной патологии (табакокурение — 54 %, работа в условиях воздействия вредных производственных факторов — 19,56 %), но имевших нормальные значения ФВД при обследовании в 2005 г.

В табл. 5 представлена характеристика 2 групп обследованных — больных ХОБЛ и контрольной. В обеих распространенность табакокурения была высока, особенно среди больных ХОБЛ (все участники этой группы когда-либо курили). Мужчины с ХОБЛ начинали курить в более раннем возрасте.

Результаты спирометрии свидетельствуют о более высокой распространенности нарушений ФВД среди больных ХОБЛ, чем в контрольной группе. Так, значения $ОФВ_1 < 80$ %_{долж.} зарегистрированы у 89 % из них, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 6,5 %.

У больных ХОБЛ за истекший период времени $ОФВ_1$ снизился в зависимости от стадии заболевания, частоты и тяжести обострений — в среднем на 357,5 л за 3 года. У пациентов с частотой обострений < 3 в год падение $ОФВ_1$ составило в среднем 270 мл за 3 года, а у больных с частотой обострений > 3 — 490 мл.

Ретроспективная оценка течения ХОБЛ показала, что 94 % больных отметили наличие ежегодных обострений заболевания, соответствующих критериям *N.R.Anthonisen et al.* [37]. Количество обострений ХОБЛ увеличивалось в весенний и осенний период и составляло в среднем от 1 до > 8 в год.

Выявлено увеличение частоты обострений с усилением тяжести заболевания ($p < 0,05$). Так, для

Таблица 5

Сравнительная характеристика больных ХОБЛ и контрольной группы

Показатель	Больные ХОБЛ, $n = 100$	Контрольная группа, $n = 46$
Средний возраст, лет	$63,04 \pm 1,84$	$57,43 \pm 2,19$
Курили когда-либо, %	100	54
Индекс курения, пачек / лет	$46,80 \pm 4,58$	$34,69 \pm 4,74$
Вовлечение в курение, лет	$14,72 \pm 2,78$	$18,55 \pm 3,20$
$ОФВ_1 < 80$ % _{долж.} , %	89	6,5
$ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70$ %	100	0
Динамика показателя $ОФВ_1$ за 3 года, мл	-357,5	-14

ХОБЛ I стадии частота обострений составила в среднем 1,25 случая в год, для II стадии – 1,875, для III и IV стадий – 2,56 и 4,15 обострения в год соответственно. Установлена умеренная корреляционная связь между степенью выраженности одышки и частотой обострения ХОБЛ.

В группе больных ХОБЛ 90 % опрошенных сообщили, что в период ухудшения течения, соответствующего по критериям *N.R.Anthonisen et al.* [37] обострению, занимаются самолечением. Наиболее часто они применяют муколитики (15 %), нестероидные противовоспалительные средства (42 %). Антибиотикотерапия (чаще амоксициллином и цефазолином) в период обострений ХОБЛ проводится лишь у 13 % пациентов.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о высокой распространенности факторов риска развития ХОБЛ. Отмечается высокая частота респираторных симптомов (кашля, выделения мокроты, одышки, свистящего дыхания) среди лиц старших возрастных групп, курящих и работающих во вредных производственных условиях. Наличие хотя бы одного респираторного симптома зарегистрировано у 41 % взрослого населения. Самооценка состояния здоровья показала, что значительная часть опрошенных указывает на наличие хронических легочных заболеваний. Выявлена высокая распространенность нарушения ФВД, достигающая в мужской популяции 29 %. Применение скрининговых методов исследования (опросники, спирометрия) является важным для формирования контингента лиц, которым необходимо более детальное обследование.

Литература

- Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. Пульмонология 2004; 1: 7–34.
- Чучалин А.Г. (ред.). Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2004.
- Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
- Bousquet J., Dahl R., Khaltaev N. Global alliance against chronic respiratory diseases. Eur. Respir. J. 2007; 29: 233–239.
- Abramson M. J. Respiratory symptoms and lung function in older people with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Med. J. Austr. 2005; 183 (1): S23–S25.
- Eagan T.M.L., Bakke P.S., Eide G.E., Gulsvik A. Incidence of asthma and respiratory symptoms by sex, age and smoking in a community study. Eur. Respir. J. 2002; 19: 599–605.
- Jiangna H., Yuanjue Z., Shunwei L. et al. Respiratory complaints in Chinese: Cultural and diagnostic specificities. Chest 2005; 127: 1942–1951.
- Meek P.M., Lareau S.C., Anderson D. Memory for symptoms in COPD patients: how accurate are their reports? Eur. Respir. J. 2001; 18: 474–481.
- Janson C., Chinn S., Jarvis D. et al. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. Eur. Respir. J. 2001; 18: 647–654.
- Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. On behalf of the British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. Thorax 2006; 61:1–24.
- Viegi G., Pedreschi M., Baldacci S. et al. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 1999; 3: 1034–1042.
- Cerveri I., Accordini S., Corsico A. et al. Chronic cough phlegm in young adults. Eur. Respir. J. 2003; 22: 413–417.
- Freeman D., Nordyke R.J., Isonaka S. et al. Questions for COPD diagnostic screening in a primary care setting. Respir. Med. 2005; 99 (10): 1311–1318.
- Price D.B., Tinkelman D.G., Halbert R.J. et al. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. Respiration 2006; 73 (3): 277–278.
- Price D.B., Tinkelman D.G., Nordyke R.J. et al. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. Chest 2006; 129: 1531–1539.
- Frostad A., Soyseth V., Haldorsen T. et al. Respiratory symptoms and 30 year mortality from obstructive lung disease and pneumonia. Thorax 2006; 61: 951–956.
- Hewitt J., Smeeth L., Bulpitt C.J. et al. Respiratory symptoms in older people and their association with mortality. Thorax 2005; 60: 331–334.
- Medbø A., Melbye H. What role may symptoms play in the diagnosis of airflow limitation? A study in an elderly population. Scand. J. Prim. Hlth Care 2008; 26 (2): 92–98.
- Van Schayck C.P., Loozen J.M., Wagena E. et al. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. Br. Med. J. 2002; 324: 1370–1375.
- Mullerova H., Wedzicha J., Soriano J., Vestbo J. Validation of a chronic obstructive pulmonary disease screening questionnaire for population surveys. Respir. Med. 2004; 98 (1): 78–83.
- Buffels J., Degryse J., Heyrman J., Decramer M. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO Study (Randomized Controlled Trial). Chest 2004; 125 (4): 1394–1399.
- Beeh K.M., Kornmann O., Beier J. et al. Clinical application of a simple questionnaire for the differentiation of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Med. 2004; 98 (7): 591–597.
- Kida K., Wakabayashi R., Mizuuchi T., Murata A. Screening for suspected chronic obstructive pulmonary disease with an eleven-item pre-interview questionnaire (11-Q). Intern. Med. 2006; 45 (21): 1201–1207.
- Peat J.K., Salome C.M., Toelle B.G. et al. Reliability of a respiratory history questionnaire and effect of mode of administration on classification of asthma in children. Chest 1992; 102: 153–157.
- Smeeton N.C., Rona R.J., Oyarzun M. Agreement between responses to a standardized asthma questionnaire and a questionnaire following a demonstration of asthma symptoms in adults. Am. J. Epidemiol. 2006; 163 (4): 384–391.
- Cane R.S., Ranganathan S.C., McKenzie S.A. What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? Arch. Dis. Child. 2000; 82: 327–332.
- Liard R., Neukirch F. Questionnaires: a major instrument for respiratory epidemiology. Eur. Respir. Mon. 2000; 15: 154–166.
- Derom E., van Weel C., Liistro G. et al. Primary care spirometry. Eur. Respir. J. 2008; 31:197–203.
- Sherwood Burge P. EUROSCOP, ISOLDE and the Copenhagen City Lung Study / P. Sherwood Burge. Thorax 1999; 54: 287–288.

30. Lee T.A., Bartle B., Weiss K.B. Spirometry use in clinical practice following diagnosis of COPD. *Chest* 2006; 129: 1509–1515.
31. O'Dowd L.C., Fife D., Tenhave T., Panettieri R.A. Jr. Attitudes of physicians toward objective measures of airway function in asthma. *Am. J. Med.* 2003; 114: 391–396.
32. Poels P.J.P., Schermer T.R.J., Jacobs A. et al. Variation in spirometry utilization between trained general practitioners in practices equipped with a spirometer. *Scand. J. Prim. Hlth Care* 2006; 24: 81–87.
33. Eaton T., Withy S., Garrett J.E. et al. Spirometry in primary care practice: the importance of quality assurance and the impact of spirometry workshops. *Chest* 1999; 116: 416–423.
34. Bolton C.E., Ionescu A.A., Edwards P.H. et al. Attaining a correct diagnosis of COPD in general practice. *Respir. Med.* 2005; 99: 493–500.
35. Raghunath A.S., Innes A., Norfolk L. et al. Difficulties in the interpretation of lung function tests in the diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Asthma* 2006; 43: 657–660.
36. van Schayck C.P., Halbert R.J., Nordyke R.J. et al. Comparison of existing symptom-based questionnaires for identifying COPD in the general practice setting. *Respirology* 2005; 10 (3): 323–333.
37. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.

Информация об авторах

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64
 Халтаев Николай Гаврилович – советник генерального секретаря ВОЗ; факс: (4122) 791-47-66; e-mail: khaltaevn@who.ch
 Абросимов Владимир Николаевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой терапии ФПДО с курсом семейной медицины Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; тел.: (4912) 96-27-93; e-mail: abrosimov_r@mail.ru
 Котляров Станислав Николаевич – аспирант кафедры терапии ФПДО с курсом семейной медицины Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; тел.: (4912) 96-27-93; e-mail: skmr1@yandex.ru
 Мартынов Андрей Вячеславович – зам. главного врача Скопинской ЦРБ; тел.: (4915) 65-15-36; e-mail: qjb@rambler.ru

Поступила 09.11.09
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.24-036.12-073

Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у больных с мозговым инсультом

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи: 100107, Узбекистан, Ташкент, ул. Фархадская, 2

A.Ya.Zakhidov

Non-invasive lung ventilation in acute respiratory failure in patients with stroke

Summary

Respiratory complications take the central place in the intensive care of patients with acute stroke. Respiratory disorders often predict outcome and prognosis of stroke. That is why improvement in respiratory therapy of patients with stroke and acute respiratory failure (ARF) is extremely actual. One of perspective directions is non-invasive ventilation (NIV). In a therapeutic resuscitation unit of the Republic Scientific Center of Emergency Medical Aid, a technique of gradual respiratory support with NIV in patients with stroke and ARF has been developed. Results showed that NIV in patients with stroke and respiratory dysregulation reduced need in intubation, decreased adverse events related to mechanical ventilation, especially nosocomial infection, and improved course and prognosis of the disease.

Key words: stroke, acute respiratory failure, non-invasive lung ventilation.

Резюме

Центральное место в интенсивной терапии в остром периоде мозгового инсульта занимают осложнения со стороны дыхательной системы. Нарушение дыхания нередко определяет исход и прогноз мозгового инсульта. В связи с этим весьма актуальным является совершенствование методов респираторной терапии при острой дыхательной недостаточности (ОДН) у больных с мозговым инсультом. Одним из перспективных направлений представляется неинвазивная вентиляция легких. В отделении терапевтической реанимации РНЦЭМП разработана методика поэтапной респираторной поддержки при ОДН у больных с мозговым инсультом, где НВЛ занимает особое место. Результаты исследований показали, что применение НВЛ при ОДН у больных с мозговым инсультом на стадии дисрегуляторных нарушений дыхания приводит к снижению необходимости интубации трахеи, к уменьшению побочных эффектов, связанных с наложением искусственных дыхательных путей, особенно нозокомиальной инфекции, и тем самым улучшает течение и прогноз заболевания.

Ключевые слова: инсульт, острая дыхательная недостаточность, неинвазивная вентиляция легких.

За последние годы патогенетические механизмы развития критических состояний неврогенного генеза были подробно изучены. В результате в нейро-реаниматологии были разработаны новые концептуальные положения, согласно которым интенсивная терапия при различных поражениях головного мозга должна быть направлена на устранение не только первичных факторов, непосредственно связанных с основной патологией, но и патологических воздействий, которым подвергается мозг в последующий период (вторичных факторов). Центральное место в структуре вторичных факторов занимают гипоксемия и артериальная гипотония, развивающиеся вследствие нарушения жизненно важных функций организма. В частности, если к поражению мозга присоединяются гипоксемия и гипотония, летальность увеличивается в 2,5 раза [1]. В связи с этим наиболее важно экстренно купировать нарушение таких функций, как дыхание и кровообращение. В полной мере это относится и к интенсивной терапии мозгового инсульта.

В настоящее время на основе современных представлений о патогенетических механизмах развития дыхательных нарушений у больных с мозговым инсультом разработаны основные принципы респираторной поддержки, которые, прежде всего,

предусматривают обеспечение проходимости дыхательных путей и адекватной оксигенации крови. У больных с мозговым инсультом причиной вторичного гипоксического повреждения головного мозга являются дыхательные нарушения. Вследствие бульбарного или псевдобульбарного синдрома развивается обтурация дыхательных путей, и возникает необходимость восстановить их проходимость [1]. При нарушениях сознания до степени комы некоторые исследователи рекомендуют "протезировать" дыхательные пути, т. е. проводить раннюю интубацию трахеи и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), т. к. кома и самостоятельное дыхание несовместимы. С позиции нейрореаниматологии, респираторная поддержка должна проводиться не только при дыхательной, но и при церебральной недостаточности [2].

Необходимость интубации трахеи и ИВЛ при наличии абсолютных показаний не вызывает сомнений. Однако вопрос о целесообразности этих мер при наличии относительных показаний становится несколько спорным, если учесть побочные нежелательные эффекты интубации, опасность нозокомиальной инфекции дыхательных путей, постинтубационного стенотического ларинготрахеита, необходимость медикаментозной депрессии дыхания. Одним из перспективных направлений в респираторной терапии

острой дыхательной недостаточности (ОДН) при мозговом инсульте представляется неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) [3–5].

Под НВЛ принято понимать методику оказания пациенту респираторной поддержки, при которой не происходит инвазии в естественные дыхательные пути. НВЛ впервые была предложена австралийским врачом *C.E. Sullivan* в 1981 г. и была успешно применена при лечении обструктивных нарушений дыхания во время сна. В англоязычной литературе указанный метод получил название CPAP-терапии (*Continues Positive Airway Pressure*), основанной на создании постоянного давления в верхних дыхательных путях. CPAP-терапия осуществляется подачей атмосферного воздуха под давлением с применением специальной носовой или носоротовой маски. При этом в глоточной зоне возникает своего рода "воздушный каркас", который смещает корень языка вперед и расширяет размер глотки, а также стабилизирует небную занавеску и небный язычок. Очевидно, что создаваемое положительное давление остается неизменным, что приводит к восстановлению дыхательных путей и адекватной вентиляции легких (рисунок).

Прибор для проведения CPAP-терапии представляет собой компрессор, направляющий в дыхательные пути через воздуховод и маску воздух под давлением от 2 до 30 см вод. ст. Современная аппаратура позволяет фильтровать, увлажнять и обогревать воздух, обеспечивая точное дозированное давление и компенсируя возможные утечки. Кроме того, в большинстве приборов предусмотрена функция постепенного повышения давления до рабочего уровня в течение 5–45 мин, что облегчает процесс адаптации больных к аппарату.

НВЛ, как и традиционные методы ИВЛ, позволяет решить главные задачи респираторной поддержки: улучшение газообмена, разгрузку дыхательной мускулатуры, снижение диспноэ. Она проста, неинвазивна, позволяет значительно снизить риск по-

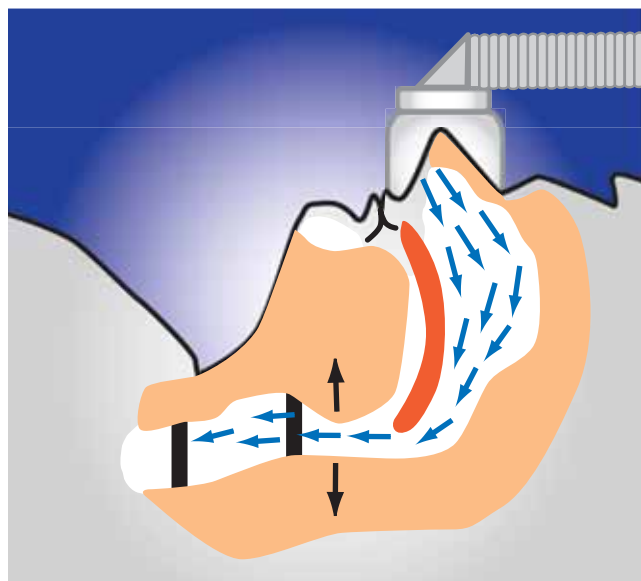


Рисунок. Стабилизация верхних дыхательных путей при проведении CPAP-терапии

Таблица 1

Показатели ЧД, ЧСС, SpO₂ и PaO₂ у обследованных

Показатели	ЧД, мин ⁻¹	ЧСС, мин ⁻¹	SpO ₂ , %	PaO ₂ , мм рт. ст.
1-я группа	34,0 ± 3,2	122,0 ± 5,1	79,0 ± 4,2	54,0 ± 5,1
2-я группа	33,0 ± 4,1	118,0 ± 4,3	81,0 ± 3,9	57,0 ± 4,7

бочных эффектов. НВЛ осуществляется при сохраненном дыхании больного. Синхронизация работы аппарата и дыхания пациента достигается при полном исключении любых видов медикаментозного подавления дыхания. В настоящее время НВЛ успешно применяется в интенсивной терапии ОДН различной этиологии, в частности при синдроме Пиквика, хронической обструктивной болезни легких, кардиогенном отеке легких и др. заболеваниях [3–5]. Вместе с тем в литературе практически отсутствуют данные о применении НВЛ при ОДН у больных с мозговым инсультом.

Целью настоящего исследования явилось уточнение эффективности НВЛ при ОДН у больных с мозговым инсультом.

Материалы и методы

Обследованы 20 больных с мозговым инсультом, у которых практически с момента поступления были констатированы проявления ОДН разной степени выраженности. В 1-ю, основную, группу вошли 20 пациентов, которым проводилась НВЛ посредством аппарата VPAP III (*ResMed*, Австралия) в режиме CPAP с установкой CPAP в диапазоне 4–8 см вод. ст. Контрольную, 2-ю, группу составили 20 больных, получивших традиционную респираторную терапию (табл. 1). Изучались частота дыхания (ЧД), частота сердечных сокращений (ЧСС), сатурация кислородом (SpO₂), парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO₂), парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂).

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, показатели ЧД, ЧСС, SpO₂ и PaO₂ при поступлении больных свидетельствуют о выраженных проявлениях дыхательной недостаточности и наличии относительных показаний к интубации трахеи и переводу на ИВЛ.

Результаты применения НВЛ у больных 1-й группы показали, что основным преимуществом его использования является быстрый клинический эффект (табл. 2).

Как видно из табл. 2, уже через 2 ч НВЛ произошел значительный регресс проявлений ОДН: улучшились абсолютные показатели ЧД, ЧСС, SpO₂ и PaO₂. К концу 2-х сут. значения всех изучаемых параметров достоверно улучшились. НВЛ у этих больных проводилась в среднем в течение 1,8 ± 0,9 сут.

С учетом различных осложнений ИВЛ, а также с целью уточнения эффективности НВЛ у данного контингента больных в обследованных группах анализировались следующие показатели: потребность

Таблица 2
Динамика ЧД, ЧСС, SpO₂ и PaO₂ на фоне НВЛ

Показатели	При поступлении	Через 2 ч	Через 1 сут.	Через 2 сут.
ЧД, мин ⁻¹	36,0 ± 3,2	29,0 ± 2,4	26,0 ± 3,5	19,0 ± 2,7*
ЧСС, мин ⁻¹	122,0 ± 5,1	112,0 ± 4,2	107,0 ± 5,6	88,0 ± 4,7*
SpO ₂ , %	79,0 ± 4,2	88,0 ± 3,4	90,0 ± 3,8	93,0 ± 3,2*
PaO ₂ , мм рт. ст.	54,0 ± 9,1	68,0 ± 8,2	74,0 ± 7,3	89,0 ± 7,2*

Примечание: * – $p < 0,05$.

в интубации трахеи для проведения ИВЛ, длительность вентиляции, частота развития нозокомиальной инфекции и исход заболевания (табл. 3).

Как показывает сравнительный анализ, в результате применения НВЛ практически в 2 раза уменьшается потребность в интубации трахеи, снижается частота нозокомиальной инфекции, а также длительность вентиляции легких.

Летальный исход у 4 больных основной группы и 7 больных контрольной группы был обусловлен, прежде всего, характером, обширностью и локализацией очага поражения мозга. Вместе с тем течение и исход заболевания усугублялись главным образом из-за бронхолегочных осложнений (постинсультной пневмонии). Причем во всех случаях была констатирована нозокомиальная инфекция.

Таким образом, применение НВЛ зачастую позволяет избежать интубации трахеи у больных в остром периоде заболевания и тем самым снизить риск развития нозокомиальной инфекции, чем можно объяснить снижение летального исхода у больных

Таблица 3
Показатели потребности в интубации трахеи, частоты нозокомиальной инфекции и исхода мозгового инсульта

Показатели	1-я группа	2-я группа
Потребность в интубации трахеи, п (%)	4 (20)	9 (45)
Нозокомиальная инфекция, п (%)	5 (25)	10 (50)
Длительность вентиляции, сут.	2,7 ± 1,9	4,8 ± 3,2
Летальность, п (%)	4 (20)	7 (35)

основной группы. Очевидно, что применение НВЛ на стадии дисрегуляторного нарушения дыхания предотвращает гипоксический отек головного мозга в дебюте мозгового инсульта и тем самым улучшает течение и прогноз заболевания.

Заключение

1. НВЛ является методом выбора при наличии отнесенных показателей к интубации трахеи и переводу на ИВЛ при ОДН у больных с мозговым инсультом.
2. НВЛ позволяет снизить необходимость в интубации трахеи при ОДН у пациентов с мозговым инсультом.
3. НВЛ снижает риск побочных эффектов (особенно нозокомиальных инфекций), связанных с наложением искусственных дыхательных путей.

Литература

1. Попова Л.М. Интенсивная терапия при заболеваниях нервной системы. Вестн. интенсив. тер. 1994; 2: 4–13.
2. Сабиров Д.М., Боситхонова Э.Э. Острая легочная патология у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Анестезиол. и интенсив. тер. (Алматы) 1996; 1 (2): 64–66.
3. Kramer N., Meyer T.J., Meharg J. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation reduced intubation in acute respiratory failure. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 1799–1806.
4. Brochard L., Mancebo J., Wysoicki M. et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 817–822.
5. Masip J., Roque M., Sanchez B. et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Systematic review and meta-analysis. J. A. M. A. 2005; 294: 3124–3130.

Информация об авторе

Захидов Абдурахман Якубович – к. м. н., старший научный сотрудник, руководитель отделения терапевтической реанимации Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи; тел.: (998-71) 277-95-70; e-mail: doc.zakhidov@mail.ru

Поступила 03.08.09

© Захидов А.Я., 2010

УДК 616.831-005.4-06:616.24-08.4-085.816

Я.М.Вахрушев¹, Г.И.Ермаков², П.Н.Шараев¹

Клинико-метаболическая оценка эффективности базисной терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

1 – ГОУ ВПО "Ижевская государственная медицинская академия": 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281;

2 – МУЗ "Городская больница № 3": 426010, Ижевск, ул. Нагорная, 56

Ya.M.Vakhrushev, G.I.Ermakov, P.N.Sharaev

Clinical and metabolic evaluation of efficacy of basic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Efficacy of basic therapy was evaluated in 83 outpatients with COPD. The 1-year treatment was shown to decrease rate and length of exacerbations of COPD. Along with clinical improvement the respiratory function also improved. The measurement of glycosaminoglycans, parameters of sialoglycoprotein and fucoglycoprotein metabolism in serum and sialic acid containing substances in nasal mucus in patients with COPD could be useful to determine inflammatory activity and evaluate efficacy of treatment.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, basic therapy, glycosaminoglycans, sialoglycoproteins, fucoglycoproteins.

Резюме

В амбулаторных условиях исследовали эффективность базисной терапии у 83 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Показано, что применение базисной терапии в течение 1 года способствует снижению частоты и продолжительности обострений ХОБЛ. Наряду с положительной динамикой течения заболевания отмечено улучшение функционального состояния дыхательной системы. Определение гликозаминогликанов, показателей обмена сиало- и фукозогликопротеинов в сыворотке крови и сиалосодержащих соединений в назальном секрете больных ХОБЛ позволяет установить степень активности воспалительного процесса в организме и оценить эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, базисная терапия, гликозаминогликаны, сиалогликопротеины, фукозогликопротеины.

В основе клинико-морфологических изменений при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) лежит хронический воспалительный процесс в дыхательных путях с захватом легочной паренхимы и кровеносных сосудов [1, 2]. При этом катаральное и катарально-гнойное воспаление сохраняется в течение многих лет, усиливаясь в периоды обострения заболевания [1–3].

Трудности в лечении больных ХОБЛ обусловлены множеством патогенетических факторов и сложностью их взаимодействия. В последнее время важную роль в патогенезе ХОБЛ отводят нарушению обменных процессов в соединительной ткани в стенке бронхов. Тем не менее динамика показателей углеводно-белковых компонентов основного вещества соединительной ткани под влиянием лечебно-профилактических мероприятий не учитывается. Основу базисной терапии составляют бронходилатирующие препараты, т. к. в клинической картине ХОБЛ преобладает бронхиальная обструкция. Причем независимо от причин, вызывающих и / или усугубляющих бронхиальную обструкцию, необходимо компенсировать ее средствами, действующими на механизмы, которые регулируют просвет бронхиального дерева, особенно его дистальные отделы [1]. Из существующих бронходилатирующих препаратов для лечения пациентов ХОБЛ антихолинергические считаются средствами 1-го выбора [4].

Целью работы явилась клинико-метаболическая оценка эффективности базисной терапии больных ХОБЛ, основанная на динамике содержания гликозаминогликанов, сиало- и фукозогликопротеинов.

Материалы и методы

В течение 1 года под наблюдением находились 83 пациента с ХОБЛ: 71 – со среднетяжелой и 12 – с тяжелой стадией заболевания. После выписки из круглосуточного или дневного стационара они были взяты под диспансерное наблюдение и 2–4 раза, в зависимости от степени тяжести, приглашались в поликлинику для контроля терапии. При всех стадиях ХОБЛ больным рекомендовалось исключить влияние факторов риска – прежде всего, курения. Базисная терапия рекомендовалась при выписке всем пациентам, но ее поддерживали только 48 человек со среднетяжелой ХОБЛ (67,6 %) и все 12 – с тяжелой ХОБЛ (группа наблюдения). Пациенты, не получавшие базисную терапию (23 человека с ХОБЛ среднетяжелого течения), составили группу сравнения.

В качестве базисной терапии больным со среднетяжелым течением ХОБЛ назначали антихолинергические лекарственные средства (ипратропиума бромид или тиотропия бромид), некоторым из них – длительнодействующие β_2 -агонисты или ксантины дополнительно. Так, 14 пациентов получали ипратропиума

Таблица 1

Динамика клинических симптомов (в баллах) в течение года в группах наблюдения и сравнения

Клинические симптомы	Степень тяжести ХОБЛ							
	среднетяжелая				тяжелая			
	исходно		через 1 год		исходно		через 1 год	
	группа наблюдения	группа сравнения	группа наблюдения	группа сравнения	группа наблюдения	группа сравнения	группа наблюдения	группа сравнения
Кашель	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,2 ± 0,1**	1,7 ± 0,1	2,1 ± 0,2	–	1,9 ± 0,2	–
Образование мокроты	3,7 ± 0,2	3,7 ± 0,3	3,2 ± 0,3	3,7 ± 0,3	4,3 ± 0,4	–	3,9 ± 0,4	–
Откашливание мокроты	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,4 ± 0,1***	1,0 ± 0,1	1,5 ± 0,1	–	1,1 ± 0,1	–
Одышка	2,5 ± 0,1	2,4 ± 0,2	1,9 ± 0,2*	2,5 ± 0,2	3,0 ± 0,3	–	2,8 ± 0,3	–
Сумма баллов	8,8 ± 0,5	8,7 ± 0,6	6,7 ± 0,7*	8,9 ± 0,8	10,9 ± 1,0	–	9,7 ± 1,0	–

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

бромид, 27 – ипратропиума бромид и теофиллин, 6 – фенотерол / ипратропиума бромид, 1 – тиотропия бромид. Ипратропиума бромид назначали по 40 мкг 4 раза в сутки, теофиллин – по 0,3 г 2 раза в сутки, фенотерол / ипратропиума бромид – по 2 ингаляции 3 раза в сутки, тиотропия бромид – по 18 мкг 1 раз в сутки. Больные с тяжелым течением ХОБЛ принимали комбинацию бронхолитиков: 7 человек – фенотерол / ипратропиума бромид и теофиллин, 4 – ипратропиума бромид и теофиллин и 1 – ипратропиума бромид и сальметерол. Сальметерол назначался по 50 мкг 2 раза в сутки. Кроме бронхолитиков, 4 пациента с тяжелым течением ХОБЛ получали ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в течение всего периода наблюдения, при этом 1 из них – беклометазон по 1 000 мкг в сутки, 3 – будесонид по 1 200 мкг в сутки. Больные, применявшие иГКС, за период наблюдения 3 раза (1 пациент – 4 раза) поступали в стационар с обострением ХОБЛ.

Динамику клинических симптомов ХОБЛ определяли по модифицированной системе оценки в баллах [5]. Помимо клинических данных, в ходе базисной терапии больных учитывались показатели внешнего дыхания и результаты исследования биополимеров соединительной ткани.

Количественное определение суммарных гликозаминогликанов (ГАГ) в сыворотке крови проводилось с использованием трихлоруксусной кислоты и известной карбазольной реакции [6]. Для определения гиалуронидазной активности (ГА) в сыворотке крови применялась модифицированная методика П.Н.Шараева [6], основанная на принципе инкубации ферментосодержащей биологической жидкости с гиалуроновой кислотой с последующим определением продуктов ее распада с карбазольным реактивом. Уровень свободных, олигосвязанных и белоксвязанных сиаловых кислот (ССК, ОССК и БССК соответственно) в сыворотке крови и назальном секрете, а также активность сиалидазы определяли методами одновременного выделения, предложенными П.Н.Шараевым и соавт., с последующим использованием тиобарбитуровой кислоты. Назальный (носовой) секрет получали по методике Л.А.Матвеевой [7]. У пациентов с гнойным ринитом назальный секрет не исследовался. В работе исполь-

зован метод раздельного определения содержания белок- и олигосвязанной фукозы (БСФ и ОСФ соответственно) в сыворотке крови с использованием принципа фотометрии хромогена при максимуме поглощения 396 нм.

Для сравнения полученных биохимических показателей обмена соединительной ткани была сформирована контрольная группа, состоящая из 32 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с больными ХОБЛ.

Статистическая обработка полученных результатов включала в себя традиционные методики: вычисление относительных (p) и средних величин (M) с определением их стандартных ошибок (m), обоснование достоверности различий показателей и средних по критерию Стьюдента–Фишера (t). Связи между явлениями устанавливали с помощью коэффициента корреляции (r).

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе клинических симптомов заболевания (в баллах) у пациентов группы наблюдения была выявлена положительная динамика (табл. 1). У больных группы наблюдения со среднетяжелым течением ХОБЛ отмечалось достоверное снижение интенсивности кашля (в 1,4 раза), в 2,5 раза лучше отходила мокрота и в 1,3 раза была менее выражена одышка по сравнению с пациентами, не

Таблица 2

Частота и продолжительность обострений ХОБЛ в течение 1 года в зависимости от степени тяжести ХОБЛ

Показатели	Исходный уровень	Через 1 год	
		группа наблюдения	группа сравнения
Частота обострений ХОБЛ			
среднетяжелое течение	3,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2**	3,7 ± 0,3
тяжелое течение	5,8 ± 0,3	4,2 ± 0,3*	–
Продолжительность обострений, дни			
среднетяжелое течение	16,6 ± 1,4	11,4 ± 1,2*	17,6 ± 1,4
тяжелое течение	18,5 ± 2,3	15,7 ± 2,2	–

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

Таблица 3
Динамика показателей ФВД за 1 год в зависимости от степени тяжести ХОБЛ

Показатели	Исходный уровень	Через 1 год	
		группа наблюдения	группа сравнения
ОФВ ₁ , % долж.			
среднетяжелое течение	62,1 ± 3,9	77,5 ± 5,1*	57,0 ± 4,2
тяжелое течение	46,6 ± 4,7	51,1 ± 4,1	–
ПОС, % долж.			
среднетяжелое течение	63,7 ± 4,7	73,8 ± 4,9	56,3 ± 5,4
тяжелое течение	50,6 ± 5,6	70,1 ± 6,5	–
МОС ₇₅ , % долж.			
среднетяжелое течение	58,8 ± 5,9	73,8 ± 5,6	58,2 ± 6,2
тяжелое течение	48,9 ± 6,0	54,4 ± 7,8	–

Примечание: * – $p < 0,05$.

получавшими базисную терапию. У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ через год уменьшилась выраженность клинических симптомов заболевания в 1,1–1,4 раза (отделение мокроты улучшилось в 1,4 раза).

При оценке частоты и продолжительности обострений ХОБЛ у пациентов группы наблюдения по сравнению с исходным уровнем было зарегистрировано достоверное снижение частоты и средней продолжительности обострений, в то время как в группе сравнения наметилась тенденция к увеличению этих показателей (табл. 2). У пациентов группы наблюдения со среднетяжелым течением ХОБЛ частота обострения заболевания снизилась в 2,5 раза, у больных с тяжелым течением – в 1,4 раза. Продолжительность обострения ХОБЛ у пациентов со среднетяжелым течением уменьшилась в 1,5 раза, у больных с тяжелым течением – в 1,2 раза.

Таблица 4
Динамика содержания в сыворотке крови ГАГ и ГА в течение 1 года в группах наблюдения и сравнения

Степень тяжести ХОБЛ	Показатели	
	ГАГ, мкм/л	ГА, мкм/л/ч
Среднетяжелая		
исходный уровень	6,2 ± 0,2	340,3 ± 11,2
через 1 год	5,7 ± 0,2* / 6,5 ± 0,1	322,6 ± 14,8 / 341,0 ± 17,5
p_1	< 0,001	< 0,001
p_2	< 0,01 / < 0,001	< 0,001 / < 0,001
p_3	> 0,05	> 0,05
Тяжелая		
исходный уровень	7,4 ± 0,3	399,4 ± 10,9
через год	7,0 ± 0,1 / –	387,9 ± 12,1 / –
p_1	< 0,001	< 0,001
p_2	< 0,001 / –	< 0,001 / –
p_3	> 0,05	> 0,05
Контрольная группа	4,9 ± 0,1	198,4 ± 6,1

Примечание: * – достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения ($p < 0,01$). Здесь и в табл. 5–7 показатели групп наблюдения и сравнения через 1 год разделены косой чертой; p_1 – достоверность различий между показателем контрольной группы и исходным уровнем; p_2 – между показателем контрольной группы и группой наблюдения / группой сравнения через 1 год; p_3 – между исходным уровнем и показателем группы наблюдения через 1 год.

У пациентов группы наблюдения на фоне проводимого лечения выявлена положительная динамика показателей функции внешнего дыхания (ФВД), представленных в табл. 3.

Так, отмечены достоверное повышение объема форсированного выдоха за 1-с (ОФВ₁), тенденция к повышению пиковой объемной скорости (ПОС) и максимальной объемной скорости на уровне дистальных отделов бронхов (МОС₇₅) у пациентов группы наблюдения. В группе сравнения регистрировалась тенденция к снижению показателей ФВД, которая согласуется с опубликованными данными [1, 2].

В воспалительный процесс вовлекаются все структуры стенки бронха, в т. ч. соединительная ткань, об изменении которой судили по содержанию гликозаминогликанов, сиало- и фукозосодержащих гликопротеинов в сыворотке крови и сиалосодержащих соединений в назальном секрете. У пациентов с ХОБЛ наблюдается увеличение исследуемых биохимических показателей в сыворотке крови и сиалосодержащих соединений в назальном секрете по сравнению с контрольной группой (табл. 4–7). Причем выраженность исследуемых биохимических параметров, как было показано ранее, находится в прямой зависимости от степени тяжести заболевания [8]. При исследовании корреляции между степенью тяжести ХОБЛ и биохимическими показателями в сыворотке крови установлена тесная положительная связь с ГАГ ($r = 0,54$), ГА ($r = 0,51$), ССК ($r = 0,79$), ОССК ($r = 0,66$), БССК ($r = 0,90$), сиалидазой ($r = 0,72$), ОСФ ($r = 0,74$), БСФ ($r = 0,75$), т. е. чем тяжелее течение ХОБЛ, тем выше биохимические показатели. Выявлена зависимость между уровнем ГАГ сыворотки крови у больных ХОБЛ и показателями ФВД: ОФВ₁ ($r = -0,51$), МОС₂₅ ($r = -0,36$), МОС₅₀ ($r = -0,40$) и ЖЕЛ ($r = -0,50$), а также между уровнем БССК и ОФВ₁ ($r = -0,60$), ПОС ($r = -0,67$), МОС₂₅ ($r = -0,55$), МОС₅₀ ($r = -0,64$) и МОС₇₅ ($r = -0,59$).

В условиях длительного хронического воспаления происходит усиленный синтез атипичных низкомолекулярных ГАГ. Если деполимеризация основного вещества соединительной ткани усиливается, ГАГ выходят в кровеносное русло. Возможно, усиленный процесс выхода метаболитов из тканей преysходит их распад под действием гиалуронидазы. Можно также предположить блокирование этого фермента антигиалуронидазой, которая отражает состояние защитных механизмов организма [9]. Известно, что длительное высвобождение метаболитов основного вещества соединительной ткани является предпосылкой для последующего усиления образования коллагена с развитием фиброза в стенке бронха [10, 11].

