Редакционная колонка

Визель Александр Андреевич
доктор мед. наук, профессор,
зав. кафедрой фтизиопульмонологии
Казанского государственного университета,
заслуженный врач Республики Татарстан,
главный пульмонолог Минздрава
Республики Татарстан, национальный
делегат России в Европейском
респираторном обществе

Уважаемые коллеги!

Значительная часть последнего в 2010 г., 6-го номера, – это статьи из Приволжского региона. Приволжье дало миру много светлых голов, отличающихся самобытностью и независимостью суждений. Вот один из исторических примеров. В конце XIX в. ученые Казанской губернии заявили, что не видят достаточных оснований для того, чтобы препарат, изготовленный Кохом, был полезен при чахотке. Водно-глицериновую вытяжку из туберкулезных бацилл не стали вводить больным туберкулезом, и тем спасли жизни многим... Приволжский регион сегодня – это содружество ученых, занимающихся респираторной медициной. Академик *А.Г.Чучалин* – здесь частый гость, и развитие пульмонологии в Казани, Самаре, Уфе – это отражение его идей, его подвижничества.

Передовая статья, подготовленная учеными из Самары, *Е.А.Оськиной* и *А.В.Жестковым*, посвящена актуальной и драматичной проблеме – пневмонии у пожилых людей. Внебольничная и нозокомиальная пневмония у лиц пожилого возраста – это всегда заболевания высокого риска, проблема для пульмонологов, иммунологов и клинических фармакологов.

Коллеги из Башкортостана представили ретроспективный анализ заболеваемости раком легкого взрослого населения республики. Они отметили высокую заболеваемость этой онкопатологией, при тенденции к ее снижению среди мужского населения и нарастанию среди женской популяции Республики Башкортостан. Две статьи из Татарстана представляют школу профпатологов, возглавляемую акад. РАМН *Н.Х.Амировым,* и отражают 2 аспекта проблемы – эпидемиологическую и научную, на уровне цитокинов. Тему пневмонии развивают статьи из Татарстана и Башкортостана и взаимно дополняют друг друга, поскольку затрагивают проблемы как этиотропной терапии, так и применения иммуномодуляторов.

В наши дни, когда пульмонологи все больше занимаются саркоидозом, эпидемиология этого гранулематоза проливает свет на особенности его распространения и клинических проявлений в разных частях света.

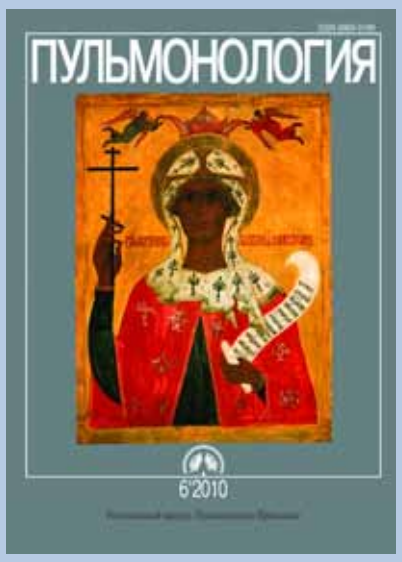
Проблеме хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) посвящен ряд разноплановых статей. Башкирские клиницисты подняли тему клинико-биохимического статуса больных с разными стадиями ХОБЛ. За этим материалом логично следуют статьи наших национальных лидеров по опыту применения длительно действующих бронхолитиков разных фармакологических групп, ингаляционных стероидов и терапии сочетанной патологии – легочной и сердечной. Бронхологи из Самары дополняют этот ряд публикаций данными о применении лечебного бронхоальвеолярного лаважа.

Две группы аллергологов из Казани обсуждают на страницах этого номера проблемы бронхиальной астмы (БА). Аллергологическое тестирование призывников как никогда насущно именно сегодня, когда состояние здоровья служащих по призыву необходимо взять под самый строгий контроль. Тема стероидозависимой БА не утрачивает своего значения, несмотря на все достижения фармакотерапии. В представленном обзоре намечены пути снижения гормональной нагрузки у пациентов, страдающих этой патологией.

Надеемся, что и в наступившем 2011 г. на страницах журнала мы еще не раз встретимся с публикациями ученых с берегов великой русской реки. С Новым годом коллеги!

Член редакционного совета журнала

А.А.Визель



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

Святая Параскева, 2-я пол. XVI в. Новгородская школа. Музей г. Череповца

Святая Параскева жила в городе Икоций, в Малой Азии. Родители ее особенно почитали пятницу – день крестных страданий Иисуса Христа, поэтому и назвали дочь Параскевой (греч. "канун праздника, пятница"). Будучи глубоко верующей христианкой, Параскева еще в ранней юности дала обет безбрачия. Особые усилия св. Параскева направила на распространение веры Христовой среди язычников. Во время гонений на христиан, которые были предприняты императором Диоклетианом, св. Параскева подверглась жестоким мучениям после того, как отказалась принести жертву языческим богам. Св. Параскеву привязали к дереву, а затем многократно пронзили ее тело гвоздями. Но в темнице раны чудесным образом исцелились. Тогда мучители отсекли ей голову.

В память о страданиях святой в пятницу не полагалось прясть, шить.

В старину по пятницам принято было устраивать ярмарки, поэтому святая мученица Параскева (день памяти – 10 ноября) считается покровительницей торговых и путешествующих людей. Церкви в ее честь обычно ставились на торговых площадях.

Ее же называют "бабьей святой", она покровительствует семейному благополучию, оберегает поля, источники воды, скотину, исцеляет телесные и душевные недуги. Девушки издавна прибегали к ее помощи, надеясь удачно выйти замуж.

На представленной иконе св. Параскева изображена молодой, изящно одетой девушкой. В руках у нее – крест – символ мученичества, и свиток, на котором написаны начальные слова символа веры.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Оськина Е.А., Жестков А.В.
Особенности клинического течения внебольничной и нозокомиальной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста 5

Клинические рекомендации

Джонсон С.Р., Кордье Дж.Ф., Лазор К., Коттен В., Костабель У., Харари С., Рено-Габер М., Болер А., Броне М., Поппер Х., Кингсвуд К. и рабочая группа по ЛАМ Европейского респираторного общества
Руководство Европейского респираторного общества по диагностике и лечению лимфангиолейомиоматоза 9

Оригинальные исследования

Ганцева Х.Х., Рахматуллина И.Р., Габитова Д.М.
Заболеваемость раком легкого в Республике Башкортостан: ретроспективные данные 24

Амиров Н.Х., Берхеева З.М., Мазитова Н.Н.
Эпидемиологический анализ профессиональной заболеваемости органов дыхания в Республике Татарстан 28

Мазитова Н.Н., Савельев А.А.
Цитокиновый статус рабочих как отражение восприимчивости органов дыхания к воздействию кварцсодержащих промышленных аэрозолей 33

Хамитов Р.Ф., Якупова З.Н.
Антимикробная химиотерапия пневмонии в амбулаторных условиях: медицинские и социально-экономические аспекты 38

Фархутдинов У.Р., Мирхайдаров А.М., Фархутдинов Р.Р., Фархутдинов Ш.У.
Влияние Иммуновенина на свободнорадикальное окисление у больных пневмонией 42

Назифуллин В.Л., Камилов Ф.Х., Ганцева Х.Х., Ильясова Т.М., Шамсутдинов А.Р., Магафуров Р.Ф.
Клинико-биохимические взаимосвязи при хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести в фазе обострения 47

Авдеев С.Н., Илькович М.М., Лещенко И.В., Петухова А.Ю., Жестков А.В., Пелевина И.Д., Корнилова Т.А., Рубаник Т.В., Будневский А.В., Карпухина Е.П., Гер Е.В., Цапаева М.Ю., Копейкина Л.К., Кашанская Е.П., Оськина Е.А., Шварева Н.Ю.,
Эффективность терапии формотеролом у больных с разными стадиями хронической обструктивной болезни легких 51

Черняк Б.А., Трофименко И.Н.
Клинико-функциональный статус, качество жизни и их динамика у больных хронической обструктивной болезнью легких в процессе 6-месячной терапии тиотропия бромидом 60

Штейнер М.Л., Жестков А.В., Данилин А.В., Изотов А.Ю.
Применение лечебного бронхоальвеолярного лаважа при хронической обструктивной болезни легких 66

Гусейнов А.А., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г.
Возможности применения бронхофонографии при проведении бронходилатационных тестов 73

Рябова А.Ю., Кириллов М.М.
Особенности ремоделирования сердца при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких 78

Скороходкина О.В., Лунцов А.В.
Значимость специфического аллергологического обследования как этапа диагностического процесса при верификации бронхиальной астмы у подростков и юношей призывного возраста 83

Обзоры

Авдеев С.Н.
Роль малых дыхательных путей при бронхиальной астме 87

Фассахов Р.С., Решетникова И.Д.
Стероидозависимая бронхиальная астма: рекомендации по ведению пациентов и снижению дозы системных глюкокортикостероидов 98

Визель А.А., Визель И.Ю.
Современные аспекты эпидемиологии саркоидоза 104

Авдеев С.Н.
Ингаляционные глюкокортикостероиды при хронической обструктивной болезни легких 109

Архипов В.В.
Хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность: особенности совместной терапии 120

Новости ERS 128

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., Соодаева С.К., 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)

Contents

Editorial

Oskina E.A., Zhestkov A.V.
Particularities of community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia in elderly and senile patients 5

Clinical guidelines

Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R., Cottin V., Costabel U., Harari S., Reynaud-Gaubert M., Boehler A., Brauner M., Popper H., Bonetti F., Kingswood C.
European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis 9

Original studies

Gantseva Kh.Kh., Rakhmatullina I.R., Gabitova D.M.
Lung cancer morbidity in Bashkortostan Republic: a retrospective analysis 24

Amirov N.Kh., Berkheyeva Z.M., Mazitova N.N.
Epidemiologic analysis of occupational respiratory diseases in the Tatarstan Republic 28

Mazitova N.N., Savelyev A.A.
Cytokine status in workers as marker of respiratory responsibility to exposure to quartz-containing industrial aerosols 33

Khamitov R.F., Yakupova Z.N.
Antibacterial treatment of the outpatientўs pneumonia: medical, social and economical as-pects 38

Farkhutdinov U.R., Mirkhaidarov A.M., Farkhutdinov R.R., Farkhutdinov Sh.U.
Effects of immunovenin on free radical oxidation in patients with pneumonia 42

Nazifullin V.L., Kamilov F.Kh., Gantseva Kh.Kh., Ilyasova T.M., Shamsutdinov A.R., Magafurov R.F.
Clinical and biochemical correlations in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease 47

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.
Перевод Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка Стариковская Л.Б.
Художественный редактор Ефремов П.П.

Подписано в печать 24.01.2011. Формат 60 x 90 1/8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 2
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"

Отпечатано с готовых диапозитивов
ООО "Медиа Гранд"

© Пульмонология, 2010

Avdeev S.N., Il'kovich M.M., Leshchenko I.V., Petukhova A.Yu., Zhestkov A.V., Pelevina I.D., Kornilova T.A., Rubanik T.V., Budnevsky A.V., Karpukhina E.P., Ger E.V., Tsapaeva M.Yu., Kopeykina L.K., Kashanskaya E.P., Oskina E.A., Shvareva N.Yu., Bachinskaya E.N.
Efficacy of formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease of different stages 51

Chernyak B.A., Trofimenko I.N.
Clinical and functional status, quality of life and their changes in COPD patients during 6-month therapy with tiotropium 60

Shteyner M.L., Zhestkov A.V., Danilin A.V., Izotov A.Y.
Therapeutic bronchoalveolar lavage in chronic obstructive pulmonary disease 66

Guseinov A.A., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G.
Potential to use bronchophonography during bronchodilating tests 73

Ryabova A.Yu., Kirillov M.M.
Features of cardiac remodeling in patients with bronchial asthma or chronic obstructive lung disease 78

Skorokhodkina O.V., Luntsov A.V.
Importance of specific allergological examination as a part of diagnostic workup in asthmatic adolescents and young men of recruiting age 83

Reviews

Avdeev S.N.
A role of small airways in bronchial asthma 87

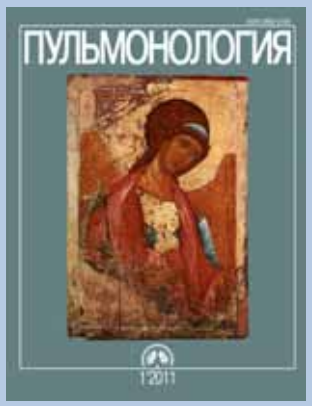
Fassakhov R.S., Reshetnikova I.D.
Steroid-dependent bronchial asthma: recommendations on management of the patients and reduction in dosage of systemic steroids 98

Visel A.A., Visel I.Yu.
Current aspects of epidemiology of sarcoidosis 104

Avdeev S.N.
Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease 109

Arkhipov V.V.
Chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: particularities of co-treatment 120

ERS news 128



Читайте в следующем номере:

Контроль бронхиальной астмы и ее обострений. Стандартизация конечных точек для клинических исследований бронхиальной астмы и клинической практики
Официальное заявление Американского торакального общества / Европейского респираторного общества

Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах Смоленска
Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др.

Возможность использования неинвазивной вентиляции легких при декомпенсации хронической сердечной недостаточности
Авдеев С.Н., Попова К.А., Неклюдова Г.В., Чучалин А.Г.

Е.А.Оськина, А.В.Жестков

Особенности клинического течения внебольничной и нозокомиальной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста

ГОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет": 443079, Самара, ул. Гагарина, 18

E.A.Oskina, A.V.Zhestkov

Particularities of community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia in elderly and senile patients

Key words: community-acquired pneumonia, hospital-acquired pneumonia, elderly patients.
Ключевые слова: внебольничная пневмония, нозокомиальная пневмония, пожилой пациент.

Современная демографическая обстановка в России характеризуется прогрессирующим старением населения на фоне снижения рождаемости [1]. Люди пожилого и старческого возраста составляют значительную долю среди всех категорий пациентов медицинских учреждений [2].

Особенности заболеваемости лиц старшего возраста определяют специфику оказания им медицинской помощи [3]. Бактериальные инфекции представляют серьезную проблему в пожилом возрасте и оказывают существенное влияние на течение многих хронических заболеваний, приводя к увеличению сроков госпитализации, ухудшению прогноза и росту летальности у этой категории больных [4]. У лиц старших возрастных групп при наличии сопутствующих заболеваний летальность от внебольничной пневмонии достигает 15–30 % [5].

Пневмония занимает важное место в тенотогенезе геронтологической популяции. При аутопсии у каждого третьего умершего в возрасте старше 60 лет морфологически подтверждается диагноз пневмония. Пневмония встречается чаще, чем в других возрастных группах, имеет вторичный характер и развивается на фоне предшествующих заболеваний [6].

Целью исследования было изучение клинических, лабораторных и микробиологических особенностей внебольничной и нозокомиальной пневмонии у госпитализированных больных пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГУЗ "Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн" (СОКГВВ) в 2003, 2005, 2008 гг. Объектом исследования были истории болезни пациентов с внебольничной и нозокомиальной пневмонией, госпитализированных в СОКГВВ в возрасте ≥ 60 лет. Для сбора клинико-лабораторных данных нами использовались специально разработанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК), которые включали в себя демографические сведения, диагноз, медицинский анамнез, физикальные данные, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Оценка степени выраженности полиморбидности проводилась с помощью вычисления индекса "число заболеваний / 1 больной" [7].

Для сбора микробиологических данных проводились выделение чистых культур по стандартным методикам, идентификация чистых культур с использованием тест-систем API, оценка репрезентативности мокроты по количеству лейкоцитов и эпителиальных клеток в поле зрения в соответствии с рекомендациями. Оценка антибиотикорезистентности основных патогенных микроорганизмов в СОКГВВ за 2005 и 2008 гг. осуществлялась в соответствии с методическими рекомендациями "Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам" МУК 4.2.1890-04 от 04.03.04. Микробиологический пейзаж основных отделений стационара и чувствительность патогенных микроорганизмов определялись на основании результатов микробиологических посевов биоматериалов пациентов за 2003, 2005 и 2008 гг.

Математическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась на персональном компьютере IBM PC/AT *Pentium IV*, в среде *Windows XP Home Edition* с использованием пакета прикладных компьютерных программ и таблиц *(Microsoft Excel 4.0*). Статистический анализ клинических данных осуществлялся с использованием программы *Statistica 6.0.*

Результаты и обсуждение

Были исследованы истории болезни 197 пациентов с пневмонией в возрасте от 60 до 92 лет (средний возраст – 78,3 ± 6,8 лет), из них пожилых людей было 2,6 %, старых – 97,4 %; мужчин – 166 (84,3 %), женщин – 31 (15,7 %). Возрастные параметры у пациентов определялись согласно классификации Всемирной организации здравоохранения. Пожилых людей (от 60 до 74 лет) было 14 (7,2 %), старческого возраста (от 75 до 89 лет) – 183 человека, что составило 92,8 % обследованных лиц. Значительное преобладание в исследовании пациентов старческого возраста связано с тем, что в СОКГВВ в основном проходят лечение ветераны Великой Отечественной войны 1941–1945 гг.

Все больные были разделены в зависимости от места возникновения заболевания: с внебольничной пневмонией (ВП) были обследованы 61 (30,9 %), с нозокомиальной (НП) – 136 (69,1 %) человек. Были изучены клинико-лабораторные данные 61 больного с ВП в возрасте от 60 до 89 лет (средний возраст – 77,2 ± 8,7 лет); среди них мужчин – 49 (80,3 %), женщин – 12 (19,7 %) человек. Индекс полиморбидности составил 7,3 ± 1,9. Все больные поступили на лечение в СОКГВВ в плановом порядке, диагноз ВП был поставлен пациентам при поступлении в ЛПУ.

Анализ сопутствующей патологии у пациентов показал, что у гериатрических пациентов ВП развивалась на фоне болезней нижних дыхательных путей (хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронического необструктивного бронхита (ХНБ), бронхиальной астмы – БА) у 60 (98,4 %) пациентов, ишемической болезни сердца (ИБС) – у 57 (96,2 %), генерализованного атеросклероза – у 50 (83,5 %), заболеваний мочевыводящих путей (МВП) – у 49 (81,2 %), болезней желчевыводящих путей и поджелудочной железы – у 35 (57,6 %) больных. При этом следует отметить выявленное прогрессирование стенокардии у 42 (66,4 %) пациентов с ИБС.

Практически значимой является информация о наличии церебрального паралича и других паралитических синдромов – были выявлены у 28 (45,9 %) человек, расстройства поведения и психики – у 21 (34,4 %). Известно, что изменения психического статуса и неврологические заболевания увеличивают вероятность летального исхода у больных ВП [8]. Такие прогностически неблагоприятные сопутствующие заболевания, как сахарный диабет (СД) и злокачественные новообразования встречались у наших пациентов с ВП относительно редко – у 11 (18,0 %) и 12 (19,6 %) пациентов соответственно.

Клинические проявления ВП у больных старших возрастных групп представлены на рис. 1.

Основным симптомом у обследованных нами гериатрических пациентов был кашель (у 49 (80,3 %) человек). Полученные результаты согласуются с результатами испанского многоцентрового исследования [9]. Одышка и экспекторация мокроты присутствовали только у половины пациентов (у 32 (52,4 %) и 33 (54,1 %) больных соответственно), а лихорадка

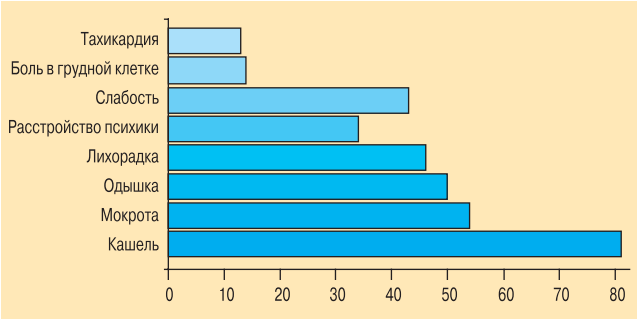


Рис. 1. Клинические проявления ВП (% от числа пациентов с ВП)

не регистрировалась у 34 (55,7 %) пациентов. Следует подчеркнуть, что интеллектуально-мнестические расстройства, декомпенсация сопутствующих заболеваний, общая слабость присутствовали у 24 (39,3 %), 27 (44,2 %) и 26 (42,6 %) человек соответственно. Подобная картина заболевания характерна для проявлений ВП у пожилых пациентов.

Анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования показал, что изменения в общем анализе крови (ОАК) были отмечены только у 25 (40,9 %) пациентов, а наиболее значимые для диагностики результаты были получены при рентгенографии органов грудной клетки 52 (85,2 %) больных. Лейкоцитоз является самым частым признаком ВП у пожилых людей и выявляется в 50–70 % случаев. Однако у обследованных нами пациентов лейкоцитоз в общем анализе крови (ОАК) был отмечен только у 39,3 %.

Изучены клинические и лабораторные данные больных НП: 136 пациентов были в возрасте от 60 до 92 лет (средний возраст – 80,1 ± 4,4 года), из них мужчин – 117 (80,1 %), женщин – 19 (19,9 %) человек, индекс полиморбидности по Лазебнику составил 7,2 ± 1,4.

С целью изучения клинических и лабораторных особенностей течения НП у гериатрических больных все пациенты (n = 136) были разделены по месту развития инфекции (терапевтические, хирургические, урологические отделения, ОРИТ) и времени возникновения НП (ранняя и поздняя) [10].

Ранняя НП развилась у 18,6 % от общего числа пациентов в терапевтических отделениях. При анализе сопутствующей патологии обращает на себя внимание наличие острого коронарного синдрома – ОКС (63,6 %), инсульта (54,5 %) и онкологических заболеваний (45,5 %), а также ИБС (90,8 %), хронических заболеваний легких (87,8 %).

Клиническая картина была представлена лихорадкой и тахипноэ (у 72,7 % больных), отделением гнойной и слизистой мокроты (у 90,9 %) на фоне локальной симптоматики – очагового поражения легочной ткани и изменений при рентгенологическом исследовании; изменения показателей ОАК были отмечены у более половины больных (54,5 %), интеллектуально-мнестические расстройства зафиксированы у 63,6 % пациентов.

У большинства больных в терапевтических отделениях развилась поздняя НП (у 81,3 %). Обращает

на себя внимание наличие в анамнезе острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и гриппа у 71,4 % пациентов. Прогностически неблагоприятные для старших возрастных групп заболевания встречались редко: ОКС – у 9 (26,7 %), острый инсульт – у 8 (22,8 %), злокачественные новообразования – у 6 (17,8 %), СД – у 4 (11,4 %) пациентов соответственно из общего числа больных НП в терапевтических отделениях.

Для клинических проявлений поздней НП в отделениях терапии характерны, прежде всего, наличие кашля (80,0 %) и лихорадки (77,1 %), локальные симптомы поражения легких (91,4 %) и изменения на рентгенограмме (85,7 %). Такие проявления, как тахипноэ и экспекторация мокроты, встречались меньше чем у трети обследованных лиц, а изменения ОАК были зафиксированы у 40,0 % пациентов.

При анализе данных пациентов с поздней НП в терапевтических отделениях очевидно, что заболевание развилось на фоне ОРВИ. Для НП характерны наличие кашля, лихорадки, локальных симптомов поражения легких при осмотре и изменения при рентгенологическом исследовании.

Были изучены также пациенты с НП в хирургическом блоке и ОРИТ – 77 человек, из них ранняя НП возникла у 15 (19,4 %), поздняя – у 62 (80,6 %) больных. При анализе спектра сопутствующей патологии у пациентов с ранней НП, обращает на себя внимание наличие ОКС (62,9 %), острого инсульта (37,1 %), онкологической патологии (45,7 %) и анемии (42,8 %), проведение искусственной вентиляции легких (46,2 %) и оперативного вмешательства (23,0 %).

Особенностями клинической картины у пациентов с ранней НП было наличие интеллектуально-мнестических расстройств (84,6 %), кашля (76,9 %), лихорадки (69,2 %), отделения слизистой мокроты (61,5 %), лейкоцитоза (84,6 %) на фоне выявленных рентгенологических изменений в легких (92,3 %). Для поздней НП характерны, прежде всего, декомпенсация сопутствующих заболеваний (86,4 %), лейкоцитоз (86,3 %), лихорадка (59,1 %), тахипноэ (50,0 %) и изменения на рентгенограмме (92,3 %). Такие клинические проявления, как кашель, отделение гнойной мокроты встречались меньше чем у половины больных.

Из дыхательных путей было выделено 584 штамма микроорганизмов в 2005 и 2008 гг. (рис. 2 и 3). У большинства пациентов (у 84,2 %) было выделено несколько микроорганизмов (2,4 ± 1,9).

В терапевтических отделениях "типичные" возбудители инфекции НДП (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*) выделялись только в 22,4 % и 20,9 % случаев соответственно; *Slaphylococcus aureus* – в 19,3 %. Грамотрицательные бактерии выделялись в 35,7 % случаев, из них *Enterobacteriaceae* – в 24,9 %, "неферментирующие" микроогранизмы – в 10,8 %.

В хирургическом блоке и ОРИТ в большинстве случаев (82,8 %) преобладают грамотрицательные микроорганизмы: больше всего выделено штаммов семейства *Enterobacteriaceae* (35,9 %), "неферментирующих" бактерий (26,4 %) и *Escherichia coli* (20,5 %). Среди грамположительных патогенов обращает на себя внимание выделение в 18,6 % случаев *S. aureus*. Грибы рода *Candida spp*. определены при посеве только в 6,8 % случаев.

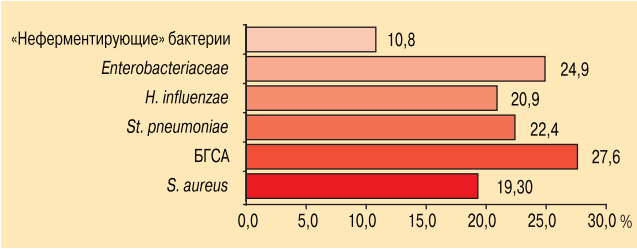


Рис. 2. Возбудители, выделенные из дыхательных путей у пациентов терапевтических отделений (% от числа выделенных штаммов, *n* = 381)

Была проведена оценка резистентности основных патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам в СОКГВВ за 2005 и 2008 гг. (таблица).

При анализе чувствительности *S. aureus* было выявлено, что 34,5 % микроорганизмов нечувствительны к оксациллину (метицилинорезистентные штаммы *S. aureus* – MRSA). Причем MRSA выделялись в основном у пациентов из хирургического блока и отделения реанимации (94,6 % случаев). Все штаммы были чувствительны к ванкомицину.