Доступным и неинвазивным методом, позволяющим оценить активность воспалительного процесса в дыхательных путях, является изучение сиалосодержащих соединений (ССК, ОССК, БССК) в назальном секрете. Фукозосодержащие соединения в назальном секрете не были обнаружены. Так как

Таблица 5

Динамика сиалосодержащих соединений в сыворотке крови в течение 1 года в группах наблюдения и сравнения

Степень тяжести ХОБЛ	Биохимический показатель			
	ССК, мг/л	ОССК, мг/л	БССК, мг/л	Сиалидаза, мкг/мл/ч
Средняя				
исходный уровень	39,5 ± 0,7	95,3 ± 3,6	906,2 ± 16,8	2,7 ± 0,1
через 1 год	38,2 ± 0,7 / 39,8 ± 0,5	86,9 ± 4,1** / 104,0 ± 4,8	883,9 ± 17,9* / 929,9 ± 9,2	2,4 ± 0,1*** / 3,3 ± 0,1
p_1	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p_2	< 0,01 / < 0,001	< 0,01 / < 0,001	< 0,01 / < 0,001	< 0,01 / < 0,001
p_3	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Тяжелая				
исходный уровень	48,2 ± 1,0	135,2 ± 5,8	1 105,2 ± 18,9	3,8 ± 0,1
через год	47,9 ± 1,7 / -	132,2 ± 6,3 / -	1 092,3 ± 17,3 / -	3,6 ± 0,1 / -
p_1	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p_2	< 0,001 / -	< 0,001 / -	< 0,001 / -	< 0,001 / -
p_3	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Контрольная группа	28,4 ± 0,2	64,8 ± 0,8	596,8 ± 10,8	0,2 ± 0,1

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,001$.

трахеобронхиальное дерево и полость носа представляют собой единое целое, то можно предположить схожесть изменений сиалосодержащих соединений в носовом и трахеобронхиальном секретах. Это подтверждается наличием достоверной ($p < 0,01$) корреляции между уровнем ОССК в носовом секрете и степенью тяжести ХОБЛ ($r = 0,35$), а также индексом Тиффно ($r = 0,64$).

У больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой установлено исходное повышение уровня фракций сиаловых кислот (ССК, ОССК, БССК), сиалидазы и фракций фукозы (ОСФ и БСФ) в сыворотке крови и сиалосодержащих соединений в назальном секрете, причем при тяжелом течении заболевания оно является более выраженным. Рост белок-связанных фракций указывал на активизацию процессов синтеза, а свободных и олигосвязанных фракций – на процессы распада сиало- и фукозосодержащих гликопротеинов, т. е. усиливаются синтез и распад сиало- и фукозосодержащих гликопротеинов в сыворотке крови и назальном секрете. Фукоза

(метилпентоза) входит в состав многих гликопротеинов сыворотки крови (серомукоид, гаптоглобин, апопротеины, иммуноглобулины и др.) и олигомеров (олигосахариды, гликопептиды). Содержание фукозы в биологических жидкостях позволяет судить о направленности изменений в обмене фукозосодержащих гликопротеинов и гликолипидов при развитии патологических процессов.

Хотя все показатели сиало- и фукозосодержащих соединений у пациентов с ХОБЛ группы наблюдения на фоне базисной терапии снижались, они оставались повышенными по сравнению с контрольной группой. Увеличение уровня БССК или сиалогликопротеинов и БСФ в сыворотке крови, возможно, является компенсаторной реакцией организма на воспалительный процесс. Повышение уровня ССК, ОССК и ОСФ в крови свидетельствует об активизации ферментативного распада сиало- и фукозосодержащих белков тканей и крови, отщепления сиаловых кислот от клеточных структур. Увеличение уровня ССК, являющихся продуктом деградации

Таблица 6

Динамика сиалосодержащих соединений в носовом секрете в течение 1 года в группах наблюдения и сравнения

Степень тяжести ХОБЛ	Биохимический показатель			
	ССК, мкг/мг белков	ОССК, мкг/мг белков	БССК, мкг/мг белков	Общий белок, мг/мл
Средняя				
исходный уровень	7,9 ± 0,3	9,6 ± 0,3	18,2 ± 0,5	21,7 ± 0,6
через 1 год	7,2 ± 0,2* / 7,8 ± 0,2	8,8 ± 0,3* / 9,7 ± 0,3	20,5 ± 1,0* / 18,9 ± 0,5	20,0 ± 0,6 / 21,3 ± 0,6
p_1	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p_2	< 0,001 / < 0,001	< 0,001 / < 0,001	< 0,001 / < 0,001	< 0,001 / < 0,05
p_3	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Тяжелая				
исходный уровень	8,2 ± 0,3	10,8 ± 0,4	20,2 ± 0,6	23,8 ± 0,6
через 1 год	7,6 ± 0,3 / -	9,9 ± 0,3 / -	22,0 ± 0,7 / -	22,1 ± 0,6 / -
p_1	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p_2	< 0,001 / -	< 0,001 / -	< 0,001 / -	< 0,01 / -
p_3	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Контрольная группа	4,6 ± 0,2	5,6 ± 0,1	15,8 ± 0,1	15,2 ± 1,9

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 7
Динамика фукозосодержащих соединений в сыворотке крови в течение 1 года в группах наблюдения и сравнения

Степень тяжести ХОБЛ	Биохимический показатель	
	ОСФ, мг/л	БСФ, мг/л
Среднетяжелая		
исходный уровень	9,5 ± 0,2	62,6 ± 1,2
через 1 год	8,9 ± 0,3* / 10,0 ± 0,1	59,3 ± 1,0** / 65,6 ± 0,4
p ₁	< 0,001	< 0,001
p ₂	< 0,01 / < 0,001	< 0,01 / < 0,001
p ₃	> 0,05	> 0,05
Тяжелая (n = 12 / 0)		
исходный уровень	11,6 ± 0,2	72,0 ± 1,1
через 1 год	10,9 ± 0,3 / –	68,8 ± 1,0 / –
p ₁	< 0,001	< 0,001
p ₂	< 0,001 / –	< 0,001 / –
p ₃	> 0,05	> 0,05
Контрольная группа	6,7 ± 0,1	48,4 ± 0,4

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

сиалогликопротеинов, может быть связано с повышением активности сиалидазы, находящейся в определенной зависимости от степени тяжести заболевания. Вероятно, активность сиалидазы в сыворотке крови повышается с ее высвобождением из иммунокомпетентных клеток. Некоторое увеличение БССК в назальном секрете через 1 год, возможно, обусловлено компенсаторно повышенной выработкой муцина в ответ на сохраняющийся патологический процесс. У пациентов группы наблюдения биохимические показатели (ГАГ, ОССК, БССК, сиалидаза, ОСФ, БСФ), в отличие от группы сравнения, снижались существенно, но не достигали уровня контрольной группы. Отсутствие их нормализации через 1 год наблюдения можно объяснить сохраняющимися воспалительными изменениями и тканевой гипоксией при ХОБЛ, что указывает на необходимость продолжать базисную терапию.

Соотношение концентрации БССК и БСФ, отражающее качественные изменения гликопротеинов, в контрольной группе было равно 12,3. При среднетяжелом течении ХОБЛ это соотношение исходно составило 14,5; при тяжелом течении – 15,4; через 1 год в группе наблюдения – 14,9 при среднетяжелом и 15,9 при тяжелом течении заболевания; в группе сравнения – 14,2. Рост данного показателя при ХОБЛ свидетельствует об относительном снижении уровня фукозы в составе гликопротеинов. Причинами таких сдвигов могут быть изменения в соотношении между отдельными гликопротеинами, повышение активности сиалидазы и воздействие кислой среды организма. Гликопротеины одновременно содержат остатки сиаловых кислот и фукозы, которая в молекулах олигосахаридов располагается терминально. При этом сиаловые кислоты в наибольшей степени обеспечивают гидрофильность и связывание воды с белками, а остатки фукозы, имеющие мобильные группы, создают гидрофобные участки

в молекуле. Последние обеспечивают перекрывание гликопротеинов гидрофобных участков мембран клеток слизистой оболочки дыхательных путей [10]. Кроме того, остатки сиаловых кислот и фукозы влияют на конфигурацию, подвижность и стабильность гликопротеинов. С позиции описанного изменения соотношение сиаловых кислот и фукозы в гликопротеине сыворотки крови при ХОБЛ может служить одним из важных факторов снижения барьерной функции слизистой оболочки.

Вероятно, протеолитическая активность имеется и в очаге воспаления слизистой оболочки дыхательных путей и приводит к деструкции связи коллагена с эластином. В результате хронического воспаления при ХОБЛ происходит ремоделирование бронхов, которое проявляется утолщением подслизистого и адвентициального слоя (отек, отложение протеогликанов, коллагена), увеличением размеров и числа слизистых и бокаловидных клеток, гипертрофией и гиперплазией гладкой мускулатуры воздухоносных путей. Все это приводит к разрастанию фиброзной ткани, деформации и облитерации мелких бронхов. Это основные процессы, которые развиваются при ХОБЛ и вследствие которых формируется необратимая обструкция дыхательных путей. И пока существует обратимый компонент бронхиальной обструкции при ХОБЛ, можно рассчитывать, что препараты базисной терапии будут оказывать ощутимый лечебный эффект. Использование антихолинергических средств способствует улучшению проходимости в периферических отделах бронхолегочной системы, т. к. ограничивается секреция бронхиальной слизи.

Таким образом, результаты проведенного в течение 1 года наблюдения показали, что использование базисной терапии ХОБЛ в амбулаторных условиях патогенетически оправдано и клинически эффективно. При этом, наряду с положительной динамикой течения заболевания, улучшилось функциональное состояние бронхиальной проходимости, снизилась активность воспалительного процесса. Определение показателей обмена гликозаминогликанов, сиало- и фукозогликопротеинов в сыворотке крови, а также содержания сиалогликопротеинов в назальном секрете больных ХОБЛ позволяет установить степень активности воспалительного процесса в организме и оценить эффективность проводимого лечения.

Заключение

1. Применение базисной терапии амбулаторно в течение 1 года способствует снижению частоты и продолжительности обострений ХОБЛ.
2. В ходе использования базисной терапии при ХОБЛ наблюдается уменьшение выраженности обструктивных нарушений, проявляющееся увеличением ОФВ₁, ПОС, МОС₇₅.
3. Важным следствием терапии является снижение гликозаминогликанов, гиалуронидазной активности, сиало- и фукозосодержащих соединений

в сыворотке крови, а также сиалосодержащих соединений в назальном секрете, что свидетельствует об ослаблении воспалительного процесса в дыхательных путях. Однако отсутствие нормализации биохимических показателей указывает на сохранение воспаления и необходимость продолжать базисную терапию.

Литература

1. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред). Респираторная медицина: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 597–650.
2. Хроническая обструктивная болезнь легких: Практик. руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003.
3. Тютюнников С.В. Опыт применения бенакорта у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2004; 4: 86–91.
4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.): Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: Изд. дом "Атмосфера"; 2008.
5. Марачева А.В. Особенности диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у ликвидаторов аварии на ЧАЭС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
6. Шараев П.Н., Стрелков Н.С., Кильдиярова Р.Р. и др. Соединительная ткань в детском возрасте. Ижевск; 2005.
7. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Изд-во Томского университета; 1993.
8. Вахрушев Я.М., Ермаков Г.И., Шараев П.Н. Оценка метаболизма основного вещества соединительной ткани при хронической обструктивной болезни легких. Тер. арх. 2006; 3: 13–16.
9. Ерохин В.В. Функциональная морфология респираторного отдела легких. М.: Медицина; 1987.
10. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. Л.: Медицина; 1987.
11. Хьюз Р. Гликопротеины: Пер. с англ. М.: Мир; 1985.

Информация об авторах

Вахрушев Яков Максимович – д. м. н., проф. зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела Ижевской государственной медицинской академии; тел.: (3412) 52-62-01, (3412) 75-52-24; e-mail: kirnik@igma.udm.ru
Ермаков Геннадий Иванович – к. м. н., зам. главного врача по медицинской части МУЗ "Городская больница № 3"; тел.: (3412) 71-25-40; e-mail: ermakovamk2@rambler.ru
Шараев Петр Низамиевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации Ижевской государственной медицинской академии; тел.: (3412) 52-62-01, (3412) 75-52-24; e-mail: kirnik@igma.udm.ru

Поступила 19.01.09
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.24-036.12-085.27

Ю.В.Захарова¹, А.А.Пунин¹, Г.Н.Федоров², В.Н.Григорьева²

Комплексная оценка уровней достижения контроля над бронхиальной астмой, по критериям GINA, тесту АСТ и показателям клеточного иммунитета

1 – кафедра факультетской терапии ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия Росздрава": 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40;

2 – центральная научно-исследовательская лаборатория ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия Росздрава": 214019, Смоленск, ул. Кирова, 40

J.V.Zakharova, A.A.Punin, G.N.Fedorov, V.N.Grigorieva

Changes in lung function, Asthma Control Test, and lymphocyte subpopulations in subjects with bronchial asthma

Summary

Lung function, Asthma Control Test (ACT) and lymphocyte subpopulations in patients with bronchial asthma were studied. Fifty five subjects with different degrees of asthma control according to GINA, 2006, participated in the study. The study revealed statistically significant reduction in lung function, ACT score, and total number of T- lymphocytes and increase in numbers of CD4+ and CD20+ cells. A certain level of CD25+ lymphocytes could indicate the need in the combined maintenance therapy. Number of CD3+ cells ranged from 60.5 to 66, number of CD4+ cells ranged from 39 to 46, and number of CD20+ cells ranged from 11 to 16 could be used as markers of inflammatory response in asthma patients and as important criteria to choose the individual treatment.

Key words: bronchial asthma, control, lung function, Asthma Control Test, lymphocytes.

Резюме

Проводилось изучение показателей спирометрии, теста по контролю над астмой (АСТ) и изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных бронхиальной астмой (БА). В исследовании участвовали 55 пациентов с различным уровнем контроля заболевания, по критериям GINA (2006). При неконтролируемом течении БА показатели спирометрии, как и результаты АСТ, минимальны, снижено общее число Т-лимфоцитов, повышена экспрессия CD 4 и CD20. Уровень CD25 указывает на необходимость перевода пациентов, получающих монотерапию ингаляционными глюкокортикостероидами, на комбинацию этих препаратов с β_2 -агонистом длительного действия. Установлено, что значения CD3 в диапазоне от 60,5 до 66, CD4 – от 39 до 46 и CD20 – от 11 до 16 являются лабораторными маркерами клинически неконтролируемого течения БА, определяют тяжесть патологического процесса и могут служить важными критериями для индивидуального подбора терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, функция внешнего дыхания, тест по контролю над астмой АСТ, лимфоциты.

Бронхиальная астма (БА), являясь глобальным и быстро прогрессирующим заболеванием, которым страдают > 100 млн человек в мире, остается одной из актуальных медико-социальных проблем и привлекает к себе огромное внимание исследователей на протяжении многих 10-летий [1, 2]. Несмотря на разработку и внедрение новых лечебных технологий, появление высокоэффективных противоастматических лекарственных средств, смертность при БА сохраняется, что, безусловно, говорит о неадекватности проводимой терапии [2, 3]. Наиболее значимые успехи в изучении этой патологии достигнуты в последние годы, что нашло отражение в докладах рабочей группы GINA (*Global Initiative for Asthma*) 1995 г., пересмотров 2002 и 2006 гг. [1, 2]. С точки зрения экспертов GINA, наиболее важными целями лечения пациентов с БА являются достижение и поддержание контроля над заболеванием, эффективное предотвращение обострений и снижение летальности [1, 2]. Масштабные исследования, охватившие большинство стран мира, продемонстрировали в целом низкий уровень контроля БА [1, 3]. По данным исследования AIRE, только 5 % пациентов имеют контролируе-

мое течение заболевания и получают лечение, обеспечивающее контроль над БА [3]. Сходные данные получены и в России: БА плохо контролируется у 84 % пациентов [1]. Однако понятие контроля над заболеванием оказалось неоднозначным и многоплановым. В поисках единого высокочувствительного и высокоспецифичного показателя были созданы многочисленные системы контроля, основанные на анализе клинико-anamnestических, клинико-функциональных, лабораторных показателей и т. д. В 2000 г. комитет экспертов GINA выдвинул концепцию новых целей лечения БА и инициировал исследование GOAL, в котором впервые были предложены критерии полного контроля (максимально достижимого, идеального) наряду с критериями хорошего контроля (менее строгими, по сравнению с полным) [3]. Попытки разработать совокупное определение контроля привели к появлению нескольких инструментов, предназначенных для его оценки. Среди них клинические – цели лечения GINA и полный контроль GOAL, вопросники – ACQ, ACT и др. [3]. В создании теста по контролю над БА (АСТ) приняли участие 2 рабочие группы: врачи общей практики

и ведущие специалисты по БА. Обе они определили составляющие контроля БА и участвовали в выработке "золотого стандарта" этого понятия. АСТ, представляющий собой аналог теста, который используется в Великобритании, содержит 5 вопросов, касающихся симптомов заболевания и общей оценки пациентом своего самочувствия. Для каждого из вопросов существует перечень формализованных ответов, каждому из которых соответствует определенное количество баллов. В зависимости от общего количества баллов, набранных пациентом, выносится решение о контроле БА [1, 3].

Используя только клинические показатели, данные спирометрии, количество баллов вопросника, врач не может гарантировать пациенту адекватный контроль над воспалением в дыхательных путях. Даже полное отсутствие симптомов не означает, что воспалительный процесс надежно контролируется. Исследование кривых "доза—эффект" для ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) показывает, что дозы, обеспечивающие отсутствие симптомов заболевания у большинства пациентов, не обеспечивают исчезновения других проявлений воспаления в бронхиальном дереве [4, 5]. Не стоит забывать, что среди больных с одинаковой тяжестью течения БА ответ на действие иГКС может существенно варьироваться, и доза иГКС, определяемая только на основании выраженности симптомов, может оказаться недостаточной для достижения полного контроля. Отмечено положительное влияние стероидов на иммунные механизмы при БА, роль которых в патогенезе заболевания весьма существенна [6]. Имеются противоречивые сведения о влиянии иГКС на содержание лейкоцитов в крови и иммунный статус организма человека. Эти препараты действуют на процессы пролиферации и дифференцировки иммуннокомпетентных клеток, подавляют продукцию цитокинов, а также блокируют синтез цитокиновых рецепторов [7]. Однако эти данные в основном касаются системных ГКС, а сведения об изменении параметров в условиях терапии иГКС противоречивы. Уточнение механизмов формирования иммунного воспаления на различных стадиях развития заболевания позволяет определить объем, характер и длительность противовоспалительной терапии. В работе *Y. Shiota et al.* отмечено, что у больных БА, лечившихся иГКС, сывороточный уровень CD25 значительно ниже, чем у пациентов, не получающих стероиды [8]. *Н.Е. Кислова* показала, что через 2 нед. постоянной терапии иГКС у больных БА улучшились клинические и функциональные параметры, но статистически значимые изменения иммунных показателей отсутствовали. Только через 6 мес. после терапии иГКС выявлялось достоверное снижение экспрессии CD8- и CD25-антигенов на лимфоцитах периферической крови и увеличение доли пациентов с нормальным содержанием данных маркеров [9]. До сих пор остается неизученной динамика иммунных показателей на фоне длительной терапии иГКС, не менее важным является вопрос о тактике дальнейшего ведения пациентов, достигших контроля

над заболеванием, по клиническим и функциональным параметрам. В связи с этим представляет интерес изучение экспрессии маркеров лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD20 и CD25 у пациентов с БА на различных уровнях контроля над заболеванием, что позволит дополнить представления о патогенезе, сроках достижения контроля, а также более тщательно оценивать эффективность и длительность терапии иГКС.

Цель исследования — провести комплексную оценку уровней контроля БА у взрослых пациентов на основании данных спирометрии, теста АСТ, показателей иммунного статуса — содержания лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD25+ в периферической крови.

Материалы и методы

В настоящем исследовании приняли участие 55 амбулаторных пациентов с БА мужского пола, средний возраст которых составил $49,9 \pm 4,2$ года. В соответствии с рекомендациями GINA (2006) были сформированы 3 группы, различающиеся уровнем контроля над заболеванием [2]. БА считалась контролируемой при соблюдении следующих критериев: количество дневных симптомов < 2 эпизодов в неделю; отсутствие ночных симптомов и пробуждений, ограничения активности, обострений, потребности в препаратах неотложной помощи; наличие ≤ 2 эпизодов БА в неделю; показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) или пиковой скорости выдоха (ПСВ) — в пределах нормальных величин. Для частично контролируемого течения заболевания достаточно было наличия любого из перечисленных проявлений БА в течение 1 нед. при снижении значений ОФВ₁ и ПСВ на $\geq 20\%$ долж. для данного пациента. Наличие ≥ 3 признаков частично контролируемой БА в течение 1 нед. характерно для неконтролируемой формы заболевания [2]. В настоящем исследовании пациенты с контролируемой БА составили 15 %, частично контролируемой — 16 % и неконтролируемой — 69 %. Среди них легкая степень тяжести течения регистрировалась у 11 %, средняя — у 73 %, тяжелая — у 16 % больных. Тест АСТ заполнялся пациентом во время визита самостоятельно, без помощи врача. Все обследуемые получали базисную противовоспалительную терапию иГКС. Для достижения контроля над заболеванием 58 % больных получали комбинацию 50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона дважды в сутки, 29 % — 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона дважды в сутки. Монаотерапия флутиказоном в дозе 250 мкг в сутки применялась у 13 % больных. Для купирования острой симптоматики использовался ингаляционный короткодействующий β_2 -агонист по требованию, но не чаще 3–4 раз в сутки. Лабораторные исследования проводили на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Смоленской государственной медицинской академии: подсчитывали абсолютное и относительное содержание лимфоцитов в периферической крови и определяли их субпопуляционный

состав (лимфоциты CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ и CD25+) методом непрямой иммунофлуоресценции с помощью панели моноклональных антител производства ТОО "Сорбент" (Москва). Статистическая обработка материала проведена по стандартной методике. Все данные представлены как медиана (*Me*) с 25–75%-ным интерквартильным размахом. Достоверность различий между группами определялась при помощи U-критерия Манна–Уитни с заданным уровнем достоверности 0,95.

Во время 1-го визита к врачу оценивали текущее состояние пациента по критериям GINA (2006), уровень контроля БА (по АСТ), анализировали спирограмму. Учитывали максимальное значение ОФВ₁, зарегистрированное за 3 маневра. Обратимость бронхиальной обструкции оценивали по существующим стандартам функциональных легочных тестов. Повторный осмотр назначали через 3 мес. При достижении контроля над заболеванием по критериям GINA (2006) повторно определяли содержание лимфоцитов в периферической крови и их субпопуляционный состав. В группе пациентов, не достигших контроля над БА, проводили тщательную клиническую оценку состояния больного, выявляли наличие осложнений и сопутствующей патологии, проверяли адекватность техники ингаляции. При необходимости пересматривали базисную противовоспалительную терапию. Пациентов данной группы осматривали через 3 мес., лабораторное исследование проводили при достижении контроля над БА. По окончании исследования все участники получили рекомендации и продолжали наблюдаться у врача-пульмонолога.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, при неконтролируемом течении БА повышался уровень лимфоцитов CD4+ и CD20+ и снижалось общее количество Т-лимфоцитов ($p < 0,05$). По мере достижения контроля про-

исходило значимое повышение CD3+-клеток и уменьшалось количество Т-хелперов ($p < 0,05$).

Результаты, представленные в табл. 2, демонстрируют достоверное повышение Т-супрессоров, а также маркеров CD20+ и CD25+ при легком течении заболевания ($p < 0,05$). При сравнении среднетяжелой и тяжелой БА значимые различия отсутствовали.

На 1-м визите сумма баллов АСТ для всех участников исследования составила 16 (7; 24), значение ОФВ₁ – 2,49 л (0,59; 4,5) и 73 %_{долж.} (17; 98). ОФВ₁ до 60 %_{долж.} выявлен у 22 % больных, 60–80 %_{долж.} – у 42 %, > 80 %_{долж.} – у 20 % пациентов.

Как видно из табл. 3, уровень контроля БА, по вопросу АСТ, имеет наибольшее значение при контролируемом течении. С потерей контроля, по критериям GINA (2006), снижается сумма баллов, набранная при заполнении теста ($p < 0,001$). Данные спирометрии показывают, что наименьшие функциональные показатели – у пациентов с неконтролируемым течением БА, прослеживается тенденция к их увеличению при достижении контроля ($p < 0,05$).

При заполнении вопросника АСТ результат ≤ 14 баллов был получен у 42 % больных, 15–19 и > 20 баллов набрали по 29 % обследованных. Данные, представленные в табл. 4, демонстрируют, что у пациентов с уровнем контроля АСТ < 14 баллов отмечается наименьшее содержание CD3-лимфоцитов и наиболее высокие значения маркеров CD4+ и CD20+ ($p < 0,05$). Для пациентов с хорошим и полным контролем БА (> 20 баллов, по АСТ) характерно снижение содержания Т-хелперов и CD20+ и рост экспрессии CD3 ($p < 0,05$). По мере повышения контроля БА наблюдается значимое увеличение ОФВ₁: его минимальное значение зарегистрировано в группе больных с результатом АСТ < 14 баллов, максимальные показатели спирометрии – у пациентов, набравших > 20 баллов, при 15–19 баллах параметры функции внешнего дыхания занимают промежуточное положение ($p < 0,05$).

Таблица 1
Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных с различным уровнем контроля БА

Группы обследованных в зависимости от контроля БА	Исследуемый маркер				
	CD3	CD4	CD8	CD20	CD25
1-я – контролируемая БА ($n = 8$)	66 (59; 71)	41,5* (36; 46)	22 (21; 28)	11* (10; 16)	9 (8; 10)
2-я – частично контролируемая БА ($n = 9$)	69** (60; 74)	39 (37; 44)	22 (21; 26)	12 (11; 13)	8 (8; 12)
3-я – неконтролируемая БА ($n = 38$)	60,5*** (52; 75)	46*** (41; 48)	25 (22; 30)	16 (12; 18)	9 (7; 10)

Примечание: * – статистическая достоверность различий между 1-й и 3-й группой, ** – между 1-й и 2-й группой, *** – между 2-й и 3-й группой.

Таблица 2
Распределение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при различной степени тяжести БА

Группы обследованных в зависимости от степени тяжести БА	Исследуемый маркер				
	CD3	CD4	CD8	CD20	CD25
1-я – легкая БА ($n = 6$)	69,5 (52; 71)	44,5 (42; 48)	28,5** (25; 32)	18,5** (13; 22)	14,5* (9; 4)
2-я – БА средней тяжести ($n = 40$)	65 (61; 70)	46 (41; 48)	24 (21; 30)	15 (11; 18)	9 (7; 10)
3-я – тяжелая БА ($n = 9$)	67,5 (61; 70)	41 (38; 46)	23,5 (22; 26)	13 (10; 16)	9 (8; 10)

Примечание: * – статистическая достоверность различий между 1-й и 2-й группой; ** – статистическая достоверность различий между 1-й и 3-й группой.

Таблица 3

Сравнительная характеристика уровня контроля БА по показателям спирометрии и АСТ

Группы пациентов в зависимости от контроля БА	Исследуемый показатель		
	ОФВ ₁ , л	ОФВ ₁ , %долж.	АСТ, баллы
1-я – контролируемая БА (n = 8)	2,5 (2; 3)	82,5* (72; 90)	21,5* (21; 23)
2-я – частично контролируемая БА (n = 9)	3,0** (2; 4)	84** (76; 94)	20** (19; 22)
3-я – неконтролируемая БА (n = 38)	2,5 (2; 3)	65 (53; 76)	13,5*** (12; 16)

Примечание: * – статистическая достоверность различий между 1-й и 3-й группой; ** – статистическая достоверность различий между 1-й и 2-й группой; *** – статистическая достоверность различий между 2-й и 3-й группой.

Ко 2-му визиту полный и частичный контроль БА, по критериям GINA (2006), был достигнут у 31 % участников исследования. При этом, по сравнению с 1-м визитом, достоверно увеличивались показатели АСТ с 16 до 21 балла и ОФВ₁ – с 73 до 80 %долж. ($p < 0,001$). Экспрессия маркеров лимфоцитов CD4 и CD20 снижалась с 46 до 40 и с 25 до 22 соответственно, а содержание Т-лимфоцитов увеличивалось с 60,5 до 68 ($p < 0,002$).

Аналогичные данные получены при сравнении групп неконтролируемой БА на 1-м визите и контролируемой и частично контролируемой БА на 2-м визите. Статистически достоверных различий при сравнении пациентов с полным и частичным контролем БА на 1-м и 2-м визитах не получено.

При достижении клинического контроля над БА повышаются результаты АСТ, нормализуется ОФВ₁. Увеличивается уровень клеток CD3+ клеток и снижается экспрессия CD4 и CD20. Известно, что во время развития аллергической реакции замедленного типа повышается количество Т-хелперов и Т-супрессоров [10]. В свою очередь активированные Т-хелперы продуцируют интерлейкин-2, который оказывает стимулирующее воздействие на рост, пролиферацию, дифференцировку клона Т- и В-лимфоцитов, активированных антигенпрезентирующими клетками [11, 6]. Одновременно с потерей контроля над БА, определяемой по клиническим критериям и сопровождающейся снижением показателей АСТ и ОФВ₁, лабораторно выявляется повышение экспрессии CD4, а в дальнейшем – CD20 и CD25. Известно, что антигены CD20 и CD25, экспрессируемые на мембране активированных лимфоцитов, моноцитов и натуральных киллеров, участвуют в реализации иммунных реакций и в активационных процессах [12]. Исходя из этого, установленный в настоящем исследовании рост их содержания при клинически неконтролируемом течении БА может считаться косвенным маркером активации иммунной системы и воспалительного процесса.

Заключение

Таким образом, при неконтролируемом течении БА происходит падение ОФВ₁ и снижение показателей теста АСТ, уменьшается общее количество Т-лимфоцитов, повышается медиана CD4- и CD20-антигенов. Результаты АСТ соответствуют данным тщательного клинического обследования, отражают динамику состояния пациентов, тесно связаны с функциональными и лабораторными маркерами БА. Этот тест прост, понятен для больных, может использоваться самими пациентами, не требует затрат времени. Русскоязычная версия вопросника АСТ является удобным и эффективным инструментом изучения уровня контроля БА и, соответственно, эффективности проводимого лечения в реальной клинической практике. Результаты АСТ достаточно точно отражают уровень контроля над заболеванием. Сохранение у пациентов с персистирующей БА результата АСТ < 20 баллов указывает на необходимость продолжать противовоспалительное лечение. Диапазон содержания клеток CD3+ от 60,5 до 66 и экспрессия CD4+ от 39 до 46 и CD20+ от 11 до 16 являются маркерами клинически неконтролируемого течения заболевания. Сохранение указанных уровней лимфоцитов CD3+, CD4+, CD20+ свидетельствует о том, что пациенту требуется дальнейшая патогенетическая терапия иГКС, пока не будут достигнуты нормальные значения этих показателей и стойкая иммунологическая ремиссия. Повышения контроля над БА можно добиться путем более тщательного наблюдения над пациентами с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования.

Литература

1. Архипов В.В., Цой А.Н. GINA 2006: новые рекомендации по фармакотерапии бронхиальной астмы. Рус. мед. журн. 2007; 15 (4): 255–259.

Таблица 4

Экспрессия лимфоцитов и значение ОФВ₁ у пациентов с различным уровнем контроля, по АСТ

Группы пациентов в зависимости от контроля БА, по АСТ	Исследуемый показатель					
	CD3	CD4	CD8	CD20	CD25	ОФВ ₁ (%долж.)
1-я – ≤ 14 баллов (n = 23)	60* (52; 68)	46 (42; 48)	21,5 (22; 30)	18* (14; 20)	8,5 (7; 12)	64* (46; 78)
2-я – 15–19 баллов (n = 16)	67 (56; 70)	44*** (41; 48)	25 (22; 30)	14 (12; 16)	9 (8; 10)	73 (65; 83)
3-я – ≥ 20 баллов (n = 16)	69** (64; 72)	40** (37; 46)	22 (21; 28)	11** (10; 13)	9 (8; 10)	82,5** (71; 90)

Примечание: * – статистическая достоверность различий между 1-й и 2-й группой; ** – статистическая достоверность различий между 1-й и 3-й группой; *** – статистическая достоверность различий между 2-й и 3-й группой.

2. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2006.
3. Огородова Л.М., Кобякова О.С. "АСТ" — новый инструмент для оценки контроля над бронхиальной астмой. Аллергология 2005; 2: 48–53.
4. Шумакова Д.П., Прибылова Н.Н., Неронов А.Ф. Характеристика показателей иммунного статуса и периферической крови у больных бронхиальной астмой. В кн.: Сборник резюме XX Национального конгресса по болезням органов дыхания, 1–4 нояб. 2000. СПб.; 2000. 65.
5. Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. et al. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1720–1745.
6. Черняев А.Л., Грובהва О.М., Самсонова М.В., Зашихин А.Л. Морфология и цитология бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997. 400–423.
7. Юлдашева И.А. Изменение иммунного статуса и перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой. Иммунология 2002; 2: 107–109.
8. Shiota Y., Sato T., Ono T. Serum levels of soluble CD 25 (soluble interleukin 2 receptor) in asthmatic patients. Arerugi 1993; 42 (8): 914–919.
9. Кислова Н.Е. Качество жизни и эмоциональный статус больных бронхиальной астмой в комплексной оценке эффективности ингаляционной стероидной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск; 2003.
10. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Кузьменко Л.Г. и др. Влияние антигенной стимуляции на поверхностные маркеры лимфоцитов при обострении atopической бронхиальной астмы и при проведении специфической иммунотерапии у детей. Вестн. Рос. гос. мед. ун-та 2005; 7 (46): 42–46.
11. Barnes P.J., Chung K.F., Page C.P. Inflammatory mediators of asthma: an update. Pharmacol. Rev. 1998; 50 (4): 515–526.
12. Громов И.А., Семикина Е.Л., Намазова Л.С. Клинико-иммунологическое значение определения экспрессии мембранных рецепторов у детей с atopической бронхиальной астмой при проведении аллергенспецифической иммунотерапии. Вопр. соврем. педиатр. 2007; 6 (2): 151–152.

Информация об авторах

Захарова Юлия Витальевна – очный аспирант кафедры факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии; тел.: (4812) 27-11-06; e-mail: julia11@mail.ru
 Пунин Александр Алексеевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии; тел.: (4812) 27-11-06; e-mail: factherapy@mail.ru
 Федоров Геннадий Николаевич – к. м. н., зав. центральной научно-исследовательской лабораторией Смоленской государственной медицинской академии; тел.: (4812) 55-38-95
 Григорьева Валентина Николаевна – к. м. н., старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Смоленской государственной медицинской академии; тел.: (4812) 55-38-95

Поступила 01.12.09
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.248-07

SMART: инновационная концепция фармакотерапии персистирующей бронхиальной астмы

Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации: 107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, 7

Т.А.Бикмасова, И.Л.Клячкина

SMART: innovative concept of pharmacotherapy of persisting asthma

Summary

The aim of this study was evaluation of efficacy and safety of the SMART strategy with formoterol / budesonide (Symbicort, AstraZeneca, Sweden) for maintenance and relief therapy of poorly controlled asthma. The study involved 118 patients with poorly controlled asthma (56 males, 62 females) aged 41 to 88 years with the need in inhaled short-acting β_2 -agonist (SABA) to relieve daytime and nighttime asthma symptoms and ≥ 1 acute exacerbation of the disease in the previous year. After 2-week run-in period, the 1st group patients ($n = 26$) was administered formoterol / budesonide 4.5 / 160 μg one inhalation b.i.d.; they were also permitted up to 10 additional inhalations per day to relieve asthma symptoms. The 2nd group patients ($n = 36$) received formoterol / budesonide 4.5 / 160 μg two inhalations b. i. d. and up to 8 additional inhalation per day as-needed. The 3rd group patients ($n = 42$) received low to moderate doses of ICS (up to 1 000 μg of beclomethasone equivalent daily) and the 4th group patients were treated with high doses of ICS (1 000 to 2 000 μg of beclomethasone equivalent daily) in combination with the long-acting β_2 -agonist formoterol plus inhalations of SABA as-needed. The results were assessed in 12 and 24 weeks of the treatment. Patients received formoterol / budesonide for maintenance and relief therapy (the 1st and the 2nd groups) showed 1.7-fold and 4.3-fold decrease in daytime asthma symptoms, respectively; 2.7-fold and 6-fold decrease in nighttime asthma symptoms, respectively; 1.8-fold and 4.4-fold decrease in the need in SABA, respectively; and 1.3-fold and 1.2-fold increase in FEV₁, respectively. Asthma control according to the ACT test improved 1.5 times and 1.6 times, respectively. Easy to use and convenience were additional benefits of the SMART strategy which implies a single inhalator for maintenance and relief therapy.

Key words: bronchial asthma, SMART strategy, formoterol / budesonide.

Резюме

Целью проведенного исследования являлась оценка эффективности и безопасности стратегии SMART (применение формотерола / будесонида (Симбикорт, Astra Zeneca, Швеция) для базисной и симптоматической терапии) при неконтролируемой бронхиальной астме (БА). В исследование были включены 118 пациентов с неконтролируемой БА (56 мужчин и 62 женщины) в возрасте от 41 года до 88 лет, которые использовали ингаляции коротко действующего β_2 -агониста (КДБА) по требованию для купирования дневных и ночных проявлений заболевания и имели ≥ 1 обострения заболевания в течение предшествующего года. После 2-недельного вводного периода 1-й группе ($n = 26$) пациентов назначался формотерол / будесонид 4,5 / 160 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день регулярно (дополнительно допускалось до 10 ингаляций для купирования симптомов БА). Пациентам 2-й группы ($n = 36$) назначался формотерол / будесонид 4,5 / 160 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день регулярно (дополнительно допускалось до 8 ингаляций в сутки). Пациенты 3-й группы ($n = 42$) получали низкие / средние дозы иГКС (до 1 000 мкг в сутки в перерасчете на беклометазон), а пациенты 4-й группы ($n = 14$) – высокие дозы иГКС (от 1 000 до 2 000 мкг в сутки в перерасчете на беклометазон) в сочетании с длительно действующим β_2 -агонистом формотеролом и ингаляциями КДБА по требованию для купирования симптомов. Оценка состояния пациентов проводилась через 12 и 24 нед. терапии. На фоне применения формотерола / будесонида для базисной и симптоматической терапии БА у пациентов 1-й и 2-й лечебных групп уменьшились дневные (в 1,7 и 4,3 раза соответственно) и ночные (в 2,7 и 6 раз соответственно) симптомы заболевания. Применение формотерола / будесонида сопровождалось снижением необходимости в КДБА "по требованию" в 1-й и 2-й лечебной группе (в 1,8 и в 4,4 раза соответственно). Было отмечено достоверное увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю с в 1-й и 2-й группе (в 1,3 и 1,2 раза соответственно). В указанных группах повысился уровень контроля БА по результатам теста АСТ (в 1,5 и 1,6 раза соответственно). Дополнительным преимуществом использования стратегии SMART являлись простота и удобство использования 1 ингалятора больными БА как для проведения базисной терапии, так и для купирования симптомов заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, стратегия SMART, формотерол / будесонид.