Штаммы *K. pneumoniae* чаще всего были чувствительны к имипенему, амикацину и цефоперазону / сульбактаму, резистентность к которым составила 0,9; 0,4 и 1,1 %, соответственно. Штаммы *K. pneumoniae*, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), были выделены от пациентов урологического и реанимационного отделений в 85,6 % случаев. Имипенем, амикацин, левофлоксацин, цефоперазон / сульбактам, ципрофлоксацин и цефепим были наиболее активными препаратами в отношении возбудителей семейства *Enterobacteriaceae*, резистентность к которым была выявлена в 0,7; 1,2; 2,3; 3,8; 5,6 и 7,6 % случаев соответственно. Следует отметить, что к амикацину, имипенему, меропенему и цефепиму было выделено 4,9; 7,8; 7,1 и 6,9 % резистентных штаммов *P. aeruginosa*, а к цефтазидиму, ципрофлоксацину, офлоксацину и левофлоксацину – 13,2; 21,3; 37,9 и 31,8 % штаммов соответственно.

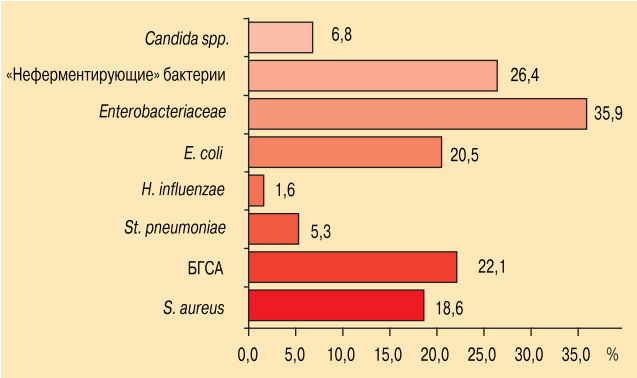


Рис. 3. Возбудители, выделенные из дыхательных путей у пациентов в хирургическом блоке и ОРИТ (% от числа выделенных изолятов, *n* = 203)

Таблица

Антибиотикорезистентность превалирующих микроорганизмов в СОКГВВ за 2005 г. (% от числа выделенных штаммов)

Антибиотик	*S. aureus*	*E. coli*	*Enterobacteriaceae*	*Pseudomonas aeruginosa*	*Klebsiella pneumoniae*
Имипенем	–	1,6	0,7	7,8	0,9
Цефоперазон / сульбактам	–	1,9	3,8	7,1	1,1
Цефепим	–	12,6	7,6	6,9	44,3
Цефтриаксон	–	18,6	15,3	–	48,9
Цефтазидим	–	27,9	–	13,2	59,6
Цефуроксим	–	34,5	23,4	–	64,7
Левофлоксацин	–	5,6	2,3	31,8	9,1
Ципрофлоксацин	15,4	9,3	5,6	21,3	11,3
Офлоксацин	13,9	16,4	–	37,9	–
Амикацин	19,5	4,8	1,2	4,9	0,4
Оксациллин	34,5	–	–	–	–

Заключение

Особенностями бактериальных инфекций респираторного тракта у пациентов старших возрастных групп являются возникновение инфекционного процесса на фоне полиморбидности, ВП развается на фоне патологии сердечно-сосудистой системы, хронических заболеваний НДП, изменений психического статуса и декомпенсации сопутствующих заболеваний. Основные клинические проявления – сухой кашель, меньше чем у половины больных зафиксированы одышка, продукция мокроты, лихорадка и лейкоцитоз.

При НП отмечается связь с ОРВИ и гриппом; первые проявления заболевания – выраженные интеллектуально-мнестические расстройства и развитие лихорадки. В связи со стертой клинической картиной заболевания и скудными лабораторными изменениями крови большое диагностическое значение имеют инструментальные методы исследования.

Респираторные вирусы существенно снижают местный иммунный ответ, что способствует более частому развитию пневмонии и других бактериальных инфекций. В связи с большим значением гриппа и других вирусных инфекций в развитии пневмонии у пожилых пациентов целесообразно проводить вакцинацию против гриппа и пневмококка [11].

Согласно полученным данным, микробиологический пейзаж (биоматериал – мокрота) в отделениях разного профиля в плановом гериатрическом стационаре принципиально отличается. Из дыхательных путей чаще всего выделяются ассоциации микроорганизмов. Выявлено высокое распространение MRSA, продукция БЛРС штаммами *K. pneumoniae* и *E. coli*, выделение полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* в хирургических отделениях и ОРИТ. Полученные данные о распространении антибиотикорезистентных штаммов являются основой для выбора эмпирической антимикробной химиотерапии в различных отделениях гериатрического стационара.

Литература

1. *Шабалин В.Н.* Руководство по геронтологии. М.: Цитадель-трейд; 2005.
2. *Лазебник Л.Б.* Старение и полиморбидность. Consilium Medicum 2005; 7 (12): 993–996.
3. *Вялков А.И., Шабалин В.Н.* Социальные основы обеспечения эффективности управления охраной здоровья пожилого населения России. Альманах "Геронтол. и гериатр." 2003; 2: 6–11.
4. *Дворецкий Л.И., Яковлев С.В.* Пожилой больной и инфекция. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
5. *Ноников В.Е.* Пневмонии у лиц старше 60 лет. Клиническая геронтология 2005; 11 (12): 40–42.
6. *Дворецкий Л.И., Лазебника Л.Б.* Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых. М.: ООО Изд-во "Новая Волна"; 2000.
7. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др.* Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.; ООО "Изд. дом "М-Вести"; 2006.
8. *Zalacain R., Torres A., Celis R. et al.* Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. Eur. Respir. J., 2003; 21: 294–302.
9. *Чучалин А.Г.* (ред.), *Синопальников А.И., Страчунский Л.С.* Пневмония. М.: ООО "Мед. информ. агентство"; 2006.
10. *Чучалин А.Г.* (ред.). Пульмонология: Клинические рекомендации. М.; ГЭОТАР-Медиа; 2009.
11. Внебольничная пневмония у взрослых: Практ. рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. М.; ООО "Изд. дом "М-Вести"; 2006.

Информация об авторах

Оськина Елена Александровна – к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии: тел. / факс: (846) 260-33-61; e-mail: oskina_e@list.ru

Жестков Александр Викторович – д. м. н., проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии; тел. / факс: (846) 260-33-61; e-mail: zhestkov@rambler.ru

Поступила 09.02.10
© Оськина Е.А., Жестков А.В., 2010
УДК 616.24-002-053.9

С.Р.Джонсон, Дж.Ф.Кордье, К.Лазор, В. Коттен, У.Костабель, С.Харари, М.Рено-Габер, А.Болер, М.Броне, Х.Поппер, К.Кингсвуд и рабочая группа по ЛАМ Европейского респираторного общества

Руководство Европейского респираторного общества по диагностике и лечению лимфангиолейомиоматоза

S.R.Johnson, J.F.Cordier, R.Lazor, V.Cottin, U.Costabel, S.Harari, M.Reynaud-Gaubert, A.Boehler, M.Brauner, H.Popper, F.Bonetti, C.Kingswood

European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis

Источник: Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. Eur. Respir. J. 2010; 35: 14–26.

В 2010 г. в Европейском респираторном журнале было опубликовано Руководство по диагностике и лечению лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ). Это Руководство было подготовлено группой экспертов по инициативе Европейского респираторного общества (ЕРО).

ЛАМ – редкое заболевание легких, которое может развиться без явной причины или в рамках наследственного заболевания – туберозного склероза (ТС) [1, 2]. Распространенность ЛАМ составляет 1 на 400 тыс. взрослых женщин. Среди лиц с ТС ЛАМ обнаруживают в 30–40 % случаев [3, 4]. Описаны единичные случаи ЛАМ, ассоциированного с ТС, у мужчин и детей [5, 6].

ЛАМ проявляется прогрессирующей одышкой, повторными пневмотораксами, накоплением хилезного выпота в полости плевры и редкими эпизодами кровохарканья [1]. Внелегочная лимфаденопатия и разрастания опухолевых масс, которые принято называть «лимфангиолейомиомами», могут приводить к нарушению циркуляции лимфы в брюшной полости и тазовых органах [7]. У больных ЛАМ часто встречаются ангиолипомы почек [8] и менингиомы [9]. Проявления ЛАМ и темпы прогрессирования значительно варьируются, что затрудняет прогноз заболевания.

Диагноз устанавливают на основании результатов биопсии легких, экстрапульмональных лимфатических узлов и лимфангиолейомиом или сочетания характерных проявлений болезни и картины изменений в легких на компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). Гистологический диагноз основывается на характерной морфологии клеток ЛАМ и результатах иммуногистохимических исследований: положительной реакции на актин гладких мышц и антитела HMB-45. У пациентов с множественными кистами легких установление диагноза ЛАМ только на основании картины КТВР создает риск диагностических ошибок.

В связи с редкостью ЛАМ контролируемые исследования эффективности лечения заболевания не проводились. Поддерживающая терапия бронхолитиками и кислородом направлена на уменьшение бронхиальной обструкции и гипоксемии. Для устранения пневмо- и хилоторакса и удаления образований в почках используют хирургические методы [10, 11]. Поскольку считается, что ЛАМ стимулируется эстрогенами, в лечении используют овариэктомию, тамоксифен, прогестерон и гонадотропин-рилизинг гормон (GnRH), однако доказательная база эффективности такого лечения отсутствует. Недавнее открытие аномалий генов ТС комплекса 1/2, приводящих к конститутивной активации фермента киназы «мишени рапамицина млекопитающих» (mTOR) [12, 13], послужило обоснованием для применения у пациентов с ЛАМ и ангиомиолипомой ингибиторов mTOR, в т. ч. сиролимуса [14, 15].

Целью группы экспертов ЕРО была разработка основанного на принципах доказательной медицины согласительного руководства по диагностике и лечению ЛАМ. Работу по выработке соглашения проводили 4 комиссии экспертов под руководством 2 председателей при спонсорской поддержке ЕРО.

Процесс выработки руководства проходил поэтапно: 1) постановка вопроса; 2) сбор сведений; 3) оценка доказательности рекомендаций с использованием системы оценки для здравоохранения и науки, разработанной Американской коллегией торакальных врачей в 2004 г. [16]; 4) официальная оценка соглашения и предложений по модификации с использованием статистической шкалы Ликерта [17]; 5) интеграция предложений; 6) последующие повторные оценки соглашения; 7) заключительный пересмотр.

Окончательный вариант рекомендаций учитывал их доказательную силу (от максимальной А до неубедительной I), качество доказательства, пользу, силу согласия экспертов. Полная версия соглашения доступна на сайте: *www.ersnet.org/LAMguidelines.*

Предлагаемые определения и диагностические подходы

Диагностические критерии

Оценка точности диагностики ЛАМ без биопсии легкого не проводилась. Приведенные ниже критерии основываются на результатах нескольких крупных исследований [3, 18–21] и мнении экспертов.

Определенный ЛАМ

1) характерные [a] или похожие [a] изменения в легких на КТВР и свойственная ЛАМ патологическая картина в биоптате легкого [a]; или
2) характерные [a] изменения в легких на КТВР в сочетании с одним из следующих признаков: ангиомиолипомой в почках [b], хилезным выпотом в плевральной или брюшной полости [c], лимфангиолейомиома [d] или поражение ЛАМ лимфатических узлов [d], определенный или вероятный ТС [e].

Вероятный ЛАМ

1) характерные [a] изменения в легких на КТВР и похожее [f] клиническое течение болезни или
2) похожие [a] изменения в легких на КТВР в сочетании с одним из следующих признаков: ангиомиолипомой в почках [b], хилезным выпотом в плевральной или брюшной полости [c].

Возможный ЛАМ

Характерные [a] или похожие [a] изменения в легких на КТВР.

Сноски к вышеизложенному тексту:

a – согласно приведенному ниже определению;
b – диагноз выставляется по типичным компьютерно-томографическим признакам и / или гистологическому исследованию;
c – на основании визуальных или биохимических характеристик выпота;
d – на основании гистологического исследования;
e – см. Приложение 2 (в дополнительном материале на сайте: www.erj.ersjournals.com);
f – похожие клинические признаки включают в себя пневмоторакс (особенно множественный и / или 2-сторонний) и / или нарушения легочной функции, типичные для ЛАМ.

Примечания:

1) при наличии у пациентов ТС ЛАМ расценивают как ассоциированный с ним (ТС-ЛАМ), в прочих случаях – как спорадический;
2) приведенные выше диагностические критерии ЛАМ применимы только у женщин. У мужчин ТС-ЛАМ и тем более спорадический ЛАМ встречается крайне редко, поэтому такой диагноз может быть установлен только при типичных или похожих изменениях в легких на КТВР и типичных для ЛАМ гистологических изменениях в биоптате легкого;
3) диагноз ЛАМ требует исключенияя альтернативных заболеваний, характеризующихся кистозными изменениями в легких, особенно при вероятном или возможном ЛАМ (см. дополнительные данные на сайте: *www.erj.ersjournals.com*, с.18).

Согласие экспертов по диагностическим критериям: очень хорошее.

Гистологические критерии диагноза

Для ЛАМ типичны 2 вида изменений: кисты и множественная узелковая пролиферация незрелых гладкомышечных клеток и периваскулярно расположенных эпителиоидных клеток – клеток ЛАМ (рис. 1) [22–24]. Оба типа изменений сочетаются в различном соотношении и на ранней стадии заболевания могут быть малозаметными. Чувствительность и специфичность гистологических изменений при ЛАМ не изучались. При появлении типичной пролиферации незрелых гладкомышечных и эпителиоидных клеток вне нормальных мышечных структур, в сочетании с формированием кист, для постановки диагноза в большинстве случаев достаточно рутинной окраски препаратов гематоксилином и эозином наряду с характерными клиническими проявлениями и картиной КТВР.

Иммуногистохимическое выявление актина гладких мышц, десмина и HMB45 дает ценную дополнительную информацию. Обнаружение HMB45 особенно важно при работе с материалом, полученным путем трансбронхиальной биопсии [25]. В редких случаях реакция на HMB45 может быть отрицательной, но наличие характерных гистологических признаков дает основание установить диагноз ЛАМ [8, 25]. В подобных случаях корреляция с клиническими проявлениями и КТВР-картиной повышает достоверность диагноза. Примерно в половине случаев иммуногистохимические методы позволяют выявить рецепторы к эстрогенам и / или прогестерону [26, 27].

Дополнительная информация по вопросам диагностики и молекулярной патологии приведена в приложении 3 и доступна на сайте *www.erj.ersjournals.com*.

Рекомендации

1. При подозрении на ЛАМ (или другое диффузное паренхиматозное заболевание легких) изучением гистологического материала должен заниматься специалист, имеющий опыт работы с ЛАМ.
2. Предположение о ЛАМ должно возникать при преобладании кист, множественной узелковой пролиферации незрелых гладкомышечных клеток и периваскулярно расположенных эпителиоидных клеток.
3. Иммуногистохимиическая окраска на α-актин гладких мышц и HMB45 должна обязательно выполняться в случаях, когда гистологическая картина не позволяет с уверенностью судить о диагнозе. Иммуногистохимическое выявление рецепторов к эстрогенам и прогестерону помогает в диагностике ЛАМ.

Сила доказательств: мнение экспертов / А. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее.

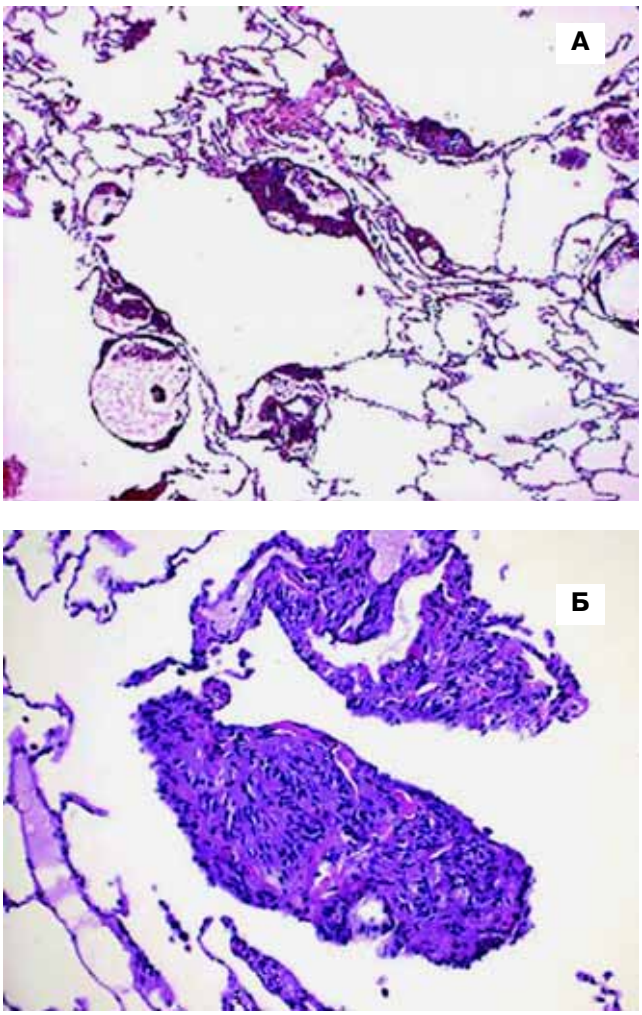


Рис. 1. В биоптате легочной ткани – пролиферирующие скопления ЛАМ-клеток при низком и высоком разрешении (окраска гематоксилином и эозином). Остальные морфологические препараты представлены в дополнении к рис. 1 (*www.erj.ersjournals.com*).

Рентгенологические критерии диагностики

Характерные признаки легочного ЛАМ на КТВР

КТВР рекомендуется как метод лучевой диагностики и для мониторинга изменений при диффузных инфильтративных заболеваниях легких, включая ЛАМ [28]. Кистозные изменения в легких являются главным признаком ЛАМ и обнаруживаются у всех пациентов (рис. 2) [29, 30]. Их внешний вид, размеры и контуры могут значительно варьироваться, обычный диаметр кист – 2–5 мм, но может достигать и 30 мм [31, 32]. Кисты обычно имеют округлую форму и равномерно распределяются в нормальной паренхиме легких. Толщина стенок кист в большинстве случаев варьируется от едва различимой – до 2 мм [32, 33], но может доходить до 4 мм [31].

Рекомендации

1. Пациентам при подозрении на ЛАМ следует выполнять КТВР легких с использованием тонкого пучка коллимации и алгоритма пространственной реконструкции с высоким разрешением.
2. Исследование может быть выполнено путем последовательного сканирования (среза толщиной 1 мм с интервалом 1 см) или на низкодозовом спиральном мультидетекторном томографе.

Сила доказательств: мнение экспертов / А. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее.

Замечания

1. Типичными КТВР-признаками ЛАМ являются множественные (> 10) тонкостенные округлые четко очерченные воздушные кисты при нормальном или увеличенном объеме легких и отсутствии других значительных изменений со стороны легких, особенно признаков интерстициального заболевания, за исключением множественной мелкоузелковой гиперплазии альвеолоцитов у пациентов с ТС.
2. КТВР-признаки считаются похожими на ЛАМ, если выявляется всего несколько (от 2 до 10) вышеописанных кист.

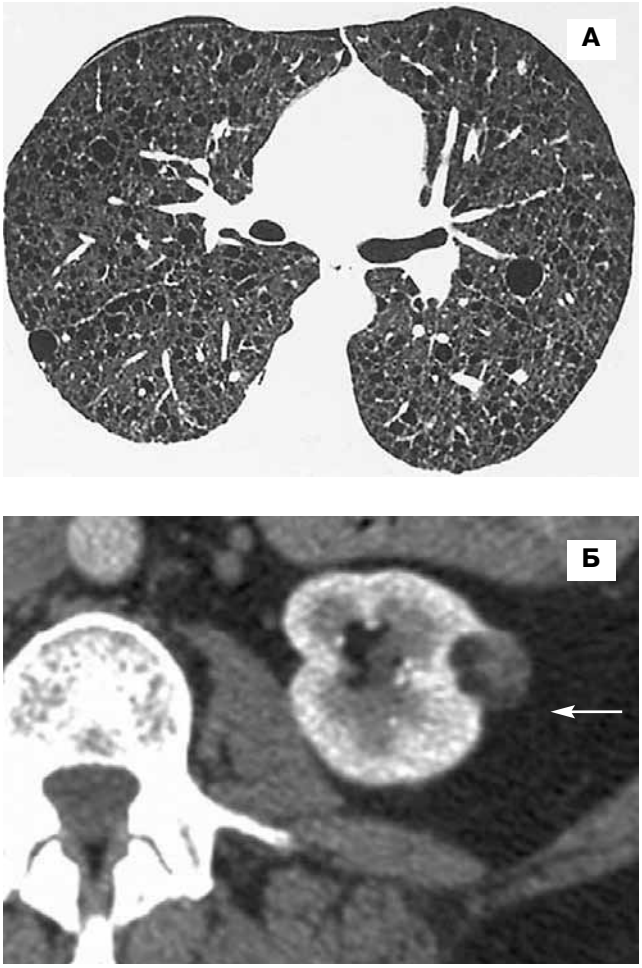


Рис. 2. А – КТВР с типичными изменениями у пациента с умеренно выраженным ЛАМ, осложненным правосторонним пневмотораксом; Б – КТ бессимптомной ангиомиолипомы почки с характерными неоднородными образованиями в левой почке (стрелка). Остальные томограммы легких, почек и брюшной полости представлены в дополнении к рис. 2 (*www.erj.ersjournals.com*).

Рентгенодиагностика абдоминальных проявлений ЛАМ

КТ брюшной полости может быть использована с целью выявления ангиомиолипом, лимфангиолейомиом или лимфаденопатии для подтверждения диагноза, определения лечебной тактики и мониторинга динамики изменений. Патологические образования в брюшной полости и тазе обнаруживаются у $^2/_3$ пациентов с ЛАМ [7]. КТ – более чувствительный и специфичный метод, по сравнению с ультразвуковым исследованием, и способен выявить опухоли диаметром < 1 см [7]. В случаях, когда противопоказано применение йодсодержащих контрастных веществ, для выявления жиросодержащих опухолей может быть использована магнитно-резонансная томография (МРТ) с совмещением изображений, полученных с подавлением жировой ткани и без него [34].

Рекомендации

1. Всем пациентам с ЛАМ или подозрением на ЛАМ следует выполнять КТ органов брюшной полости и таза для выявления ангиолипом и других образований.
2. Исследование брюшной полости нужно проводить в непрерывном режиме с шагом ≤ 3 мм до и после внутривенного введения неионного контраста.
3. Не рекомендуется обследовать пациентов без клинических проявлений для выявления бессимптомно протекающих лимфангиолейомиом, поскольку на сегодня не существует методов их консервативного лечения.
4. Пациентам с наличием абдоминальных симптомов следует проводить КТ для выявления лимфаденопатии и лимфангиолейомиом.

Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее.

Выявление менингиом у пациентов со спорадическим ЛАМ

У пациентов с ЛАМ повышен риск развития менингиом [9], росту которых может способствовать прогестерон. Поиск менингиом особенно необходим у пациентов, получающих прогестерон. Имидж-исследование головного мозга также целесообразно для выявления ТС у пациентов с ЛАМ.

Рекомендации

1. МРТ головного мозга, выполненная в начале наблюдения, дает информацию для последующих сравнений и должна осуществляться при наличии симптомов, сходных с менингиомой. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. МРТ головного мозга в качестве скрининга следует проводить женщинам с ЛАМ, получающим прогестативные препараты, или которым планируется их назначить. (Сила доказательств: мнение экспертов / В. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Выявление ТС у пациентов с ЛАМ

У пациентов с явным спорадическим ЛАМ может быть выявлен ТС. Поскольку фенотип ТС очень вариабелен и в $^2/_3$ случаев возникает в результате спонтанных мутаций, заболевание часто не диагностируется. Для исключения ТС необходимы тщательный сбор анамнеза и полное обследование пациентов. В сомнительных случаях требуется консультация клинического генетика. Диагностические критерии ТС и рекомендации по обследованию пациентов приведены в приложении 2 на сайте *www.erj.ersjournals.com* [35].

Рекомендации

1. У пациентов с симптомами ЛАМ необходим тщательный сбор как персонального, так и семейного анамнеза, направленный на выявление признаков ТС. Врачебный осмотр должен включать кожные покровы, сетчатку глаза и нервную систему и осуществляться специалистами, знакомыми с проявлениями ТС. (Сила доказательств: В. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее.)
2. Пациентов с ЛАМ и 2-сторонними ангиомиолипомами, а также при наличии сомнений в диагнозе следует направлять к клиническому генетику для полного обследования. (Сила доказательств: D. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее.)
3. Рутинный генетический анализ у пациентов со спорадическим ЛАМ неинформативен и не должен проводиться. (Сила доказательств: D. Качество доказательств: низкое. Польза: отсутствует. Согласие экспертов: очень хорошее.)

Исследование легочной функции

Показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) и трансфер-фактора по монооксиду углерода (TLCO) при ЛАМ коррелируют с КТ-картиной и гистологическими изменениями в легких и меняются по мере прогрессирования заболевания [4, 30, 36]. Снижение TLCO, выявляемое при ЛАМ чаще, чем $ОФВ_1$, является наиболее чувствительным индикатором ранней стадии заболевания. Кардиореспираторное нагрузочное тестирование (КРНТ) может дать дополнительную информацию, особенно у пациентов с легким течением заболевания, но сложно добиться его удовлетворительной воспроизводимости. Темпы снижения TLCO и $ОФВ_1$ различаются у разных пациентов, поэтому трудно прогнозировать клиническое течение заболевания у конкретного больного и определить, насколько часто следует повторять исследование легочной функции. Большин-

ство врачей проводят стандартное функциональное исследование каждые 3–6 мес. У пациентов со стабильным течением болезни интервал между исследованиями может быть увеличен до года.

Рекомендации

1. Спирометрию, бронходилатационный тест и измерение TLCO следует выполнять при первоначальном обследовании пациентов с ЛАМ, включая ЛАМ при ТС. (Сила доказательств: B. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Измерение $ОФВ_1$ и TLCO следует повторять для оценки прогрессирования заболевания и эффективности лечения. (Сила доказательств: B. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
3. Исследование функции дыхания следует повторять каждые 3–6 мес. у пациентов с прогрессированием ЛАМ и каждые 6–12 мес. при стабильном состоянии, сохраняющемся в течение 1 года наблюдения. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Исследование газов артериальной крови

Артериальная гипоксемия при ЛАМ встречается часто [18, 20, 37]. Газовый состав крови при легком и среднетяжелом ЛАМ не несет дополнительной информации к данным пульсоксиметрии. Тем не менее исходные данные могут служить для оценки динамики заболевания, определения показаний для кислородотерапии, оценки функции трансплантата и исключения гиперкапнии на поздних стадиях ЛАМ [38].