Бронхиальная астма (БА) является глобальной медицинской проблемой: в мире ~ 300 млн больных. Распространенность БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18 % [1]. В России официально зарегистрировано около 1 млн человек с диагнозом БА, а согласно результатам выборочных эпидемиологических исследований, это число приближается к 7 млн [1–3]. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении данного заболевания, контроль над его течением остается недостаточным. По данным эпидемиологических исследований, БА полностью контролируется у < 5 % пациентов [1]. Неконтролируемая БА представляет собой значительную медико-социальную проблему – прежде всего, из-за относительно высокой смертности среди этой категории больных [1,

4]. Актуальными являются также социально-экономические аспекты неконтролируемой БА, обусловленные как прямыми, медицинскими, затратами (стоимость госпитализаций и лекарственных препаратов), так и непрямыми, немедицинскими (дни нетрудоспособности, преждевременная смерть) [1]. Повышение эффективности терапии этого заболевания является одной из важнейших задач. Постоянно продолжается поиск новых эффективных медикаментозных средств и режимов их дозирования, совершенствуются средства доставки противоастматических препаратов.

Современная концепция патогенеза БА основана на развитии аллергического воспаления в стенке бронхов, в формировании которого принимают

участие тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты и др. Поэтому наиболее важны в терапии пациентов с БА препараты, влияющие на воспалительный процесс, — глюкокортикостероиды, как ингаляционные (иГКС), так и системные (сГКС).

Задачей лечения больных БА в настоящее время является эффективный контроль заболевания [1]. В современных руководствах рекомендуется использовать β_2 -агонисты длительного действия при недостаточном контроле БА монотерапией иГКС. Комбинация иГКС / длительнодействующий β_2 -агонист (ДДБА) более эффективна, чем удвоение дозы иГКС и приводит к более значимому улучшению функции легких и лучшему контролю над симптомами БА, снижению количества обострений, повышению качества жизни пациентов [1]. Данные клинических исследований подтверждают высокую эффективность и значительные экономические преимущества комбинированной терапии [4–6].

Под влиянием различных факторов (аллергенов, вирусов, поллютантов) могут формироваться разные варианты БА, в связи с чем для каждого больного необходимо подбирать индивидуальные дозы препаратов в зависимости от изменения течения патологии. Задача врача — добиться максимального клинического эффекта, используя минимальное количество лекарственных средств.

Зарекомендовавшим себя подходом к терапии БА является концепция SMART (*Symbicort Maintenance and Reliever Therapy* — базисная и симптоматическая терапия с использованием формотерола / будесонида (Симбикорта)). Она предполагает использование фиксированной комбинации формотерола / будесонида как в качестве средства постоянной базисной терапии БА (по 1 или 2 ингаляции утром и вечером), так и по потребности — для купирования симптомов заболевания, вместо ингаляций короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА). Такой режим (лечение 1 ингалятором), несомненно, удобен для больных. Кроме того, применяя формотерол / будесонид для купирования симптомов, пациенты при ухудшениях состояния и появлении потребности в дополнительных ингаляциях наряду с бронхолитиком (формотеролом) одновременно получают дополнительную дозу противовоспалительного иГКС. Это позволяет непосредственно увеличивать объем противовоспалительной терапии уже в первые часы при ухудшении самочувствия и предотвращать развитие обострения БА на ранней стадии [7]. К тому же при данной стратегии дозирования формотерол / будесонид используется в оптимальной дозе, соответствующей состоянию больного, что уменьшает суммарную дозу иГКС.

Эффективность SMART была доказана в ходе 9 крупных международных рандомизированных исследований с участием 26 900 больных. Было показано, что использование этой стратегии обеспечивает лучшую профилактику обострений и высокую степень контроля над БА. На основании данных работ применение SMART было одобрено в Глобальной инициативе по бронхиальной астме (GINA) в 2006 г.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность и безопасность стратегии SMART — применения формотерола / будесонида (Симбикорта, *AstraZeneca*) для базисной и симптоматической терапии — при неконтролируемой БА.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 118 пациентов — 56 мужчин (47,46 %) и 62 женщины (52,54 %) в возрасте от 41 до 88 лет (средний возраст — $64,4 \pm 9,4$ года). Средняя продолжительность заболевания составила $28,50 \pm 6,66$ года. В течение предшествующего года 60 пациентов (50,84 %) из числа включенных в исследование перенесли 1 обострение БА, в т. ч. 26 пациентов (43,3 %) — тяжелое, потребовавшее назначения сГКС, из них 20 больных (33,3 %) были госпитализированы. Все без исключения пациенты до включения в исследование получали комбинацию иГКС / ДДБА. У всех 118 больных (100 %) БА была неконтролируемой, и они использовали КДБА по требованию, что являлось условием включения в исследование. По статусу курения бывшими курильщиками со стажем < 10 пачек / лет оказались 22 пациента (18,64 %), остальные были некурящими.

После 2-недельного вводного периода (рис. 1) на 2-м визите все пациенты случайным образом были распределены по 2 группам в зависимости от применения конкретной терапии: группа SMART (формотерол / будесонид) и группа обычной терапии (ОТ). Эти группы не различались по полу, возрасту, продолжительности симптомов БА и терапии (табл. 1).

По клиническим и функциональным характеристикам достоверных различий между группами также не было, что учитывалось при последующем анализе эффективности терапии (табл. 2).

Лечебный период составил 24 нед. (рис. 1). Оценка состояния пациентов проводилась через 12 нед. (3-й визит) и 24 нед. (4-й визит).

В группу SMART вошли 62 больных, в группу ОТ — 56. Пациенты, получающие терапию по стратегии SMART, слепым методом были распределены в 2 группы в зависимости от поддерживающей дозы препарата. 1-й группе ($n = 26$) назначался формотерол / будесонид 4,5 / 160 мкг по 1 ингаляции дважды в день регулярно, и дополнительно допускалось до 10 ингаляций для купирования симптомов. Во 2-й

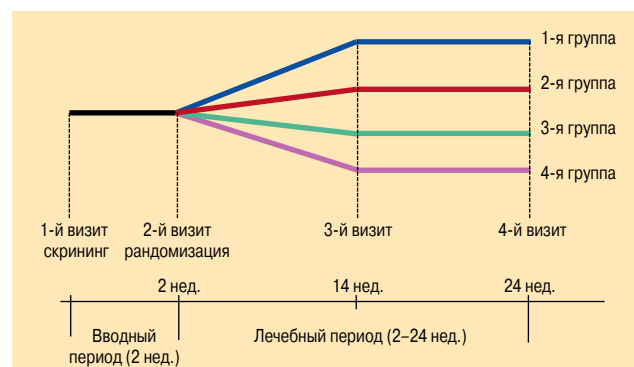


Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группы SMART (1-я и 2-я), n = 62	Группы контроля (3-я и 4-я), n = 56	p
Пол			0,855
м, n (%)	30 (48,39)	26 (46,43)	
ж, n (%)	32 (51,61)	30 (53,57)	
Возраст, лет	64,10 ± 10,38	64,90 ± 8,26	0,649
Продолжительность БА, лет	27,80 ± 6,22	29,32 ± 7,08	1,0
Статус курения			0,83
никогда не курили, n (%)	50 (80,65)	46 (19,35)	
бывшие курильщики, n (%)	12 (82,14)	10 (17,86)	
Терапия БА до включения в исследование			NS
иГКС / ДДБА в виде свободной комбинации, n (%)	30 (48,38)	56 (100)	
иГКС / ДДБА в виде фиксированной комбинации, n (%)	32 (51,61)		
ингаляционные КДБА, n (%)	62 (100)	56 (100)	

Примечание: NS – различия недостоверны.

группе ($n = 36$) применяли формотерол / будесонид 4,5 / 160 мкг по 2 ингаляции дважды в день регулярно, и дополнительно допускалось до 8 ингаляций в сутки. Таким образом, максимальное количество ингаляций формотерола / будесонида 4,5 / 160 мкг в сутки должно было составить не более 12. Все другие препараты, которые ранее принимали больные, при включении в исследование отменялись.

Пациенты группы ОТ продолжали лечиться так же, как и до участия в исследовании: свободными комбинациями различных иГКС с ДДБА (формотеролом) и ингаляциями КДБА по требованию для купирования симптомов. В зависимости от доз иГКС больные, получавшие ОТ, были разделены на 2 группы: пациенты 3-й контрольной группы ($n = 42$) принимали низкие и средние дозы иГКС ($< 1\,000$ мг в перерасчете на беклометазон), а пациенты 4-й контрольной группы ($n = 14$) – высокие дозы иГКС ($> 1\,000$ мкг в перерасчете на беклометазон).

Диагноз БА устанавливался с учетом данных опроса и объективного обследования пациентов и соответствовал критериям GINA.

Состояние пациентов (оценка жалоб, измерение уровня артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), физикальное обследование) оценивалось во время визитов (рис. 1). Кроме того, больные ежедневно вели дневники самонаблюдения, в которые вносили результаты утреннего и вечернего значения пиковой скорости выдоха (ПСВ) до ингаляции бронхолитических препаратов, значе-

ния АД, ЧСС. Пациенты также отмечали изменения в своем самочувствии. Безопасность исследуемой терапии оценивали по динамике электрокардиографического исследования и регистрации нежелательных явлений в дневниках самонаблюдений. Об эффективности лечения судили по изменению бронхиальной проходимости (данные аускультации, пикфлоуметрии, спирографии). Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось через 2 нед. вводного периода, затем – через 12 и 24 нед. терапии. Определялись следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ, средняя объемная скорость в интервале между 25 и 75 % ФЖЕЛ (СОС_{25–75}), максимальные объемные скорости потоков после выдоха 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). Показатели рассчитывались в %_{долж.}. В ходе спирографии оценивалась обратимость бронхиальной обструкции в ответ на ингаляцию 400 мкг салбутамола. Оценка клинической эффективности терапии осуществлялась по таким параметрам, как частота дневных и ночных симптомов БА по 5-балльной шкале симптомов, частота ингаляций по требованию формотерола / будесонида в группах SMART и КДБА – в группах ОТ. Оценка контроля над симптомами БА осуществлялась по результатам теста по контролю над астмой (АСТTM). Результат оценивался в баллах от 1 до 25: 25 баллов – полный контроль над симптомами БА, 20–24 балла – неполный, ≤ 19 бал-

Таблица 2

Клиническая и функциональная характеристики пациентов до начала исследования

Показатель	1-я группа, n = 26	2-я группа, n = 36	3-я группа, n = 42	4-я группа, n = 14
Возраст, лет	60,20 ± 8,54	66,90 ± 10,78	64,00 ± 8,42	67,40 ± 7,46
Предбронхитический ОФВ ₁ , л	1,770 ± 0,662	1,940 ± 0,541	1,880 ± 0,364	1,860 ± 0,451
ПСВ, л/мин	219,40 ± 76,06	255,80 ± 63,78	222,50 ± 56,78	220,30 ± 38,54
Дневные симптомы, баллы	1,810 ± 0,110	1,800 ± 0,169	1,810 ± 0,156	1,710 ± 0,172
Ночные симптомы, баллы	0,300 ± 0,047	0,300 ± 0,052	0,300 ± 0,065	0,300 ± 0,064
Прием препаратов по требованию в течение суток, раз в сутки	2,20 ± 0,18	2,20 ± 0,18	2,20 ± 0,22	2,20 ± 0,16
АСТ, баллы	13,30 ± 2,84	12,40 ± 3,67	13,80 ± 3,48	11,70 ± 4,10

лов — плохой контроль. Частоту и тяжесть обострений БА оценивали в течение всего периода лечения на основании дневников самонаблюдения по следующим показателям: увеличению выраженности клинической симптоматики, сопровождающемуся снижением показателей ОФВ₁, ПСВ, изменением базисной терапии (прием ГКС перорально или парентерально); госпитализации в стационар; обращению за скорой медицинской помощью.

Результаты и обсуждение

Оценка эффективности терапии

По результатам проведенного исследования формотерол / будесонид для базисной и симптоматической терапии продемонстрировал высокую эффективность в терапии неконтролируемой БА. На фоне лечения этим препаратом существенно снизились частота и выраженность дневных проявлений БА (приступов удушья, одышки, затрудненного дыхания или кашля днем) в 1-й группе с $1,81 \pm 0,11$ до $1,050 \pm 0,142$ балла ($p < 0,01$), а во 2-й группе — с $1,800 \pm 0,169$ до $0,410 \pm 0,201$ балла ($p < 0,01$). В то же время у пациентов 3-й и 4-й групп, получающих ОТ, динамика дневных проявлений БА отсутствовала.

У больных, получающих формотерол / будесонид, также регистрировалось статистически значимое снижение ночных симптомов БА (приступов удушья, одышки, затрудненного дыхания или кашля ночью) с $0,300 \pm 0,047$ до $0,110 \pm 0,101$ балла в 1-й группе ($p < 0,01$) и с $0,300 \pm 0,052$ до $0,050 \pm 0,033$ балла — во 2-й ($p < 0,01$). В то же время в 3-й и 4-й группах контроля не было динамики частоты ночных проявлений БА.

Применение формотерола / будесонида для базисной и симптоматической терапии позволило существенно снизить частоту ингаляций по требованию с $2,20 \pm 0,18$ до $1,20 \pm 0,27$ ингаляции в сутки в 1-й группе ($p < 0,01$) и с $2,20 \pm 0,18$ до $0,50 \pm 0,18$ ингаляции в сутки — во 2-й ($p < 0,01$). В контрольных группах пациенты использовали КДБА для купирования дневных и ночных проявлений БА в таком же количестве, как и до начала исследования (рис. 2).

Клиническое улучшение у пациентов групп SMART сопровождалось статистически значимым увеличением балльной оценки по результатам АСТ с $13,30 \pm 2,84$ до $20,20 \pm 3,25$ балла в 1-й группе ($p < 0,01$) и с $12,40 \pm 3,67$ до $20,60 \pm 4,99$ балла — во 2-й ($p < 0,01$), что позволяет сделать вывод об улучшении контроля БА. Напротив, у больных, получающих ОТ, контроль над БА существенно не улучшился, по результатам АСТ, за время участия в исследовании. Необходимо отметить, что в момент включения в исследование по результатам тестирования ни у одного пациента не было полного контроля над заболеванием, что соответствовало критериям включения в исследование. У всех пациентов групп SMART и ОТ исходно контроль над БА был плохим, т. е. сумма баллов по результатам теста составляла < 20 . Через 12 нед. терапии неполный контроль регистрировался у 8 пациентов (30,8 %) 1-й

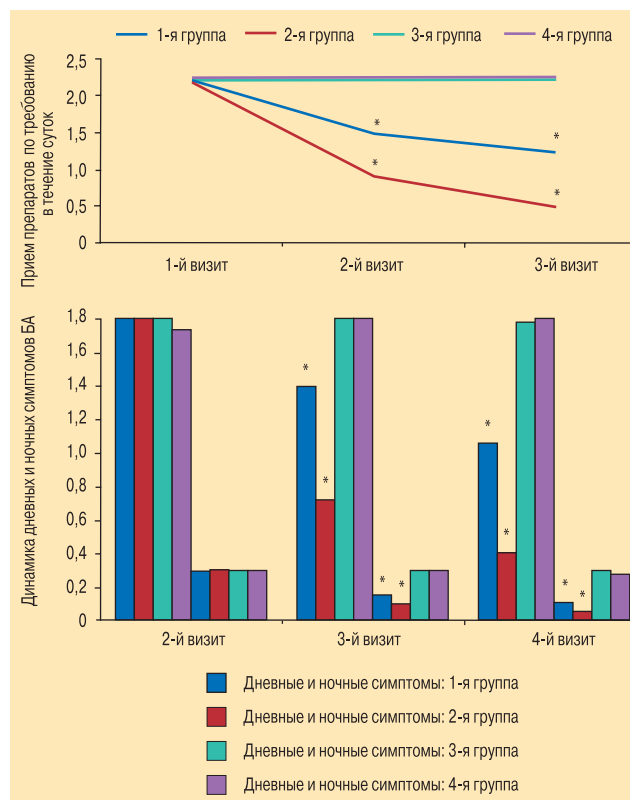


Рис. 2. Динамика дневных и ночных симптомов, необходимости в препаратах по требованию

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению со 2-м визитом.

группы и 8 (22,2 %) — 2-й. Полного контроля достигли 4 человека (15,4 %) в 1-й группе и 8 (22,2 %) — во 2-й. В то же время в 3-й и 4-й группах у всех больных БА была неконтролируемой. Через 24 нед. терапии количество пациентов, имеющих неполный контроль, увеличилось до 10 (38,5 %) в 1-й группе и до 12 (33,3 %) — во 2-й. Полного контроля достигли 4 больных (15,4 %) в 1-й группе и 12 (33,3 %) — во 2-й. В контрольных группах только 3 пациента (5,36 %) достигли частичного контроля над БА после завершения исследования.

На фоне терапии формотеролом / будесонидом достоверно улучшились показатели ФВД. Так, выявлен статистически значимый прирост ОФВ₁ в 1-й группе с $1,770 \pm 0,662$ до $2,320 \pm 0,314$ л ($p < 0,01$) и во 2-й группе — с $1,940 \pm 0,541$ до $2,500 \pm 0,464$ л ($p < 0,01$). В 3-й и 4-й группах динамика данного показателя отсутствовала.

При анализе динамики утренней ПСВ выявлено ее статистически значимое повышение в 1-й группе с $219,40 \pm 76,06$ до $304,10 \pm 30,02$ л/мин ($p < 0,01$) и с $255,80 \pm 63,78$ до $351,10 \pm 89,00$ л/мин ($p < 0,01$) — во 2-й. В 3-й и 4-й группах значимых изменений исследуемого показателя не регистрировалось.

На протяжении исследования обострения БА развились у 43 пациентов (36,4 %). Падение показателя ПСВ < 70 % от исходного среднего значения в течение ≥ 2 дней подряд без повышения потребности в ингаляциях по требованию расценивалось как признак легкого обострения, было зарегистрировано только у 8 пациентов контрольных групп и не требовало изменения терапии.

Увеличение частоты и тяжести клинических симптомов БА (приступов затрудненного дыхания, кашля или удушья в дневное и ночное время), сопровождавшееся снижением ПСВ и повышенной потребностью в дополнительных ингаляциях, указывало на среднетяжелое обострение. Оно возникало у 4 больных (15,3 %) 1-й группы и у 2 (5,6 %) – 2-й группы. У пациентов, получающих ОТ, такое обострение развились в 10 случаях (23,8 %) в 3-й группе и в 4 случаях (28,6 %) – в 4-й.

Тяжелое обострение БА в 1-й группе наблюдались только у 1 пациентки с неконтролируемой БА. При включении в исследование она лечилась высокими дозами иГКС в сочетании с ДДБА. При ухудшении самочувствия она получала максимальное количество дополнительных ингаляций – 10 в сутки. Несмотря на это, у больной было 2 тяжелых обострения, потребовавших назначения пероральных ГКС. У 9 пациентов (21,4 %) 3-й группы и у 5 (35,7 %) – 4-й группы в течение 6 мес. исследования возникали тяжелые обострения, потребовавшие госпитализации.

Таким образом, у пациентов, получающих формотерол / будесонид для базисной и симптоматической терапии, обострение развивались реже, чем у больных на ОТ.

Оценка безопасности терапии

Отрицательной динамики клинических показателей безопасности (АД, ЧСС, нарушения ритма сердца), а также достоверных изменений длительности интервала QT не было обнаружено ни в одной из групп.

За все время исследования нежелательные явления были зарегистрированы у 29 пациентов (24,58 %). Осиплость голоса развивалась у 15 человек в группах SMART и у 13 – в группах ОТ. Такое нежелательное явление относилось к легкой степени тяжести и не требовало исключения из исследования. У 1 пациентки, принимающей формотерол / будесонид, был выявлен орофарингеальный кандидоз, и она была досрочно исключена из исследования. Таким образом, статистически значимые различия в безопасности формотерола / будесонида для базисной и симптоматической терапии и ОТ отсутствовали.

Заключение

Результаты исследования показывают, что применение формотерола / будесонида для базисной и симптоматической терапии неконтролируемой БА более эффективно улучшает функцию легких, статистически значимо уменьшает частоту дневных и ночных проявлений заболевания, сокращает потребность в дополнительных ингаляциях для купирования симптомов БА, чем обычная терапия иГКС, ДДБА и КДБА. При этом снижаются количество обострений БА и их тяжесть, улучшается уровень контроля над заболеванием. Дополнительным преимуществом этого метода является простота и удобство для больного, т. к. необходимо использовать только 1 ингалятор для базисной терапии и для купирования симптомов БА, что является важным аргументом повышения приверженности больных к лечению.

Литература

1. Global Initiative for Asthma (GINA). www.ginaasthma.org
2. Голевцова З.Ш., Багшиева Н.В., Овсянников Н.В. Диагностическая ценность и информативность клинических и фенотипических признаков в ранней диагностике бронхиальной астмы. Пульмонология 2005; 1: 48–52.
3. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии. Пульмонология 2001; 1: 6–11.
4. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004; 59 (5): 469–783.
5. Lundback B., Price M.J., Thwaites R.N.A. et al. The cost-effectiveness of salmeterol / fluticasone propionate combination product and budesonide in asthma. Eur. Respir. J. 1999; 14 (suppl. 1, 30): 370s.
6. Pieters W.R., Wilson K.K., Smoth H.S.E., Tamminga J.J. Cost-effectiveness of fluticasone propionate / salmeterol combination product and fluticasone propionate / montelukast in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (5): A463.
7. Reddel H.K., Barnes D.J. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. Eur. Respir. J. 2006; 28 (1): 182–199.

Информация об авторах

Бикмасова Татьяна Анатольевна – адъюнкт кафедры терапии ГИУВ МО РФ; тел.: (499) 263-53-74; e-mail: tanya-es-medica@mail.ru
Клячкина Ирина Львовна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии ГИУВ МО РФ; тел.: (499) 263-55-30; e-mail: formozailk@rambler.ru

Поступила 23.03.10

© Бикмасова Т.А., Клячкина И.Л., 2010

УДК 616.248-085.234

ПУЛЬМИКОРТ® Суспензия иГКС для небулайзерной терапии

- Работает быстрее, чем системные ГКС ¹⁻³
- Эффективнее, чем системные ГКС ⁴⁻⁶
- Уникальный профиль безопасности ⁷
- Единственный иГКС для детей от 6 мес. ⁸⁻¹⁰
- Единственный иГКС, разрешенный для применения у беременных женщин ⁸⁻¹⁰
- Снижает риск и продолжительность госпитализаций ¹¹



Активность нейтрофильной эластазы сыворотки крови у больных atopической бронхиальной астмой

Российская медицинская академия последипломного образования: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1

D.S. Fomina, L.A. Goryachkina, N.M. Nenasheva, E.A. Neshkova

Serum activity of neutrophil elastase in patients with atopical bronchial asthma

Summary

A role of neutrophilic inflammation in bronchial asthma has been widely discussed in recent studies but is still uncertain. Particularly, the activity of neutrophil elastase is likely to be the major mechanism providing chronic and acute inflammatory responses by mediating the elastolysis, degradation of collagen, matrix proteins and glycoproteins which are responsible for the protection and adaptation. The aim of this study was to analyze clinical importance and diagnostic and prognostic values of neutrophil elastase activity in patients with moderate to severe atopical bronchial asthma. Activity of neutrophil elastase in the blood was measured in 34 patients with atopical asthma by using spectrophotometry. Enhanced activity of neutrophil elastase in comparison with normal range was found in patients with poor control of asthma and was not associated with the disease severity. Six month after therapy adjustment, significant decrease in neutrophil elastase activity was shown only in patients receiving maintenance therapy with fixed-dose fluticasone / salmeterol plus salbutamol as-needed. In smoking patients, adequate therapy with ICS / LABA led to significant improvement in clinical and functional parameters but did not influence on neutrophil elastase activity.

Key words: bronchial asthma, management, control, inflammation, neutrophil elastase.

Резюме

В настоящее время значение нейтрофильного воспаления при бронхиальной астме (БА) является предметом тщательного изучения. Именно нейтрофильная эластаза (НЭ) наиболее активно участвует в остром и хроническом воспалении, поскольку она способна деградировать эластин, коллаген, другие матричные белки и гликопротеиды, обеспечивающие процессы защиты и адаптации. Исследования активности НЭ и α_1 -антитрипсина у пациентов с БА немногочисленны. Целью настоящей работы явилась оценка диагностической и прогностической значимости определения НЭ у пациентов с atopической БА среднетяжелого и тяжелого течения. Активность эластазы сыворотки крови определялась спектрофотометрическим методом у 34 таких больных. Был выявлен повышенный уровень активности НЭ у пациентов с неконтролируемым течением БА, вне зависимости от тяжести патологии. Коррекция терапии привела к значимому снижению активности НЭ только у пациентов, которым была назначена терапия фиксированными комбинациями ингаляционных глюкокортикостероидов и длительнодействующих β_2 -агонистов (иГКС / ДДБА) в режиме стабильного дозирования. У курящих пациентов с БА адекватное лечение с применением иГКС / ДДБА привело к значимому улучшению клинических и функциональных показателей, но не повлияло на активность НЭ.

Ключевые слова: бронхиальная астма, терапия, контроль, воспаление, нейтрофильная эластаза.

Согласно современной концепции, бронхиальная астма (БА) рассматривается как гетерогенное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в развитии которого определенную роль играют многие клеточные элементы, особенно эозинофилы, тучные клетки, Т-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы и эпителиоциты. Воспаление респираторного тракта является центральным фактором патогенеза и клинических проявлений БА, приводящим к обструкции и гиперреактивности дыхательных путей. За последние 20 лет представления о патогенезе БА значительно изменились, что повлекло за собой необходимость поиска новых диагностических технологий и терапевтических стратегий.

Основными противовоспалительными препаратами являются глюкокортикостероиды (ГКС), в случае лечения БА — ингаляционные (иГКС), которые не уступают по своей клинической эффективности системным ГКС (сГКС), но значительно снижают возможность возникновения побочных эффектов. Однако приблизительно у 5–10 % больных БА нет адекватного ответа даже на сГКС [1, 2]. Многие ис-

следователи сходятся во мнении, что снижение эффективности иГКС, особенно при тяжелом персистирующем течении БА, связано с изменением спектра воспалительных клеток, аккумулирующихся в слизистой оболочке дыхательных путей [3, 4]. В большинстве клинических случаев при исследовании бронхоальвеолярного лаважа, эндобронхиального биоптата или индуцированной мокроты регистрируется высокое содержание эозинофилов — как правило, у пациентов с аллергическим фенотипом заболевания, но в некоторых случаях выявляется и значительное количество нейтрофилов — что очень важно, при тяжелой, рефрактерной к обычной терапии БА [4]. Для этих пациентов характерна низкая эффективность иГКС [5]. Значение нейтрофильного воспаления при БА активно изучается.

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что воспаление различного генеза сопровождается локальным экстравазальным накоплением лейкоцитов кровяного русла и их активацией в местах повреждения, инфицирования или антигенной стимуляции. Несмотря на то, что экстрацел-

люлярная секреция нейтрофилов является важным звеном в регуляции воспаления, на последних этапах развития нейтрофильного ответа лизосомные азурофильные гранулы, подвергаясь дегрануляции, выбрасывают во внеклеточное пространство мощные протеолитические ферменты. Среди протеиназ, вовлеченных в развитие острых и хронических заболеваний, именно нейтрофильной эластазе (НЭ) принадлежит первенство вследствие ее протеолитических свойств, характеризующихся способностью деградировать эластин, коллаген, протеогликаны, другие матричные белки и гликопротеиды, обеспечивающие процессы защиты и адаптации.

НЭ относится к группе сериновых протеаз, локализуется в азурофильных цитоплазматических гранулах полиморфно-ядерных лейкоцитов. Регуляция активности НЭ осуществляется главным образом α_1 -антитрипсином, одним из основных белков острой фазы воспаления. Степень протеолитической активности эластазы отражает тяжесть заболевания, а врожденная или приобретенная недостаточность α_1 -антитрипсина (формирующаяся в результате инактивации химическими, биологическими оксидантами, табачным дымом или бактериальными протеиназами) приводит к неконтролируемому протеолиту и хронизации патологического процесса. Приводимые в современной отечественной и зарубежной литературе данные об уровнях активности НЭ и α_1 -антитрипсина у пациентов с БА немногочисленны. Вместе с тем, выделение различных биологических фенотипов БА [6, 7] и поиск их специфических маркеров являются актуальными задачами, решение которых поможет оптимизировать терапию БА.

Целью настоящего исследования являлась оценка диагностической и прогностической значимости определения НЭ у пациентов с atopической БА среднетяжелого и тяжелого течения.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 25 пациентов (11 мужчин и 14 женщин, средний возраст — $46,4 \pm 14,2$ года. У всех больных был подтвержден диагноз БА: среднетяжелой — в 13 случаях (52 %), тяжелой — в 12 (48 %). Все пациенты до включения в исследование получали базисную противовоспалительную терапию и ГКС (средняя длительность — $2,89 \pm 1,7$ года). Диагностические мероприятия проводились согласно критериям Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA) [8]. До включения в исследование у пациентов не было зафиксировано эпизодов острых респираторных заболеваний в течение предшествующего месяца и обострений сопутствующих хронических заболеваний. У всех пациентов регистрировались atopическая форма БА и сочетанная сенсibilизация к бытовым, пылевым, эпидермальным и грибковым аллергенам. По результатам комплексного обследования, включающего в себя клинические и лабораторные методы, оценку уровня контроля в соответствии с критериями GINA (2006),

течение БА было расценено как неконтролируемое у всех пациентов.

Оценка исходного уровня контроля, а также эффективности назначенного лечения в динамике, включала в себя: клинические параметры, исследование функции внешнего дыхания с тестом на обратимость бронхиальной обструкции, самооценку пациентом с помощью теста контроля астмы (АСТ). Все параметры определялись исходно, через 12 нед. и 24 нед. лечебного периода.

Лечебный период составил 24 нед. и предполагал 3 контрольных визита: до начала лечения, через 3 мес. (промежуточный) и через 6 мес. (заключительный), как показано на рис. 1. В зависимости от режима фармакотерапии были выделены 2 лечебные группы. В 1-ю группу вошли больные, получавшие комбинированную терапию будесонидом / формотеролом (Симбикорт Турбухалер) в дозе 160 / 4,5 мкг и использовавшие один и тот же ингалятор для базисной терапии и для купирования симптомов по методу SMART (1-й режим). Пациенты, страдающие БА средней степени тяжести, получали по 1 ингаляции утром и вечером, с тяжелым течением заболевания — 2 ингаляции будесонида / формотерола дважды в день и тот же ингалятор по потребности. Во 2-ю группу вошли больные, получавшие флутиказон / сальметерол (Серетид Мультидиск) в режиме стабильного дозирования 250 / 50 мкг и 500 / 50 мкг в сутки по 1 ингаляции дважды в день соответственно тяжести состояния и сальбутамол для купирования приступов удушья (2-й режим).

Кроме того, была выделена группа из 8 пациентов, имеющих длительный стаж курения (индекс курения < 10 пачек / лет, в среднем — $6,5 \pm 0,5$ пачки / лет). Группу сравнения составили 9 больных atopической БА легкого интермиттирующего течения в фазе ремиссии.

У всех пациентов до и после периода лечения оценивали уровень активности НЭ и α_1 -антитрипсина в сыворотке крови. Активность эластазы определялась спектрофотометрическим методом [9], α_1 -антитрипсина — по унифицированному методу В.Ф.Нартиковой и Т.С.Пасхиной [10]. Нормальный уровень активности НЭ у здоровых доноров составляет 200 ± 34 МЕ/мл [9]

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета *Statistica 6.0* (Stat Soft Inc.). В случае ненормального распределения признаков использовали непараметрические методы: для описательной статистики — параметры медианы

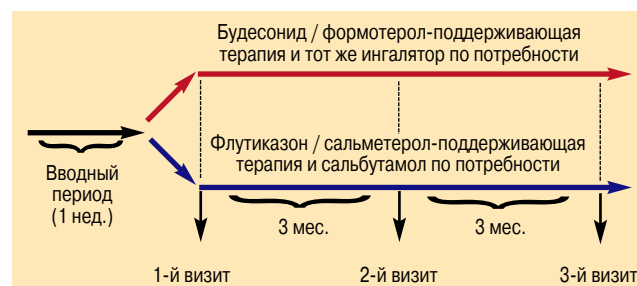


Рис. 1. Дизайн исследования

и верхнего и нижнего квартилей (Me (Q1; Q3)), для сравнения показателей в независимых группах использовался — тест Манна–Уитни, для сравнения показателей внутри группы — тест Вилкоксона. В случае нормального распределения использовались параметрические методы ($M \pm m$).

Результаты

Анализ данных проведенного исследования показал, что у всех пациентов с неконтролируемой БА, вне зависимости от режима фармакотерапии фиксированными комбинациями иГКС / ДДБА, наблюдалось достоверное улучшение показателей, используемых для оценки клинической эффективности (табл. 1).

У курящих пациентов была выявлена более медленная положительная динамика показателей спирометрии, по сравнению с больными, которые не курили. Установлено, что у курящих пациентов ОФВ₁ достоверно повышался только к 3-му визиту по сравнению с исходным, тогда как у некурящих пациентов этот показатель достоверно возрастал уже ко 2-му визиту (через 3 мес.). Вместе с тем, по результатам АСТ, достоверная положительная динамика уровня контроля БА отмечалась уже ко 2-му визиту и у курящих, что, вероятно, обусловлено более быстрыми изменениями клинических проявлений БА в ответ на адекватную терапию (табл. 2).

Исходный уровень НЭ у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением БА ($463,6$ ($391,2 \div 543,3$) МЕ/мл и $496,2$ ($420,1 \div 557,5$) МЕ/мл соответственно) был значительно выше, чем в контрольной группе больных интермиттирующей БА ($347,7$ ($327,17 \div 420,17$) МЕ/мл) и достоверно ($p < 0,05$) превышал границы нормальных значений данного показателя у здоровых доноров (200 ± 34 МЕ/мл), что может косвенно свидетельствовать о наличии персистирующего нейтрофильного воспаления у этой группы пациентов (рис. 2).

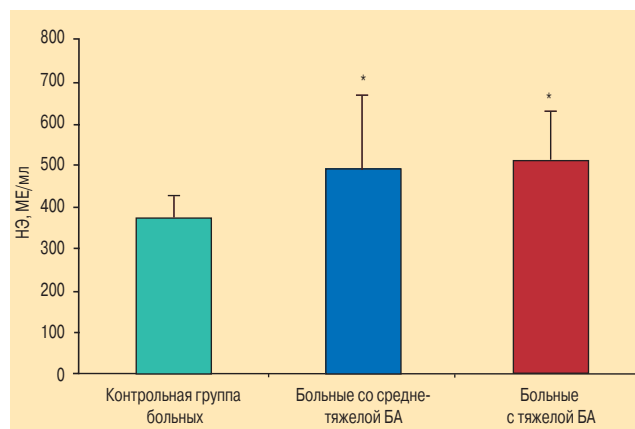


Рис. 2. Активность НЭ (МЕ/мл) у больных БА до коррекции терапии

Примечание: * — статистически значимое отличие от контрольной группы при $p < 0,05$.

В результате анализа полученных данных не было выявлено разницы в активности НЭ у больных с тяжелым и среднетяжелым течением БА. Таким образом, у пациентов с неконтролируемым течением БА уровень активности НЭ был повышен вне зависимости от тяжести течения заболевания. Коррекция терапии привела к значимому снижению активности НЭ только у пациентов, которым была назначена терапия фиксированными комбинациями иГКС / ДДБА (флутиказоном / сальметеролом) во 2-м режиме (до коррекции терапии — $498,8 \pm 163,5$ МЕ/мл; через 6 мес. лечения — $379,9 \pm 56,9$ МЕ/мл; $p < 0,05$). У больных, получавших будесонид / формотерол в 1-м режиме, активность НЭ не изменилась (до коррекции терапии — $472,6 \pm 119,8$ МЕ/мл; через 6 мес. лечения — $462,3 \pm 151,4$ МЕ/мл) и даже имела некоторую тенденцию к повышению (рис. 3).

Исходный уровень НЭ коррелировал с длительностью предыдущего постоянного применения иГКС терапии у больных БА ($r = 0,41$; $p < 0,05$), что, вероятно, связано с длительностью персистирующе-

Таблица 1
Изменение ОФВ₁ (%_{долж.}), результатов АСТ у больных БА на фоне терапии фиксированными комбинациями иГКС / ДДБА

	ОФВ ₁ , % _{долж.}		АСТ, баллы	
	1-й режим терапии (n = 15)	2-й режим терапии (n = 10)	1-й режим терапии (n = 15)	2-й режим терапии (n = 10)
До коррекции терапии	76 (67; 87)	73 (59; 76)	11 (9,5; 16,5)	11 (10; 19)
Через 3 мес.	84 (69,5; 106)*	91 (71; 107)*	21 (17; 24)*	21 (17; 23)*
Через 6 мес.	80 (77; 95)	76 (68; 91)	22 (21; 23)*	22 (19; 24)*

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 2
Изменение ОФВ₁ (%_{долж.}), результатов АСТ у курящих и некурящих больных на фоне терапии фиксированными комбинациями иГКС / ДДБА

	ОФВ ₁ , % _{долж.}		АСТ, баллы	
	курящие больные	некурящие больные	курящие больные	некурящие больные
До коррекции терапии	75,5 (73; 94)	73 (55; 81)	10,5 (10; 16)	11 (9; 18)
Через 3 мес.	84 (81; 108)	82 (69; 104)*	21,5 (17; 24)*	20,59 (17; 23)*
Через 6 мес.	91 (90; 106)*	76,5 (69; 100)*	21,5 (20; 23)*	22 (21; 24)*

Примечание: * — $p < 0,05$.