Рекомендации

1. Исследование газов крови может быть выполнено при первоначальном обследовании пациентов с ЛАМ для получения исходных данных и у пациентов с тяжелым заболеванием, в частности, перед трансплантацией легких. (Сила доказательств: мнение экспертов / A. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Исследование газов крови необходимо для определения показаний для кислородотерапии у пациентов с поздними стадиями заболевания. (Сила доказательств: мнение экспертов / A. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Кардиореспираторное нагрузочное тестирование и тест с 6-минутной ходьбой

У пациентов с ЛАМ снижены переносимость физической нагрузки и максимальное потребление кислорода ($V'O_{2max}$) [39]. Для оценки переносимости физической нагрузки больными ЛАМ можно использовать тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ) [40].

Рекомендации

1. КРНТ дает дополнительную информацию по сравнению со стандартным исследованием легочной функции у пациентов с клиническими проявлениями ЛАМ. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. 6-МШТ может использоваться для определения степени инвалидизации, прогрессирования болезни и ответа на лечение у пациентов с клиническими проявлениями ЛАМ. (Сила доказательств: мнение экспертов / B. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Выявление легочной гипертензии

Легочная гипертензия не часто наблюдается у пациентов с ЛАМ [39]. Данные об эффективности лечения легочной гипертензии при ЛАМ отсутствуют.

Рекомендации

1. У пациентов с нетяжелым ЛАМ не рекомендуется скрининговое обследование для выявления легочной гипертензии. (Сила доказательств: неубедительная. Качество доказательств: низкое. Польза: сомнительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Измерение давления в легочной артерии при эхокардиографии может проводиться у пациентов с тяжелым заболеванием и больных, нуждающихся в длительной кислородотерапии. Измерение давления в легочной артерии должно выполняться у кандидатов на трансплантацию легких. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Выявление ЛАМ в группах риска

Длительный период между появлением первых симптомов и установлением диагноза ЛАМ позволяет предполагать, что во многих случаях ЛАМ либо длительно не диагностируется, либо ошибочно расценивается как другое заболевание. Ряд безопасных мер, включающих в себя информирование о симптомах пневмоторакса, отказ от использования эстрогенсодержащих препаратов, вакцинация против вируса гриппа и пневмококка, отказ от курения, и мониторирование состояние пациента для выявления прогрессирования заболевания в самом начале могут быть полезны для пациентов и позволят включать их в клинические исследования.

Показана ли КТ женщинам со спонтанным пневмотораксом?

Низкая распространенность ЛАМ не дает основания рекомендовать КТ грудной клетки с целью диагностики

ЛАМ при 1-м эпизоде пневмоторакса. КТ грудной клетки может быть оправдана после 2-го эпизода и должна обязательно выполняться после 3-го и последующих эпизодов пневмоторакса, особенно у некурящих женщин, а также если симптомы заболевания (например, одышка) появились до развития пневмоторакса.

Рекомендации

1. КТ грудной клетки является рутинным методом обследования при 1-м эпизоде пневмоторакса. (Сила доказательств: I. Качество доказательств: низкое. Польза: сомнительная. Согласие экспертов: хорошее).
2. КТ грудной клетки показана для диагностики ЛАМ при клиническом подозрении и отсутствии явных признаков на стандартной рентгенограмме легких. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: слабая. Согласие экспертов: хорошее).
3. Комиссия не достигла согласия по целесообразности проведения КТ у пациентов с повторными пневмотораксами, сохраняющейся негерметичностью легкого или перед планируемыми хирургическими вмешательствами. (Сила доказательств: I. Качество доказательств: низкое. Польза: сомнительная. Согласие экспертов: отсутствует).

Нужна ли скрининговая КТВР для выявления ЛАМ у женщин с ТС?

Среди всех женщин с ТС у 26–39 % имеются кистозные изменения легких, подобные ЛАМ [2, 41, 42]. У большинства из них отсутствуют симптомы легочного заболевания, и течение ЛАМ, диагностированного при скрининге больных с ТС, неизвестно [43]. Поскольку врачебный осмотр, рентгенография грудной клетки и исследование функции дыхания могут не выявить патологии при ЛАМ, КТВР является методом выбора для выявления ЛАМ у этой категории пациентов.

Рекомендации

1 Женщинам с ТС показано проведение скрининговой КТВР грудной клетки в возрасте 18 лет и, при отсутствии патологических изменений, повторно в возрасте 30–40 лет. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

2 КТВР следует повторить при появлении стойких респираторных симптомов. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

3 Женщинам с ТС КТВР грудной клетки показана при появлении респираторных симптомов неясного генеза. (Сила доказательств: B. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Следует ли мужчинам с ТС проводить скрининговую КТВР для выявления ЛАМ?

ЛАМ может возникнуть у мужчин с ТС, но крайне редко [5, 42, 44]. Поскольку мужчины обычно не получают лечения эстрогенсодержащими препаратами, ранняя диагностика ЛАМ у них не имеет преимуществ.

Рекомендации

1. Мужчины с ТС и респираторными симптомами неясного генеза нуждаются в обследовании соответственно имеющимся симптомам, в т. ч. с использованием КТВР грудной клетки. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Мужчинам, не имеющим респираторных симптомов, скрининговая КТВР для выявления ЛАМ не показана. (Сила доказательств: D. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Нужен ли скрининг для выявления ЛАМ у женщин со спорадической ангиомиолипомой?

Частота выявления ангиомиолипом при скрининговой КТ при спорадическом ЛАМ составляет 40–50 %, при ТС-ЛАМ – около 80 % [7, 45–47]. У больных ТС ангиомиолипомы крупнее, чаще бывают 2-сторонними и более предрасположены к кровотечению [4–52].

Рекомендации

1. Скрининговую КТ для выявления ЛАМ можно выполнять пациентам с 1-сторонней ангиомиолипомой, отсутствием клинических признаков ТС и легочных симптомов.
2. Скрининговое обследование для диагностики ТС должно проводиться пациентам с 2-сторонними ангиомиолипомами, и в случае его выявления необходимо дальнейшее обследование для выявления ЛАМ. (Сила доказательств: B. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Прогноз

Определение прогноза

Определение прогноза у конкретных пациентов представляет сложную задачу. Степень выраженности гистологических изменений в легких [20, 23] и некоторых показателей легочной функции [20, 36, 53] при установлении диагноза могут прогнозировать выживание или более быстрое снижение легочной функции. ЛАМ при ТС обычно протекает менее тяжело, чем спорадический ЛАМ, хотя это утверждение может быть ошибочным [18, 54]. Ни один из прогностических факторов не оценивался проспек-

тивно, более того, некоторые из этих показателей всего лишь отражают позднюю стадию заболевания в момент постановки диагноза, что и приводит к ранней летальности. Вероятно, лучшими прогностическими факторами прогрессирования болезни и выживаемости сегодня являются TLCO и $ОФВ_1$. У больных ТС-ЛАМ более спокойное течение болезни, чем при спорадическом ЛАМ.

Рекомендации

1. Биопсия легкого не дает прогностической информации и не должна выполняться только с этой целью. (Сила доказательств: D. Качество доказательств: низкое. Польза: отсутствует. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Темпы прогрессирования заболевания могут быть оценены при повторных исследованиях легочной функции через каждые 3–6 мес. в течение 1-го года после уставления диагноза и затем через каждые 3–12 мес. в зависимости от тяжести заболевания и скорости его прогрессирования. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Наблюдение пациентов с ТС-ЛАМ без респираторных симптомов

Спорадический ЛАМ, как правило, является прогрессирующим заболеванием со снижением легочной функции [4, 21].

Пациентам с прогрессирующим течением ТС-ЛАМ рекомендуются регулярное наблюдение и повторные исследования функции дыхания для своевременного выявления изменений, требующих вмешательства. У пациентов с ТС-ЛАМ и минимально выраженными симптомами риск тяжелого ЛАМ ниже, чем при спорадическом заболевании [18].

Рекомендации

1. Пациенты с ТС-ЛАМ и изначально нормальной функцией легких, сохраняющие стабильное состояние в течение 1-го года наблюдения, не нуждаются в регулярном наблюдении пульмонологом и в мониторинге легочной функции. Необходимость в регулярном наблюдении пульмонологом и повторных исследованиях легочной функции возникает при развитии респираторных симптомов. (Сила доказательств: мнение экспертов / C. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Врачи, участвующие в лечении пациентов с ТС, и сами пациенты должны быть информированы о необходимости обращения к пульмонологу при появлении респираторных симптомов. Это положение должно быть отражено в памятке для пациентов и врачей общей практики. (Сила доказательств: мнение экспертов / C. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).

Ведение больных

Общие рекомендации

Пациентам с ЛАМ, как и с другими заболеваниями легких, следует напоминать о необходимости поддержания нормальной массы тела и воздержания от курения. Диагноз редкого заболевания и его последствия часто вызывают у пациентов ощущение изоляции. Объединение пациентов в группы помогает решить многие вопросы.

Советы пациентам с пневмотораксом

При ЛАМ повышается риск развития пневмоторакса, который возникает примерно у 40 % пациентов как первое проявление заболевания и в 66 % случаев после установления диагноза [10, 55]. Частота повторных пневмотораксов при ЛАМ составляет около 75 % [29].

Рекомендации

Пациенты как со спорадическим ЛАМ, так и с ТС-ЛАМ, включая больных с минимально выраженными клиническими симптомами или их отсутствием, должны быть предупреждены о риске возникновения пневмоторакса и о необходимости срочно обратиться за медицинской помощью при появлении признаков пневмоторакса.

Сила доказательств: A. Качество доказательств: среднее. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее.

Советы женщинам с ЛАМ и ведение беременности

Вероятно, что беременность при ЛАМ создает повышенный риск развития пневмоторакса и хилоторакса [10, 56–60] и может ускорять снижение функции легких [61]. Возможно, что женщины с изначально низкими показателями легочной функции хуже переносят пневмоторакс и хилоторакс во время беременности. Беременность также повышает риск кровотечения из ангиомиолипом [62–65].

Рекомендации

1. Решение о беременности принимает сама женщина. Однако все женщины с ЛАМ, включая тех, у кого симптомы отсутствуют или выражены минимально, должны быть проинформированы о повышенном риске развития пневмоторакса и хилоторакса в период беременности. Этот риск еще более повышается у женщин, перенесших повторные пневмотораксы или плевральный выпот вне беременности, а также у женщин с низкими показателями легочной функции. (Сила доказательств: мнение экспертов / B. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Беременные женщины с ЛАМ до или вскоре после наступления беременности должны быть проинформированы о повышенном риске развития

пневмоторакса, хилоторакса и кровотечения из ангиомиолипом. (Сила доказательств: мнение экспертов / B. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
3. Женщины с ТС перед наступлением беременности должны получить консультацию у генетика. (Сила доказательств: A. Качество доказательств: хорошее. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
4. Во время беременности женщины нуждаются в наблюдении пульмонологом и гинекологом, знакомыми с особенностями ЛАМ. (Сила доказательств: мнение экспертов / B. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
5. Представляется целесообразным разубедить женщин с тяжелым заболеванием в решении забеременеть, но это решение должно быть индивидуальным. (Сила доказательств: мнение экспертов / B. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Отказ от эстрогенов, включая контрацептивы и гормонзаместительную терапию (ГЗТ)

Прием эстрогенов может вызвать прогрессирование легочного ЛАМ [66–69].

Рекомендации

Женщины с ЛАМ должны избегать приема эстрогенсодержащих препаратов, включая комбинированные пероральные контрацептивы и ГЗТ. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Информация для пациентов о воздушных перелетах

Сообщения о развитии пневмоторакса во время воздушных перелетов дают основание для совета больным ЛАМ не путешествовать по воздуху [70]. Больные спорадическим и ТС-ЛАМ при сохранной функции легких не нуждаются в особых мерах предосторожности или отказе от воздушных перелетов. Пациентам с поздними стадиями заболевания следует обсудить возможность ингаляций кислорода во время перелета для профилактики гипоксемии и осложнений пневмоторакса в случае его развития.

Рекомендации

1. Пациентам со спорадическим ЛАМ или ТС-ЛАМ при минимально выраженных симптомах воздушные перелеты не противопоказаны. Их следует предупредить о необходимости отказа от перелетов при появлении новых респираторных симптомов до консультации со специалистом. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Пациенты с поздними стадиями заболевания должны обсудить необходимость кислородной поддержки во время перелета и воздерживаться от перелетов при появлении новых респираторных симптомов до консультации со специалистом. Если нелеченный пневмоторакс у таких больных может иметь серьезные последствия, следует искать альтернативные способы путешествия. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
3. Авиаперелеты противопоказаны пациентам с диагностированным, но нелеченным пневмотораксом или перенесшим пневмоторакс в течение предыдущего месяца. (Сила доказательств: B. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Легочная реабилитация

Специальные исследования роли легочной реабилитации при ЛАМ не проводились, тем не менее на больных ЛАМ можно экстраполировать результаты, полученные при других заболеваниях легких, в т. ч. ХОБЛ [71].

Рекомендации

Легочная реабилитация должна рекомендоваться пациентам с ЛАМ, страдающим от одышки. (Сила доказательств: мнение экспертов / B. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Вакцинация против гриппа и пневмококка

Эффект профилактической вакцинации больных с ЛАМ не изучался, но, по аналогии с ХОБЛ, ее можно рекомендовать пациентам со сниженной функцией легких [72].

Рекомендации

Пациентам с ЛАМ следует предлагать вакцинацию против гриппа и пневмококка. (Сила доказательств: мнение экспертов / B. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Диагностика и лечение остеопороза

У значительной части пациентов с ЛАМ снижена минеральная плотность костей [73]. Учитывая быстрое снижение минеральной плотности костей после трансплантации легких, пациентам с тяжелым легочным ЛАМ и остеопенией любой локализации рекомендуется раннее начало агрессивной терапии. Также желательны силовые тренировки.