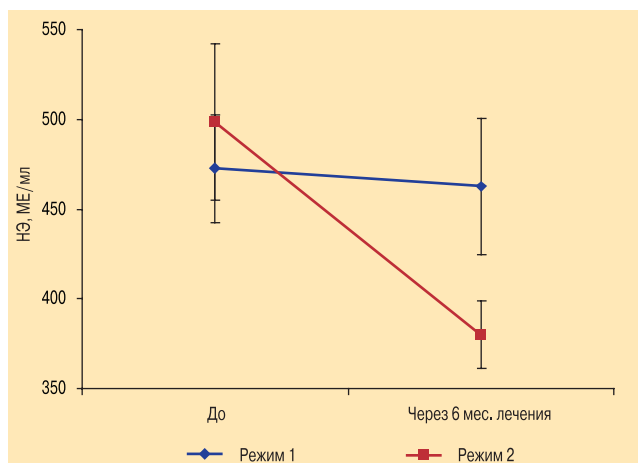


Рис. 3. Динамика уровня активности НЭ (МЕ/мл) у больных БА на фоне применения разных режимов фармакотерапии фиксированными комбинациями иГКС / ДДБА

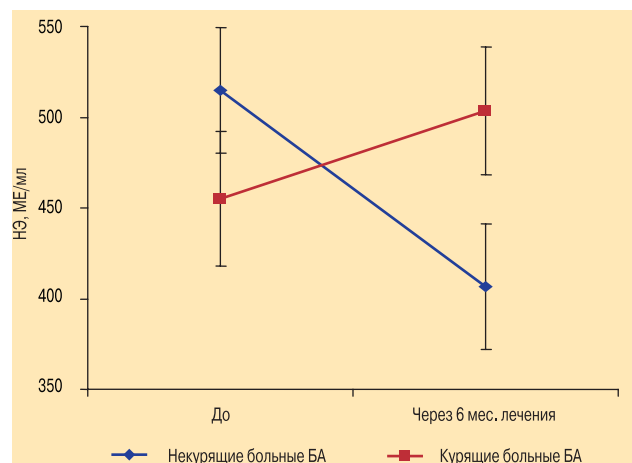


Рис. 4. Изменение уровня активности НЭ (МЕ/мл) на фоне терапии фиксированными комбинациями иГКС / ДДБА у курящих и некурящих больных БА

го воспаления, неадекватным противовоспалительным лечением, а также возможным проактивирующим влиянием иГКС на развитие нейтрофильного воспаления при БА.

Недостаточности α_1 -антитрипсина у всех участвовавших в исследовании пациентов выявлено не было, его уровень составил 38,9 (43,7 ÷ 31,4) МЕ/мл. Значения данного показателя не отличались ни в одной из выделенных подгрупп пациентов, в т. ч. у больных с разным статусом курения. Коррекция терапии не привела к значимым изменениям содержания α_1 -антитрипсина.

Отдельно оценивалось влияние проводимой терапии на уровень НЭ у курящих пациентов. Исходный уровень НЭ в группе курящих составил 456,35 (376,7 ÷ 543,3) МЕ/мл и достоверно не отличался от уровня НЭ у некурящих пациентов 474,5 (398,4 ÷ 557,5) МЕ/мл.

На фоне проводимой терапии уровень активности НЭ статистически значимо ($p < 0,05$) снизился только в группе некурящих пациентов, хотя и не достиг значений контрольной группы больных. В группе курящих больных БА активность НЭ имела даже некоторую тенденцию к повышению, что отражает особенности ответа на терапию иГКС у курящих пациентов (рис. 4).

Обсуждение

Основным критерием эффективности терапии БА в обычной практике является динамика проявлений патологии, хотя часто обнаруживается несоответствие клинической картины, функциональных параметров и выраженности воспалительных изменений бронхов [11, 12]. Необходим более тщательный мониторинг состояния БА, дополненный дифференцированной оценкой воспаления с помощью новых патогенетически-ориентированных биомаркеров. На данный момент нет универсальных методов, за исключением инвазивных, которые позволяли бы объективно судить об интенсивности воспалительного процесса в бронхах.

Полученные результаты могут косвенно свидетельствовать о том, что воспаление при БА носит системный характер. В настоящем исследовании это проявлялось повышением активности НЭ сыворотки крови у больных неконтролируемой персистирующей БА среднетяжелого и тяжелого течения. Кроме того, такой рост активности НЭ указывает на наличие нейтрофильного компонента воспаления, особенно у пациентов с длительной неадекватной терапией иГКС. Современный арсенал терапевтических подходов позволяет в большинстве случаев достичь хорошего уровня клинко-функционального контроля БА при условии правильного подбора лечения. Однако клинко-функциональное исследование не предполагает анализа воспаления, на подавление которого и направлена терапия. Недооценка воспаления может приводить к преждевременному переосмотру текущей терапии БА в сторону снижения.

По мнению *P.J. Barnes et al.* [13], при многофакторном воспалении, которое наблюдается при персистирующем течении БА, более оправданно назначение комбинированной базисной терапии (иГКС / ДДБА), по сравнению с увеличением дозы иГКС в качестве монотерапии. В результате применения в настоящем исследовании фиксированных комбинаций иГКС / ДДБА, наряду с достижением клинко-функционального контроля БА, снизилась активность НЭ сыворотки крови — наиболее выраженным ее падением было в случае применения режима стабильного дозирования.

Большинство исследователей, анализируя причины плохого ответа на терапию иГКС, подчеркивают первостепенную роль такого преморбидного фактора, как табакокурение. По данным эпидемиологических исследований, доля курильщиков среди больных БА — такая же, как и в общей популяции [14]. К этому можно добавить, что курение ассоциируется со сниженным ответом на противовоспалительную терапию и, как следствие, приводит к снижению клинко-функционального контроля БА.

Исследования, в которых оценивались клеточные эффекты, позволили сделать некоторые выводы

о влиянии курения на патофизиологию БА: у курильщиков изменяются спектр воспалительных клеток дыхательных путей и соотношение α - и β -глюкокортикоидных рецепторов, падает активность деацетилазы гистонов, уменьшается количество рецепторов к ГК, снижается аффинитет лигандов к ГК, и, по последним данным, ослабевает способность ГК связываться с ДНК или повышается экспрессия воспалительных факторов транскрипции, взаимодействующих с комплексом ГК-ДНК [15]. Результаты изучения активности НЭ у курящих пациентов с БА демонстрируют, что даже правильно подобранная комбинированная терапия приводит только к улучшению клинических и функциональных показателей, но не влияет на НЭ.

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что адекватно подобранный объем терапии, дифференцированный подход к выбору режима терапии и своевременный пересмотр ее объема могут привести не только к достижению клинико-функционального контроля, но и снижению интенсивности воспаления.

Заключение

1. Таким образом, НЭ является маркером нейтрофильного воспаления, которое, по-видимому, наряду с эозинофильным воспалением может присутствовать у пациентов с атопической БА среднетяжелого и тяжелого персистирующего течения.
2. Уровень активности НЭ сыворотки крови у больных БА может служить дополнительным ориентиром при оценке эффективности проводимой противовоспалительной терапии.
3. Показана необходимость дифференцированного подхода к выбору терапии с учетом клинико-функциональных параметров и оценки воспаления.
4. У курящих пациентов с БА даже правильно подобранная комбинированная терапия ИГКС / ДДБА приводит только к улучшению клинических и функциональных показателей, но не влияет на активность НЭ.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании "ГлаксоСмитКляйн", мнение авторов может отличаться от мнения компании.

Литература

1. Heaney L.G., Robinson D.S. Severe asthma treatment: need for characterizing patients. *Lancet* 2005; 365 (9463): 974–976.
2. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (2): 149–160.
3. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: Клинические рекомендации. М.: Атмосфера; 2008.
4. 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.
5. Gaga M., Zervas E., Loukides S. The usefulness of inflammatory markers in monitoring treatment responses in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33 (7): 873–881.
6. Wenzel S. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368 (9537): 804–813.
7. Wenzel S. Phenotypes in asthma useful guides for therapy, distinct biological processes, or both? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (6): 601–605.
8. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: Пересмотр 2006 г.: Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2007.
9. Щербакова И.В. Особенности врожденного и приобретенного иммунитета при высоком риске возникновения шизофрении и в процессе ее развития (клинико-иммунологические аспекты): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2006.
10. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. *Вопр. мед. химии* 1979; 25 (4): 494–499.
11. Sorkness C., McGill K., Busse W.W. Evaluation of serum ECP as a predictive marker for asthma exacerbation in patients with persistent disease. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32 (9): 1355–1359.
12. Matsumoto K., Taki F., Miura M. et al. Serum levels of soluble IL-2R, IL-4, and soluble Fc epsilon RII in adult bronchial asthma. *Chest* 1994; 105 (3): 681–686.
13. Barnes P.J. et al. How do corticosteroids work in asthma? *Ann. Intern. Med.* 2003; 139 (5, pt. 1): 359–370.
14. Wakefield M., Ruffin R., Capbell D. et al. Smoking-related beliefs and behaviour among adults with asthma in a representative population sample. *Aust. N. Z. J. Med.* 1995; 25 (1): 12–17.
15. Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D. et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (2): 127–133.

Информация об авторах

Горячкина Людмила Александровна – к. м. н., проф., зав. кафедрой клинической аллергологии РМАПО; тел: (499) 196-17-86; e-mail: clinallergy@yandex.ru

Ненашева Наталья Михайловна – д. м. н., проф. кафедры клинической аллергологии РМАПО; тел: (499) 196-19-54; e-mail: clinallergy@yandex.ru

Нешкова Елена Андреевна – к. б. н., доцент кафедры биохимии РМАПО; тел.: (499) 945-24-15; e-mail: acadbio@mail.ru

Фомина Дарья Сергеевна – аспирант кафедры клинической аллергологии РМАПО; тел: (499) 196-19-54; e-mail: clinallergy@yandex.ru

Поступила 22.03.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.248-07:616.155.34-008.831-074

Качество жизни у лиц, излеченных от туберкулеза легких

1 – НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова: 127994, Москва, ул. Достоевского, 4;

2 – отделение ЭФИ и ФВД Медицинского центра Банка России: 117593, Москва, Севастопольский пр-т, 66;

3 – ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

M.I. Chushkin, Yu.V. Mandrykin, S.S. Yartsev, A.S. Belevsky, N.N. Meshcheryakova

Quality of life of patients recovered from pulmonary tuberculosis

Summary

The aim of the study was to evaluate quality of life of patients recovered from pulmonary tuberculosis. Three quality-of-life questionnaires (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ, the Baseline dyspnea index – BDI, and the UCSD Shortness of Breath Questionnaire – SOBQ) were used in 152 patients aged from 20 to 82 years. Mean values of all SGRQ domains were lower when compared with normal subjects. In 152 patients, the symptom score and the activity score were 27 % each, the impact score was 16 %, and total score was 21 %. The mean SOBQ score was 16. The mean BDI focal score was 9.7. History of culture-positive pulmonary tuberculosis and poor lung function were factors worsening quality of life in patients recovered from pulmonary tuberculosis.

Key words: quality of life, tuberculosis, BDI, SGRQ, SOBQ.

Резюме

Целью настоящей работы было изучение качества жизни с помощью Респираторного вопросника Госпиталя св. Георгия для оценки дыхательной функции (SGRQ), исходного индекса одышки (BDI), Анкеты по одышке Университета Сан-Диего (SOBQ) у лиц, излеченных от туберкулеза легких. Были обследованы 152 человека в возрасте от 20 до 82 лет. Средние величины по всем показателям SGRQ были снижены по сравнению со здоровыми лицами. У 152 пациентов параметры "симптомы" и "активность" составили по 27 %, "влияние" – 16 %, а общая оценка – 21 %. Средняя величина по SOBQ равнялась 16 баллам, а по BDI – 9,7 балла. Наличие выделения микобактерий туберкулеза (МБТ) в анамнезе, снижение функции внешнего дыхания значительно ухудшали качество жизни пациентов, излеченных от туберкулеза легких.

Ключевые слова: качество жизни, туберкулез, BDI, SGRQ, SOBQ.

Туберкулезный процесс приводит к развитию бронхоэктазов, эмфиземы и фиброзных изменений. Изучение функции внешнего дыхания у пациентов с туберкулезом легких показало, что данная патология может приводить к нарушениям различной степени тяжести [1, 2]. Росту заболеваемости туберкулезом с начала 90-х гг. XX в. [3] соответствовал и рост числа излеченных от этой патологии.

Как влияет туберкулез на самочувствие пациентов? Что беспокоит их после излечения? В чем они нуждаются? Ответить на эти вопросы помогает изучение качества жизни (КЖ). Основным методом его оценки является использование общих и специальных анкет. Первые применяются для анализа здоровья населения независимо от нозологии, в то время как специальные анкеты предназначены для конкретных областей медицины, нозологий или симптомов в отдельности. Общие анкеты преимущественно используются в ходе эпидемиологических исследований, а специальные – для оценки результатов различных методов лечения и реабилитационных программ.

Целью настоящей работы было изучение КЖ с помощью специальных анкет у лиц, излеченных от туберкулеза легких.

Материалы и методы

Были изучены данные 480 амбулаторных карт пациентов в возрасте от 18 до 90 лет, излеченных от туберкулеза легких, состоявших на учете в отделении про-

тивотуберкулезного диспансера Москвы в 2003–2004 гг. Из 480 пациентов с апреля 2005 по апрель 2008 г. согласились принять участие в исследовании 158. Из них 6 человек были исключены из-за наличия тяжелых сопутствующих заболеваний. КЖ было изучено у 152 человек в возрасте 20–82 лет.

В исследовании участвовали лица в стабильном состоянии, без обострения хронических патологических процессов или инфекционных заболеваний в течение предыдущих 3 мес., без обострения сердечной патологии в последнее время, без других нарушений, которые могут влиять на физическую активность (тяжелой недостаточности кровообращения, почечной недостаточности, цереброваскулярной болезни, атеросклероза сосудов нижних конечностей; ревматизма, артрита и др.).

Мужчин среди обследованных было 91 (59,9 %), женщин – 61 (40,1 %). Из 152 пациентов 77 (50,7 %) имели в анамнезе бактериовыделение, у 59 (38,8 %) бактериовыделение отсутствовало, у 16 пациентов (10,5 %) данных о бактериовыделении в анамнезе не было. Наиболее частыми исходными формами туберкулезного процесса были инфильтративный (45,2 %), очаговый (17,4 %), диссеминированный (12,3 %) туберкулез.

В ходе изучения КЖ использовали Респираторный вопросник Госпиталя св. Георгия для оценки дыхательной функции (SGRQ) и исходный индекс одышки (BDI), прошедшие полный цикл языковой адаптации. Для оценки степени одышки также при-

меняли адаптированный русскоязычный вариант Анкеты по одышке Университета Сан-Диего (SOBQ) и шкалу одышки MRC.

SGRQ состоит из 3 компонентов, которые позволяют оценить частоту и выраженность имеющихся симптомов, физическую активность и влияние заболевания на эмоциональное состояние. Изменение любого показателя на 4 единицы считается клинически значимым [4, 5]. В норме компонент "симптомы" составляет в среднем 12 % (от 9 до 15 %), компонент "активность" — 9 % (от 7 до 12 %), компонент "влияние" — 2 % (от 1 до 3 %), а общий показатель — 6 % (от 5 до 7 %) [6].

В BDI — 3 группы вопросов, суммарная оценка может колебаться от 0 до 12 баллов. Чем больше баллов, тем меньше степень одышки. Изменение общего показателя на 1 балл считается клинически значимым [7].

SOBQ состоит из 24 вопросов, каждый из которых оценивает одышку за последнюю неделю по 6-балльной шкале. Изменение показателя на 5 баллов считается клинически значимым [8].

Спирометрия и бодиплетизмография всем обследованным лицам были выполнены на аппаратах Master Screen Lab и Pneumoscreen (Erich Jaeger, Германия). Оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), общую емкость легких (ОЕЛ), функциональную остаточную емкость (ФОЕ) и емкость вдоха (Е_{вд}). В работе использовали должные величины Европейского общества угля и стали [9].

Для анализа и оценки полученных данных применяли методы описательной статистики. Достоверность различий между группами определяли с помощью t-теста. Корреляцию выявляли с помощью коэффициента Пирсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены значения показателей КЖ, по BDI, SGRQ, SOBQ и шкале MRC, в табл. 2 — значения показателей спирометрии и бодиплетизмографии у 152 обследованных, излеченных от туберкулеза.

Все показатели SGRQ были изменены, по сравнению со здоровыми людьми. В группе обследованных средние величины по компонентам "симптомы"

Таблица 1

Показатели КЖ у пациентов, клинически излеченных от туберкулеза легких

Показатель	Среднее значение	min	max
MRC, баллы	1,8 ± 0,7	1	4
BDI, баллы	9,7 ± 2,4	2	12
SOBQ, баллы	16,1 ± 20,5	1	89
SGRQ			
симптомы, %	27,5 ± 25,3	0	100
активность, %	27,7 ± 23,9	0	100
влияние, %	16,5 ± 20,2	0	80
общая оценка, %	21,6 ± 20,7	0	76,6

Таблица 2

Показатели спирометрии и бодиплетизмографии у пациентов, клинически излеченных от туберкулеза легких

Показатель	Среднее значение	min	max
ФЖЕЛ, %долж.	97,6 ± 22,8	31	143
ОФВ ₁ , %долж.	85,3 ± 25,6	23	139
ОЕЛ, %долж.	98,4 ± 19,1	38	136
ФОЕ, %долж.	110,8 ± 27,1	45	182
Е _{вд} , %долж.	88,8 ± 25,4	27	161

и "активность" составили по 27 %, "влияние" — 16 %, общая оценка — 21 %. Разница со здоровыми людьми по каждому компоненту достигала > 10 единиц. Несмотря на излечение от туберкулеза из 152 обследованных лиц 38 пациентов (25 %) отметили, что проблемы в легких и бронхах влияют на их трудоспособность, 62 человека (40,8 %) предъявляли жалобы на кашель (у 48 выделялась мокрота).

В табл. 3 представлена корреляция показателей SGRQ, MRC, BDI, SOBQ. Из таблицы видно, что все они находятся в умеренной и статистически достоверной корреляционной зависимости от показателей спирометрии. Это свидетельствует о том, что у лиц, излеченных от туберкулеза легких, специфические анкеты имеют достаточно большую достоверность в оценке КЖ.

Для изучения влияния ФВД на КЖ все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 95 пациентов с ОФВ₁ ≥ 80 %_{долж.}, 2-ю — 57 пациентов с ОФВ₁ < 80 %_{долж.} (табл. 4).

Таблица 3

Коэффициент корреляции между показателями КЖ и ФВД

Показатель	ФЖЕЛ, %долж.	ОФВ ₁ , %долж.	ОЕЛ, %долж.	ФОЕ, %долж.	Е _{вд} , %долж.
MRC, баллы	-0,499**	-0,527**	-0,402**	-0,186*	-0,416**
BDI, баллы	0,439**	0,42**	0,331**	0,149	0,314**
SOBQ, баллы	-0,452**	-0,414**	-0,314**	-0,124	-0,331**
SGRQ					
симптомы, %	-0,418**	-0,520**	-0,264**	-0,0789	-0,314**
активность, %	-0,498**	-0,523**	-0,362**	-0,144	-0,384**
влияние, %	-0,457**	-0,489**	-0,357**	-0,166*	-0,349**
общая оценка, %	-0,495**	-0,542**	-0,364**	-0,152	-0,377**

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 4

Показатели КЖ в зависимости от ФВД и бактериовыделения

Показатель	ОФВ ₁ ≥ 80 % _{долж.} (n = 95)	ОФВ ₁ < 80 % _{долж.} (n = 57)	p ₁	МБТ + (n = 77)	МБТ – (n = 59)	p ₂
MRC, баллы	1,6 ± 0,6	2,29 ± 0,8	< 0,001	1,9 ± 0,8	1,7 ± 0,6	> 0,05
BDI, баллы	10,3 ± 2,2	8,7 ± 2,5	< 0,001	9,4 ± 2,5	10,2 ± 2,3	> 0,05
SOBQ, баллы	11,5 ± 16,7	24,3 ± 23,9	< 0,001	17,8 ± 22,7	13,1 ± 18,2	> 0,05
SGRQ						
симптомы, %	19,2 ± 18,0	42,6 ± 28,9	< 0,001	29,8 ± 24,1	19,9 ± 21,8	< 0,05
активность, %	19,7 ± 19,2	41,1 ± 25,0	< 0,001	29,0 ± 25,0	22,5 ± 21,9	> 0,05
влияние, %	10,0 ± 15,3	27,3 ± 22,6	< 0,001	17,0 ± 22,4	12,4 ± 16,0	> 0,05
общая сумма, %	14,3 ± 15,4	33,9 ± 22,6	< 0,001	22,5 ± 22,1	16,5 ± 17,4	> 0,05

Примечание: p₁ – между группами пациентов с нормальными и сниженными показателями спирометрии; p₂ – между группами пациентов с положительным и отрицательным выделением МБТ в анамнезе.

Все показатели SGRQ, SOBQ, BDI, шкалы MRC были значительно ниже во 2-й группе, причем во всех случаях разница была статистически достоверной. Можно сделать вывод, что нарушение ФВД оказывает значительное влияние на КЖ лиц, излеченных от туберкулеза легких.

Следует также отметить, что у пациентов 1-й группы (ОФВ₁ – в норме) среднее значение параметров "симптомы" и "активность" составило 19 %, показателя "влияние" – 10 %, а общей оценки – 14 %. Все эти величины значительно меньше, чем у здоровых людей, разница во всех случаях клинически значима. Таким образом, несмотря на излечение от туберкулеза легких, даже у пациентов с нормальными показателями спирометрии КЖ остается существенно сниженным.

Для изучения влияния бактериовыделения в анамнезе на КЖ все обследованные пациенты были разделены на 2 группы (табл. 4). В одну из них вошли 77 пациентов с выделением МБТ в анамнезе (ОФВ₁ – 80,9 ± 24,7 %_{долж.}), в другую – 59 человек с отсутствием МБТ (ОФВ₁ – 95,4 ± 23,8 %_{долж.}). Средние величины показателей SGRQ были значительно ниже у пациентов с бактериовыделением, хотя по параметру "симптомы" разница достигала статистически значимого уровня (p < 0,05). Тем не менее по компоненту "симптомы" разрыв между группами достигал ~ 10 единиц, по показателю "активность" – > 6, по параметру "влияние" – > 4 и по общей сумме – ~ 7 единиц. Средние значения SOBQ, BDI и MRC были также ниже у пациентов с бактериовыделением, хотя различия и не были статистически значимыми.

Заключение

Все показатели SGRQ изменены по сравнению с общей популяцией. Разница со здоровыми лицами составляет не менее 10 единиц. Несмотря на излечение от туберкулеза, 25 % пациентов отметили, что проблемы в легких и бронхах влияют на их трудоспособность. Снижение ФВД оказывает существенное влияние на их КЖ. Даже у пациентов с нормальными показателями спирометрии КЖ остается сниженным. КЖ пациентов при наличии в анамнезе выделения МБТ значительно хуже, чем у пациентов с от-

рицательными результатами бактериологического исследования.

Литература

1. Евфимьевский В.П., Свиридова С.А., Богородская Е.М. Изменения механики дыхания при посттуберкулезных эмфиземе и пневмосклерозе. Пробл. туб. 1999; 5: 22–24.
2. Степанян И.Э., Щербакова Г.В., Кубракова Е.П. К вопросу о лечении бронхиальной обструкции у больных туберкулезом органов дыхания. Пробл. туб. 2004; 4: 12–18.
3. Perelman M.I. Tuberculosis in Russia. Int. J. Tuberc Lung Dis. 2000; 4 (12): 1097–1103.
4. Шмелев Е.И., Беда М.В., Jones P.W. и др. Качество жизни больных ХОБЛ. Пульмонология 1998; 2: 79–81.
5. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 1321–1327.
6. Pasipanodya J.G., Miller T.L., Vecino M. et al. Using the St. George respiratory questionnaire to ascertain health quality in person with treated pulmonary tuberculosis. Chest 2007; 132: 1591–1598.
7. Mahler D.A., Weinberg D.H., Wells C.K., Feinstein A.R. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. Chest 1984; 85: 751–858.
8. Kupferberg D.H., Kaplan R.M., Slymen D.J., Ries A.L. Minimal clinically important difference for the UCSB Shortness of breath questionnaire. O. Cardiopulm. Rehab. 2005; 25: 370–377.
9. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. Eur. Respir. J. 1993; 6: 5–40.

Информация об авторах

Чушкин Михаил Иванович – к. м. н., старший научный сотрудник НИИ фтизиопульмонологии ММА им И.М.Сеченова; тел.: (495) 681-15-11; e-mail: mchushkin@yandex.ru
 Мандрыкин Юрий Владимирович – д. м. н., врач отделения реабилитации Медицинского центра Банка России; тел.: 213-07-85; e-mail: uvm1950@mail.ru
 Ярцев Сергей Сергеевич – д. м. н., врач отделения ЭФИ и ФВД Медицинского центра Банка России; тел.: (495) 676-80-80; e-mail: serg_yartsev@yandex.ru
 Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., проф., зав. лабораторией реабилитации и исследования качества жизни НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 965-09-27
 Мещерякова Наталья Николаевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории реабилитации и исследования качества жизни НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 965-09-27

Поступила 27.11.09
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.24-002.5-07

А.Л. Черняев, А.Г. Чучалин

Внезапная смерть при респираторной патологии

ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

A.L. Chernyaev, A.G. Chuchalin

Sudden death in respiratory patients

Key words: sudden death, respiratory pathology.**Ключевые слова:** внезапная смерть, респираторная патология.

Термин "внезапная смерть" используется в литературе более 250 лет, но до настоящего времени не существует единого определения. Проблема внезапной смерти (ВС) в последние годы приобретает все большее значение при разных видах патологии. Широкий спектр ее причин, различно место наступления (вне- или внутрибольничная), а также то, у здорового или больного человека произошла ВС.

Само определение, когда смерть может быть признана внезапной, варьируется в довольно широких пределах — от нескольких секунд до 24 ч. Большинство исследований посвящено внезапной сердечной (коронарной) смерти (ВСС) [1, 2].

Ранее ВСС определяли как смерть, развившуюся неожиданно у лиц, считавшихся здоровыми или находившихся в удовлетворительном состоянии, в течение 24 ч [3], 6 ч [4], 2 ч [5] от начала сердечного приступа. Выделяют также мгновенную смерть (несколько минут или секунд) [6]. По данным *G.Baroldi et al.* [7], 73 % лиц умирают в течение первых 10 мин. Однако независимо от того, какой временной диапазон выбран, он остается условным, т. к. точно описать начальные симптомы крайне сложно.

Согласно Европейскому протоколу по исследованию ВСС, критерии ее достаточно четко очерчены: естественная, ненасильственная смерть, мгновенная или в течение 1 ч от начала симптомов [2]. Ежегодно в Западной Европе внезапно умирают до 300 тыс. человек старше 35 лет [1], в США — 300–400 тыс., или 1 000 человек в сутки [8]. В возрасте 20–64 лет умирает 32 % [9]. Отмечено, что эти люди чаще курили, принимали лекарственные препараты, кокаин, среди них преобладали лица негроидной расы.

ВС у больных с патологией органов дыхания описана фрагментарно и чаще касается действия отдельных лекарственных препаратов или редких видов патологии.

Тем не менее в Европейском протоколе по ВСС имеются необходимые указания по анализу таких смертей, а также перечислены множественные факторы риска, актуальные для больных с патологией легких, особенно лиц старше 50 лет при наличии артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета, врожденных изменений интервала QT

на ЭКГ, аритмии и кардиомиопатии разной этиологии.

Во всех наблюдениях клинически доказанной смерти в течение 1 ч у больных с патологией легких следует применять подход к исследованию, используемый в Европейском протоколе при ВСС, поскольку пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), как правило, старше 40 лет и имеют сочетанную сердечно-сосудистую патологию.

Необходимо, однако, заметить, что при патологии органов дыхания ВС может возникать вне зависимости от патологии сердца и сосудов.

К этому варианту ВС следует относить:

- 1) разрыв расслаивающей аневризмы легочной артерии (ЛА), чаще при идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) или без таковой;
- 2) ВС во время астматического статуса, наступающую в течение 1 ч.;
- 3) ВСС при передозировке β_2 -агонистов с очагами ишемии (некроза) или без таковых у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА);
- 4) фибрилляцию желудочков при наличии легочного сердца (ЛС) при разных видах патологии легких (ИЛГ, ХОБЛ, ИЛФ, пневмокониоз, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, артерииты, токсические и радиационные воздействия, обструкция легочных сосудов, опухоли, метаболический ацидоз, гипоксемия, ЛС, сформировавшиеся в условиях высокогорья, обструкция трахеи и главных бронхов);
- 5) сочетание патологии легких с различными видами кардиомиопатии;
- 6) случаи ВС у лиц с сонным апноэ, чаще страдающих ХОБЛ, крайней степенью ожирения и / или перенесших инфаркт миокарда.

Первая публикация о разрыве ЛА в 1862 г. принадлежит *W.H.Walshe* [10]. Всего к 2001 г. было опубликовано 48 наблюдений [11–13]. Причиной разрыва ЛА являются идиопатическая (ИЛГ) и вторичная легочная артериальная гипертензия (ВЛГ), а также болезни соединительной ткани, нередко сочетающиеся с патологией легких [14]. При этом в стенке ЛА развивается мукоидная дегенерация

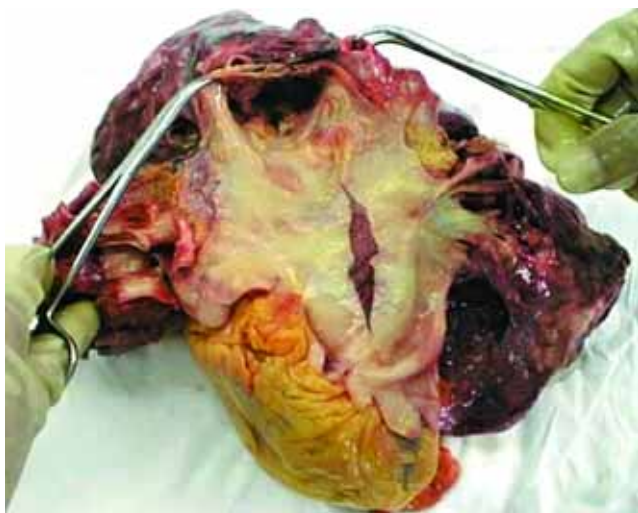


Рис. 1. Женщина 42 лет. Идиопатическая легочная гипертензия. Линейный разрыв аневризмы ствола легочной артерии, атеросклероз легочной артерии

медии и фрагментация эластических волокон, что обуславливает хрупкость сосудистой стенки. Такие изменения могут быть связаны с инфекцией, нарушениями эластической ткани, с высоким давлением в ЛА и размерами аневризмы (рис. 1). При ИЛГ разрыв аневризмы описан в 6 наблюдениях [12].

Из 4 описанных ВС при ВЛГ в 1 наблюдении имел место саркоидоз легких, в 2 — раковый лимфангоит легких и метастазы из аденокарциномы желудка, еще в 1 — ИЛГ носила семейный характер [15].

Описано, что при анализе 605 догоспитальных смертей в Макао ВС при ХОБЛ составила 11 %, при этом она не была связана с атеросклерозом венечных артерий [16].

За период с 1993 по 2000 гг. в США из 263 спортсменов, умерших внезапно во время занятий спортом, у 4 была БА [17]. ВС при БА является следствием асфиксии в течение 1,3 ч от появления симптомов [18, 19]. Считается, что в этих случаях преобладает спазм мускулатуры бронхов и особенно бронхиол над гиперпродукцией слизи (рис. 2). *S.Sur et al.* [20] описали 3 наблюдения смерти в течение 1 ч от начала симптомов. У этих умерших в собственной пластинке сли-

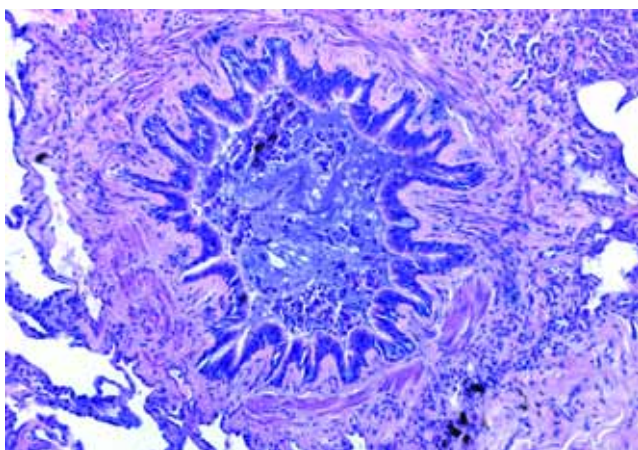


Рис. 2. Женщина 51 года. Атопическая БА. Закупорка слизью и десквамированным эпителием просвета терминальной бронхиолы. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

зистой оболочки бронхов наблюдалось преобладание нейтрофилов над эозинофилами, и было показано, что число эозинофилов коррелирует с длительностью астматического статуса. ВС при БА может быть связана и с ингаляцией эндотоксинов. В Японии ВС при БА у взрослых составляет 29,3 %, причем почти в 1/2 случаев (49,2 %) она развивается при тяжелом течении заболевания. У детей при той же тяжести патологии она возникает в 43 % наблюдений [19].

Вторым важным фактором в развитии ВС при БА и ХОБЛ является бесконтрольное использование β_2 -агонистов и теofilлинов и, как следствие, их передозировка. Известно, что в миокарде левого желудочка и правого предсердия содержится 26 % всех β_2 -рецепторов. Усиление стимуляции рецепторов приводит к тахикардии, нарушению ритма сердца и, в конечном счете, к ишемии миокарда, что и является основной причиной ВСС [21]. Гипоксия и гипокалиемия, развивающиеся при использовании больших доз β_2 -агонистов, приводят к удлинению интервала QT и аритмии, которые являются значимыми факторами риска и причиной развития ВСС [22, 23]. Возникновению аритмий также способствуют нарушения в проводящей системе сердца, вызванные передозировкой β_2 -агонистов [24].

Считается, что фибрилляция желудочков сердца может возникать при ИЛГ, ХОБЛ и диффузных паренхиматозных заболеваний легких (ДПЗЛ) с формированием ЛС.

Причиной ВСС является ВЛГ, особенно у молодых спортсменов при гипертрофии миокарда (вес сердца > 500 г). При ЛС механизм ВСС связан с компрессией левого желудочка правым или регургитацией крови через 3-створчатый клапан при утолщении его створок и дилатации правого желудочка, что приводит к аритмии, асистолии, фибрилляции [25, 26].

Удлинение интервала QT на ЭКГ в настоящее время является одним из факторов риска ВСС при кардиоваскулярных и респираторных заболеваниях (в частности, при ХОБЛ, ДПЗЛ, БА) [27]. При этом электрокардиографическом синдроме (ЭКГ-синдроме) при молекулярной аутопсии выявлено существование особого гена, обозначаемого как *HERY*, с которым связывают аутосомно-доминантный тип наследования ЭКГ-синдрома [28]. Выявляют также аутосомно-рецессивное наследование при синдроме удлинения интервала QT, связанное с мутацией генов *KCNQ1* (*ZQT1*), *KCNE1* (*LQT9*). Развитие данного синдрома может быть также обусловлено мутациями по аутосомно-доминантному типу генов калиево-натриевых каналов *KCNQ1* (*LQT1*), *KCNH2* (*LQT2*), *SCN5A* (*LQT3*), калиевых *KCNE1* (*LQT5*), *KCNE2* (*LQT6*) и натриевых каналов *SCN4B* (*LQT10*), а также белковых генов *ANK2* (*LQT4*) и *CAV3* (*LQT9*) [29].

При наличии ЭКГ-синдрома короткого QT выявлены мутации генов ионно-калиевых каналов *KCNH2*, *KCNJ2*. При этом синдроме характерны обмороки (*syncope*), суправентрикулярные аритмии, короткий рефрактерный период и фибрилляция желудочков на ЭКГ [30].

Важной причиной ВСС является кардиомиопатия, которую разделяют на гипертрофическую и аритмогенную, на генетически обусловленную, смешанную и приобретенную. Одним из вариантов кардиомиопатии, которая может имитировать легочную гипертензию, является аритмогенная кардиомиопатия / дисплазия правого желудочка – АКПЖ / Д (правожелудочковая кардиомиопатия, болезнь Фонтана), иногда приводящая к разрыву правого желудочка, в основе которой лежит генный дефект 14q23-q24, 14q42-q43 [2, 31]. Болезнь более распространена среди мужчин, в 30–50 % случаев имеет семейный анамнез. Распространение АКПЖ / Д колеблется от 1 : 10 000 населения в США до 4 : 1 000 в Италии. При этом считается, что АКПЖ / Д в 17 % наблюдений является причиной ВСС [36,37]. Аневризма правого желудочка сердца описана на аутопсии при АКПЖ / Д у 50 % умерших. В 50–70 % наблюдений имеет место поражение левого желудочка сердца на поздних стадиях заболевания [34].

Вторым синдромом, который усугубляет или имитирует течение патологии легких, может быть синдром Бругада, в виде дисплазии правого желудочка с расстройством ритма и блокадой правой ножки пучка Гиса, обусловленный мутацией гена SCN5A, обнаруживаемого в 25 % наблюдений [35].

Одним из важных факторов в развитии ВС у лиц, страдающих патологией легких, может быть гипертрофическая кардиомиопатия у спортсменов, которая является причиной смерти в 36 % наблюдений, причем у лиц черной расы в 1,8 раза чаще, чем белой. Этот вид кардиомиопатии распознается, как правило, только при аутопсии [36]. Гистологическими признаками гипертрофической кардиомиопатии являются: хаотичное (разнонаправленное) расположение мышечных волокон, перинуклеарное просветление саркоплазмы, зазубренность контуров ядер кардиомиоцитов [37]. Важное значение при таких заболеваниях, как ХОБЛ и ИЛФ, приобретает сочетание с ними алкогольной (вторичной) кардиомиопатии. Развитие алкогольной кардиомиопатии свя-

зано с цитотоксическим эффектом метаболита этанола, ацетальдегида, на клеточные мембраны, увеличивая их проницаемость. ВСС при алкогольной кардиомиопатии происходит за счет фатального нарушения сердечного ритма с развитием фибрилляции желудочков сердца [38]. Гистологически алкогольная кардиомиопатия характеризуется мелкокапельной жировой дистрофией кардиомиоцитов, внеклеточной жировой инфильтрацией вокруг сосудов, гипертрофией и атрофией кардиомиоцитов, сочетающиеся в одних и тех же полях зрения с очагами миолиза, плазморрагией, набуханием эндотелиоцитов сосудов, периваскулярными отеками (рис. 3).

С методической точки зрения все наблюдения ВС или ВСС должны подвергаться патологоанатомическому и / или судебно-медицинскому исследованиям с подробным изучением сердца и магистральных сосудов. Обязательно следует проводить токсикологическую экспертизу [39], а также "молекулярную аутопсию" с выявлением набора генов, ответственных за определенные ЭКГ-симптомы [29].