Рекомендации

1. У пациентов с ЛАМ, особенно у женщин в постменопаузе, следует периодически исследовать минеральную плотность костей. (Сила доказа-

тельств: B. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. При выявлении остеопороза у больных ЛАМ его следует лечить как остеопороз при других заболеваниях. (Сила доказательств: B. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
3. Учитывая быстрое снижение минеральной плотности костей после трансплантации легких, пациентам с тяжелым легочным ЛАМ и остеопенией любой локализации рекомендуется раннее начало агрессивной терапии. Помимо лекарственного лечения, рекомендуются силовые тренировки в связи с растущим объемом доказательств, что силовые тренировки улучшают костную плотность. (Сила доказательств: B. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Ингаляционные бронходилататоры

Четверть пациентов с ЛАМ отвечают на ингаляционные бронходилататоры по стандартным объективным критериям, еще у большей части может быть достигнут клинический эффект [8, 36]. У пациентов, отвечающих на бронходилататоры, обычно имеется бронхиальная обструкция и $ОФВ_1$ снижается быстрее. У некоторых пациентов с ЛАМ имеются воспалительные изменения в бронхиолах [36], тем не менее эффективность ингаляционных кортикостероидов при этом заболевании не изучалась.

Рекомендации

Пациентам с бронхиальной обструкцией целесообразно провести пробное лечение бронходилататорами и при их эффективности продолжить лечение. (Сила доказательств: B. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Гормональная терапия: прогестерон

Несмотря на широкое использование прогестерона при ЛАМ [18], радомизированные плацебо-контролируемые исследования его эффективности не проводились. Результаты некоторых серий случаев и отдельных наблюдений позволяют предполагать, что у некоторых пациентов такое лечение эффективно. Тем не менее серии случаев не позволяют сделать заключение о целесообразности назначения прогестерона, поскольку сообщения об успешном лечении публикуются значительно чаще, чем о неэффективном.

Прогестерон чаще назначался пациентам с более быстрым прогрессированием заболевания. Применение прогестерона у таких больных было, как правило, неэффективным с точки зрения ухудшения легочной функции или одышки и только в 1 наблюдении было получено незначительное снижение темпов падения TLCO [4, 21].

Рекомендации

1. Прогестерон (перорально или внутримышечно) не следует широко применять у больных ЛАМ. (Сила доказательств: I. Качество доказательств: низкое. Польза: сомнительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. У больных с быстрым прогрессированием легочной функции или респираторных симптомов может назначаться пробное лечение внутримышечным прогестероном. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).
3. Лечение прогестероном следует продолжать 12 мес. с оценкой клинического состояния и легочной функции каждые 3 мес. Если спустя 1 год лечения выраженность симптомов и функция легких продолжают ухудшаться с той же скоростью, лечение следует прекратить. (Сила доказательств: мнение экспертов / C. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).

Гормональная терапия: прочие антиэстрогенные препараты

Несмотря на многочисленные сообщения о применении овариэктомии [74–78], тамоксифена [79–82] и агонистов GnRH [83–85] при ЛАМ, эффективность этой антиэстрогенной стратегии не подтверждена убедительными доказательствами. Результаты 1 недавно проведенного открытого исследования, в котором 11 пациентов лечились агонистом GnRH трипторелином, показали полное отсутствие эффекта и снижение минеральной плотности костей на фоне лечения [86].

Рекомендации

Пациентам с ЛАМ не показано какое-либо гормональное лечение, кроме прогестерона. (Сила доказательств: I. Качество доказательств: низкое. Польза: сомнительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Ингибиторы mTOR

Наследуемые мутации генов TSC-1 и TSC-2 вызывают ТС, в то время как приобретенные (соматические) мутации любого из этих генов ассоциируются со спорадическим ЛАМ. При ЛАМ происходит конститутивная активация m-TOR [12, 13]. В 2 проспективных открытых клинических исследованиях было показано уменьшение объема ангиомиолипом под влиянием ингибитора m-TOR сиролимуса [14, 15], но при этом не оценивалось влияние препарата на кровотечение из ангиомиолипом. Более того, не проводилось сравнения соотношения риск / польза с другими видами лечения ангиомиолипом (катетерной эмболизацией и консервативной хирургией). Влияние ингибиторов m-TOR на функцию легких не изучено; эти препараты могут вызывать побочные

эффекты. В будущем ингибиторы m-TOR могут найти применение в лечении ЛАМ, но требуются дальнейшие исследования.

Рекомендации

1. Сиролимус не следует применять для лечения ЛАМ вне клинических исследований. Больные ЛАМ должны принимать участие в клинических испытаниях при любой возможности. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Ингибиторы m-TOR не являются препаратами первого выбора при ангиомиолипомах почек. Сиролимус можно применять в специализированных клиниках у отдельных пациентов с клинически значимыми ангиомиолипомами или лимфангиолейомиоматозными узлами, не подлежащими эмболизации или консервативной хирургии. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).
3. Учитывая вероятную эффективность лечения сиролимусом при отсутствии научных доказательств, возможно назначение препарата отдельным пациентам с быстрым ухудшением функции легких или нарастанием симптомов в специализированных центрах после тщательной оценки соотношения риска и пользы. В период лечения сиролимусом необходимо каждые 3 мес. тщательно оценивать эффекты лечения, переносимость препарата и влияние на функцию легких. При включении пациента в лист ожидания трансплантации легких лечение сиролимусом необходимо прекратить. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).

Осложнения и сопутствующие заболевания

Ведение больных с пневмотораксом

Пневмоторакс, возникающий у большинства пациентов, приводит к длительным госпитализациям и часто рецидивирует. Консервативное лечение связано с более высокой частотой рецидивов, чем плевродез через дренажную трубку или соответствующие хирургические вмешательства [10, 15]. Трансплантация легких у пациентов, ранее подвергавшихся хирургическим вмешательствам на легких или плевре, связана с техническими сложностями и высоким риском периоперационного кровотечения [38, 55, 87, 88].

Рекомендации

1. Лечение пневмоторакса при ЛАМ должно проводиться совместно пульмонологом и торакальным хирургом. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. При 1-м эпизоде пневмоторакса можно провести химический плевродез. При неэффективности первоначального лечения, включая плевродез, показано хирургическое вмешательство с учетом клинического состояния больного и опыта местных врачей. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
3. Пациентам с повторным пневмотораксом показано хирургическое вмешательство с учетом их клинического состояния и опыта местных врачей. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
4. Пациентам, перенесшим плевродез или плеврэктомию, трансплантацию легких во избежание плевральных осложнений нужно производить в трансплантационных центрах, имеющих опыт работы с ЛАМ. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).
5. Ранее перенесенные плевродез или плеврэктомия у пациентов с ЛАМ не являются противопоказанием для трансплантации легких. Однако такие пациенты должны быть информированы о повышенном риске периоперационного плеврального кровотечения. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Лечение хилоторакса

Хилоторакс при ЛАМ может протекать почти бессимптомно, но может вызывать выраженную одышку. Методы лечения хилоторакса при ЛАМ [11, 37, 81, 89–94] выбирают с учетом объема и клинической значимости выпота, сопутствующих заболеваний и местного опыта [91]. Для уменьшения выработки хилезной жидкости пациентам иногда назначают безжировую диету (с добавлением пероральных триглицеридов среднего размера или без) или безжировое парентеральное питание [95]. При небольшом объеме выпота показаны наблюдение или торакоцентез.

Рекомендации

1. Пациентам с хилотораксом назначают безжировую диету с добавлением среднецепочечных триглицеридов. (Сила доказательств: мнение экспертов / С. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: слабая. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Лечение клинически значимого хилоторакса выбирают индивидуально с учетом клинического состояния больного, объема выпота, склонности к рецидивированию, респираторного статуса и возможности трансплантации легких в будущем. (Сила доказательств: мнение экспертов / В. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Лечение и наблюдение больных с ангиомиолипомами

Опыт основывается на описаниях серий случаев. Эмболизация и нефрон-сберегающие хирургические вмешательства достаточно безопасны, не оказывают негативного влияния на функцию почек как у специально отобранных больных [96, 97], так и при острых почечных кровотечениях [98], в т. ч. у беременных [64]. Эмболизацию можно выполнять при остром кровотечении, она менее инвазивна, не требует общей анестезии, но иногда ее приходится проводить повторно. У пациентов с кровотечением из ангиомиолипомы эмболизация более предпочтительна, чем хирургическое вмешательство, хотя исследования, сравнивающие эти 2 метода, не проводились. Выбор вмешательства определяется техническими факторами, связанными с опухолью, и местным опытом. При отсутствии кровотечения предпочтительны нефрон-сберегающие хирургические вмешательства, особенно при подозрении на злокачественное образование. Необходимо помнить о риске ложной диагностики карциномы [99]. В сомнительных случаях интраоперационная экспресс-биопсия с исследованием замороженных срезов помогает принять решение относительно объема операции. Лучше всего принимать решение индивидуально после скринингового выявления ангиомиолипом или в зависимости от клинических проявлений, а не в условиях острого кровотечения. В связи с этим важна ранняя диагностика ангиомиолипом.

Рекомендации

1. Пациентов нужно информировать о необходимости обратиться за неотложной медицинской помощью при появлении признаков кровотечения из ангиомиолипомы. (Сила доказательств: В. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Эмболизация должна быть методом выбора при кровотечении из ангиомиолипомы. В зависимости от местного опыта также могут использоваться нефрон-сберегающие хирургические вмешательства. (Сила доказательств: мнение экспертов / В. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
3. В отдельных случаях, когда нельзя исключить злокачественную опухоль и показаны нефрон-сберегающие хирургические вмешательства, до их проведения следует выполнить эмболизацию. При этом необходимо учитывать технические аспекты, определяемые особенностями кровоснабжения опухоли и местным опытом. (Сила доказательств: С. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

В каких случаях при отсутствии симптомов показано лечение ангиомиолипомы?

Риск кровотечения определяется размерами ангиомиолипомы и высок при размерах опухоли ≥ 4 см и наличии аневризм ≥ 5 мм [50, 100, 101].

Рекомендации

1. Бессимптомные ангиомиолипомы почек размером < 4 см не следует лечить, но нужно наблюдать с помощью ультразвука ежегодно до появления клинических проявлений. Если ультразвуковая диагностика недостаточно надежна по техническим причинам, следует выполнять КТ или МРТ (Сила доказательств: В. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Ангиомиолипомы почек размером > 4 см или с аневризмами > 5 мм в диаметре имеют повышенный риск кровотечения и должны контролироваться ультразвуком 2 раза в год для оценки скорости роста. Следует рассматривать возможность их эмболизации и нефрон-сберегающих операций. (Сила доказательств: мнение экспертов / А. Качество доказательств: мнение экспертов. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Трансплантация легких при ЛАМ

На ЛАМ приходится 1,1 % всех трансплантаций легких [102]. ЛАМ более благоприятен для трансплантации легких по сравнению с другими заболеваниями [38, 88, 103, 104]. В одном недавнем исследовании выживаемость пациентов после трансплантации легких по поводу ЛАМ составила 86 % через 1 год, 76 % через 3 года и 65 % через 5 лет [104].

Показания к трансплантации легких

В связи с небольшим количеством больных и разной скоростью снижения легочной функции при ЛАМ однозначных рекомендаций не существует. В недавнем обзоре, посвященном больным ЛАМ, перенесшим трансплантацию легких, большинство имели тяжелую бронхиальную обструкцию и были оперированы при $ОФВ_1$ ~ 25 % и DLCO – 27 % от должных величин [104]. Пациентов следует направлять на трансплантацию легких, когда они достигают III–IV функционального класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA) с тяжелым нарушением функции легких и низкой переносимостью нагрузки ($V'O_{2max}$ < 50 $\%_{долж.}$, гипоксемия в покое). У пациентов старше 65 лет трансплантацию производят в исключительных случаях.

Рекомендации

Пациентов следует направлять на трансплантацию легких, когда они достигают III–IV функционального класса по NYHA с гипоксемией в покое, тяжелым нарушением функции легких и низкой переносимостью физической нагрузки ($V'O_{2max}$ < 50 $\%_{долж.}$). (Сила доказательств: А. Качество доказательств: среднее. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Какой тип трансплантации показан при ЛАМ?

При ЛАМ выполняют пересадку как одного, так и обоих легких (чаще). После 2-сторонней трансплантации более значительно улучшается функция легких и реже развиваются осложнения ЛАМ, однако выживаемость пациентов при обоих типах трансплантации одинакова [104, 105].

Рекомендации

Выбор 1- или 2-сторонней трансплантации легких при ЛАМ определяется факторами хирургической техники и доступностью донорских органов. (Сила доказательств: B. Качество доказательств: среднее. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Особенности трансплантации легких при ТС

Пациентам с ТС проводилась успешная пересадка легких по поводу тяжелого ЛАМ. [106, 107]. Трансплантация при ТС не имеет специфичных проблем, но у пациентов с ТС-ЛАМ обычно присутствует больше сопутствующих заболеваний, чем у пациентов со спорадическим ЛАМ. Влияние сопутствующей патологи и ее лечения требуют тщательной предтрансплантационной оценки.

Рекомендации

1. Наличие ТС не препятствует проведению трансплантации легких по поводу ЛАМ. У некоторых пациентов могут быть медицинские или когнитивные проблемы, связанные с ТС, которые мешают трансплантации. (Сила доказательств: B. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Пациенты с ТС-ЛАМ при решении вопроса о трансплантации легких нуждаются в тщательном всестороннем обследовании. (Сила доказательств: B. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Влияет ли наличие ангиомиолипомы на совместимость трансплантата легкого?