При патологоанатомическом исследовании необходимо изучать состояние венечных артерий сердца при поперечном их разрезе через каждые 3 мм. При этом оценивают выраженность атеросклероза, степень стеноза просвета сосудов бляшками, наличие кальциноза, кровоизлияний в бляшках, rekanализованных тромбов, свежих тромбов в просвете сосудов. Считается, что факторами риска ВСС являются: стеноз венечных артерий > 75 % просвета; наличие миокардиальных мостиков (погружение венечных артерий в миокард на отдельных участках ветвления); аномальное отхождение левой коронарной артерии; отхождение венечной артерии от легочной артерии; ранние и поздние изменения стентов [1]. Изучение миокарда следует проводить на циркулярных срезах, сделанных через 1 см через оба желудочка сердца от основания до верхушки [40].

Ведущим звеном пато- и танатогенеза ВСС является ишемия миокарда, сопровождающаяся тяжелыми нарушениями сердечного ритма в виде аритмий. При макроскопической диагностике ишемии миокарда во время аутопсии применяют окраску кусочков миокарда солями тетразолия, а при использовании теллурита калия и фосфатазы очаги ишемии практически не окрашиваются.

При проведении гистологического исследования при ВС в миокарде левого желудочка можно обнаружить очаги ишемии, видимые при окраске гематоксилином и эозином, при окраске по Ригго, Ли или при поляризационной микроскопии в виде контрактур или перерастяжения кардиомиоцитов. При этом можно наблюдать фрагментацию кардиомиоцитов (рис. 4) – иногда в сочетании с контрактурными изменениями, что является признаком фибрилляции желудочков [37].

Проявлениями ишемии при ВСС являются: отек стромы миокарда; дистрофические изменения кардиомиоцитов (повышенная эозинофилия саркоплазмы, полосы сокращений, фуксинофилия, фуксиноррагия) (рис. 5) [41].

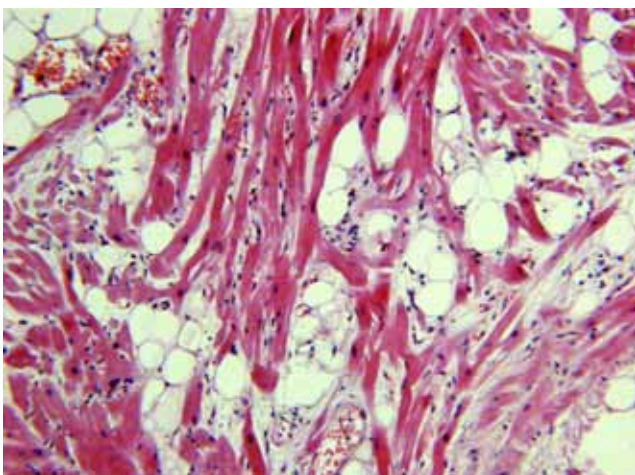


Рис. 3. Мужчина 49 лет. Алкогольная кардиомиопатия. Жировая межклеточная инфильтрация, разнонаправленное расположение кардиомиоцитов, сочетание гипертрофии и атрофии кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

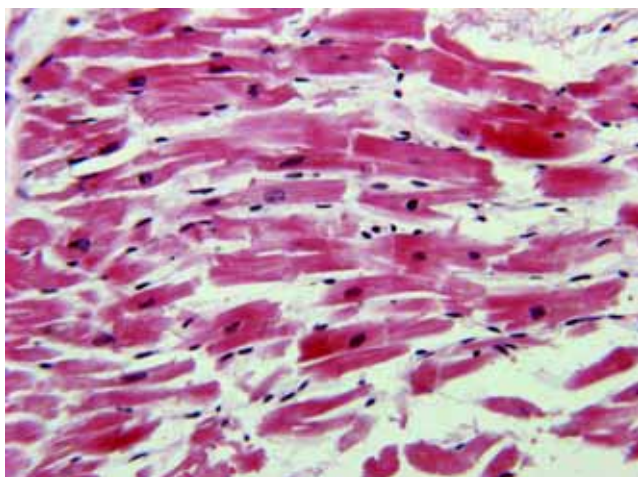


Рис. 4. Мужчина 60 лет. ВСС. Фрагментация кардиомиоцитов как доказательство фибрилляции желудочков

Контрактуры определяют с помощью поляризационной микроскопии, причем их объемная плотность в 13 раз больше, чем при насильственной смерти [37].

Расстройства кровообращения на уровне микроциркуляторного русла миокарда в виде неравномерного полнокровия являются еще одним важным признаком ишемии. Признается, что волнообразная деформация мышечных волокон также является критерием ишемии миокарда [42]. Этот феномен наблюдается от 15 мин до 6 ч от начала развития симптомов.

Показано, что при гистоферментохимических реакциях определяется исчезновение таких окислительно-восстановительных ферментов, как β -гидроксibuтиратдегидрогеназа, малатдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, цитохромоксидаза [37, 41]. При электромикроскопическом исследовании к первичным ишемическим повреждениям относят: исчезновение гликогена; релаксацию миофибриллярного аппарата; появление аморфных липидных включений в митохондриях; набухание саркоплазматического ретикулума; пересокращение саркомеров; наличие плотных кальциевых включений в митохондриях; деформацию и расширение Z-полос; извир-

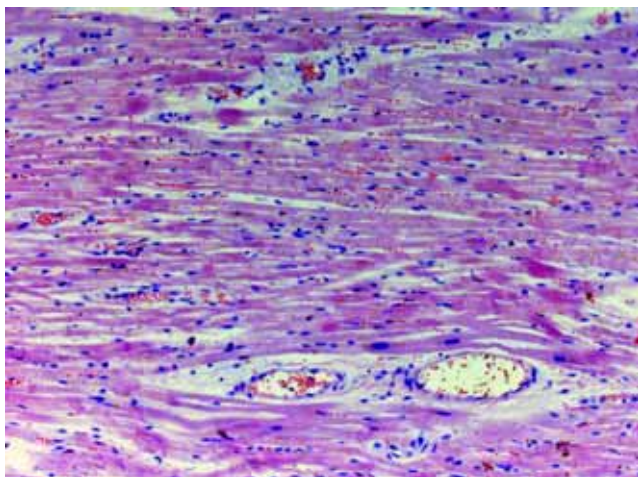


Рис. 5. Мужчина 65 лет. ВСС. Миоцитоллизис, дистрофия кардиомиоцитов, полосы сокращения

той вид вставочных дисков с диссоциацией их мембран [43].

Высокоинформативным методом идентификации ишемии миокарда является метод определения в гомогенатах сердечной мышцы калиево-натриевого соотношения (плазменная фотометрия), которое падает в этих зонах ниже 1,2 [44]. Еще одним способом определения ишемии миокарда при иммунопероксидазной реакции является исчезновение миоглобина в кардиомиоцитах при их гибели [45]. Кроме того, при иммуногистохимическом исследовании в зонах ишемии миокарда обнаружено исчезновение таких белков цитоскелета миокарда, как ванкулин, десмин, α -актинин [46].

Заключение

До настоящего времени определение понятия "внезапная смерть" остается довольно расплывчатым. Рассматривая вопросы ВС, следует руководствоваться рекомендациями Европейского протокола по ВСС, в котором описаны патологоанатомические, токсикологические, молекулярные методы исследования. Частота ВС при заболеваниях легких сама по себе невелика и связана с такой патологией, как тромбоэмболия легочной артерии, разрыв аневризмы ЛА, астматический статус, передозировка β_2 -агонистов при БА и ХОБЛ. Однако с учетом сочетания патологии легких с патологией сердечно-сосудистой системы проблема ВСС приобретает большое значение в практической пульмонологии. Особое значение в качестве риска развития ВСС у больных патологией органов дыхания имеют такие синдромы, как короткий и длинный интервал QT на ЭКГ, синдром Бругада, катехоламиновые полиморфные желудочковые тахикардии, АКПЖ, гипертрофическая алкогольная кардиомиопатия. В дальнейшем следует разработать временные критерии установления диагноза ВС при заболеваниях органов дыхания.

Литература

1. Van der Wal A.C. Sudden coronary death. In: 21st European congress of pathology. Update in pathology. Istanbul; 2007. 22–24.
2. Basso C, Burke M, Fornes P. et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. Virchows Arch. 2008; 452 (1): 11–18.
3. Hecht A. Der acute Herztod- mit besonderer Beruck sichtigung seiner atiology und Pathogenese. Dtsch. Gesundh.-Wes. 1979; 34 (28): 1297–1302.
4. Gunby P. Sudden death brings East and West together. J.A.M.A. 1998; 243 (3): 213–215.
5. Lie J.T. Pathology of sudden coronary death. Pathology 1983; 15 (3): 337–357.
6. Trolese-Mongheal Y., Duchene-Marrullaz P., Trolese J.-F. et al. Sudden death and experimental acute miocardial infarction. Am. J. Cardiol. 1985; 56 (10): 677–681.
7. Baroldi G., Falzi G., Mariani F. Sudden coronary death. Am. Heart J. 1979; 97 (1): 20–31.
8. Cina S.J., Smialek J.E., Burke A.P. et al. Primary cardiac tumors, causing sudden death: a review of the literature. Am. J. Forens. Med. Pathol. 1996; 17 (4): 271–281.

9. Lown B. Sudden cardiac death: the major challenge confronting contemporary cardiology. *Am. J. Cardiol.* 1979; 43 (2): 313–328.
10. Watson A.J. Dissecting aneurysms of arteries other than the aorta. *J. Pathol. Bacteriol.* 1956; 72: 439–449.
11. Lucrath H. Dissecting aneurysm of the pulmonary artery. *Virch. Arch. Abt. A. Pathol. Anat.* 1981; 391: 241–247.
12. Steurer J., Jenni R., Medici T.C. et al. Dissecting aneurysm of pulmonary artery with pulmonary hypertension. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 1219–1221.
13. Wally V.M., Virmani R.V., Silver M.D. Pulmonary arterial dissections and ruptures: to be considered in patients with pulmonary arterial hypertension presenting with cardiogenic shock or sudden death. *Pathology* 1990; 22: 1–4.
14. Senbaklavaci O., Kaneko Y., Bartunek A. et al. Rupture and dissection in pulmonary artery aneurysms: Incidence cause and treatment-review and cause report. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 121: 1006–1008.
15. Srigley J.A., Pollanen M.S. Sudden death with clinically undiagnosed pulmonary hypertension. *J. Clin. Forens. Med.* 2005; 12 (5): 264–267.
16. Wang H., Lei W., Li Y., Xu T. The epidemiology of non-traumatic prehospital sudden death in Macau. *Resuscitation* 2007; 74 (2): 222–226.
17. Becker J.M., Rogers J., Rossini G. et al. Asthma deaths during sports: report of the 7-year experience. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (2): 264–267.
18. Wasserfallen Y.-B. et al. Sudden asphyxic asthma: a distinct entity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 108–111.
19. Matsui T. Sudden asthma death: etiology and prevention. *Nippon Rinsho* 2005; 63 (7): 1214–1219.
20. Sur S., Crotty T.B., Kephart G.M. et al. Sudden-onset fatal asthma: a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 713–719.
21. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardiovascular effects of β -agonists in patients with asthma and COPD. *Chest* 2004; 125: 2309–2321.
22. Suissa S., Hemmelgarn B., Blais L. et al. Bronchodilators and acute cardiac death. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1598–1602.
23. Kallergis E.M., Manios E.G., Kanoupakis E.M. et al. Acute electrophysiologic effects of inhaled salbutamol in humans. *Chest* 2005; 127: 2057–2063.
24. Zipes D.P., Heger J.J., Prystowsky E.N. Sudden cardiac death. *Am. J. Med.* 1981; 70 (6): 1151–1154.
25. Wright J.N., Salem D. Sudden cardiac death and the "athlete's heart". *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 1473–1475.
26. Liberthson R.R. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1039–1041.
27. Zulli R., Donati P., Nicosia F. et al. Increased QT dispersion: a negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. Emerg. Med.* 2006; 1 (4): 286–297.
28. Satler C.A., Walsh E.P., Vesely M.R. et al. Novel missense mutation in the cyclic nucleotide-binding domain of HERY causes the long QT syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 65 (1): 27–35.
29. Thiene G. Sudden death "Sine material" and molecular autopsy. In 21st European congress of pathology. Update in pathology. Istanbul; 2007. 25–27.
30. Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C. et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (19): 1866–1874.
31. Basso C., Thiene G., Nava A. Dalla volta arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a survey of the investigations at the university of Padua. *Clin. Cardiol.* 1997; 20 (4): 333–336.
32. Струтынский А.В., Глазунов А.Б., Бонзельюк Е.Н., Баранов А.П. Аритмогенная дисплазия правого желудочка. *Лечеб. дело* 2008; 4: 10–15.
33. McRae A.T. 3rd, Chung M.K., Asher C.R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a cause of sudden death in young people. *Cleveland Clin. J. Med.* 2001; 68: 459–467.
34. Tabib A., Loire R., Chalabreysse L. et al. Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and / or dysplasia. *Circulation* 2003; 108: 3000–3005.
35. Chen Q., Kirsh G.E., Zhang D. et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392 (6673): 293–296.
36. Maron B.J., Shirani J., Poliac L.C. et al. Sudden death in young competitive athletes. *J.A.M.A.* 1996; 276 (3): 199–204.
37. Кактурский Л.В. Внезапная сердечная смерть (клиническая морфология). М.: Медицина; 2004.
38. Вихерт А.М., Галахов И.Е., Матова Е.Е. и др. Гистология миокарда в случаях внезапной смерти. В кн. Внезапная смерть: Мат. 2-го Советско-Американского симпозиума М.: Медицина; 1982. 130–150.
39. Fornes P. Sudden death and toxicological screening. In: 21st European congress of pathology. Update in pathology. Istanbul; 2007. 25.
40. Basso C. Cardiomyopathies and sudden death. In: 21st European congress of pathology. Update in pathology. Istanbul; 2007. 24–25.
41. Saukko P. Evaluation of diagnostic methods for early myocardial injury in sudden cardiac death. 1983 series D-n107 p. 3–55.
42. Bouchardy B., Majno G. Hystopathology of early myocardial infarcts. *Am. J. Pathol.* 1974; 74 (2): 301–330.
43. Цыпенкова В.Г., Вихерт А.М. Ультраструктура миокарда при внезапной сердечной смерти. *Арх. пат.* 1981; 4: 34–40.
44. Александри А.Л., Беспрозванный Б.К., Дедюева Е.Ю. О возможности посмертной диагностики причин внезапной смерти по распределению K^+ и Na^+ в миокарде. В кн. Материалы 1-го Всероссийского съезда судебных медиков. М.; 1981. 276–277.
45. Keil W., Ishiama I. Der myoglobin verlust als erstes licht mikroskopisches zeichen einer Schädigung der Herzmuskelfasern. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* 1984; 39 (7): 266–270.
46. Zhang J.M., Riddick L. Cytoskeleton immunohistochemical study of early ischemic myocardium. *Forens. Sci. Int.* 1996; 80 (3): 229–238.

Информация об авторах

Черняев Андрей Львович – д. м. н., проф., зав. отделом патологии НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 25.12.09
© Черняев А.Л., Чучалин А.Г., 2010
УДК 616.24-036.886

Антибактериальная терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких

ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

S.N.Avdееv

Antibacterial therapy in acute exacerbation of chronic obstructive lung disease

Key words: chronic obstructive lung disease, acute exacerbation, antibacterial therapy, biomarkers.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, антибактериальная терапия, биомаркеры.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции. Ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. Развитие обострений заболевания (увеличение выраженности симптомов) является характерной чертой течения ХОБЛ, их частота прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания [2].

В настоящее время обострение ХОБЛ определяется как "событие в течение заболевания, характеризующееся острым изменением имеющихся у пациента больного одышки, кашля и / или отделения мокроты по сравнению с обычным уровнем, которое выходит за рамки ежедневных колебаний, что является основанием для изменения плановой терапии по поводу ХОБЛ" [3, 4].

Обострение ХОБЛ является одной из лидирующих причин обращения больных за медицинской помощью [4]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до нескольких недель) показателей функции дыхания и газообмена [5], более быстрому прогрессированию заболевания [6], к значимому снижению качеству жизни больных [7] и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [4, 8]. Более того, респираторные инфекции у больных ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний [9]. Тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ [10, 11].

Традиционная терапия обострений ХОБЛ включает в себя бронхорасширяющие препараты, глюкокортикостероиды и кислород и антибиотики [1]. Итак, попробуем ответить на следующие вопросы: почему и когда назначаются антибиотики при обострении ХОБЛ, какие препараты предпочтительны, и как долго они должны применяться?

Почему назначаются антибиотики при обострении ХОБЛ?

Основанием для назначения антибактериальных препаратов у больных с обострением ХОБЛ является ведущая роль бактериального фактора в генезе развития обострения.

Наиболее часто провоцируют обострение ХОБЛ инфекции трахеобронхиального дерева и атмосферные поллютанты [12, 13], однако примерно в 20–30 % случаев причину установить не удастся. Исследования с использованием бронхоскопических методов забора материала показали, что не менее чем у 50 % больных с обострением можно выявить бактерии в нижних дыхательных путях в высокой концентрации [14, 15].

При обострении ХОБЛ наибольшую активность проявляют 3 микроорганизма: нетипируемые *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* (таблица) [12, 13, 16].

Исследования, в которых участвовали больные с тяжелым обострением ХОБЛ, показали, что у таких пациентов чаще могут встречаться грамотрицательные энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa* (таблица) [17, 18]. Факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* являются недавняя госпитализация, частое назначение антибиотиков (≥ 4 за последний год), тяжелые обострения ХОБЛ и выделение *P. aeruginosa* в период предшествующего обострения или колонизация микроорганизма в стабильной фазе заболевания [19, 20].

Значение атипичных микроорганизмов (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*) в развитии обострения ХОБЛ, по-видимому, невелико (таблица). В ряде исследований острая инфекция *S. pneumoniae* была выявлена у 7–22 % больных с обострением ХОБЛ [21, 22], а в некоторых — атипичные микроорганизмы вообще не были обнаружены [23].

Вирусные инфекции могут быть причиной 25–30 % всех случаев обострения ХОБЛ [24, 25]. Чаще все-

Таблица
Причины инфекционных обострений ХОБЛ [27]

Доля среди причин обострений, %	Возбудители	Доля среди патогенов, %
Бактерии		
40–50	Нетипируемые <i>Haemophilus influenzae</i>	20–30
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10–15
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	10–15
	<i>Pseudomonas spp.</i>	5–10, выделяют при тяжелом течении ХОБЛ, сопутствующих бронхоэктазах и частых обострениях
	<i>Enterobacteriaceae</i>	5–10, выделяют при тяжелом течении ХОБЛ и частых обострениях
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Выделяют часто, патогенетическое значение неясно
	<i>Haemophilus hemolyticus</i>	Выделяют часто, патогенетическое значение неясно
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Выделяют нечасто, патогенетическое значение неясно
Вирусы		
30–40	Риновирус	20–25
	Вирус парагриппа	5–10
	Вирус гриппа	5–10
	Респираторно-синцитиальный вирус	5–10
	Коронавирус	5–10
	Аденовирус	3–5
Атипичные бактерии		
5–10	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	3–5
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1–2

го выделяют риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа и респираторно-синцитиальный вирус (таблица) [17, 26].

Рациональность использования антибиотиков при обострении ХОБЛ является предметом дискуссий [28]. Основной аргумент противников антибактериальной терапии (АБТ) — возможность спонтанного разрешения обострения: в процесс воспаления вовлекается только слизистая бронхов, и поэтому часто наступает спонтанная ремиссия обострения даже без этиотропной терапии [28]. Действительно, в некоторых исследованиях не было отмечено значительных различий в терапии антибиотиками и плацебо [29].

В одном из недавно выполненных метаанализов, включавшем в себя 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), было показано, что АБТ, по сравнению с плацебо, приводила к меньшему числу неудач терапии (отношение шансов (ОШ) — 0,25) и была связана с более низкой летальностью (ОШ — 0,20) в группе больных с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждавшихся в госпитализации в стационар [30]. Однако АБТ не снижала число неудач терапии у амбулаторных больных с легкими и среднетяжелыми обострениями ХОБЛ (ОШ — 1,09) [30].

В наиболее часто цитируемом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании *N.R. Anthonisen et al.* также было показано, что благоприятный эффект АБТ при обострении ХОБЛ зависит, в первую очередь, от тяжести заболевания [31]. В данном исследовании у больных ХОБЛ с I типом обострения (наличие всех 3 кардинальных признаков обострения — усиления одышки, увеличения объема мокроты и повышения ее гнойности) терапия была успешной в 63 % в группе больных, получавших ан-

тибиотики, и в 43 % — в группе плацебо ($p < 0,05$). В то же время обострения разрешилось успешно примерно с одинаковой частотой у больных с менее тяжелыми обострениями: при II типе обострения (наличие 2 кардинальных признаков) — 70 % и 60 % в группах терапии антибиотиками и плацебо, а также при III типе обострения (наличие 1 кардинального признака) — 74 % и 70 % соответственно (различия недостоверны).

Важные данные были получены в РКИ *S. Noiura et al.* [32]. В нем участвовали 93 больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью (ОДН), получавших респираторную поддержку. Оказалось, что 10-дневный курс терапии офлоксацином приводил к снижению летальности больных (4 % vs 22 % в группе плацебо; $p = 0,01$), длительности госпитализации (14,9 vs 24,5 дня; $p = 0,01$) и количества дополнительно назначенных антибиотиков (6 % vs 35 % в группе плацебо; $p = 0,0006$).

Более того, в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что АБТ при обострении ХОБЛ может уменьшить дальнейшую потребность в их назначении после выписки больных из стационара и увеличить время до следующего развития обострения у части больных ХОБЛ [33, 34].

В ретроспективном исследовании, в котором анализировались 363 обострения ХОБЛ в течение 18 мес., АБТ, по сравнению с отсутствием терапии антибиотиками, приводила к снижению числа рецидивов обострений в последующие 2 нед. (32 % vs 19 %; $p < 0,001$) [35].

В недавно опубликованном исследовании *B.M. Rode et al.* проанализированы те же самые эффекты АБТ у амбулаторных больных с обострением ХОБЛ ($n = 842$) [36]. АБТ в период обострения приводила

к удлинению интервала между обострениями: 189 vs 258 дней ($p < 0,01$). Долгосрочная летальность была существенно ниже в группе больных ХОБЛ, получавших АБТ во время обострения: 14 % vs 20 % ($p = 0,02$). Выводы данного исследования имеют важное значение, т. к. впервые было продемонстрировано, что АБТ оказывает благоприятный эффект не только при тяжелом обострении ХОБЛ, но и при более легком — в тех случаях, когда антибиотики назначаются больным в амбулаторных условиях.

Таким образом, АБТ не только ускоряет разрешение обострения ХОБЛ и улучшает функциональные показатели, но и улучшает прогноз при тяжелой его форме.

Когда при обострении ХОБЛ назначать антибиотики?

Учитывая имеющиеся в настоящее время доказательства [37], антибиотики следует назначать:

- пациентам с обострением ХОБЛ, имеющим 3 кардинальных признака *Anthonisen* — усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление гнойного характера мокроты;
- пациентам с обострением ХОБЛ, имеющим 2 кардинальных признака обострения, если один из этих 2 симптомов — усиление гнойного характера мокроты;
- пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких.

Значение усиления продукции гнойной мокроты при обострении ХОБЛ

Одним из наиболее важных исследований, где была показана высокая диагностическая ценность такого признака, как усиление гнойного характера мокроты, явилась работа *R.A.Stockley et al.* [38]. У 121 амбулаторного больного ХОБЛ проводилось изучение мокроты (внешний вид, окраска по Грамму, микроскопия, посев) как во время обострения, так и через 2 мес. после него. Положительный рост бактерий был выявлен у 84 % больных с гнойной мокротой и у 38 % пациентов — со слизистой ($p < 0,0001$). Кроме того, в гнойной мокроте, по сравнению со слизистой, была более выражена нейтрофилия, чаще бы-

ли получены положительные результаты при окраске по Граму и была более высокой бактериальная нагрузка (рис. 1). Наличие гнойной мокроты отражало высокую бактериальную нагрузку в дыхательных путях больных с чувствительностью 94,4 % и специфичностью 77,0 % и позволяло выявить больных, подходящих для проведения АБТ.

N.Soler et al. провели исследование, в котором у 40 больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, изучали клинические маркеры бактериальной природы данного состояния, используя метод количественного культурального исследования материала, полученного во время бронхоскопии с помощью защищенной щеточной биопсии (ЗЩБ) [39]. У всех больных ХОБЛ были также взяты для микробиологического исследования образцы спонтанно откашливаемой мокроты. У 77 % пациентов, сообщивших о наличии гнойной мокроты, были обнаружены бактериальные патогены в материале, полученном при ЗЩБ. Чувствительность жалоб пациента на наличие гнойной мокроты составила 89,5 %, специфичность — 76,2 %. Наличие гнойной мокроты, о котором сообщают больные, является значимым предиктором бактериальной природы обострения.

По данным исследования, в котором участвовали больные с обострением ХОБЛ, нуждающиеся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких, отказ от терапии антибиотиками сопровождался ростом смертности и более высокой частотой развития вторичной внутрибольничной пневмонии [32]. С учетом непосредственной угрозы жизни при развитии ОДН на фоне ХОБЛ такие пациенты должны получать антибиотики, т. к. устранение причинного фактора ОДН помогает улучшить прогноз [40].

Опасения относительно недостаточной аккуратности существующих подходов к диагностике бактериальных инфекций и невозможность при использовании такой стратегии избежать чрезмерного назначения антибактериальных препаратов привело к более широкому использованию биомаркеров, что может позволить улучшить диагностику и подходы к терапии обострений ХОБЛ. К числу таких биомаркеров относятся С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ) [41].

У больных с бактериальной легочной инфекцией происходит быстрое повышение концентрации в сыворотке крови предшественника гормона кальцитонина — ПКТ [42], который высвобождается из нейтроэндокинных клеток бронхиального эпителия и / или мононуклеарных клеток [43, 44]. У здоровых людей концентрация сывороточного ПКТ очень низка и составляет ~ 0,01 нг/мл. При вирусных инфекциях уровень ПКТ повышается мало, редко достигая 1 нг/мл [45].

В основу исследования *D.Stolz et al.* была положена гипотеза о том, что концентрация ПКТ в сыворотке крови может использоваться для определения показаний к назначению АБТ при обострении ХОБЛ [46]. Для проверки этой гипотезы было проведено проспективное рандомизированное исследова-

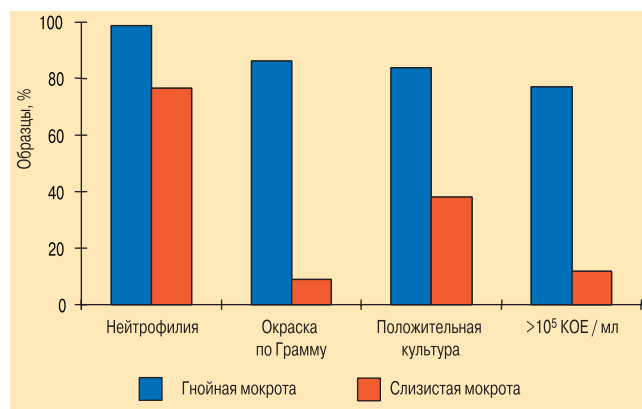


Рис. 1. Распределение больных с обострением ХОБЛ в зависимости от типа мокроты [38]

ние по сравнению лечения обострения ХОБЛ, основанного на существующих руководствах, и терапии, определяемой уровнем ПКТ.

В исследование были включены госпитализированные пациенты с обострением ХОБЛ. При поступлении они рандомизировались на 2 группы: 1) группу стандартной терапии, в которой лечащий врач на основании существующих руководств определял показания к АБТ; 2) группу РСТ, в которой показания к АБТ определялись на основании концентрации ПКТ. Уровень ПКТ $< 0,1$ нг/мл исключал наличие бактериальной инфекции и назначение антибиотиков, уровень РСТ от 0,10 до 0,25 нг/мл свидетельствовал о возможной бактериальной инфекции (назначение антибиотиков зависело от состояния пациента), концентрация РСТ $> 0,25$ нг/мл расценивалась как бактериальная инфекция, и назначение антибиотиков считалось обоснованным.

В исследовании участвовали 208 пациентов, все они находились под наблюдением в течение 6 мес. или до момента смерти. При поступлении концентрация ПКТ $< 0,1$ нг/мл была обнаружена у 51 % больных, от 0,10 до 0,25 нг/мл — у 29 % и $> 0,25$ нг/мл — у 20 % пациентов. Назначение лечения на основании концентрации ПКТ значительно уменьшило частоту применения антибактериальных препаратов (40 % vs 72 %), относительный риск (ОР) приема антибактериальных препаратов в группе ПКТ составил 0,56. Частота курсов антибиотиков в следующие 6 мес. значительно не различалась между группами (46 vs 43 курсов). Между группами ПКТ и стандартного лечения не было различий в частоте клинического успеха терапии обострения (82,4 % vs 83,9 %), частоте обострений (0,62 vs 0,64) и частоте госпитализаций по поводу ХОБЛ (0,21 vs 0,24) и летальности (5 vs 9 больных; $p = 0,409$) в течение 6 мес.

Таким образом, данное исследование показало, что при обострении ХОБЛ использование стратегии АБТ на основе уровня ПКТ ведет к снижению числа назначений антибактериальных препаратов без ущерба для клинического успеха лечения и времени

до развития следующего обострения, а также без повышения необходимости повторного назначения антибиотиков в последующие 6 мес.

СРБ относится к семейству плазменных белков пентаксина и является α_2 -глобулином [47]. В условиях воспаления, инфекции либо повреждения тканей плазменный СРБ синтезируется преимущественно гепатоцитами под контролем провоспалительных цитокинов, главным образом интерлейкина-6 и, в меньшей степени, интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли- α [48–50]. У практически здоровых лиц содержание СРБ в сыворотке крови не превышает 10 мг/л [51, 52].

О ценности СРБ как биомаркера обострения ХОБЛ свидетельствуют результаты исследования *J.R. Hurst et al.*, в котором сравнивались чувствительность и специфичность 36 различных биомаркеров у 90 больных с обострением ХОБЛ [53]. Оказалось, что, по сравнению со всеми изученными маркерами, наибольшей диагностической ценностью обладал хорошо известный СРБ, для него площадь под ROC-кривой составила 0,73.

В работе *D. Dev et al.* уровень СРБ > 10 мг/л был зарегистрирован у всех больных с доказанным инфекционным обострением ХОБЛ (среднее значение — 103 ± 98 мг/л). Сывороточный уровень СРБ коррелировал с лейкоцитозом периферической крови ($r = 0,44$; $p < 0,01$) и снижался на фоне лечения антибиотиками [54].

В исследовании, проведенном в НИИ пульмонологии (Москва), приняли участие 123 пациента, госпитализированных в стационар с обострением ХОБЛ [55, 56]. Концентрация СРБ сыворотки крови у пациентов с ХОБЛ и пневмонией была значительно выше, чем у больных с обострением ХОБЛ и гнойной и слизистой мокротой ($105,8 \pm 66,1$ vs $34,5 \pm 18,8$ vs $12,1 \pm 7,0$ мг/л соответственно; $p < 0,001$; рис. 2). У 42,3 % пациентов без увеличения гнойности мокроты уровень СРБ был нормальным, у больных с продукцией гнойной мокроты нормальное значение СРБ встречалось лишь в 5,4 % случаев. Пороговый уровень СРБ $\geq 16,5$ мг/л при обострении ХОБЛ для диагностики бактериальной инфекции имел чувствительность 93 %, специфичность — 93 %.

Какие антибиотики назначать при обострении ХОБЛ?

В подавляющем большинстве случаев АБТ при обострении ХОБЛ является эмпирической [57] и должна основываться на местных эпидемиологических данных о структуре возбудителей и их чувствительности к антимикробным препаратам. На основании факторов риска, возраста, функциональных особенностей больных было предложено несколько классификационных схем обострения ХОБЛ, позволяющих рекомендовать несколько режимов терапии (рис. 3) [57]. С помощью данной классификации можно оптимально предположить причинный фактор и значительно снизить шанс неуспешной терапии обострения ХОБЛ.

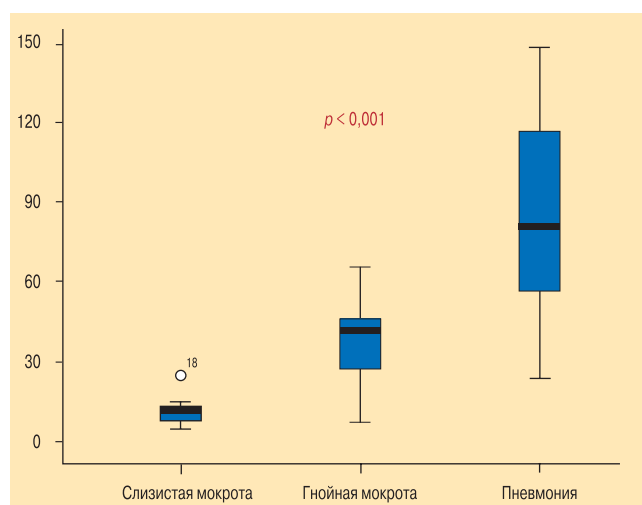


Рис. 2. Уровни СРБ при обострении ХОБЛ у больных со слизистой, гнойной мокротой и с пневмонией [55]



Рис. 3. Антибактериальная терапия при обострении ХОБЛ

К факторам риска развития тяжелых обострений ХОБЛ относятся выраженность бронхиальной обструкции, возраст больных, сопутствующие заболевания и тяжесть симптомов при развитии обострения [31, 32, 58–60]. Однако большинство из них были выявлены в различных ретроспективных исследованиях и не были валидизированы в проспективных рандомизированных исследованиях.

В работе *N.R.Anthonisen et al.* использовались несколько антибиотиков (триметоприм / сульфаметоксазол, амоксициллин и доксициклин), причем считалось, что выбор препарата не имеет большого значения, т. к. все выбранные средства примерно равноценны [31]. Кроме того, большинство проведенных исследований, посвященных сравнению антибактериальных препаратов при обострении ХОБЛ, имели цель показать эквивалентность нового препарата старому, но выбор препарата сравнения также не считался важным. Однако, поскольку спектр активности в отношении основных респираторных возбудителей и картина антибактериальной резистентности при использовании разных препаратов отличаются, выбор антибиотика может иметь значение для успешной терапии обострения ХОБЛ.

В метаанализе *G.Dimopoulos et al.*, основанном на 12 РКИ, изучалось сравнение эффективности и безопасности традиционных или "старых" антибиотиков (амоксициллина, ампициллина, пивампициллина, триметоприма / сульфаметоксазола и доксициклина) и современных, "новых" препаратов (макролидов, фторхинолонов, амоксициллина / клавуланата и цефалоспоринов II и III поколений) у больных с обострением ХОБЛ [61]. Оказалось, что терапия "старыми" антибиотиками была менее эффективна в клиническом отношении, по сравнению с "новыми" препаратами (ОШ – 0,51; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,34–0,75), однако не

было выявлено достоверных различий в летальности (ОШ – 0,64; 95%-ный ДИ – 0,25–1,66) или количестве побочных эффектов (ОШ – 0,75; 95%-ный ДИ – 0,39–1,45) [61].

В настоящее время основное значение для терапии обострений ХОБЛ имеют 3 группы антибактериальных препаратов: макролиды, фторхинолоны, и амоксициллин / клавуланат.

Метаанализ *I.I.Siempos et al.*, основанный на 19 РКИ (7 405 больных), был посвящен сравнению эффективности и безопасности макролидов, хинолонов и амоксициллина / клавуланата при лечении больных с бактериальным обострением ХОБЛ / хронического бронхита (ХБ) [62]. Данный анализ показал, что клиническая эффективность АБТ практически не различалась между группами пациентов, получавшими макролиды и хинолоны (ОШ – 0,94; 95%-ный ДИ – 0,73–1,21), амоксициллин / клавуланат и хинолоны (ОШ – 0,86; 95%-ный ДИ – 0,55–1,34), амоксициллин / клавуланат и макролиды (ОШ – 1,70; 95%-ный ДИ – 0,72–4,03). Однако бактериологическая эффективность оказалась достоверно ниже у больных, принимавших макролиды, по сравнению с больными, получавшими хинолоны (ОШ – 0,47; 95%-ный ДИ – 0,31–0,69). У больных, принимавших хинолоны, по сравнению с пациентами, получавшими макролиды, реже наблюдались рецидивы обострения ХОБЛ в течение 26 нед. после окончания АБТ.

Макролиды

Эффективность и безопасность макролидов при инфекциях нижних дыхательных путей подтверждается результатами многочисленных клинических исследований и метаанализов [63]. Они хорошо проникают в бронхиальный секрет, слизистую и легочную ткань, создавая в них концентрацию, значительно превышающую таковую в сыворотке крови. К досто-

инствам современных макролидов относятся низкая токсичность и хорошая переносимость, включая невысокий аллергический потенциал [64]. В России уровень устойчивости к макролидам *S. pneumoniae* составляет < 7 % [65].

Слабым местом макролидов при лечении обострения ХОБЛ является их низкая активность по отношению к *H. influenzae*. Несмотря на то, что во многих сравнительных исследованиях была показана неплохая клиническая и бактериологическая эффективность макролидов, в т. ч. II поколения (азитромицина и кларитромицина), при обострении ХОБЛ и ХБ [66–69], следует помнить, что в основном это были больные с нетяжелым обострением, у которых высока вероятность спонтанного улучшения [31], а доля *H. influenzae* среди патогенов, вызвавших обострение ХОБЛ, относительно мала [70]. Кроме того, определенный вклад в клиническую эффективность макролидов могут вносить их противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства [71].

По данным последней версии "Экспертных правил по тестированию антимикробной чувствительности" (2008), разработанных *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, *H. influenzae* обладает природной резистентностью к макролидам [72].

Респираторные фторхинолоны

К современным перспективным препаратам для терапии больных с обострением ХОБЛ относятся респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин). В отличие от лекарственных средств более ранних поколений (офлоксацин, ципрофлоксацин), они обладают высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae*, включая и мультирезистентные штаммы [73]. При этом респираторные фторхинолоны сохраняют высокую активность и по отношению к грамотрицательным микроорганизмам (в т. ч. *H. influenzae* и *M. catarrhalis*) и внутриклеточным патогенам [74]. Установлено, что левофлоксацин в дозе 750 мг/с достаточно эффективен против синегнойной палочки [75].