При ЛАМ важно выявить почечную ангиомиолипому до проведения трансплантации, поскольку доказана высокая вероятность кровотечения из крупных ангиомиолипом. В ходе предоперационного обследования ангиомиолипомы почек выявляют у 35–38 % пациентов с ЛАМ [107, 108]. Наличие ангиомиолипомы не повышает риска развития почечной недостаточности после трансплантации легких [107, 108].

Рекомендации

1. Ангиомиолипома не является противопоказанием для трансплантации легких, но может влиять на совместимость трансплантата, ход операции и послеоперационное течение. (Сила доказательств: B. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).
2. Наличие ангиомиолипомы почек должно быть установлено до операции, и угроза кровотечения должна быть устранена до трансплантации. (Сила доказательств: B. Качество доказательств: низкое. Польза: значительная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Следует ли оценивать вероятность рецидива ЛАМ в трансплантированном легком?

Рецидив ЛАМ в пересаженном легком после 1- или 2-сторонней трансплантации происходит редко и обычно не имеет клинических проявлений. Рецидив ЛАМ выявляют либо на аутопсии, либо при биопсии легкого, выполненной по другому поводу. Рецидив ЛАМ не влияет на выживание после трансплантации [38, 88, 104, 109–111].

Рекомендации

Не следует обследовать всех больных после трансплантации легкого для выявления рецидива ЛАМ. (Сила доказательств: D. Качество доказательств: низкое. Польза: отсутствует. Согласие экспертов: очень хорошее).

Режимы иммуносупрессии после трансплантации легких при ЛАМ

Используют те же режимы иммуносупрессии, что и после трансплантации по поводу других заболеваний [88, 103, 107, 112]. Показатель заболеваемости в результате длительной иммуносупрессии при ЛАМ аналогичен таковому при прочих заболеваниях [88].

Рекомендации

Посттрансплантационный режим при ЛАМ не имеет особенностей по сравнению с другими заболеваниями. (Сила доказательств: C. Качество доказательств: низкое. Польза: умеренная. Согласие экспертов: очень хорошее).

Заключение

Данный документ является 1-м международным клиническим руководством по ЛАМ – редкому мультисистемному заболеванию. Его создание потребовало участия многих специалистов из разных стран, главным образом, из Европы и США. Отсутствие достаточной доказательной базы при этом редком заболевании потребовало использования соглашений между экспертами, в результате чего рекомендации основаны на сочетании доказательств и мнения экспертов. В данном документе впервые предложены диагностические критерии ЛАМ, рекомендации по обследованию пациентов, скринингу групп риска по ЛАМ, обсуждаются вопросы прогноза и ведения больных. Главная цель этого документа – улучшить состояние больных благодаря ранней диагностике и оптимиза-

ции ведения в странах с разным уровнем здравоохранения. Руководство будет регулярно пересматриваться, и в него будут включаться все новые сведения.

Литература

1. *Johnson S.* Lymphangioleiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. Thorax 1999; 54: 254–264.
2. *Franz D.N., Brody A., Meyer C. et al.* Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 661–668.
3. *Urban T., Lazor R., Lacronique J. et al.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies ''Orphelines'' Pulmonaires (GERM''O''P). Medicine (Baltimore) 1999; 78: 321–337.
4. *Johnson S.R., Tattersfield A.E.* Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 628–633.
5. *Aubry M.C., Myers J.L., Ryu J.H. et al.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a man. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 749–752.
6. *Schiavina M., Di Scioscio V., Contini P. et al.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176: 96–98.
7. *Avila N.A., Kelly J.A., Chu S.C. et al.* Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. Radiology 2000; 216: 147–153.
8. *Chu S.C., Horiba K., Usuki J. et al.* Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. Chest 1999; 115: 1041–1052.
9. *Moss J., DeCastro R., Patronas N.J. et al.* Meningiomas in lymphangioleiomyomatosis. J. A. M. A. 2001; 286: 1879–1881.
10. *Johnson S.R., Tattersfield A.E.* Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. Thorax 2000; 55: 1052–1057.
11. *Ryu J.H., Doerr C.H., Fisher S.D. et al.* Chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. Chest 2003; 123: 623–627.
12. *Goncharova E.A., Goncharov D.A., Eszterhas A. et al.* Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. A role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). J. Biol. Chem. 2002; 277: 30958–30967.
13. *Kenerson H., Folpe A.L., Takayama T.K. et al.* Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms. Hum. Pathol. 2007; 38: 1361–1371.
14. *Bissler J.J., McCormack F.X., Young L.R. et al.* Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 140–151.
15. *Davies D.M., Johnson S.R., Tattersfield A.E. et al.* Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 200–203.
16. *McCrory D.C., Lewis S.Z.* Methodology and grading for pulmonary hypertension evidence review and guideline development. Chest 2004; 126 (Suppl. 1): 11S–13S.
17. *Baumann M.H., Strange C., Heffner J.E. et al.* Management of spontaneous pneumothorax: An American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. Chest 2001; 119: 590–602.
18. *Ryu J.H., Moss J., Beck G.J. et al.* The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 173: 105–111.
19. *Johnson S.R., Whale C.I., Hubbard R.B. et al.* Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis. Thorax 2004; 59: 800–803.
20. *Kitaichi M., Nishimura K., Itoh H. et al.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 527–533.
21. *Taveira-DaSilva A.M., Stylianou M.P., Hedin C.J. et al.* Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. Chest 2004; 126: 1867–1874.
22. *Carrington C.B., Cugell D.W., Gaensler E.A. et al.* Lymphangioleiomyomatosis. Physiologic-pathologic-radiologic correlations. Am. Rev. Respir. Dis. 1977; 116: 977–995.
23. *Matsui K., Beasley M.B., Nelson W.K. et al.* Prognostic significance of pulmonary lymphangioleiomyomatosis histologic score. Am. J. Surg. Pathol. 2001; 25: 479–484.
24. *Corrin B., Liebow A., Friedman P.* Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. Am. J. Pathol. 1975; 79: 348–382.
25. *Bonetti F., Chiodera P.L., Pea M. et al.* Transbronchial biopsy in lymphangiomyomatosis of the lung. HMB45 for diagnosis. Am. J. Surg. Pathol. 1993; 17: 1092–1102.
26. *Matsui K., Takeda K., Yu Z.X. et al.* Downregulation of estrogen and progesterone receptors in the abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis following therapy. An immunohistochemical study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1002–1009.
27. *Glassberg M.K., Elliot S.J., Fritz J. et al.* Activation of the estrogen receptor contributes to the progression of pulmonary lymphangioleiomyomatosis via MMP-induced cell invasiveness. J. Clin. Endocrinol. 2008; 93: 1625–1633.
28. *Zompatori M., Poletti V., Battista G. et al.* Diffuse cystic lung disease in the adult patient. Radiol. Med. (Torino) 2000; 99: 12–21.
29. *Steagall W.K., Glasgow C.G., Hathaway O.M. et al.* Genetic and morphologic determinants of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2007; 293: L800–L808.
30. *Avila N.A., Chen C.C., Chu S.C. et al.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests. Radiology 2000; 214: 441–446.
31. *Lenoir S., Grenier P., Brauner M.W. et al.* Pulmonary lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis: comparison of radiographic and thin-section CT findings. Radiology 1990; 175: 329–334.
32. *Muller N.L., Chiles C., Kullnig P.* Pulmonary lymphangiomyomatosis: correlation of CT with radiographic and functional findings. Radiology 1990; 175: 335–339.
33. *Abbott G.F., Rosado-de-Christenson M.L., Frazier A.A. et al.* From the archives of the AFIP: lymphangioleiomyomatosis: radiologicpathologic correlation. Radiographics 2005; 25: 803–828.
34. *Helenon O., Merran S., Paraf F. et al.* Unusual fat-containing tumors of the kidney: a diagnostic dilemma. Radiographics 1997; 17: 129–144.
35. *Roach E.S., Sparagana S.P.* Diagnosis of tuberous sclerosis complex. J. Child Neurol. 2004; 19: 643–649.
36. *Taveira-DaSilva A.M., Hedin C., Stylianou M.P. et al.* Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal

smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 1072–1076.
37. *Taylor J.R., Ryu J., Colby T.V. et al.* Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. N. Engl. J. Med. 1990; 323: 1254–1260.
38. *Boehler A., Speich R., Russi E.W. et al.* Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. N. Engl. J. Med. 1996; 335: 1275–1280.
39. *Taveira-DaSilva A.M., Stylianou M.P., Hedin C.J. et al.* Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangioleiomyomatosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 168: 1427–1431.
40. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 111–117.
41. *Costello L.C., Hartman T.E., Ryu J.H.* High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. Mayo Clin. Proc. 2000; 75: 591–594.
42. *Moss J., Avila N.A., Barnes P.M. et al.* Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 669–671.
43. *Castro M., Shepherd C.W., Gomez M.R. et al.* Pulmonary tuberous sclerosis. Chest 1995; 107: 189–195.
44. *Kim N.R., Chung M.P., Park C.K. et al.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis and multiple hepatic angiomyolipomas in a man. Pathol. Int. 2003; 53: 231–235.
45. *Casper K.A., Donnelly L.F., Chen B. et al.* Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. Radiology 2002; 225: 451–456.
46. *Ewalt D.H., Sheffield E., Sparagana S.P. et al.* Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. J. Urol. (Baltimore) 1998; 160: 141–145.
47. *Weiner D.M., Ewalt D.H., Roach E.S. et al.* The tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. J. Am. Coll. Surg. 1998; 187: 548–561.
48. *L'Hostis H., Deminiere C., Ferriere J.M. et al.* Renal angiomyolipoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up study of 46 cases. Am. J. Surg. Pathol. 1999; 23: 1011–1020.
49. *Nelson C.P., Sanda M.G.* Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J. Urol. (Baltimore) 2002; 168: 1315–1325.
50. *Steiner M.S., Goldman S.M., Fishman E.K. et al.* The natural history of renal angiomyolipoma. J. Urol. (Baltimore) 1993; 150: 1782–1786.
51. *Kennelly M.J., Grossman H.B., Cho K.J.* Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma. J. Urol. (Baltimore) 1994; 152: 1988–1991.
52. *Dickinson M., Ruckle H., Beaghler M. et al.* Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. Clin. Nephrol. 1998; 49: 281–286.
53. *Lazor R., Valeyre D., Lacronique J. et al.* Low initial KCO predicts rapid FEV_1 decline in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Respir. Med. 2004; 98: 536–541.
54. *Cohen M.M., Pollock-BarZiv S., Johnson S.R.* Emerging clinical picture of lymphangioleiomyomatosis. Thorax 2005; 60: 875–879.
55. *Almoosa K.F., Ryu J.H., Mendez J. et al.* Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. Chest 2006; 129: 1274–1281.
56. *Fujimoto M., Ohara N., Sasaki H. et al.* Pregnancy complicated with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: case report. Clin. Exp. Obstetr. Gynecol. 2005; 32: 199–200.
57. *Brunelli A., Catalini G., Fianchini A.* Pregnancy exacerbating unsuspected mediastinal lymphangioleiomyomatosis and chylothorax. Int. J. Gynaecol. Obstetr. 1996; 52: 289–290.
58. *McLoughlin L., Thomas G., Hasan K.* Pregnancy and lymphangioleiomyomatosis: anaesthetic management. Int. J. Obstetr. Anesth. 2003; 12: 40–44.
59. *Yockey C.C., Riepe R.E., Ryan K.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis complicated by pregnancy. Kans. Med. 1986; 87: 277–278, 293.
60. *Warren S.E., Lee D., Martin V. et al.* Pulmonary lymphangiomyomatosis causing bilateral pneumothorax during pregnancy. Ann. Thorac. Surg. 1000; 55: 998–1000.
61. *Cohen M.M., Freyer A.M., Johnson S.R.* Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis. Respir. Med. 2009; 103: 766–772.
62. *Raft J., Lalot J.M., Meistelman C. et al.* Renal angiomyolipoma rupture during pregnancy. Gynecol. Obstetr. Fertil 2006; 34: 917–919.
63. *Storm D.W., Mowad J.J.* Conservative management of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy. Obstetr. and Gynecol. 2006; 107: 490–492.
64. *Morales J.P., Georganas M., Khan M.S. et al.* Embolization of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy: case report and review. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2005; 28: 265–268.
65. *Mascarenhas R., McLaughlin P.* Haemorrhage from angiomyolipoma of kidney during pregnancy – a diagnostic dilemma. Ir. Med. J. 2001; 94: 83–84.
66. *Yano S.* Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. Thorax 2002; 57: 1085–1086.
67. *Shen A., Iseman M.D., Waldron J.A. et al.* Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exogenous estrogens. Chest 1987; 91: 782–785.
68. *Wilson A.M., Slack H.L., Soosay S.A. et al.* Lymphangioleiomyomatosis. A series of three case reports illustrating the link with high oestrogen states. Scott. Med. J. 2001; 46: 150–152.
69. *Oberstein E.M., Fleming L.E., Gomez-Marin O. et al.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): examining oral contraceptive pills and the onset of disease. J. Women's Hlth 2003; 12: 81–85.
70. *Pollock-BarZiv S., Cohen M.M., Downey G.P. et al.* Air travel in women with lymphangioleiomyomatosis. Thorax 2007; 62: 176–180.
71. Rehabilitation BTSSoCs-coP. BTS statement on pulmonary rehabilitation. Thorax 2001; 56: 827–834.
72. Managing stable COPD. Thorax 2004; 59: (Suppl. 1), i39–i130.
73. *Taveira-DaSilva A.M., Stylianou M.P., Hedin C.J. et al.* Bone mineral density in lymphangioleiomyomatosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171: 61–67.
74. *Adamson D., Heinrichs W.L., Raybin D.M. et al.* Successful treatment of pulmonary lymphangiomyomatosis with oophorectomy and progesterone. Am. Rev. Respir. Dis. 1985; 132: 916–921.
75. *Anker N., Francis D., Viskum K.* 2 cases of lymphangioleiomyomatosis treated by hormonal manipulation. Ugeskr. Laeg. 1993; 155: 2354–2356.
76. *Banner A.S., Carrington C.B., Emory W.B. et al.* Efficacy of oophorectomy in lymphangioleiomyomatosis and benign metastasizing leiomyoma. N. Engl. J. Med. 1981; 305: 204–209.
77. *Itoi K., Kuwabara M., Okubo K. et al.* A case of pulmonary lymphangiomyomatosis treated with bilateral oophorecto-