Респираторные фторхинолоны имеют привлекательные фармакокинетические свойства: способность к высокой концентрации в слизи бронхов и мокроте, высокую биодоступность (70–95 %) [74]. Наличие пероральной и парентеральной лекарственных форм у левофлоксацина и моксифлоксацина позволяет использовать их в ступенчатой терапии.

По данным многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-II, проведенного в России в 2003–2005 гг., все исследованные штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны к левофлоксацину и моксифлоксацину, независимо от резистентности к другим антимикробным препаратам [76].

Амоксициллин / клавуланат

В качестве препаратов выбора при обострении многие современные руководства рассматривают ампициллин, в т. ч. защищенные ингибиторами β -лактамаз [1, 37, 77]. Наиболее изученный препарат из группы защищенных пенициллинов — комбина-

ция амоксициллина и клавулановой кислоты (амоксициллин / клавуланат). Он характеризуется высокой биодоступностью при приеме внутрь, хорошим проникновением в различные ткани и жидкости организма, что позволяет достигать в них концентраций антибиотика, многократно превосходящих значения минимальной подавляющей концентрации для чувствительных микроорганизмов.

Добавление к амоксициллину ингибитора β -лактамаз клавулановой кислоты привело к значительному расширению спектра антибактериальной активности препарата за счет грамотрицательных возбудителей, способных к продукции β -лактамаз (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*), некоторых энтеробактерий (*K. pneumoniae* и др.), метициллино-чувствительных штаммов *S. aureus* и неспорообразующих анаэробов [78].

Российские мультицентровые исследования ПеГАС-I и -II показали, что в РФ в 1999–2005 гг. доля штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к ампициллину, составляла всего 0,1 %, а уровень резистентности к ампициллину штаммов *H. influenzae* — 5 %. При этом не было выявлено штаммов, резистентных к амоксициллину / клавуланату [65].

В исследовании Л.И.Дворецкого проводилось сравнение микробиологической и клинической эффективности амоксициллина / клавуланата и макролидов (азитромицина и кларитромицина) у 40 больных с обострением ХОБЛ. Бактериологическую оценку выполняли через 3–5 дней после окончания терапии, а клиническую эффективность препаратов определяли на основании темпов регрессии симптомов обострения ХОБЛ и длительности безрецидивного периода на протяжении 12-месячного срока наблюдения [79]. Эрадикация бактериальных патогенов после окончания терапии амоксициллином / клавуланатом была достигнута у 92 % больных, после терапии макролидами — у 30 %, персистенция возбудителей регистрировалась у 8 % и 70 % пациентов соответственно. На фоне терапии амоксициллином / клавуланатом быстрее регрессировали симптомы обострения, по сравнению с лечением макролидами. Очередное обострение ХОБЛ после отмены АБТ наступало на протяжении 12 мес. наблюдения у 57,9 и 88,9 % ($p \leq 0,05$) больных, получавших во время обострения амоксициллин / клавуланат или макролиды соответственно. Средняя продолжительность ремиссии у больных, принимавших амоксициллин / клавуланат и макролиды, составляла 263 ± 107 и 165 ± 112 дней соответственно.

Недостатком амоксициллина / клавуланата является относительно высокий риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [62]. Наиболее частый побочный эффект данного препарата — неблагоприятное действие клавулановой кислоты на слизистую оболочку органов пищеварения, что может привести к развитию диареи и стать причиной преждевременного прекращения АБТ (в 9 % случаев) [80]. Показано, что частота диареи зависит и от вариабельности всасывания препарата. Чем больше клавулановой кислоты усваивается в кишечнике,

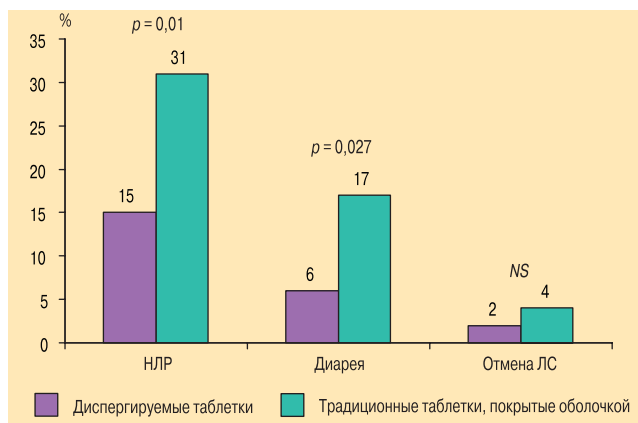


Рис. 4. Побочные эффекты при использовании препаратов амоксициллина / клавуланата при инфекциях нижних дыхательных путей [84]

NS – различия недостоверны.

тем меньше ее остаточное токсическое действие на слизистую оболочку [81].

Одним из возможных путей снижения потенциала НЛР при приеме амоксициллина / клавуланата может быть использование лекарственных форм, обеспечивающих более полное всасывание активных ингредиентов препарата из желудочно-кишечного тракта – диспергируемых таблеток (технология Солютаб) [82]. При использовании диспергируемых таблеток отмечена более быстрая и полная абсорбция клавулановой кислоты в кишечнике по сравнению с традиционной формой амоксициллина / клавуланата (таблетки, покрытые оболочкой) [83]. Более быстрое всасывание препарата обеспечивает не только меньшее раздражающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта и проявление наиболее благоприятного антибиотического эффекта, но и значительное уменьшение времени нахождения амоксициллина в кишечнике, а следовательно, сводит к минимуму его негативное действие на кишечную микрофлору [81].

В открытом проспективном рандомизированном исследовании И.А.Гучева и Р.С.Козлова у взрослых больных с инфекциями нижних дыхательных путей проводилось сравнение безопасности и эффективности различных лекарственных форм амоксициллина / клавуланата – диспергируемых таблеток (Флемоклава) и обычных таблеток, покрытых оболочкой (Аугментина) [84]. Оба препарата назначались внутрь в дозе 500 / 125 мг 3 раза в день в течение 5–12 дней. В исследование были включены 200 больных с нетяжелой внебольничной пневмонией и обострением ХОБЛ I и II типа по Anthonisen. Пациенты в группах терапии были сопоставимы по своим демографическим данным, тяжести и характеру течения заболевания.

Средняя длительность АБТ не различалась между группами Флемоклава и Аугментина и составляла $7,1 \pm 1,5$ сут. и $7,2 \pm 1,4$ сут. соответственно. Клиническая эффективность среди больных, получавших разные режимы АБТ, оказалась очень высокой, и в конце курса (5–12-й дни) составила 97 % и 97 %, через 30–40 дней – 96 % и 97 % в группах Флемоклава

и Аугментина соответственно. Однако значительные различия между группами терапии были выявлены по общему числу нежелательных лекарственных реакций: 15 % vs 31 % в группах приема амоксициллина / клавуланата в виде диспергируемых и обычных таблеток соответственно ($p = 0,01$; рис. 4). У больных, получавших диспергируемые таблетки амоксициллина / клавуланата, выявлена меньшая частота развития диареи – 6 % vs 17 % ($p = 0,027$). Преждевременная отмена исследуемого препарата вследствие развития нежелательных лекарственных реакций также была в 2 раза реже у пациентов данной группы – 2 % vs 4 % ($p > 0,05$).

Таким образом, несмотря на то, что оба препарата амоксициллина / клавуланата продемонстрировали высокую и эквивалентную клиническую эффективность при нетяжелых инфекциях нижних дыхательных путей, лекарственная форма в виде диспергируемых таблеток характеризовалась лучшим профилем безопасности по сравнению с оригинальным амоксициллином / клавуланатом, что проявлялось уменьшением частоты встречаемости нежелательных явлений, особенно диареи.

Какова оптимальная продолжительность АБТ при обострении ХОБЛ?

Согласно последней версии рекомендаций GOLD, на основании результатов проведенных исследований при обострении ХОБЛ следует применять антибиотик в течение 3–7 дней [1].

Возможность использования 5-дневных курсов АБТ была продемонстрирована в РКИ для таких препаратов, как амоксициллин / клавуланат (2 000 / 125 мг) [85], цефдиторен [86], левофлоксацин [69], моксифлоксацин [33, 87], гемифлоксацин [88, 88], азитромицин [69] и телитромицин [90].

Короткие курсы (3–5 дней) АБТ, по сравнению с "традиционными" продолжительными, гарантируют более высокий комплаенс больных, особенно в амбулаторных условиях [91, 92]. Для пациентов, принимающих антибиотики, пропуск их приема или незапланированное прерывание курса означают не только снижение эффективности терапии, но повышение вероятности "селекции" резистентных микроорганизмов [91].

R. El Moussaoui et al. выполнили метаанализ 21 РКИ (10 698 больных) для оценки эффективности коротких курсов антибиотиков (≤ 5 дней) по сравнению с длительными (> 5 дней) у пациентов с обострением ХОБЛ / ХБ I–II типа, по N.R.Anthonisen [93]. Средняя длительность лечения при коротких курсах составила 4,9 дня, при длительных – 8,3 дня. Кратковременное наблюдение за больными продолжалось в среднем 15 дней, долговременное – 31 день. Клиническое разрешение обострений в ранние и поздние сроки не различалось между сравниваемыми группами. Суммарное ОШ для клинического разрешения обострения в ранние сроки составило 0,99 (95%-ный ДИ – 0,90–1,08), при длительном наблюдении – 1,0 (95%-ный ДИ – 0,91–1,10). Также

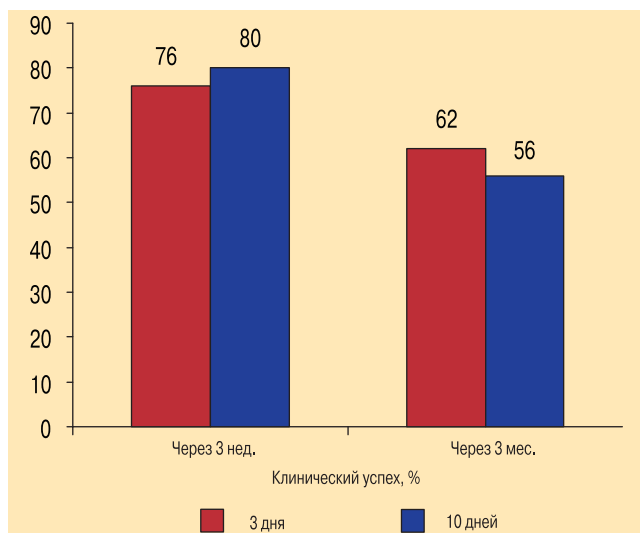


Рис. 5. Сравнение клинического успеха терапии амоксициллином / клавуланатом при обострении ХОБЛ в течение 3 и 10 дней [94]

не было получено различий между группами в бактериологическом разрешении обострения (суммарное ОШ — 1,05; 95%-ный ДИ — 0,87–1,26).

Таким образом, данный метаанализ продемонстрировал, что при лечении легкого и среднетяжелого обострения ХОБЛ / ХБ короткие курсы антибиотиков столь же эффективны, как и более длительные [93].

Возможность проведения коротких курсов АБТ при обострении ХОБЛ была показана не только для фторхинолонов или макролидов, но и для амоксициллина / клавуланата. В РКИ *B.M.Roede et al.*, включавшем в себя 56 госпитализированных больных с обострением ХОБЛ I типа, по *Anthonisen*, сравнивалась эффективность терапии амоксициллином / клавуланатом в течение 3 и 10 дней [94]. Исходно все больные в течение 3 сут. получали амоксициллин / клавуланат, а затем, при условии клинического улучшения, были рандомизированы на 2 группы: 1) амоксициллин / клавуланат 625 мг в сутки *per os*; 2) плацебо в течение 7 дней. Клиническое излечение через 3 нед. от начала терапии было сходным в обеих группах: 76 % vs 80 % соответственно при терапии в течение 3 и 10 дней (различие — 3,8 %; 95%-ный ДИ — 28–20). Не было различий между группами по клиническому излечению и через 3 мес. — 62 % vs 56 % соответственно (различие — 5,9 %; 95%-ный ДИ — 23–34 %; рис. 5). Бактериологическое излечение, улучшение симптомов, использование глюкокортикостероидов, длительность кислородотерапии и госпитализации также оказались сходными в обеих группах. Таким образом, данное исследование показало, что 3-дневная терапия амоксициллином / клавуланатом может быть эффективной у больных с обострением ХОБЛ I типа, по *Anthonisen*, если начальная терапия приводит к клиническому улучшению.

Результаты исследований эффективности курсов АБТ продолжительностью 3–5 дней следует с осторожностью экстраполировать на больных, госпитализированных в стационар с тяжелым обострением ХОБЛ. Точного на ответа на вопрос о длительности

АБТ при тяжелом обострении ХОБЛ сегодня пока нет. Определить ее можно с помощью мониторинга уровня биомаркеров воспаления. Стратегия инициации и отмены АБТ, основанная на динамике сывороточной концентрации ПКТ, как в уже упомянутом исследовании *D.Stolz et al.*, позволила сократить сроки АБТ у пациентов с тяжелыми респираторными инфекциями (пневмонией) и сепсисом в среднем на 3 дня, без дополнительного риска неудач терапии или осложнений [46, 95, 96].

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2008. www.goldcopd.org.
2. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. Eur. Respir. J. 2003; 21 (suppl. 41): 46s–53s.
3. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000; 117 (5, suppl. 2): 398S–401S.
4. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. Treat. Respir. Med. 2006; 5: 343–349.
5. O'Donnell D.E., Parker C.M. COPD exacerbations: Pathophysiology. Thorax 2006; 61: 354–361.
6. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847–852.
7. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 151: 1418–1422.
8. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. Chest 2002; 121: 1449–1455.
9. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2007; 29: 1224–1238.
10. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. J. A. M. A. 1995; 274: 1852–1857.
11. 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.
12. Veeramachaneni S.B., Sethi S. Pathogenesis of bacterial exacerbations of COPD. COPD 2006; 3: 109–115.
13. White A.J., Gompertz S., Stockley R.A. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2003; 58: 73–80.
14. Monso E., Ruiz J., Rosell A. et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 1316–1320.
15. Pela R., Marchesani F., Agostinelli C. et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: A bronchoscopic investigation. Monaldi Arch. Chest Dis. 1998; 53: 262–267.

16. Sethi S., Evans N., Grant B.J.B., Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 465–471.
17. Soler N., Torres A., Ewig S. *et al.* Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1498–1505.
18. Fagon J.Y., Chastre J., Trouillet J.L. *et al.* Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 1004–1008.
19. 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.
20. Eller J., Ede A., Schaberg T. *et al.* Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542–1548.
21. von Hertzen L., Isoaho R., Leinonen M. *et al.* Chlamydia pneumoniae antibodies in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Epidemiol.* 1996; 25: 658–664.
22. Mogulkoc N., Karakurt S., Isalska B. *et al.* Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 349–353.
23. Diederens B.M., van der Valk P.D., Kluytmans J.A. *et al.* The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 240–244.
24. Ball P., Harris J.M., Lowson D. *et al.* Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Q. J. Med.* 1995; 88: 61–68.
25. Papi A. *et al.* Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (10): 1114–1121.
26. Seemungal T., Donaldson G.C., Breuer J. *et al.* Rhinoviruses are associated with exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (suppl. 28): 298s.
27. Sethi S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2355–2365.
28. Hirschmann J.V. Do bacteria cause exacerbations of COPD? *Chest* 2000; 118: 193–203.
29. Sachs A.P.E., Koeter G.H., Groenier K.H. *et al.* Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax* 1995; 50: 758–763.
30. Puhan M.A., Vollenweider D., Latshang T. *et al.* Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir. Res.* 2007; 8: 30.
31. 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.
32. Nouira S., Marghli S., Belghith M. *et al.* Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 2020–2025.
33. Wilson R., Allegra L., Huchon G. *et al.* Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004; 125: 953–964.
34. Chodosh S. Clinical significance of the infection-free interval in the management of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2005; 127: 2231–2236.
35. Adams S., Melo J., Luther M. *et al.* Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000; 117: 1345–1352.
36. Roede B.M., Bresser P., Prins J.M. *et al.* Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 282–288.
37. 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.
38. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., Hill S.L. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638–1645.
39. Soler N., Agustí C., Angrill J. *et al.* Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 29–35.
40. Nseir S., Ader F. Prevalence and outcome of severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations caused by multidrug-resistant bacteria. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2008; 14: 95–100.
41. Lacoma A., Prat C., Andreo F., Dominguez J. Biomarkers in the management of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18 (112): 96–104.
42. Christ-Crain M., Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 556–573.
43. Nylen E.S., Snider R.H., Thompson K.A. *et al.* Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am. J. Med. Sci.* 1996; 312: 12–18.
44. Boussekey N., Leroy O., Alfandari S. *et al.* Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 469–472.
45. Becker K.L., Nylen E.S., White J.C. *et al.* Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 1512–1525.
46. Stolz D., Christ-Crain M., Bingisser R. *et al.* Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131: 9–19.
47. Pepys M.B., Berger A. The renaissance of C-reactive protein. *Brit. Med. J.* 2001; 322: 4–5.
48. Kolb-Bachofen V. A review on the biological properties of C-reactive protein. *Immunobiology* 1991; 183: 133–145.
49. Ballou S.P., Kushner I. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv. Intern. Med.* 1992; 37: 313–336.
50. Gewurz H., Zhang X., Lint T. Structure and function of the pentraxins. *Curr. Opin. Immunol.* 1995; 7: 54–64.
51. Shine B., de Beer F.C., Pepys M.B. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin. Chim. Acta* 1981; 117: 13–23.
52. Hutchinson W.L. *et al.* Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin. Chem.* 2000; 46: 934–938.
53. Hurst J.R., Donaldson G.C., Perera W.R. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 867–874.
54. Dev D., Sankaran E.W.R., Cunniffe J. *et al.* Value of C-reactive protein in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 1998; 92: 664–667.

55. Baimakanova G., Zubairova P., Avdeev S., Chuchalin A. Performance of rapid, bedside whole blood C-reactive protein (CRP) test as a diagnostic test for bacterial infection and pneumonia in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (suppl.): 556s.
56. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Возможности С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Уральский мед. журнал* 2008; 13: 19–24.
57. Martinez F.J., Han M.K., Flaherty K., Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert. Rev. Antiinfect. Ther.* 2006; 4: 101–124.
58. Ram F.S., Rodriguez-Roisin R., Granados-Navarrete A. et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* (database online). Issue 2; 2006.
59. Grossman R.F. Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1997; 112 (suppl.): 310S–313S.
60. Wilson R., Jones P., Schaberg T. et al. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2006; 61: 337–342.
61. Dimopoulos G., Siempos I.I., Korbila I.P. et al. Comparison of first-line with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2007; 132: 447–455.
62. Siempos I.I., Dimopoulos G., Korbila I.P. et al. Macrolides, quinolones and amoxicillin / clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1127–1137.
63. Contopoulos-Loannidis D.G., Ioannidis J.P.A., Chew P., Law J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 48: 691–703.
64. Dukes M.N.G., ed. *Meyler's side effects of drugs*. 13th ed. USA: Elsevier Science; 1996.
65. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2006; 8: 33–47.
66. Hoepelman I.M., Mollers M.J., van Schie M.H. et al. A short (3-day) course of azithromycin tablets versus a 10-day course of amoxicillin-clavulanic acid (co-amoxiclav) in the treatment of adults with lower respiratory tract infections and effects on long-term outcome. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1998; 9: 141–146.
67. Anzueto A., Fisher C.L.Jr., Busman T., Olson C.A. Comparison of the efficacy of extended-release clarithromycin tablets and amoxicillin / clavulanate tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 2001; 23: 72–86.
68. Castaldo R.S., Celli B.R., Gomez F. et al. A comparison of 5-day courses of dirithromycin and azithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Ther.* 2003; 25: 542–557.
69. Amsden G.W., Baird I.M., Simon S., Treadway G. Efficacy and safety of azithromycin versus levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2003; 123: 772–777.
70. Andre-Alves M.R., Jardim J.R., Silva R.F. et al. Comparison between azithromycin and amoxicillin in the treatment of infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Bras. Pneumol.* 2007; 33: 43–50.
71. Rubin B.K. Immunomodulatory properties of macrolides: overview and historical perspective. *Am. J. Med.* 2004; 117 (9A): 2S–4S.
72. EUCAST Expert rules in antimicrobial susceptibility testing, version 1, April 2008. www.eucast.org
73. O'Donnell J.A., Gelone S.P. The newer fluoroquinolones. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2004; 18: 691–716.
74. Blasi F., Tarsia P., Aliberti S. et al. Highlights on the appropriate use of fluoroquinolones in respiratory tract infections. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 11–19.
75. Bonfiglio G. Is levofloxacin as active as ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*? *Chemotherapy* 2001; 47: 239–242.
76. Антибиотикорезистентность в России: Возбудители внебольничных инфекций. www.antibiotic.ru
77. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. 15th consensus conference about management of lower respiratory tract infections in immunocompetent adult. *Med. Mal. Infect.* 2006; 36: 235–244.
78. Сидоренко С.В., Козлов С.Н. Группа пенициллинов. В кн.: *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии* / под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М.; 2002. 47–55.
79. Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В., Грудина С.А. и др. Клинико-микробиологический мониторинг больных с обострением хронического бронхита, леченных антибактериальными препаратами. *Тер. архив* 2006; 78 (3): 25–35.
80. Neu H.C., Wilson A.P.R., Gruneberg R.N. Amoxycillin / clavulanic acid: a review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992. *J. Chemother.* 1993; 5: 67–93.
81. Карнов О.И. Флемоклав Солютаб — новая лекарственная форма амоксициллина / клавуланата в лечении синусита. *Клин. фармакол. и терапия* 2006; 15 (4): 1–4.
82. Cortvriendt W.R., Verschoor J.S., Hespe W. Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittelforschung* 1987; 37: 977–979.
83. Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J.S. et al. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin / clavulanic acid versus the originator film-coated tablet. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 39: 75–82.
84. Гучев И.А., Козлов Р.С. Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое проспективное рандомизированное исследование. *Пульмонология* 2008; 2: 73–80.
85. Sethi S., Breton J., Wynne B. Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate at 2,000 / 125 milligrams twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875 / 125 milligrams twice daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49: 153–160.
86. Álvarez-Sala J.L., Kardos P., Martínez-Beltrán J. et al. Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with cefditoren-pivoxil versus cefuroxime-axetil. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 1762–1767.
87. Chodosh S., DeAbate C.A., Haverstock D. et al. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Respir. Med.* 2000; 94: 18–27.

88. Wilson R., Schentag J.J., Ball P., Mandell L. for the 068 Study Group. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin. Ther.* 2002; 4: 639–652.
89. Sethi S., Fogarty C., Fulambarker A. A randomized, double-blind study comparing 5 days oral gemifloxacin with 7 days oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir. Med.* 2004; 98: 697–707.
90. Fogarty C., De Wet R., Mandell L. et al. Five-day telithromycin once daily is as effective as 10-day clarithromycin twice daily for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis and is associated with reduced health-care resource utilization. *Chest* 2005; 128: 1980–1988.
91. Guay D.R.P. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Drugs* 2003; 63: 2169–2184.
92. Kardas R. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 49: 897–903.
93. El Moussaoui R., Roede B.M., Speelman P. et al. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008; 63: 415–422.
94. Roede B.M., Bresser P., El Moussaoui R. et al. Three vs 10 days of amoxicillin-clavulanic acid for type 1 acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007; 13: 284–290.
95. Christ-Crain M., Stolz D., Bingisser R. et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 84–93.
96. Nobre V., Harbarth S., Graf J.-D. et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: A randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 498–505.

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА России; тел: (495) 465-53-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Поступила 12.04.10

© Авдеев С.Н., 2010

УДК 616.24-036.12-085.281

ТОЧНО В ЦЕЛЬ



ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®

амоксициллин / клавулановая кислота, 125/31,25 мг; 250/62,5 мг; 500/125 мг; 875/125 мг



- Защищенный аминопенициллин в инновационной лекарственной форме
- Лекарственная форма Солютаб обеспечивает стабильно высокую биодоступность амоксициллина и минимальную вариабельность всасывания клавулановой кислоты¹
- Достоверно снижает частоту нежелательных реакций со стороны ЖКТ, в том числе антибиотик-ассоциированной диареи²

1. Soergens H, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39(2): 75-82.
2. Карпов С. М. Клиническая фармакология и терапия, 2006; 15 (6): 1-4.
Лунин И. А., Казлов Р. С. *Пулмонология* 2008; 2: 73-80.

"Терапевтическая резистентность" у больных тяжелой бронхиальной астмой

1 – кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ГОУ ВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Росздрава": 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6 / 8

2 – отдел молекулярно-генетических технологий НИЦ ГОУ ВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Росздрава": 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6 / 8

M.A.Simakova, Zh.A.Mironova, V.I.Trofimov, E.D.Yantchina, M.V.Dubina

"Therapeutic resistance" in patients with severe asthma

Key words: asthma control, severe asthma, phenotypes, "therapeutic resistance", inhaled corticosteroids.

Ключевые слова: контроль бронхиальной астмы, тяжелая бронхиальная астма, фенотипы, "терапевтическая резистентность", ингаляционные глюкокортикостероиды.

В последние годы в лечении бронхиальной астмы (БА) достигнуты большие успехи. Имеется широкий спектр высокоэффективных препаратов, ежегодно совершенствуются лекарственные режимы терапии, однако ситуация в отношении контроля данного заболевания остается напряженной [1]. Имеющаяся статистика свидетельствует о сохраняющейся тенденции роста заболеваемости, инвалидности и смертности, обусловленных БА. В мире насчитывается 300 млн больных, что эквивалентно населению США [2]. Согласно результатам отечественных эпидемиологических исследований, общее число пациентов с БА в России приближается к 7 млн. Однако Минздравсоцразвития РФ приводит данные о < 1 млн больных, поскольку в первую очередь в официальную медицинскую статистику включаются сведения о случаях тяжелого, часто инвалидизирующего течения заболевания [3].

При этом, согласно опубликованным результатам международных эпидемиологических исследований (AIRE, AIRCEE и др.), контроль над болезнью был зарегистрирован только у 5–30 % пациентов. Данные эпидемиологических исследований, проведенных в Томской обл. в 2001–2002 гг., свидетельствуют об отсутствии контроля над симптомами БА у 86,1 % пациентов [4].

В настоящее время неконтролируемая БА представляет собой значительную медико-социальную проблему – прежде всего по причине высокой смертности среди этой категории больных и больших затрат на их лечение. В современных международных согласительных документах, таких как GINA, недостаточно освещена проблема тяжелой неконтролируемой БА, не принята во внимание ее клиническая и патогенетическая гетерогенность, не указаны предикторы формирования и оптимальная терапевтическая тактика [5].

Формулировка диагноза

За рубежом и в России в течение последних 10 лет активно разрабатывается тема тяжелой, трудно контролируемой БА. Эксперты сходятся во мнении, что необходимо выработать единые критерии постановки данного диагноза. Задача весьма сложная, учитывая очевидное существование нескольких фенотипов данной формы БА. В англоязычной медицинской литературе для обозначений разных вариантов течения используются следующие названия: *brittle asthma*, *fatal asthma*, *chronic difficult asthma*, *difficult-to-treat asthma*, при этом в отношении одного и того же пациента могут использоваться сразу несколько формулировок [6].

Термин *brittle asthma* (дословно – "хрупкая астма") был введен в 1977 г. W.M.Turner для обозначения случаев с большой вариабельностью показателей пикфлоуметрии в течение дня на фоне приема высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). В 1998 г. вышла статья J.G.Ayres и P.J.Barnes "*Brittle asthma*", в которой авторы выделили 2 типа этого варианта БА. Первый тип характеризуется дневной вариабельностью пиковой скорости выдоха (ПСВ) > 40 % в течение 50 % времени наблюдения (период – не менее 150 дней) на фоне терапии иГКС в дозе $\geq 1,5$ мг в пересчете на беклометазон. Критерием 2-го типа является развитие тяжелого приступа в течение < 3 ч без очевидных причин, на фоне хорошо контролируемой БА. Пытаясь выделить особенности каждого типа, авторы подчеркивают связь 2-го типа с эозинофильным воспалением и более коротким периодом искусственной вентиляции легких в ходе реанимационных мероприятий. В качестве неотложной самопомощи таким пациентам предлагаются инъекции адреналина с помощью шприц-ручек [7].

Учитывая возрастающие расходы на лечение больных БА, в США при участии Американского торакального общества (ATS) была создана рабочая группа по изучению *refractory asthma* ("резистентной астмы"), которая включает в себя такие фенотипы, как *severe asthma*, *steroid-dependent and / or resistant asthma*, *difficult to control asthma*, *brittle asthma*. В 2000 г. на основании метаанализа многих исследований в ATS были выработаны критерии "резистентной" к терапии БА (таблица). Для постановки диагноза достаточно 1 большого критерия в сочетании с 2 малыми. При этом авторы подчеркивают необходимость верификации диагноза астмы в начале диагностического пути, выявления и устранения факторов, провоцирующих обострение в дальнейшем [8].

Важным моментом перед присвоением категории *refractory asthma* является подтверждение приверженности пациента к терапии, которая зачастую переоценивается врачом [9]. Выделяя разные теории патогенеза "резистентной" БА, у одних пациентов с быстро развивающимся обострением авторы четко выявляют ассоциацию с эозинофильным воспалением, преобладанием интерлейкинов — IL-4 и IL-5 — в смывах из бронхов. В других работах подчеркивается преобладание активных нейтрофилов, выделяющих матриксные металлопротеиназы и активные радикалы кислорода, повреждающие бронхи. Оптимальным считается применение высоких доз ИГКС в сочетании с пролонгированными β_2 -агонистами. Однако не дается точных советов о "следующем шаге" при неэффективности этой комбинации. Поощряется тактика аккуратного подбора оптимального сочетания лекарственных средств, которое может включать в себя антилейкотриеновые препараты и теофиллин с медленным высвобождением [8].

В 2003 г. в Европе было проведено многоцентровое исследование клинических фенотипов хронической тяжелой БА — *European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma* (ENFUMOSA),

Таблица
Диагностические критерии
"терапевтически резистентной" БА

Большие критерии
потребность в применении сГКС > 50 % времени
необходимость использования высоких доз ИГКС ($\geq 1,260$ мг в сутки беклометазона или эквивалентные дозы других ИГКС)
Малые критерии
ежедневная потребность в длительно действующих β_2 -агонистах, теофиллине, антилейкотриеновых препаратах
ежедневные симптомы БА, требующие применения коротко действующих β_2 -агонистов
сохраняющаяся бронхообструкция (ОФВ ₁ < 80 %, дневная вариабельность ПСВ > 20 %)
≥ 1 вызова скорой помощи за последний год
≥ 3 курсов сГКС за последний год
быстрое обострение БА при уменьшении на ≤ 25 % дозы ИГКС или сГКС жизнеугрожающие события, связанные с БА в прошлом

Примечание: сГКС — системные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с.

в котором сравнивались средняя и тяжелая формы БА. Критериями включения в последнюю группу были: ежедневная потребность в высоких дозах ИГКС (средняя доза — 1 773 мкг в сутки), наличие хотя бы 1 обострения заболевания в предыдущем году, потребовавшего курса системных глюкокортикостероидов (сГКС). У пациентов с тяжелой БА достоверно чаще индекс массы тела был повышен, причина чего не вполне ясна. Подчеркивается ассоциация непереносимости аспирин с тяжелым течением. Атопия по-прежнему рассматривается как важнейший фактор риска развития БА, однако по результатам ENFUMOSA ее нельзя считать предиктором тяжелого течения. Сохраняющаяся эозинофилия на фоне терапии стероидами рассматривается как доказательство "резистентности" тяжелой БА к терапии. Авторы обращают внимание на часто встречающуюся нейтрофилию в периферической крови и мокроте как фактор хронизации и прогредиентного течения заболевания с формированием необратимых изменений в бронхах, подобных тем, что встречаются при ХОБЛ [10].

В 2006 г. опубликованы результаты 3-летнего американского исследования *The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens study* (TENOR) с участием большой когорты пациентов. Критерием включения была констатация лечащим врачом "резистентности" к терапии, включающей в себя не менее 3 препаратов в течение года наблюдения пациента с тяжелой БА. Целью работы стало выявление предикторов обострения и составление шкалы для индивидуальной оценки вероятности скорого обострения заболевания. Пациентам с высоким риском обострения (> 9 баллов) показан курс сГКС для профилактики жизнеугрожающего обострения БА [11].

В России проблема контроля тяжелой БА еще более актуальна, нежели в экономически развитых странах, учитывая низкий прожиточный минимум граждан и небрежное отношение многих россиян к собственному здоровью. В 2004 г. обнародованы результаты исследования НАБАТ (Национальное эпидемиологическое исследование БА тяжелого течения), которое показало, что терапия тяжелой БА в России как на стационарном, так и на амбулаторном этапе не соответствует рекомендованным стандартам. Несмотря на убедительные и многочисленные доказательства преимущества комбинации ИГКС и длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА), большинство пациентов используют монотерапию ИГКС [1].

Фенотип *brittle asthma* изучался в исследовании BRILLIANT у пациентов с подтвержденной чувствительностью к стероидам. Наилучший контроль БА (согласно критериям *Bateman*) был достигнут при использовании комбинации ИГКС с ДДБА. При этом добавление к ней сГКС повышало долю пациентов с БА фенотипа *total-controlled* лишь на 2 %, значимо проигрывая при этом по числу побочных эффектов [12, 13]. Несмотря на это, ~ 30 % больных получают сГКС в виде таблеток или инъекций по

причине "стероидорезистентности", констатируемой врачами.

Проблеме стероидорезистентной БА было посвящено исследование ГРОЗА, проведенное в 2004–2005 гг. Выявлена такая ее причина, как некорректная диагностика и фармакотерапия. Вновь подчеркнута значимость приверженности к терапии, обнаружения и устранения триггеров. Разработана схема ухода от сГКС с помощью подключения комбинированного ингаляционного препарата иГКС / ДДБА. При этом у $1/2$ пациентов, получающих комбинированный препарат, удалось отменить таблетированные стероиды, что заставляет отказаться от термина "стероидорезистентность" и говорить о стероидозависимости в большинстве случаев "терапевтически резистентной" БА [14].

Несмотря на продолжающиеся споры по поводу определения сложной БА клиническая ситуация хорошо знакома каждому врачу и легко распознается, поскольку таких больных очень трудно лечить. К сожалению, это единственный признак данного фенотипа, поскольку отсутствуют четкие сведения об этиологии и патогенезе различных клинических вариантов данного фенотипа. При этом ключевым критерием является объем лечения, необходимый для достижения контроля [15, 16].

Под "терапевтически резистентной" БА понимают состояние, которое недостаточно контролируется (имеются хронических симптомы, эпизодические обострения, персистирующая и варьирующая обструкция воздухоносных путей, постоянная потребность в β_2 -агонистах короткого действия), несмотря на применение адекватных доз ГКС. Данная форма БА диагностируется при следующем условии: если за последний год наблюдения и последние 6 мес. адекватного лечения (средние дозы иГКС) у пациента с тяжелой БА не удается достичь контроля. Таких больных необходимо дополнительно обследовать для выявления причин неконтролируемого течения [15].

Факторы, предрасполагающие к неконтролируемому течению БА

Клинически доказано, что такие коморбидные состояния, как риносинусопатия, респираторные инфекции, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ночное апноэ, ожирение, психиатрические расстройства ухудшают течение БА и требуют коррекции [17]. Особенно трудны для терапевта оценка и лечение психических нарушений — анорексии, депрессии, панических расстройств, являющихся, как и синусопатия, независимыми факторами риска сложной БА [18, 19].

В исследовании *D.W.Denning* показано, что тяжелая неконтролируемая БА часто ассоциируется с бронхолегочным аспиргиллезом. Выдвигается предположение, что тяжелая БА с грибковой сенсibilизацией — один из фенотипов сложной БА, требующий этиотропной терапии [20].

В некоторых работах выделяется возрастной аспект: ранний дебют БА чаще ассоциирован с аллер-

гическим генезом и жизнеугрожающими обострениями [21]. Это требует тщательного диспансерного наблюдения детей и применения изначально верной терапевтической тактики, включая и нефармакологические методы лечения.

Актуальной проблемой остается курение. По данным *N.C.Thomson*, 25 % астматиков развитых странах являются курильщиками, что усугубляет симптомы заболевания и ослабляет эффект иГКС. Механизм до конца неизвестен, автор высказывает предположение о повышении числа нейтрофилов и изменении свойств глюкокортикоидного рецептора (ГР) [22]. В исследовании GOAL доказана роль курения как модифицируемого фактора риска неконтролируемого течения БА [23].

Морфологические особенности

Структурная перестройка бронхиального дерева (гипертрофия и гиперплазия гладких мышечных клеток и субэпителиальный фиброз), по мнению многих авторов, вносит большой вклад в клинические проявления тяжелой БА [24, 25]. Считается, что ремоделирование дыхательных путей является важным компонентом патогенеза тяжелой БА [26]. Повышенная продукция слизи как одна из главных причин бронхообструкции при тяжелой (особенно фатальной) БА обусловлена гипертрофией и гиперплазией желез и повышенным образованием секрета. Эозинофилы являются главным источником трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), IL-11 и тромбоцитарного фактора роста, отвечающих за стимуляцию пролиферации гладких мышц и синтез коллагена. Таким образом, эозинофилы могут быть главным связующим звеном между воспалением и ремоделированием при БА [15]. Интересно, что при обследовании пациентов с БА не удавалось выявить различия в толщине базальной мембраны при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, но значительно большей толщина мембраны была у пациентов с высоким содержанием эозинофилов в слизистой бронхов. В этой группе также было увеличено количество клеток, положительных на наличие TGF- β . Данные результаты имеют клиническое значение, поскольку у таких больных было значительно больше случаев жизнеугрожающих событий [27].

Патогенетические особенности формирования "терапевтической резистентности"

В диссертационной работе *О.С.Кобяковой* [5] доказано, что, независимо от клинического фенотипа тяжелой БА, низкая чувствительность к терапии ассоциирована с проградентно текущим воспалением и достоверно более высоким уровнем таких маркеров, как бронхиальная гиперреактивность, IL-5 индуцированной мокроты, абсолютное и относительное содержание эозинофилов и нейтрофилов индуцированной мокроты. Автором получены данные о патогенетической гетерогенности пациентов с тяжелой "те-

рапевтически резистентной" БА. Так, бронхиальная гиперреактивность имеет важное значение в механизмах развития фатальной и *brittle* БА. В случае фенотипа *brittle* БА реализация указанного механизма ассоциирована с выраженностью аллергической агрессии. Тогда как у пациентов с фатальной формой заболевания уровень бронхиальной гиперреактивности, предшествующий экзогенным триггерам, стабильно высокий. Роль атопии как фактора риска неоднозначна для различных фенотипов неконтролируемой БА: наибольший вклад этого механизма установлен у больных *brittle* БА, наименьший — при хронической БА с постоянной бронхообструкцией [5].

Продолжает активно изучаться цитокиновый дисбаланс как одна из причин вторичной стероидорезистентности. Так, в одном из исследований у пациентов с неконтролируемым течением БА на фоне адекватной базисной терапии присутствовала тенденция к росту содержания IL-4, IL-5, фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в сыворотке крови [28]. Известно, что IL-5 увеличивает жизнеспособность эозинофилов, ингибируя апоптоз, что может приводить к увеличению доли эозинофилов, гибнущих по некротическому пути, и усилению воспалительного процесса в тканях легкого. На сегодняшний день установлена ассоциация полиморфизма C703T гена IL-5 с БА [29, 30]. Активно изучаются механизмы стероидорезистентности при БА. Следует вновь подчеркнуть условность определения "стероидорезистентной БА", т. к. в большинстве случаев пациенты оказываются лишь менее чувствительными к действию ГКС. Так, в исследовании *В.И. Трофимова и соавт.* было подтверждено нарушение клеточной чувствительности к ГКС в виде снижения кортизолопоглощения лимфоцитов у гормонозависимых больных [31, 32].

Небольшая группа пациентов имеет первичную "резистентность" (2-й тип), характеризующуюся необратимостью, отсутствием побочных эффектов и подавления кортизола надпочечников, ассоциацией с патологией глюкокортикоидного рецептора. Выявлено > 20 полиморфизмов в гене GR NR3C1, приводящих к снижению количества рецепторов или их аффинности. Наиболее часто упоминается в литературе полиморфизм в 5-м экзоне Ile559Asn [33].

Большинство пациентов приобретают "резистентность" в процессе заболевания (2-й тип). В основе "стероидорезистентности" 2-го типа в большинстве случаев лежат различные механизмы нарушения функции и / или аффинности кортикостероидных рецепторов, а также нарушения взаимодействия с транскрипционными белками [34]:

- нарушение связывания GR с ДНК;
- снижение аффинности GR, вызванное IL-2, IL-4, IL-5 и TNF- α ;
- уменьшение числа доступных рецепторов из-за конкуренции с провоспалительными факторами (активатор протеина-1);
- уменьшение числа доступных рецепторов из-за конкуренции с цАМФ-связывающим белком, количество которого увеличивается под действием β_2 -агонистов.

Другой механизм дефектного ответа на терапию — снижение обратимости бронхообструкции в ответ на β_2 -агонисты, вызванное нарушением функции β_2 -адренорецепторов, регуляция которых находится под генетическим контролем, а также ремоделировании бронхиальной стенки [35].

Одним из важных аспектов фармакогенетики является фармакокинетика. В геноме человека обнаружено > 30 семейств ферментов, участвующих в метаболизме лекарств. Транспортные белки активно участвуют в регуляции абсорбции, распределения и экскреции многих лекарств. Один из членов семейства транспортных белков (АТФ-зависимый транспортный белок) кодируется геном человека ABCB1, называемым также MDR1 (*multidrug resistance gene*). Этот ген кодирует специальную помпу — Р-гликопротеин 170, который располагается на апикальной поверхности лимфоцитов и клеток кишечного эпителия, активно выводя при этом ГКС и другие лекарства из клеток мишеней и снижая, таким образом, эффективность препаратов. Предполагается, что "резистентность" к иммуносупрессивной терапии связана с тем, что препараты (ГКС, циклоспорин), являясь субстратом MDR1, "выкачиваются" из клеток-мишеней этой помпой. Недавно было показано, что специфические ингибиторы MDR1-помпы (PSC 833) значительно повышают внутриклеточный уровень ГКС и циклоспорина в Т-лимфоцитах и клетках кишечного эпителия. Высокий уровень экспрессии MDR1 обнаружен в надпочечниках и нормальных Т-лимфоцитах — это свидетельствует о том, что MDR1 может играть роль защитника лимфоидных клеток от ГК-индуцированного апоптоза. В этом видится физиологическая роль Р-гликопротеина 170 в транспорте ГКС. Существуют доказательства того, что MDR1-ингибиторы могут использоваться в терапевтических целях для преодоления "стероидорезистентности" [33].

Новое в терапии сложной БА

Оптимальной комбинацией считается сочетание иГКС и ДДБА. При этом, по мнению *Н.К. Reddel et al.*, во время обострения тяжелой БА не эффективно простое удвоение дозы иГКС — требуется значительное ее увеличение, при этом в сутки она может достигать 3 200–4 000 мкг [36]. Однако в исследовании *J.D. Campbell* высокодозная терапия иГКС не принесла дополнительного улучшения, возможно потому, что исходно группы больных были не однородны по тяжести состояния [37].

При аспириновой БА могут быть эффективны антилейкотриеновые препараты. У больных с доказанным аллергическим генезом целесообразно применение анти-IgE терапии (IgE — иммуноглобулин Е). Оптимистичны результаты испытания человеческих моноклональных антител к TNF- α у больных с "терапевтически резистентной" БА [17]. В работе *L.J. Janssen* рассматривается сигнальный путь сокращения гладких мышц. Изучение киназы легких цепей миозина, необходимой для перехода миозина

в активную форму, представляется перспективным направлением, которое может заложить основы разработки новых лекарственных препаратов [38].

Заключение

Несмотря на достижения современной медицины, проблема тяжелой БА остается актуальной. Требуются новые лекарственные средства, т. к. у большинства таких пациентов максимальных доз рекомендуемой базисной терапии не достаточно для значимого улучшения их клинического состояния. Необходим поиск маркеров контроля над БА — именно над заболеванием в целом, а не его симптомами. Вполне возможен пересмотр классификации с внедрением таких новых терминов, как "терапевтически резистентная" БА.

Перспективными являются современные фармакогенетические исследования, направленные на выявление маркерных профилей для дифференциальной диагностики фенотипов тяжелой БА. Это, в свою очередь, сделает подход к пациентам индивидуальным, терапию — более эффективной, откроет возможности для синтеза новых препаратов.

Литература

- Чучалин А. Г., Огородова Л. М., Петровский Ф. И. и др. Мониторинг и лечение тяжелой бронхиальной астмы у взрослых: результаты национального многоцентрового исследования НАБАТ. Тер. архив 2005; 77 (3): 36–42.
- Masoli M., Fabian D., Holt S. et al. for the Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004; 59: 469–478.
- Княжеская Н.П. Тяжелая бронхиальная астма. Consilium Medicum 2002; 4 (4). <http://www.consilium-medicum.com/article/13907>
- Ленская Л.Г., Огородова Л.М., Малаховская М.В. и др. Анализ прямых медицинских затрат на лечение бронхиальной астмы в Томской области. Пульмонология 2004; 4: 37–43.
- Кобякова О.С. Клинико-патогенетическая характеристика и базисная терапия тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск; 2005.
- Roberts N.J., Robinson D.S., Partridge M.R. How is difficult asthma managed? Eur. Respir. J. 2006; 28: 968–973.
- Ayres J.G., Miles J.F., Barnes P.J. Brittle asthma. Thorax 1998; 53: 315–321.
- American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 2341–2351.
- Barnes P.J., Woolcock A.J. Difficult asthma. Eur. Respir. J. 1998; 12: 1209–1218.
- The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. Eur. Respir. J. 2003; 22: 470–477.
- Miller M.K., Lee J.H., Blanc P.D. et al. TENOR risk score predicts healthcare in adults with severe or difficult-to-treat asthma. Eur. Respir. J. 2006; 28: 1145–1155.
- ERS Task Force on Difficult / therapy-resistant asthma. Difficult / therapy-resistant asthma. Eur. Respir. J. 1999; 13: 1198–1208.
- Петровский Ф.И., Огородова Л.М., Кобякова О.С. и др. Эффективность и безопасность использования различных режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой. Пульмонология 2003; 1: 75–79.
- Фассахов Р.С., Ильина Н.М., Решетникова И.Д. и др. Гормональнозависимая бронхиальная астма: эффективный подход к снижению дозы системных глюкокортикостероидов (результаты российского многоцентрового исследования ГРОЗА). Пульмонология и аллергология 2005; 2: 56–59.
- Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. и др. Сложная астма. Пульмонология 2001; 1: 94–100.
- Taylor D.R., Bateman E.D., Boulet L.-P. et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. Eur. Respir. J. 2008; 32: 545–554.
- Bel E.H. Severe asthma. Breathe 2006; 3 (2): 129–139.
- Brinke A.T., Sterk P.J., Masclee A.M. et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. Eur. Respir. J. 2005; 26: 812–818.
- Boulet L.-P. Influence of comorbid conditions on asthma. Eur. Respir. J. 2009; 33: 897–906.
- Denning D.W., O'Driscoll B.R., Hogaboam C.M. et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. Eur. Respir. J. 2006; 27: 615–626.
- Wenzel S. Severe asthma in adults. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172: 149–160.
- Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking. Eur. Respir. J. 2004; 24: 822–833.
- Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Стремление к контролю астмы: новые данные исследования GOAL. Пульмонология 2008; 2: 105–110.
- Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1720–1745.
- Chetta A., Foresi A., Donno M.D. et al. Airway remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of asthma. Chest 1997; 111: 852–857.
- Vrugt B., Wilson S., Bron A. et al. Bronchial angiogenesis in severe glucocorticoid-dependent asthma. Eur. Respir. J. 2000; 15: 1014–1021.
- Carroll N., Elliot J., Morton A. et al. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 147: 405–410.
- Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. Некоторые аспекты резистентности к стандартной базисной терапии (результаты исследования в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой). Пульмонология 2001; 2: 69–74.
- Огородова Л.М., Пузырев В.П., Кобякова О.С. и др. Полиморфизм C-703T-гена интерлейкина-5 и маркеры эозинофильного воспаления у больных бронхиальной астмой и их родственников. Пульмонология 2003; 5: 31–34.
- Никитина Л.Ю., Петровский Ф.И., Иванчук И.И. и др. Особенности нарушения апоптоза эозинофилов при тяжелой терапевтически-резистентной бронхиальной астме. Бюл. сиб. мед. 2005; 4 (4): 64–70.
- Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Дудина О.В. и др. Гормонозависимая бронхиальная астма: особенности патогенеза, клиники, течения. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова 2001; 8 (1): 52–55.

32. Шапорова Н.Л. Механизмы формирования и методы коррекции кортикозависимости и стероидрезистентности у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. СПб.; 2002.
33. Трофимов В.И., Миронова Ж.А., Янчина Е.Д. и др. Фармакогенетические аспекты тяжелой астмы. Пульмонология 2008; 2: 111–116.
34. Нишева Е.С., Кириллов М.А., Арутюнян И.В. Стероид-резистентная бронхиальная астма. СПб.: ГПМА; 1999.
35. Васильковский Н.В., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б. Роль полиморфизма гена бета-2-адренорецептора в развитии бронхиальной астмы. Мед. генетика 2006; 5 (1): 10–14.
36. Reddel H.K., Barnes D.J. Pharmacological strategies for selfmanagement of asthma exacerbations. Eur. Respir. J. 2006; 28: 182–199.
37. Campbell J.D., Borish L., Haselkorn T. et al. on behalf of the TENOR Study Group. The response to combination therapy treatment regimens in severe / difficult-to treat asthma. Eur. Respir. J. 2008; 32: 1237–1242.
38. Janssen L.J. Asthma therapy: how far have we come, why did we fail and where should we go next? Eur. Respir. J. 2009; 33: 11–20.

Информация об авторах

Симакова Мария Александровна – очный аспирант кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Чернуцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 295-53-32; e-mail: maria.simakova@gmail.com
 Миронова Жанна Александровна – доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Чернуцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 499-68-98; e-mail: zhanmir@mail.ru
 Трофимов Василий Иванович – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии имени акад. М.В.Чернуцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-54-51; e-mail: trofvi@mail.ru
 Янчина Елена Дмитриевна – к. м. н., сотрудник отдела молекулярно-генетических технологий НИЦ СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 957-85-44, 347-55-46; e-mail: dr-lena@mail.ru
 Дубина Михаил Владимирович – д. м. н., сотрудник отдела молекулярно-генетических технологий НИЦ СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 347-55-46; e-mail: m.dubina@spmu.rssi.ru

Поступила 05.11.09

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.248-085.234.015.8

Эффективность и безопасность раствора тобрамицина для ингаляций в лечении синегнойной инфекции при муковисцидозе

1 – Национальное агентство клинической фармакологии и фармации: 109088, Москва, ул. Угрешская, 2, стр. 8;

2 – Российский государственный медицинский университет: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Yu.B.Belousov, S.K.Zyryanov, A.V.Sokolov

Efficacy and safety of inhaled solution of tobramycin in treatment of pseudomonal infection in cystic fibrosis

Key words: cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, tobramycin, inalations, pharmacokinetics, efficacy, safety.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Pseudomonas aeruginosa*, тобрамицин, ингаляции, фармакокинетика, эффективность, безопасность.

Муковисцидоз – генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом наследования. В США выявлено ~ 30 000 больных муковисцидозом, при этом каждый год диагностируется ~ 1 000 новых случаев. Муковисцидоз одинаково часто встречается среди мужчин и женщин, при этом представители европеоидной расы более подвержены данному заболеванию. Так, в регистре Американского фонда муковисцидоза в 2008 г. были зарегистрированы 24 487 пациентов, из них 89 % были европеоидами. В > 70 % случаев заболевание диагностируется в возрасте до 2 лет, однако у 10 % пациентов данная патология выявляется в возрасте старше 18 лет [1–3].

Единственным фактором риска развития этой патологии является наследственная предрасположенность. Более чем 10 млн американцев, не подозревая об этом, являются носителями гена муковисцидоза. При условии, что таковыми являются оба родителя, вероятность возникновения заболевания у ребенка равна 25 %, вероятность носительства гена муковисцидоза – 50 %, а его отсутствия – 25 % [3].

Согласно статистике, носителем данного гена является каждый 30-й житель Европы. В России насчитывается > 1,5 тыс. детей, больных муковисцидозом, – при том, что на каждого зарегистрированного пациента приходится 10 невыявленных [4].

Мутациями единственного рецессивного гена CFTR, муковисцидозного трансмембранного регулятора, в 7-й хромосоме (а их в настоящее время описано > 700) обусловлены различные фенотипы заболевания. Одни мутации в гене CFTR ведут к снижению синтеза белка CFTR из-за незавершенности процессинга РНК, другие – к качественным изменениям мембранных хлорных каналов. Так, вызванное дефектом гена нарушение транспорта хлоридов может быть выявлено в различных органах и тканях: потовых железах, репродуктивной системе, кишечнике, печени, поджелудочной железе, респираторном тракте. В легких, в частности, обусловлен-

ное дефектом гена нарушение метаболизма приводит к изменению свойств секрета бронхиального дерева, что снижает его защитные свойства и активность мукоцилиарного клиренса. Патологическое гликозилирование гликоконъюгатов (слизи или клеточной оболочки) может провоцировать обструкцию дыхательных путей и сопровождаться изменением адгезивных свойств эпителия дыхательных путей, что, в свою очередь, приводит к развитию инфекционного процесса [5].

Таким образом, муковисцидоз характеризуется хроническим инфекционным процессом в дыхательных путях и экзокринной панкреатической недостаточностью. Тяжесть заболевания и симптоматика могут варьироваться в зависимости от типа мутации. Только у 10–15 % пациентов обнаруживаются при рождении признаки заболевания: меконильный илеус, плохая прибавка веса, расстройства пищеварения вследствие недостаточности панкреатических ферментов. В более старшем возрасте на необходимость диагностики муковисцидоза указывают повторные инфекции дыхательных путей. Кроме того, блокада протоков поджелудочной железы и кишечных желез приведет к возникновению проблем с пищеварением, синдрома мальабсорбции, следствием которых становится задержка физического развития. У подростков и взрослых пациентов, в дополнение к респираторной симптоматике, утолщаются концевые фаланги пальцев кисти, появляются назальные полипы, нередок синусит [6].

У большинства пациентов проблемы респираторного тракта определяют тяжесть течения заболевания. Накопление бронхиального секрета и продуктов распада клеток приводит к развитию бронхиальной обструкции и деструктивным изменениям в легочной ткани. Вследствие сниженной функции мукоцилиарного клиренса и изменения адгезивных свойств дыхательного эпителия к муковисцидозу присоединяется бактериальная инфекция респираторного

тракта, принимающая хроническое течение. Прогрессирование заболевания сопровождается развитием бронхоэктазов и дальнейшей обструкцией. Легочные осложнения муковисцидоза могут проявиться также в виде спонтанного пневмоторакса.

Прогрессивное снижение легочной функции является ведущей причиной смерти пациентов с муковисцидозом: ~ 90 % из них погибают вследствие тяжелой дыхательной недостаточности. Известно, что оценка функции внешнего дыхания (ФВД), о которой судят по изменению объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), является строгим клиническим предиктором смертности при муковисцидозе. Кроме того, в настоящее время показано, что инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* или *Burkholderia cepacia* уменьшает продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом по сравнению с пациентами, не инфицированными указанными микробными агентами [6].

Бронхоальвеолярное дерево в норме обычно стерильно. Изменение физико-химических свойств мокроты у пациентов с муковисцидозом приводит к возможности персистенции микроорганизмов в нижних отделах дыхательных путей и их инвазии в ткани. В раннем возрасте у пациентов с муковисцидозом наиболее распространены такие микробные агенты, как *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, затем чаще встречается *P. aeruginosa*. Указанный микроорганизм обнаруживается в 30 % случаев при культуральном исследовании мокроты у детей раннего возраста, в 30–40 % — у детей 2–10 лет и в 60–80 % — у подростков и взрослых [7].

Существуют определенные факторы риска развития инфекции, вызванной *P. aeruginosa*: женский пол, гомозиготный генотип ΔF508 и наличие изолятов *S. aureus*, обнаруживаемых при культуральном исследовании мокроты [8, 9].

Течение инфекционного процесса, вызванного *P. aeruginosa*, сопровождается более выраженным снижением показателей ФВД, более высокой частотой госпитализаций и уменьшением ожидаемой продолжительности жизни. Таким образом, инфицирование *P. aeruginosa* играет критическую роль в долгосрочном прогнозе пациентов с легочной формой муковисцидоза, поскольку зачастую сопровождается значительными деструктивными процессами в легочной ткани.

В процессе инфицирования *P. aeruginosa* условно выделяют 3 фазы (табл. 1).

Известно, что отличительной особенностью штаммов *P. aeruginosa* при хронической инфекции является их переход в мукоидную форму, что приводит к резкому снижению эффективности проводимой антибиотикотерапии. На поздних стадиях развития заболевания респираторный тракт колонизируется и другими микроорганизмами, включая *B. cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и некоторые виды грибов [9].

Исходя из вышесказанного, фармакотерапия пациентов с муковисцидозом должна включать в себя антимикробные препараты, панкреатические ферменты и витамины для улучшения питания. Особое значение современные руководства по лечению муковисцидоза придают устранению инфекционного процесса. Задачами антимикробной терапии при муковисцидозе являются сокращение числа эпизодов легочной инфекции (особенно вызванной *P. aeruginosa*), уменьшение количества и вязкости продуцируемой мокроты, предотвращение падения ОФВ₁ и улучшение легочной функции [6].

Антимикробная терапия при муковисцидозе может назначаться эмпирически или на основании предшествующих культуральных исследований. Цель интенсивной антипсевдомонадной терапии — предотвращение прогрессирования колонизации микроорганизма и его эрадикации. При этом антибиотики должны быть достаточно безопасными, т. к. могут применяться в течение длительного периода.

Одной из групп антибиотиков, сохраняющей довольно высокую активность в отношении *P. aeruginosa*, являются аминогликозиды (II–III поколений), для которых характерна дозозависимая бактерицидная активность против грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, а также неферментирующих грамотрицательных палочек (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) и стафилококков (кроме метициллинорезистентных штаммов). Важно, что по отношению к *P. aeruginosa* тобрамицин в 2–4 раза эффективнее гентамицина. Аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардальную, плевральную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкость. Антибиотики данной группы способны создавать высокие концентрации в органах с хорошим кровоснабжением: печени, легких, почках, но при этом низкие концентрации отмечаются в мокроте и бронхиальном секрете. Кроме того, специфическая антибактериальная

Таблица 1
Фазы инфицирования *P. aeruginosa*

1-я фаза	Начальная	Первое выявление <i>P. aeruginosa</i> при культуральном исследовании
2-я фаза	Ранняя колонизация	Периодическое выявление немуконидной формы патогена в мокроте при отсутствии антител в крови; обычно период длится 12 мес.
3-я фаза	Хроническая инфекция	Обнаружение патогена при культуральном исследовании мокроты с сопутствующим быстрым ростом титра сывороточных антител к <i>P. aeruginosa</i> ; развитие эндобронхита; частые эпизоды обострений инфекционного процесса; состояние пациента характеризуется эскалацией симптомов: увеличением частоты и интенсивности кашля, продукцией мокроты, появлением крови в мокроте, уменьшением толерантности к физическим нагрузкам, снижением ОФВ ₁ , уменьшением сатурации крови кислородом

активность аминогликозидов уменьшается в нижних дыхательных путях вследствие связывания антибиотика с экстрацеллюлярными макромолекулярными соединениями (ДНК, муцин), а также находящимися в высоких концентрациях бивалентными катионами [10].

Целью исследования *T.F.Moriarty et al.* [11] было определение способности антибиотиков, системно вводимых для лечения обострения бронхолегочного процесса больным муковисцидозом, достигать концентраций, необходимых для подавления бактериального роста в очаге инфекции. Изучалась мокрота 14 пациентов, получавших внутривенно цефтазидим (9 г в сутки) и тобрамицин (8 мг/кг в сутки). Содержание обоих препаратов определялось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Патогены, выделенные у пациентов, изучались на чувствительность к тобрамицину и цефтазидиму путем измерения минимальной ингибиторной концентрации (МИС). Пиковая концентрация препаратов составила 3,8 и 11,8 соответственно. МИС при применении цефтазида достигалась только в 16 % образцов мокроты. При использовании тобрамицина МИС не была обнаружена ни в одном случае. Таким образом, внутривенное введение тобрамицина или цефтазида в дозах, рекомендованных для лечения обострений бронхолегочного процесса при муковисцидозе, не приводит к достижению необходимого уровня этих препаратов в мокроте.

Аминогликозиды практически полностью экскретируются путем клубочковой фильтрации. В клетках проксимальных канальцев они взаимодействуют с щеточной каймой, что нарушает нормальную реабсорбцию белков в канальцах и развитие нефротоксической реакции. Клинически аминогликозид-индуцированная нефротоксичность характеризуется асимптоматическим подъемом уровня сывороточного креатинина через 5–10 дней после начала лечения и возвращается к норме в течение нескольких дней после прекращения терапии. Обычно у пациентов не наблюдается олигурии.

Повреждения клубочков во время терапии аминогликозидами возникают у 3–10 % взрослых пациентов и у 0–10 % новорожденных. Повреждения канальцев наблюдались у 50–100 % как взрослых, так и новорожденных, получавших системную терапию аминогликозидами, несмотря на индивидуальный терапевтический мониторинг лекарственного препарата.

Факторами риска развития нефротоксичности являются высокая пиковая и остаточная концентрация антибиотика, длительная терапия (> 10 дней), сопутствующие состояния (гипоксия, дистресс-синдром, сепсис, электролитные нарушения и т. д.), взаимодействие с другими лекарственными средствами (нестероидными противовоспалительными средствами, ванкомицином, фуросемидом). Системное применение аминогликозидов кроме нефротоксичности может сопровождаться ототоксичностью, вестибулотоксичностью, нервно-мышечным блоком [12].

Одним из способов повышения эффективности применения аминогликозидов, в частности тобрамицина, и снижения риска развития неблагоприятных побочных реакций является ингаляционное введение препаратов. На сегодняшний день раствор для ингаляций тобрамицина — Тоби (*Novartis AG*, Швейцария) является единственным ингаляционным антибиотиком, рекомендованным Фондом муковисцидоза и Американской академией педиатрии для лечения инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом [1–3]. Он представляет собой раствор тобрамицина, специально разработанный для ингаляций посредством небулайзера, с соответствующими осмолярностью, рН, концентрацией и отсутствием консервантов, что предотвращает негативное влияние раствора на слизистую оболочку. Это единственный ингаляционный антибиотик, одобренный FDA для лечения синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом старше 6 лет.

Благодаря ингаляционному введению большая часть действующего вещества концентрируется в дыхательных путях. Молекулы тобрамицина являются катионами, которые не полностью взаимодействуют с эпителиальными мембранами. Биодоступность раствора препарата может изменяться из-за производительности небулайзера и особенностей легочной патологии.

Спустя 10 мин после введения 1-й дозы (300 мг) тобрамицина его концентрация в мокроте составляет в среднем 1 237 мкг/г (в диапазоне от 35 до 7 414 мкг/г). Вещество не накапливается в мокроте: через 20 нед. от начала терапии его средняя концентрация в мокроте спустя 10 мин после ингаляции составляет 1 154 мкг/г (в диапазоне от 39 до 8 085 мкг/г). Через 2 ч после ингаляции средняя концентрация тобрамицина в мокроте снижается на 14 % от этого уровня.

Средняя сывороточная концентрация тобрамицина через 1 ч после ингаляционного введения дозы 300 мг у пациентов с муковисцидозом составила 0,95 мкг/мл. После 20 нед. лечения раствором для ингаляций этот показатель составлял 1,05 мкг/мл — важно, что остаточная концентрация, свидетельствующая о степени кумуляции аминогликозидов и позволяющая контролировать безопасность терапии, для тобрамицина должна быть < 2 мкг/мл.

Период полураспада тобрамицина после внутривенного введения составляет 2 ч. Предполагается, что элиминация из сыворотки тобрамицина, поступившего ингаляционным путем, аналогична его элиминации при внутривенном введении и реализуется, главным образом, за счет клубочковой фильтрации. Выведение после ингаляции тобрамицина, не поступившего в кровь, осуществляется при откашливании мокроты [12].

Рекомендуется следующая схема применения: ингаляции через небулайзер в дозе 300 мг 2 раза в день в течение 28 дней с последующим 28-дневным перерывом.

Эффективность применения препарата была подтверждена целым рядом исследований. Так, уста-

новлено, что ингаляционное применение тобрамицина сопровождается улучшением ФВД [13]. На момент окончания 24-недельного исследования показатель $ОФВ_1$ был статистически достоверно выше в группе пациентов, получавших ингаляции тобрамицина, по сравнению с группой плацебо [13, 14]. В другом исследовании по его окончании на 96-й нед. $ОФВ_1$ у пациентов, лечившихся ингаляциями изучаемого препарата, был на 14,34 % выше показателя, полученного на момент начала лечения [13].

Эффективность применения раствора тобрамицина подтверждается также снижением длительности госпитализаций на 26 %, а также уменьшением средней длительности госпитализации на 37 % по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Важно подчеркнуть, что использование данной формы препарата сопровождается повышением качества жизни пациентов [15].

Ингаляционное применение тобрамицина на 36 % снижает потребность в парентеральном назначении других антисинегнойных антибиотиков. О его эффективности свидетельствует и тот факт, что по окончании 96 нед. терапии масса тела пациентов, получавших препарат, была на 11 % выше по сравнению с исходной [13].

Использование ингаляций тобрамицина в терапии синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом приводит к уменьшению содержания *P. aeruginosa* в мокроте. Так, в группе пациентов, получавших препарат в течение трех 28-дневных циклов, плотность содержания микроорганизма понизилась на $0,8 \log_{10}$ КОЕ на 1 г мокроты, в то время как аналогичный показатель в группе плацебо сократился на $0,3 \log_{10}$ КОЕ на 1 г мокроты [14].

Применение раствора тобрамицина для ингаляций достаточно безопасно. Из побочных эффектов чаще всего встречаются охриплость голоса (13 % vs 7 % в группе плацебо), шум в ушах (3 % vs 0 % соответственно). Все эпизоды шума в ушах были преходящими и не сопровождалась снижением слуха, по данным аудиограммы [13, 14].

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке России представлены 2 препарата тобрамицина в виде раствора для ингаляций: Тоби® — раствор для ингаляций, содержащий тобрамицин в количестве 300 мг на 5 мл ("Новартис Фармасьютикалз ЮК Лтд, Хоршем", Великобритания), и Брамитоб — раствор для ингаляций, содержащий активное вещество тобрамицин в количестве 300 мг на 4 мл ("Голопак Ферпакунгстехник ГмбХ, Зульцбах-Лаурен", Германия). Все приведенные выше данные по эффективности и безопасности применения раствора тобрамицина для ингаляций в полной мере справедливо относить только к препарату Тоби, поскольку они были получены в клинических исследованиях, в которых изучалось именно это лекарственное средство.

Учитывая большой интерес клиницистов к новым препаратам для лечения муковисцидоза и оценке их свойств по сравнению с лекарственными средствами, уже представленными на рынке, в испытательной лаборатории Национального агентства клинической

фармакологии и фармации был проведен фармакохимический анализ лекарственных форм препарата тобрамицина указанных выше производителей. Изучались 2 образца с целью выяснения их различий или определения фармацевтической эквивалентности:

- 1) Тоби — раствор для ингаляций, 300 мг / 5 мл, 56 ампул ("Новартис Фармасьютикалз ЮК Лтд, Хоршем", Великобритания), серия Х0020/3, произведен в мае 2008 г., годен до апреля 2011 г.;
- 2) Брамитоб — раствор для ингаляций, 300 мг / 4 мл, 56 ампул ("Голопак Ферпакунгстехник ГмбХ, Зульцбах-Лаурен", Германия), серия ID051, произведен в апреле 2008 г., годен до апреля 2010 г.

Очевидно, что допустимый срок хранения препарата Брамитоб в 1,5 раза короче, чем у Тоби. Выявленные различия в сроках годности могут косвенно свидетельствовать о меньшей стабильности субстанции, использовавшейся при производстве препарата Брамитоб.

Чтобы оценить процесс деградации субстанции и ее чистоту, исследовалось количественное содержание посторонних примесей в представленных препаратах. Сравнивали площади пиков на хроматограммах дериватизированных испытуемых растворов с площадью пика тобрамицина на хроматограмме дериватизированного стандартного образца, определенных методом ВЭЖХ. После проведенных вычислений получили значения содержания примесей относительно содержания тобрамицина, приведенные в табл. 2.

Таким образом, результаты фармакохимического анализа свидетельствуют о том, что количество посторонних примесей в препарате Брамитоб в 1,83 раза выше, чем в препарате Тоби.

Оценить клиническую значимость выявленного результата достаточно сложно. Тем не менее зачастую увеличение содержания посторонних примесей сопровождается изменением (не в лучшую сторону) профиля безопасности препарата.

При исследовании эквивалентности антибактериальных препаратов важно учесть все составляющие данного понятия. Поскольку значительная часть химиотерапевтических средств выпускается

Таблица 2
Результаты определения содержания посторонних примесей в препаратах Тоби и Брамитоб

Посторонние примеси	Нормы по НД 42-15007-07, %	Тоби, %	Брамитоб, %
Примесь А	≤ 0,25	0,1	0,2
Деокси-стрептамицина каносаминид	≤ 0,3	0,19	0,25
Неамин	Норма отсутствует	0,02	0,02
Небрамин	≤ 0,4	0,02	0,1
Канамидин В	Норма отсутствует	0,09	0,09
Единичная неидентифицированная примесь	≤ 0,1	Не обнаружена	0,09 0,02
Сумма неидентифицированных примесей	≤ 0,2	Отсутствуют	0,11
Итого		0,42	0,77

в лекарственных формах для парентерального введения или для ингаляционного применения, а биодоступность в данной ситуации не изучается, анализ фармацевтической эквивалентности обязателен. Кроме того, при изучении химической идентичности 2 лекарственных средств немаловажно выявить микробную контаминацию, посторонние частицы, продукты разрушения, остатки растворителя, а также загрязнение неорганическими веществами, поскольку все вышеуказанные посторонние примеси могут представлять потенциальную угрозу для здоровья пациента. Различные твердые частицы постоянно присутствуют в окружающей среде — даже в асептических условиях. Загрязнение лекарственных веществ может произойти во время их производства, транспортировки или хранения, а также при непосредственном использовании в клинических условиях, например при вскрытии ампулы возможно попадание частиц стекла, резины или пластика, из которых изготовлены пробки флаконов или шприцы. Наличие примесей, особенно в препаратах для парентерального использования, признается чрезвычайно опасным. Твердые микроскопические частицы примесей могут приводить к развитию нежелательных реакций различной тяжести — от скрытых легочных гранулем, локальных инфарктов в тканях до тяжелых дыхательных расстройств и летальных исходов. Неидентифицируемые примеси могут непредсказуемо изменять спектр возникающих неблагоприятных побочных реакций. В связи с этим особый интерес представляют работы по изучению фармацевтической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных антибактериальных средств.

Различия в количественном содержании примесей достаточно часто выявляются при сравнении оригинального и генерических антибактериальных средств. Такие различия были выявлены для препаратов цефтриаксона [16], цефотаксима [17, 18], кларитромицина [19]. При исследовании препаратов кларитромицина у 24 из 40 изученных образцов был превышен рекомендованный компанией-производителем оригинального лекарственного средства 3%-ный лимит посторонних примесей и порог содержания ($> 0,8\%$) 6,11-ди-О-метил-эритромицина А — вещества, отвечающего за возникновение неблагоприятных побочных реакций.

Таким образом, комплексная оценка результатов клинических исследований и профиля безопасности и данные сравнительного изучения фармакохимических свойств растворов тобрамицина для ингаляций, представленных на фармацевтическом рынке России, позволяют сделать вывод о доказанной клинической эффективности и безопасности в лечении синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом и высоким качестве раствора препарата Тоби®.

Литература

1. Cystic fibrosis foundation: About cystic fibrosis. www.cff.org
2. Cystic Fibrosis Fact Sheet 2006. www.lungusa.org
3. American Lung Association (ALA). Lung Disease Data: 2008. Available at: www.lungusa.org. Accessed on June 2008.

4. http://www.cf-rf.ru/content/ru/about_mucoviscidosis.html доступно: 03.2010.
5. Davies J.C., Alton E.W., Bush A. Cystic fibrosis. *Brit. Med. J.* 2007; 335: 1255–1259.
6. Flume P.A., S'Sullivan B.P., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medication for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 957–969.
7. Dopfer R., Brand P., Mullinger B. et al. Inhalation of tobramycin in patient with cystic fibrosis: comparison of two methods. *J. Physiol. Pharmacol.* 2007; 58 (suppl. 5): 141–154.
8. Maselli J.H., Sontag M.K., Norris J.M. et al. Risk factors for initial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis identified by newborn screening. *Pediatr. Pulmonol.* 2003; 35: 257–262.
9. Gibson R.L., Emerson J., McNamara S. et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 841–849.
10. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии: 3-е изд.; 2008.
11. Moriarti T.F. et al. Intrapulmonary concentrations of tobramycin and ceftazidime archived after intravenous administration for the treatment of cystic fibrosis lung infections. *J. Cyst. Fibros.* 2006; 5 (suppl. 1); S20.
12. Гуревич К.Г., Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакокинетика. М.: Литтерра; 2005.
13. Bowman C.M. The long-term use of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *J. Cystic Fibrosis.* 2002; 1: s194–s198.
14. Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan J.M. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 23–30.
15. Quittner A.L., Buu A. Effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with cystic fibrosis and *P. aeruginosa* infection. *Pediatric. Pulmonol.* 2002; 33: 269–276.
16. Ламберт П.А., Конвей Б.Р. Сравнение фармацевтического качества генерических препаратов цефтриаксона и роцефина. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2004; 6 (3): 260–272.
17. Wetterich U., Mutschler E., Rangoonwala R. Comparative quality assurance investigations of claforan and cefotaxime generics from India in respect to particulate matter. *Proceedings of the 20th International Congress on Chemotherapy.* Sydney, Australia, June 29-July 3. 1997.
18. Lehr H.-A., Brunner J., Rangoonwala R., Kirkpatrick C.J. Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in post ischemic striated muscle. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 514–520.
19. Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin product from 13 countries. *Clin. Drug Invest.* 2000; 19: 293–305.

Информация об авторах

Белоусов Юрий Борисович — д. м. н., член-корр. РАМН, проф., зав. кафедрой клинической фармакологии РГМУ, президент ООО "Национальное агентство клинической фармакологии и фармации"; тел.: (499) 261-65-10; e-mail: belouspharma@mtu-net.ru
 Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., проф. кафедры клинической фармакологии РГМУ, директор медицинского департамента ООО "Национальное агентство клинической фармакологии и фармации"; тел.: (499) 261-25-90; e-mail: sergei.kensarin@hotmail.ru
 Соколов Андрей Владимирович — д. б. н., руководитель испытательной лаборатории ООО "Национальное агентство клинической фармакологии и фармации", тел.: (495) 933-95-95; e-mail: andrey.v.sokolov@nacph.ru

Поступила 22.03.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК [616.24-003.4-022:579.835]-085.281

ТОБИ®

тобрамицин
раствор для ингаляций

Жизненно важный препарат

для пациентов
с муковисцидозом*



* Резолюция IV Европейского респираторного конгресса
по антибактериальной терапии синегнойной инфекции пациентов
с муковисцидозом Пульмонология 2009; (4) 111

На правах рекламы

 NOVARTIS

Возможности современной бронхоскопии

ГОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования": 125284, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1

I.M.Maltseva, N.E.Chernekhovskaya, A.V.Volova, I.Yu.Korzheva

Opportunities of modern bronchoscopy

Key words: bronchoscopy, endobronchial ultrasound examination.

Ключевые слова: бронхоскопия, эндобронхиальное ультразвуковое исследование.

Прежде чем достигнуть современного состояния, бронхоскопия прошла длительный путь развития, связанный с совершенствованием аппаратуры и подсобного инструментария. Рождение клинической бронхологии датируется концом XIX в. и связано с появлением нового диагностического и лечебного метода — бронхоскопии. Ее возникновению предшествовали изобретения *A.Desormeaux* (1853), *A.Kusmaul* (1868), *J.Mikulicz* (1881) — создателей жесткого гастроскопа и специальных эндоскопических инструментов для него. В 1897 г. немецкий отоларинголог из Фрайбурга *G.Killan* произвел первую в мире бронхоскопию и удалил с помощью жесткого гастроскопа инородное тело из правого главного бронха. Именно он предложил использовать термин "бронхоскопия". *C.Jackson* (1903) сконструировал бронхоскоп с проксимальным освещением, обосновал применение биопсии, предложил проводить бронхографию через бронхоскоп. Ему же принадлежит и первая в мире монография по бронхоскопии. *W.Brunings*, ученик *G.Killan*, сконструировал в 1908 г. бронхоскоп с дистальным освещением, который применяется до настоящего времени.

В течение 50 лет в практике врачей-оториноларингологов бронхоскопия служила в основном для удаления инородных тел. Появление современного наркоза (1955) способствовало дальнейшему совершенствованию бронхоскопии. С развитием торакальной хирургии, фтизиатрии и пульмонологии были созданы предпосылки для быстрого развития бронхологических методов. В 1956 г. *H.Friedel* сконструировал жесткий дыхательный бронхоскоп, позволяющий выполнять исследования под наркозом с искусственной вентиляцией легких.

В России первую бронхоскопию выполнил *К.М.Шмидт* в 1903 г. Большую роль в становлении и развитии этой методики сыграли отечественные ученые *Н.А.Шнейдер* (1909), *В.И.Воячек* (1911), *В.Л.Трутнев* (1927), *Г.И.Лукомский* (1963), *Л.Ц.Иоффе* (1969), *Е.В.Климанская* (1972), *А.А.Овчинников* (1980) и др.

Изобретение в 1968 г. *S.Ikeda et al.* фибробронхоскопа повысило ценность как диагностической, так и лечебной бронхоскопии и расширило сферу ее применения. Усовершенствовались и разрешающие качества бронхоскопии: стало возможным осмотреть все бронхи IV порядка, 86 % бронхов V порядка и 56 %

бронхов VI порядка [1]. В 1984 г. в США были созданы первые видеоэндоскопы EVF-F, EVD-XL, EVC-M. В современных видеоэндоскопах, благодаря использованию высокоэффективных линз и точных систем цифровой обработки сигнала с помощью мегапиксельных ПЗС-матриц (ПЗС — прибор с зарядовой связью), удастся получить четкое высококачественное изображение, увеличенное примерно в 100 раз, при этом цветопередача не ухудшается. Такая аппаратура позволяет выявить мельчайшие изменения слизистой оболочки трахеи и бронхов и диагностировать рак этих органов на ранней стадии.

Важной составной частью диагностической бронхоскопии является биопсия. Она выполняется для установления диагноза и определения распространенности процесса по бронху. Во время бронхоскопии забор материала для цитологического и гистологического исследований производят несколькими способами, каждый из которых имеет свои показания. Прямую биопсию с помощью щипцов и щетки-скарификатора выполняют при наличии центральной или периферической, доброкачественной или злокачественной опухоли.

Трансбронхиальная биопсия легкого впервые была выполнена *H.Andersen et al.* в 1965 г. Она может применяться для диагностики периферических инфильтратов и диффузных поражений легочной ткани. Транстрахеальная, трансбронхиальная пункционная (аспирационная) биопсия была разработана в 1953 г. *Brouet et al.* Одним из первых в нашей стране эту методику в эксперименте и клинике изучил *Ю.Л.Еляшевич* (1962). Показаниями к аспирационной биопсии служат опухоли средостения неясного генеза, локализующиеся в непосредственной близости от бронхов, а также все заболевания, сопровождающиеся увеличением лимфатических узлов средостения [2].

Однако прицельная биопсия и браш-биопсия периферических образований под рентгенологическим контролем, а также трансбронхиальная биопсия — достаточно трудоемкие способы забора материала для морфологического исследования. Кроме того, ни один из способов биопсии не дает возможности оценить глубину прорастания опухолей (как доброкачественных, так и злокачественных) в стенку бронха и окружающие органы. С этой целью в 90-х гг.

прошлого века была разработана методика эндо-бронхиального ультразвукового сканирования и создан ультразвуковой (УЗ) фибробронхоскоп (модель BF-UM 40, *Olympus*, Япония), предназначенный для сканирования крупных бронхов (главных, долевых и нижнезональных) [3].

В норме стенка бронха имеет 5-слойную структуру [4]:

- 1-й слой гиперэхогенный, толщиной ~ 0,05 мм, простирается от поверхности эпителия до подслизистого слоя;
- 2-й слой гипоехогенный, соответствует подслизистому слою;
- 3-й слой гиперэхогенный, толщиной ~ 0,44 мм, простирается от внутренней поверхности хряща до его середины;
- 4-й слой гипоехогенный, толщиной ~ 0,48 мм, вместе с 3-м слоем соответствует хрящу (толщиной ~ 0,9 мм);
- 5-й слой гиперэхогенный, простирается от внешней поверхности хряща до адвентиции.

УЗ-сканирование позволяет оценить локализацию, форму и размеры патологического очага, его внутреннюю структуру, кровоснабжение, удаленность от трахеобронхиальной стенки и прилежащих анатомических образований. Через УЗ-фибробронхоскоп удастся визуализировать все анатомические ориентиры, как при обычной бронхоскопии, выполнять аппликационную анестезию через биопсийный канал раствором лидокаина, аспирировать содержимое трахеи и бронхов. На основании полученных данных судят о необходимости и возможности хирургических вмешательств.

УЗ-сканирование стенки бронха и легочной ткани может быть осуществлено как с помощью радиального датчика (поперечная томография трахеи и бронхов), так и посредством конвексного датчика (продольное сечение стенки и прилежащих к ней структур) [5].

Радиальное сканирование проводится при помощи:

- 1) специального фибробронхоскопа с встроенным в его дистальной части УЗ-датчиком (баллонный метод);
- 2) УЗ-зонда с расположенным на нем баллончиком (баллонный метод); без баллончика — прямой контактный метод).

УЗ-фибробронхоскоп имеет дополнительный канал подачи воды в просвет баллончика. Вода должна быть дистиллированной (или очищенной) и деаэрированной (без содержания воздуха). Количество ее варьируется от 0,5 до 1 мл. Канал и баллончик заполняются водой перед началом исследования. В них не должно быть пузырьков воздуха, который создает препятствие для УЗ-волны, и потому сканирование не будет адекватным. При проведении бронхоскопа в трахеобронхиальное дерево баллончик должен быть спавшимся (из него эвакуируют "лишнюю воду"). Контроль за достаточным наполнением баллончика водой в просвете бронхов осуществляется по УЗ-изображению.

УЗ-сканирование производится под местной анестезией с добавлением "мягкой" седации в виде 2 мг мидазолама. Под контролем зрения эндоскоп подводится к патологическому очагу и затем осуществляется УЗ-сканирование исследуемой области. Датчик необходимо располагать или на уровне дистальной границы патологической области, или дистальнее (если позволяет диаметр бронха) таким образом, чтобы патологические изменения или область предполагаемого сканирования не визуализировались в поле зрения бронхоскопа. Сканирование осуществляется на частоте 20 МГц и предназначено для детального осмотра внутренней структуры стенки бронха. Диапазон сканирования УЗ-фибробронхоскопа — 300° (имеется "слепая" зона — сектор в 60°, т. к. УЗ-датчик расположен вблизи металлического остова, в котором проходят биопсийный канал и световод).

Еще одним приспособлением для радиального сканирования является УЗ-зонд малого диаметра (UM-BS20-26R, *Olympus*, Япония) с оболочкой баллона (MAJ-643R, *Olympus*, Япония) или без нее, который проводится через биопсийный канал ширококанального бронхоскопа (диаметр биопсийного канала — 2,8 мм). Зонд с оболочкой баллона предназначен для радиального сканирования стенки крупных бронхов. Он имеет следующие преимущества перед УЗ-фибробронхоскопом:

- возможность применения в любой момент обычной диагностической бронхоскопии при использовании ширококанального бронхоскопа (не требуется замена эндоскопа);
- визуальный контроль расположения баллончика в области патологического очага;
- возможность сканирования бронхов меньшего диаметра и стенозированных участков малого диаметра.

Баллончик заполняется водой таким образом, чтобы его стенки плотно прилегали к слизистой бронха. Сканирование также осуществляется на частоте 20 МГц.

УЗ-зонд (UM-S20-20R, *Olympus*, Япония) с наружным диаметром 2,0 мм и частотой сканирования 20 МГц без оболочки баллона предназначен для сканирования паренхимы легкого и диагностики периферических поражений легкого (прямой контактный метод). Исследование проводится под местной анестезией без применения седативных препаратов. Диагностика периферических поражений легкого осуществляется как под рентгенологическим контролем [6], так и без него.

Сканирование осуществляется при медленном плавном продвижении УЗ-фибробронхоскопа или УЗ-зонда в проксимальном направлении, т. к. быстрое перемещение не обеспечивает должного изображения. УЗ-зонд проводится через канал бронхоскопа по просвету бронхов, в которых предполагается наличие патологического очага (по данным предварительно выполненного рентгенологического исследования или компьютерной томографии — КТ) [7–9]. Сканирование радиальным датчиком позволяет определить:

- глубину инвазии раковой опухоли в стенку бронха и за ее пределы, в т. ч. со стороны адвентиции (рис. 1, 2);

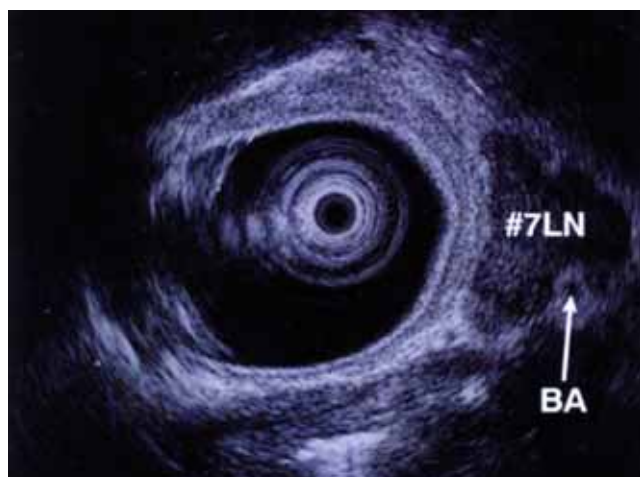


Рис. 1. Подозрение на плоскоклеточный рак в левом верхнедолевом бронхе. УЗ-изображение левого главного бронха дистальнее карины: увеличенные бифуркационные лимфатические узлы (#7LN); видна бронхиальная артерия (BA)

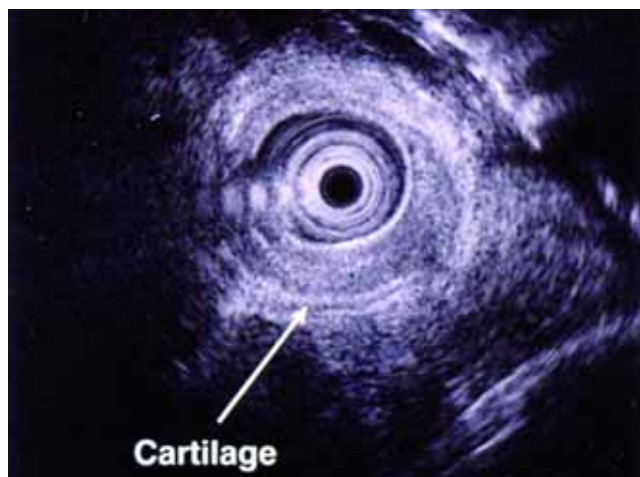


Рис. 2. Мелкоклеточный рак. УЗ-изображение области дистальнее карины: субэпителиальная инвазия бифуркационного метастатически пораженного лимфатического узла за бронхиальный хрящ (cartilage)

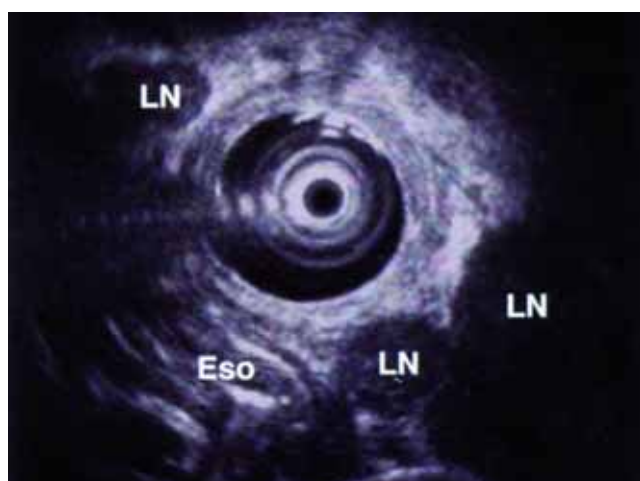


Рис. 3. Рак пищевода. УЗ-изображение левого главного бронха дистальнее карины: увеличенные лимфатические узлы вокруг левого главного бронха

- локализацию и внутреннюю структуру внутристеночных патологических образований (можно судить о доброкачественном или злокачественном характере образования и его морфологическом строении) (рис. 3);
- характер деформации стенки бронха (сдавливание извне или внутростеночная патологическая структура).

УЗ-зонд можно подводить к очагу поражения под рентгенологическим контролем (рис. 4а, б). Очаг поражения при УЗ-сканировании визуализируется гораздо четче, чем при обычной рентгенографии.

Если исследование выполняется без рентгенологического контроля [10], то УЗ-зонд проводится до ощущения сопротивления с последующим сканированием окружающих тканей при медленном его извлечении. При обнаружении патологического очага и необходимости его гистологической верификации материал забирают методом направляющей оболочки. Этот метод заключается в том, что УЗ-зонд, биопсийные щипцы и щетка для браш-биопсии подвоятся непосредственно к очагу поражения через направляющую оболочку — специальный катетер, введенный через биопсийный канал. Для изменения направления движения оболочки применяется кюретка (по аналогии струны-проводника). После УЗ-визуализации патологического очага направляющую оболочку оставляют в его центре, УЗ-зонд извлекают и проводят щетку и биопсийные щипцы точно в патологический очаг (рис. 5, 6). После биопсии направляющую оболочку оставляют на 2–3 мин для остановки возможного кровотечения. Метод направляющей оболочки обеспечивает прицельный забор материала и эффективную борьбу с возможным кровотечением.

Конвексное сканирование проводится при помощи специального видеобронхоскопа (BF-UC160F-OL8, Olympus, Япония). Видеобронхоскоп оснащен боковой оптикой (30°), поэтому через голосовую щель его следует проводить, ориентируясь на переднюю комиссуру. В трахее визуализируется только 1 стенка. Исследование выполняется также под местной анестезией, дополнительной анестезии требует участок слизистой, через которую предполагается выполнить пункцию. Эндоскоп подводится к исследуемой области под зрительным контролем,

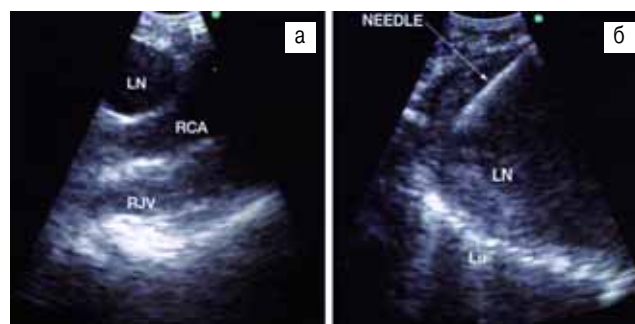


Рис. 4: а — лимфатический узел (2R) размером 8 мм локализуется между трахеей и правой сонной артерией (RCA). Рядом видна правая яремная вена (RJV); б — пункция лимфатического узла 4R. Отмечается отражение, вызванное воздухом в легочной ткани (Lu)

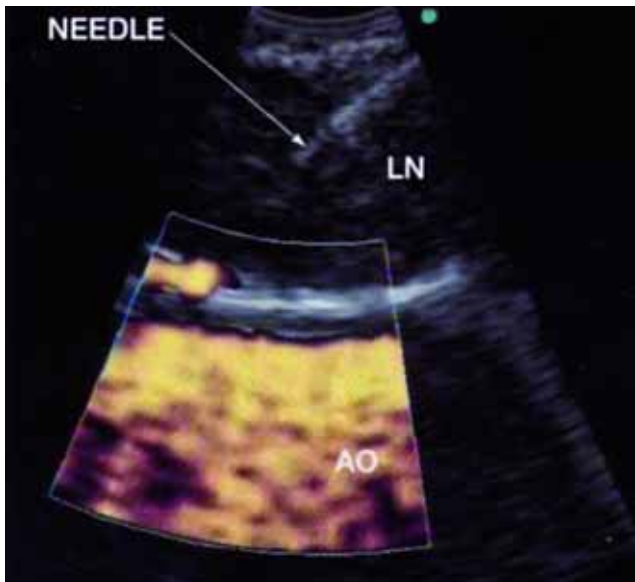


Рис. 5. Лимфатический узел (LN) 4L с иглой для аспирационной биопсии внутри и изображение аорты (АО) на уровне ее дуги при использовании доплера

затем баллончик УЗ-датчика наполняют водой (0,5 мл) и, вплотную прижимая его к слизистой оболочке, начинают сканирование. Перемещать его следует медленными плавными движениями. При УЗ-визуализации патологического очага (лимфатического узла, опухоли, кисты) "замораживают" изображение, которое позволяет произвести измерение его размеров и расстояние до близлежащих структур. Также имеется функция пошагового просмотра УЗ-изображения для поиска наилучшего ракурса. Имеющийся режим доплерографии используется со следующими целями:

- проведение дифференциального диагноза между патологическим очагом и сосудом;
- определения характера и степени кровоснабжения патологического очага (рис. 7).



Рис. 6. Трансбронхиальная аспирационная игольная биопсия лимфатического узла 11L под контролем ультразвука



Рис. 7. Опухолевый стеноз верхнедолевой артерии. Доплер определяет оставшийся кровоток

Видеобронхоскоп с конвексным датчиком предназначен как для диагностических манипуляций (транстрахеальных и трансбронхиальных пункций с забором биопсийного материала), так и для определения стадии ракового поражения легких. Накопленный опыт трансбронхиального ультразвукового исследования (УЗИ) на данный момент позволяет дифференцировать периферические поражения легких по интенсивности эхогенности, сосудистым и бронхиальным включениям, с доброкачественными (пневмония) и злокачественными (периферический рак) поражениями легких с вероятностью 81,8–99,0 %; чувствительность и специфичность при периферическом раке легкого составляют 100 % [11]. Кроме того, видеобронхоскоп с конвексным датчиком служит и для проведения лечебных мероприятий (опорожнение кист средостения [12], введения препаратов, предназначенных для абляции метастатически измененных лимфоузлов).

F. Herth et al. обследовали 105 пациентов с центральным раком легкого [13]. Для решения вопроса об инвазии опухоли в стенку бронха больным выполняли КТ и эндобронхиальное УЗИ. На КТ инвазия была диагностирована в 77 % случаев, а при эндосонографии — в 47 % случаев. Чувствительность, специфичность и точность КТ и эндобронхиального УЗИ оценивали по результатам гистологического исследования макропрепаратов после оперативного вмешательства. Эти показатели для КТ составили соответственно 28; 75 и 51 %, для эндобронхиального УЗИ — соответственно 100; 89 и 94 %.

Разработаны дифференциально-диагностические критерии поражения паратрахеальных и парабронхиальных лимфатических узлов при раке, саркоидозе и других заболеваниях, выявляемые посредством УЗИ [14]. Так, при саркоидозе диагностическая точность трансбронхиальной аспирационной биопсии колеблется от 42 до 76 % при значительном количестве осложнений [15, 16], а диагностическая точность трансбронхиального УЗИ составляет 82 %, чувствительность — 89–100 % и специфичность —

94–96 % при минимальном количестве осложнений [17–20].

Таким образом, технология эндобронхиального УЗИ позволяет повысить информативность бронхоскопического исследования и улучшить результаты хирургических вмешательств.

Литература

1. Лукомский Г.И., Шулутко М.Л., Винер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопульмонология. М.: Медицина; 1982.
2. Чернеховская Н.Е., Федченко Г.Г., Андреев В.Г., Поваляев А.В. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания. М.: Мед-прессинформ; 2007.
3. Kurimoto N. Endobronchial ultrasonography. Kyoto: Kin-podo; 2001.
4. Куримото Н. Ультрасонография органов дыхательной системы. В кн.: Материалы семинара "Новые технологии в бронхоскопии". М.; 2005.
5. Куримото Н. Практические технические приемы эндобронхиальной ультрасонографии. Клин. эндоскопия 2007; 4 (13): 41–46.
6. Yasufuku K., Nakajima T., Motoori K. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. Chest 2006; 130 (3): 710–718.
7. Herth F.J., Ernst A., Eberhardt R. et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. Eur. Respir. J. 2006; 28 (5): 910–914.
8. Irani S., Hess T., Hofer M. et al. Endobronchial ultrasonography for the quantitative assessment of bronchial mural structures in lung transplant recipients. Chest 2006; 129 (2): 349–355.
9. Shirakawa T., Imamura F., Hamamoto J. Usefulness of endobronchial ultrasonography for transbronchial lung biopsies of peripheral lung lesions. Respiration, 2004; 71 (3): 260–264.
10. Yoshikawa M., Sukoh N., Yamazaki K. et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasonography with a guide sheath for peripheral pulmonary lesions without X-ray fluoroscopy. Chest 2007; 131 (6): 1788–1793.
11. Chao T.Y., Lie S.H., Chung Y.H. et al. Differentiating peripheral pulmonary lesions based on images of endobronchial ultrasonography. Chest 2006; 130 (4): 1191–1197.
12. Nakajima T., Yasufuku K., Shibuya K., Fujisawa T. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the treatment of central airway stenosis caused by a mediastinal cyst. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2007; 32 (3): 538–540.
13. Herth F.J., Eberhardt R., Krasnik M., Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. Chest 2008; 133 (4): 887–891.
14. Annema J.T., Veselic M., Rabe K.F. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. Eur. Respir. J. 2005; 25: 405–409.
15. Pauli G., Pelletier A., Bohner C. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. Chest 1984; 85: 482–484.
16. Morales C.F., Pathefield A.J., Strollo P.J. Flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. Chest 1994; 106: 709–711.
17. Wildi S.M., Judson M.A., Fraig M. et al. Is endosonography guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) for sarcoidosis as good as we think? Thorax 2004; 59: 794–799.
18. Garwood S., Judson M.A., Silvestri G. et al. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. Chest 2007; 132 (4): 1298–1304.
19. Fritscher-Ravens A., Sriram P.V., Topalidis T. et al. Diagnosing sarcoidosis using endosonography—guided fine-needle aspiration. Chest 2000; 118: 928–935.
20. Wong M., Yasufuku K., Nakajima T., Herth F.J. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. Eur. Respir. J. 2007; 29 (6): 1182–1186.

Информация об авторах

Чернеховская Наталья Евгеньевна – д. м. н., проф. кафедры эндоскопии РМАПО; тел.: (495) 945-05-35; e-mail: chernekhovskaya@mail.ru
 Мальцева Ирина Михайловна – к. м. н., доцент кафедры эндоскопии РМАПО; тел.: (495) 945-05-35; e-mail: irina-maltseva@mtv-net.ru
 Волова Анастасия Владимировна – к. м. н., ассистент кафедры эндоскопии РМАПО; тел.: (495) 945-05-35; e-mail: avolova@bk.ru
 Коржева Ирина Юрьевна – к. м. н., доцент кафедры общей, лазерной и эндоскопической хирургии РМАПО; тел.: (495) 945-05-35; e-mail: korg@rambler.ru

Поступила 28.01.10
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.233-072.1

В.С.Крутько¹, Э.М.Ходош^{1,2}, П.И.Потейко¹

О синдроме Мейгса вследствие экстракорпорального оплодотворения

1 – кафедра фтизиатрии и пульмонологии Харьковской медицинской академии последипломного образования: 61037, Харьков, Московский пр-т, 197;

2 – Городская клиническая больница № 13: 61035, г. Харьков, пр-т Гагарина, 137

V.S.Krutko, E.M.Khodosh, P.I.Poteiko

About the Meigs' syndrome as a consequence of extracorporeal fertilization

Key words: Meigs' syndrome, ascite, pleural effusion, extracorporeal fertilization.

Ключевые слова: синдром Мейгса, асцит, плеврит, экстракорпоральное оплодотворение.

В 1954 г. *J.V.Meigs* описал синдром (называемый также синдромом Мейгса–Салмона, Демонса–Мейгса), характеризующийся образованием асцита и плеврального выпота у больных с доброкачественной солидной опухолью яичника [1]. В дальнейшем синдром Мейгса стали рассматривать как возникновение асцита, гидроторакса и явлений общего истощения при доброкачественной опухоли яичника и матки. Затем эту патологию стали описывать у больных со злокачественной опухолью яичников, но без признаков метастазирования. *Р.У.Лайт* предложил относить к синдрому Мейгса все новообразования тазовой области, сопровождающиеся асцитом и плевральным выпотом, если хирургическая экстирпация опухоли обеспечивает рассасывание асцита и плеврального выпота [2]. Вариантом данного заболевания считались те случаи, когда клиника была похожа на синдром Мейгса–Салмона, но яичники подвергались дегенеративным изменениям без опухоли. Также известно, что обширный отек яичников без опухолевых изменений вызывает гидроторакс и асцит. Образование асцита и плеврального выпота как отдельных осложнений стали рассматривать и при синдроме гиперстимуляции яичников (СГЯ) [3]. Несмотря на накопление знаний об этой патологии, патогенез синдрома Мейгса окончательно не изучен.

Наиболее часто синдром Мейгса возникает у больных с фибромой яичников, на 2-м по распространенности месте – киста яичников, на 3-м – лейомиома матки. Плевральный выпот возникает у 3 % пациенток с овариальными опухолями, достигающими > 6 см в диаметре. В 70 % случаев плевральный выпот правосторонний, в 10 % – левосторонний и в 20 % – 2-сторонний [2, 4–6].

Хотя плевральный выпот у больных с синдромом Мейгса часто считают транссудатом, иногда содержание в нем белка превышает 35 г/л, что свидетельствует об экссудате; в отдельных случаях плевральный выпот может быть геморрагическим [2, 4–6]. Образование плеврального транссудата или экссудата объясняется транспортом выпота из брюшной по-

лости в плевральную через лимфатическую систему диафрагмы [1]. После хирургического удаления первичной опухоли наблюдается быстрое рассасывание асцита и плеврального выпота (как правило, через 2 нед.) [4–6].

В приведенном здесь клиническом наблюдении асцит и плевральный выпот возникли в период экстракорпорального оплодотворения, технология которого состоит из нескольких этапов: 1) стимуляция яичников препаратами-индукторами (хумегон, метродин и др.) для созревания нескольких фолликулов; 2) пункция фолликулов и забор яйцеклеток; 3) оплодотворение яйцеклеток и культивирование эмбрионов; 4) перенос полученных эмбрионов в полость матки. В отдельных случаях данной методики наблюдается СГЯ как чрезмерная реакция яичников на применение и избыток препаратов-индукторов (гонадотропы и агонисты гонадолиберина). В этих случаях концентрация стероидных гормонов возрастает в 20–25 раз, что приводит, с одной стороны к увеличению проницаемости сосудистой стенки, а с другой – к нарушению водно-электролитного баланса. В то же время вводимая комбинация препаратов необходима для стимуляции производства нескольких яйцеклеток и обеспечения гарантии их хорошего качества. Действие этих препаратов обычно контролируется с помощью трансвагинальной эхолокации и периодических анализов крови и мочи для уточнения уровня стероидных гормонов. СГЯ обычно начинается с момента подсадки эмбриона в тело матки. В результате может развиться резкий и значительный отек яичника вплоть до его разрыва с кровотечением из него или влагалищного сосуда, возникновением асцита, плеврита и даже перикардита.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная Б. 27 лет в связи с бесплодием поступила в клинику центра планирования семьи и репродукции человека, где ей 03.02.09, на 2-й день менструального цикла, начата стимуляция овуляции под ежедневным трансвагинальным ультразвуковым контролем для измерения размеров фолликулов и их количества.



Рис. 1. Больная Б. Увеличенный в объеме живот — асцит

Цель — добиться размеров фолликулов ≤ 20 мм. Превышение их размеров и количества (> 30) является сигналом для пункции и отсасывания фолликулов, причем при этом яичник не должен быть травмирован. Известно, что в данном клиническом наблюдении проводились пунктирование и эвакуация фолликулов, а также перенос эмбриона в полость матки. Трудно сказать, в связи с чем развился синдром Мейгса (травма яичника при пункции? избыток индукторов? СГЯ с разрывом яичника или без него?), но в последующие дни состояние больной ухудшилось: появилась сильная боль в правой паховой области, повысилась температура тела до 38°C , заметно увеличился в объеме живот (окружность живота — до 90 см при исходных 60 см; рис. 1). При трансвагинальной эхографии описаны лишь значительный отек правого яичника и наличие жидкости в брюшной полости.

Больной было проведено лечение диферелином, фостимомом, прогестероном и метипредом. Боль в правой паховой области исчезла. Однако состояние оставалось средней тяжести, появились одышка и слабость. На рентгенограмме органов грудной клетки (прямой и боковой) от 16.02.09 обнаружен правосторонний плевральный выпот (рис. 2).



Для дальнейшего лечения пациентка была переведена в пульмонологическое отделение. При поступлении состояние средней тяжести. Кожа и видимые слизистые умеренно бледны. Частота дыхания — 20 мин^{-1} ; частота сердечных сокращений — 96 уд./мин ; артериальное давление — $120 / 90 \text{ мм рт. ст.}$ Аускультативно над легкими слева дыхание было жестким, справа — ослабленным, перкуторно справа в нижних отделах определялось притупление. Язык влажный, чистый. Живот участвует в акте дыхания, несколько увеличен в размерах за счет свободной жидкости, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в нижнем отделе справа. Печень — у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Клинический анализ крови от 17.02.09: эритроциты — $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин — 119 г/л ; лейкоциты — $8,8 \times 10^9/\text{л}$; эозинофилы — 1 %; палочкоядерные нейтрофилы — 2 %; сегментоядерные нейтрофилы — 68 %; лимфоциты — 26 %; моноциты — 3 %; СОЭ — 40 мм/ч . Клинический анализ мочи от 17.02.09: удельный вес — $1,028 \text{ г/л}$; белок — $0,033 \text{ г/л}$; лейкоциты — 15–20 в поле зрения; эритроциты — неизмененные, 10–15 в поле зрения.

Трижды проводилась плевральная пункция с аспирацией 1 300, 400 и 100 мл соломенно-желтого выпота, который оказался экссудатом. Анализ плеврального выпота: удельный вес — 1,015; белок — $40,5 \text{ г/л}$; реакция Ривальта — положительная; эритроциты — 30–40 в поле зрения; лейкоциты — 40–50 в поле зрения; лимфоциты — 90 %; нейтрофилы — 10 %; мезотелий — скоплениями и по отдельности — в большом количестве, отдельные клетки — в состоянии пролиферации; опухолевые клетки и микобактерии туберкулеза не обнаружены.

Назначено лечение: Локсоф, Неогемодез, Кетанов, 5%-ная глюкоза, витамин С.

Клинический анализ крови в динамике от 12.03.09: эритроциты — $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин — 124 г/л ; лейкоциты — $7,0 \times 10^9/\text{л}$; эозинофилы — 2 %; палочкоядерные нейтрофилы — 3 %; сегментоядерные нейтрофилы — 54 %; лимфоциты — 39 %; моноциты — 2 %; СОЭ — 18 мм/ч . Клинический анализ мочи от 13.02.09: удельный вес — $1,015 \text{ г/л}$; белок и сахар отсутствуют; лейкоциты — 2–4 в поле зрения.

Компьютерная томография (КТ) нижней половины грудной клетки и органов брюшной полости проведена 10.03.09: легкие и плевра на исследуемом уровне — без очаговых и инфильтративных изменений. Выпот в плевральной и брюшной полостях не визуализируется. Других видимых органических изменений в органах брюшной полости не выявлено (рис. 3). В ходе трансвагинальной эхографии от 13.03.09 патологии со стороны гениталий не обнаружено. Клинический диагноз — синдром Мейгса вследствие синдрома гиперстимуляции яичников при экстракорпоральном оплодотворении.

Таким образом, в результате возникшего СГЯ возник острый воспалительный и чрезмерный отек правого яичника с после-



Рис. 2. Рентгенограммы больной Б. в прямой (а) и боковой (б) проекциях от 16.02.09 — выпот в правой плевральной полости от IV ребра книзу.



Рис. 3. КТ больной Б. от 10.03.09: а — КТ-реформация во фронтальной плоскости; б — базальных отделов легких; в — брюшной полости. Выпот в плевральной и брюшной полостях не визуализируется

дующим образованием асцита и правостороннего плеврального выпота. Воспалительный процесс разрешился, возможно, в результате консервативной терапии, а вероятно, и в результате дренирования яичника, вследствие чего нормализовались его размеры, секреторная и метаболическая функции. В итоге стабильно отсутствовали асцит и плевральный выпот. Было констатировано выздоровление.

Семиотика заболевания, последовательность образования выпотов (от брюшной полости к плевральной), результаты клинко-инструментальных методов обследования и их динамика, а также исход соответствуют клинической картине синдрома Мейгса [7]. Поэтому можно считать, что известные осложнения экстракорпорального оплодотворения удалось подкрепить и уточнить в контексте уже сложившегося представления о синдроме Мейгса, т. е. его неоперативного варианта, и, таким образом, нозологически расширить это клиническое понятие.

Литература

1. *Meigs J.V.* Fibroma of the ovary with ascites and hydrothorax — Meigs' syndrome. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 1954; 67 (5): 962–985.
2. *Лайт Р.У.* Болезни плевры: Пер. с англ. М.: Медицина; 1986. 267–269.
3. *Овчаренко С.И., Сон Е.А.* Плевральный выпот: вопросы диагностики. *Consilium Medicum* 2009; 1: 36–38.
4. *Moran-Mendoza A., Alvarado-Luna G., Calderillo-Ruiz G. et al.* Elevated CA-125 level associated with Meigs' syndrome: case report and review of the literature. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16 (suppl. 1): 315–318.
5. *Lanitis S., Sivakumar S., Behranwala K. et al.* A case of Meigs' syndrome mimicking metastatic breast carcinoma. *Wld J. Surg. Oncol.* 2009; 7: 10.
6. *Lurie S.* Meigs' syndrome: the history of the eponym. *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol.* 2000; 92 (2): 199–204.
7. *Крутько В.С., Потейко П.И., Бызов В.В., Ходош Э.М.* Синдром Мейгса как осложнение овуляционного стимулирования при экстракорпоральном оплодотворении. *Новости медицины и фармации* 2009; 8–9: 23–24.

Информация об авторах

Крутько Валерий Семенович — д. м. н., проф., зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ХМАПО; тел. / факс: (8057) 738-71-87; e-mail: kfp1930@ukr.net

Ходош Эдуард Михайлович — к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ХМАПО, зав. 1-м пульмонологическим отделением Городской клинической больницы № 13; тел.: (8057) 721-26-81; e-mail: e_khodosh@mail.ru

Потейко Петр Иванович — к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ХМАПО; тел. / факс: (8057) 738-71-87; e-mail: ppi@ukr.net

Поступила 21.07.09

© Коллектив авторов, 2010

УДК 618.11-006.327-06:[616.381+617.54]-003.217

Памяти Данияла Энверовича Мавраева

By the memory of Daniyal E. Mavrayev



4 февраля 2010 г. пульмонологическое сообщество России понесло тяжелую утрату: после продолжительной болезни в возрасте 59 лет, не дожив всего 2 месяца до своего 60-летия, ушел из жизни, профессор кафедры внутренних болезней Дагестанской государственной медицинской академии, главный редактор газеты "Медицина Дагестана", председатель правления Дагестанского регионального отделения Российского фонда "Здоровье человека", видный общественный деятель Республики Дагестан Даниял Энверович Мавраев.

Д.Э.Мавраев родился 14 апреля 1951 г. в Буйнакске. Окончив среднюю школу в 1968 г., он поступает на лечебный факультет Дагестанского медицинского института. После окончания вуза и завершения интернатуры два года служит в армии военным врачом в госпитале Элисты. После службы работает врачом-ординатором центральной городской больницы своего родного города Буйнакска.

Молодого специалиста с пытливым и ищущим умом всегда привлекала перспектива самостоятельной научной работы, поэтому Даниял Энверович в 1980 г. поступает в очную аспирантуру на кафедру госпитальной терапии 2-го Московского медицинского института, где под руководством академика А.Г.Чучалина в 1983 г. успешно защищает кандидатскую диссертацию на тему: "Роль глюкагона в патогенезе и лечении бронхиальной астмы". Сразу после

защиты кандидатской диссертации, принимая во внимание высокую эрудицию, энциклопедические знания, стремление к научному поиску, Д.Э.Мавраеву предлагают продолжить научные исследования в НИИ пульмонологии, результатом которых стала защита в 1988 г. докторской диссертации на тему: "Экстракорпоральная иммуносорбция в лечении больных атопической бронхиальной астмой".

С 1985 г. Д.Э.Мавраев является сотрудником Дагестанской государственной медакадемии: с 1985 по 1989 гг. — ассистент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, с 1989 по 1992 гг. — доцент, затем профессор той же кафедры, с 1992 по 1995 гг. — зав. кафедрой внутренних болезней № 4. С 1995 по 2002 гг. Д.Э.Мавраев заведует кафедрой внутренних болезней педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов, а с 2003 г. является профессором этой кафедры.

Профессор Д.Э.Мавраев — автор многих научных трудов, патентов, под его руководством защищены 2 кандидатские диссертации. Со дня основания журнала "Пульмонология" он был членом редакционного совета.

Д.Э.Мавраев всегда активно участвовал в общественной жизни, являлся депутатом Народного собрания Республики Дагестан 2-го созыва, имел государственные награды, в т. ч. серебряную медаль "За достигнутые успехи в развитии народного хозяйства СССР" (1986 г.).

В течение нескольких лет Даниял Энверович был одним из организаторов ежегодных международных конгрессов "Человек и лекарство", "Мать и дитя". Он один из первых основателей аптечного дела в Дагестане. Организованная им фирма "Дагфарм" — одна из ведущих в республике.

Неиссякаемая энергия, ум, обаяние и такт притягивали к нему людей. Доброта, понимание, постоянное желание помочь, душевная чуткость снискали Даниялу Энверовичу Мавраеву уважение благодарных студентов, педагогов, пациентов, коллег и всех, кто был с ним знаком. Трудно представить, что его уже нет с нами.

Умер не только замечательный врач, но и всесторонне развитый человек, собеседник, друг. Светлая память о Д.Э.Мавраеве навсегда останется в наших сердцах.

Сотрудники Дагестанской государственной медицинской академии, коллеги по Муниципальной больнице № 1 Махачкалы, редколлегия журнала "Пульмонология" выражают глубокие соболезнования родным и близким Д.Э.Мавраева.