my and methyl-progesterone-acetate. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1993; 31: 1146–1150.
78. *Kanbe A., Hajiro K., Adachi Y. et al.* Lymphangiomyomatosis associated with chylous ascites and high serum CA-125 levels: a case report. Jpn J. Med. 1987; 26: 237–242.
79. *Brock E.T., Votto J.J.* Lymphangioleiomyomatosis: treatment with hormonal manipulation. N. Y. St. J. Med. 1986; 86: 533–536.
80. *Klein M., Krieger O., Ruckser R. et al.* Treatment of lymphangioleiomyomatosis by ovariectomy, interferon alpha 2b and tamoxifen – a case report. Arch. Gynecol. Obstetr. 1992; 252: 99–102.
81. *Svendsen T.L., Viskum K., Hansborg N. et al.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a case of progesterone receptor positive lymphangioleiomyomatosis treated with medroxyprogesterone, oophorectomy and tamoxifen. Br. J. Dis. Chest 1984; 78: 264–271.
82. *Tomasian A., Greenberg M.S., Rumerman H.* Tamoxifen for lymphangioleiomyomatosis. N. Engl. J. Med. 1982; 306: 745–746.
83. *de la Fuente J., Paramo C., Roman F. et al.* Lymphangioleiomyomatosis: unsuccessful treatment with luteinizing-hormone-releasing hormone analogues. Eur. J. Med. 1993; 2: 377–378.
84 . *Desurmont S., Bauters C., Copin M.C. et al.* Treatment of pulmonary lymphangioleiomyomatosis using a GnRH agonist. Rev. Mal. Respir. 1996; 13: 300–304.
85. *Rossi G.A., Balbi B., Oddera S. et al.* Response to treatment with an analog of the luteinizing-hormone-releasing hormone in a patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143: 174–176.
86. *Harari S., Cassandro R., Chiodini J. et al.* Effect of a gonadotrophin-releasing hormone analogue on lung function in lymphangioleiomyomatosis. Chest 2008; 133: 448–454.
87. *Detterbeck F.C., Egan T.M., Mill M.R.* Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. Ann. Thorac. Surg. 1995; 60: 139–143.
88. *Pechet T.T., Meyers B.F., Guthrie T.J. et al.* Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. J. Heart Lung Transplant. 2004; 23: 301–308.
89. *Morimoto N., Hirasaki S., Kamei T. et al.* Pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) developing chylothorax. Intern. Med. 2000; 39: 738–741.
90. *Christodoulou M., Ris H.-B., Pezzetta E.* Video-assisted right supradiaphragmatic thoracic duct ligation for non-traumatic recurrent chylothorax. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2006; 29: 810–814.
91. *Avila N.A., Dwyer A.J., Rabel A. et al.* CT of pleural abnormalities in lymphangioleiomyomatosis and comparison of pleural findings after different types of pleurodesis. Am. J. Roentgenol. 2006; 186: 1007–1012.
92. *Druelle S., Aubry P., Levi-Valensi P.* Pulmonary lymphangiomyomatosis: a 3-year follow-up of medroxyprogesterone acetate therapy. Apropos of a case. Rev. Pneumol. Clin. 1995; 51: 284–287.
93. *Zanella A., Toppan P., Nitti D. et al.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a case report in postmenopausal woman treated with pleurodesis and progesterone (medroxyprogesterone acetate). Tumori 1996; 82: 96–98.
94. *Worjcik P., Otto T., Jagieiio R. et al.* Use of pleuro-peritoneal shunt in the treatment of chronic chylothorax. Pneumonol. Alergol. Pol. 1998; 66: 473–479
95. *Calvo E., Amarillas L., Mateos M.A. et al.* Lymphangioleiomyomatosis, chylous ascites, and diet. Dig. Dis. Sci. 1996; 41: 591–593.
96. *Hamlin J.A., Smith D.C., Taylor F.C. et al.* Renal angiomyolipomas: long-term follow-up of embolization for acute hemorrhage. Can. Assoc. Radiol. J. 1997; 48: 191–198.
97. *Williams J.M., Racadio J.M., Johnson N.D. et al.* Embolization of renal angiomyolipomata in patients with tuberous sclerosis complex. Am. J. Kidney Dis. 2006; 47: 95–102.
98. I*garashi A., Masuyama T., Watanabe K. et al.* Long-term result of the transcatheter arterial embolization for ruptured renal angiomyolipoma. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 2002; 93: 702–706.
99. *Bender B., Yunis E.* The pathology of tuberous sclerosis. Pathol. Annu. 1982; 17: 339–382.
100. *van Baal J.G., Smits N.J., Keeman J.N. et al.* The evolution of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. J. Urol. (Baltimore) 1994; 152: 35–38.
101. *Yamakado K., Tanaka N., Nakagawa T. et al.* Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. Radiology 2002; 225: 78–82.
102. Trulock E.P. Lung transplantation: special considerations and outcome in LAM. In: Moss J., ed. LAM and other diseases characterised by smooth muscle proliferation. New York: Marcel Dekker; 1999. 65–78.
103. Pigula F.A., Griffith B.P., Zenati M.A. et al. Lung transplantation for respiratory failure resulting from systemic disease. Ann. Thorac. Surg. 1997; 64: 1630–1634.
104. *Kpodonu J., Massad M.G., Chaer R.A. et al.* The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioleiomyomatosis. J. Heart Lung Transplant. 2005; 24: 1247–1253.
105. *Boehler A.* Lung transplantation for cystic lung diseases: lymphangioleiomyomatosis, histiocytosis x, and sarcoidosis. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2001; 22: 509–516.
106. *Benden C., Rea F., Behr J. et al.* Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the European experience. J. Heart Lung Transplant. 2009; 28: 1–7.
107. *Reynaud-Gaubert M., Mornex J.F., Mal H. et al.* Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the French experience. Transplantation 2008; 86: 515–520.
108. *Collins J., Muller N.L., Kazerooni E.A. et al.* Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: role of imaging in the assessment of complications related to the underlying disease. Radiology 1999; 210: 325–332.
109. *Nine J.S., Yousem S.A., Paradis I.L. et al.* Lymphangioleiomyomatosis: recurrence after lung transplantation. J. Heart Lung Transplant. 1994; 13: 714–719.
110. *Bittmann I., Rolf B., Amann G. et al.* Recurrence of lymphangioleiomyomatosis after single lung transplantation: New insights into pathogenesis. Hum. Pathol. 2003; 34: 95–98.
111. *Karbowniczek M., Astrinidis A., Balsara B.R. et al.* Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: 976–982.
112. *Benden C., Boehler A., Faro A.* Pediatric lung transplantation: Literature review. Pediatr. Transplant. 2008; 12: 266–273.

Перевод *И.Э.Степаняна, С.И.Чикиной*

Поступила 04.10.10
УДК 616.423-006-07/.08(035)

Х.Х.Ганцева [1], И.Р.Рахматуллина [2], Д.М.Габитова [1]

Заболеваемость раком легкого в Республике Башкортостан: ретроспективные данные

1 – ГОУ ВПО " Башкирский государственный медицинский университет Росздрава", кафедра внутренних болезней: 450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3;

2 – ГОУ ВПО " Башкирский государственный медицинский университет Росздрава", кафедра хирургии и онкологии: 450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3

Kh.Kh.Gantseva, I.R.Rakhmatullina, D.M.Gabitova

Lung cancer morbidity in Bashkortostan Republic: a retrospective analysis

Summary

A retrospective analysis of lung cancer morbidity in adult population of Bashkortostan Republic in 1993–2002 has been performed. As a result, we obtained data on morbidity and its tendency, relationship between level of morbidity and its dynamics in different periods in dependence on the people's age. Intensive and standard values of lung cancer morbidity were estimated.
Key words: lung cancer, morbidity.

Резюме

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости раком легкого взрослого населения Республики Башкортостан за период с 1993 по 2002 г. В результате проведенного исследования были получены показатели заболеваемости, тенденции, закономерности уровня и динамики заболеваемости раком легкого в разные годы в зависимости от возраста пациентов.
Ключевые слова: рак легкого, заболеваемость.

Заболеваемость населения раком легкого (РЛ) за последние 50 лет резко возросла во многих странах мира. В настоящее время в большинстве развитых стран РЛ является наиболее распространенной формой опухоли у мужчин и остается одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем. Ежегодно в мире регистрируется 1,3 млн новых случаев РЛ, из них 60 % приходится на развитые страны [1, 2]. Курение является наиболее важным фактором РЛ. Риск развития этого заболевания среди курящих, в среднем, в 10 раз выше, чем у некурящих [3, 4].

Доля РЛ, связанного с профессиональными факторами колеблется в пределах от 4 до 40 %, в зависимости от места и времени проводимого исследования, а так же от концентрации в зоне эпидемиологического исследования в определенный период времени того или иного канцерогенного фактора. Необходимо отметить, что курение при наличии профессиональных факторов, существенно повышает риск возникновения РЛ [5].

РЛ в большей степени, чем другие формы злокачественных опухолей, связан с загрязнением атмосферного воздуха канцерогенными веществами. Эти вещества обнаруживаются не только на территории промышленных предприятий, выбрасывающих их, в промышленных центрах, вдоль автомобильных магистралей, но и далеко за их пределами. Население, проживающее в городах и территориально-промышленных комплексах с высоким индустриальным развитием, преимущественно тяжелой, химической, нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности, чаще поражается онкологическими заболеваниями, в т. ч. РЛ, чем в городах, специализирующихся на легкой и пищевой промышленности [4, 5].

Целью исследования был анализ половозрастных показателей заболеваемости РЛ населения Республики Башкортостан (РБ) за многолетний период.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости РЛ взрослого населения РБ за период с 1993 по 2002 г.

Сбор информации осуществлялся путем выкопировки данных из отчетной формы № 7 "Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями" и компьютерной базы данных Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ. При сборе первичной информации использовали свод статистических и отчетных данных, извещения на больных со впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования (форма № 090/у); форму № 281; журналы учета, регистрации выявленных злокачественных новообразований, а также отчет о больных злокачественными новообразованиями (форма № 35). Исследование проводилось сплошным методом. Сведения о численности и половозрастном составе населения РБ были получены в Госкомстате РБ. В результате проведенного исследования были получены показатели заболеваемости, тенденции, закономерности уровня и динамики заболеваемости

РЛ в разные годы в зависимости от возраста. Исчислялись интенсивные ("грубые") и стандартизованные показатели онкологической заболеваемости.

Результаты и обсуждение

Динамика "грубых" и стандартизованных показателей заболеваемости РЛ среди групп взрослого населения РБ за 1993–2002 гг. представлена в табл. 1–3. За период с 1993 по 2002 г. усредненный "грубый" показатель заболеваемости новообразованиями трахеи, бронхов, легкого среди мужского населения РБ старше 15 лет составил 89,2 на 100 тыс. населения, стандартизованный – 76,5 на 100 тыс. населения. В популяции взрослого населения РБ эти показатели составляли 48,0 на 100 тыс. и 34,9 на 100 тыс. населения соответственно. Соотношение усредненного "грубого" показателя заболеваемости мужского населения РБ старше 15 лет и всего мужского населения составило 1,3. Наибольший усредненный "грубый"

Таблица 1

Тенденции первичной заболеваемости РЛ в возрастных группах взрослого мужского населения РБ за 1993–2002 гг. в "грубых" (I) и стандартизованных (II) показателях

Возрастные группы, лет	1993		1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		Усредненные	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
15–19	1,1	0,1	0,6	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5	0	0,5	0	0	0	0	0	0,27	0,02
20–24	0	0	0,7	0,1	0	0	0	0	0	0	1,4	0,1	0	0	0,7	0,1	0	0	0	0	0,28	0,03
25–29	0	0	0,7	0,1	1,5	0,1	1,5	0,1	1,5	0,1	0	0	0,7	0,1	0,7	0,1	0	0	0,7	0,1	0,73	0,07
30–34	4,4	0,3	1,1	0,1	2,5	0,1	3,7	0,2	1,3	0,1	0	0	2,2	0,1	3	0,2	3,8	0,2	3	0,2	2,5	0,15
35–39	8	0,5	8,6	0,5	8,8	0,5	4,4	0,3	5,4	0,3	8,7	0,5	7,8	0,5	5,9	0,4	3,7	0,2	6,9	0,4	6,82	0,41
40–44	25,7	1,5	33,3	2	24,6	1,5	24	1,4	27,2	1,6	16,7	1	14,9	0,9	23,1	0,4	18	1,1	18	1,1	22,6	1,25
45–49	51,2	3,1	89,7	5,4	61,5	3,7	65,1	3,9	69,8	4,2	58,7	3,5	63,6	3,8	56,8	3,4	62,6	3,8	47,3	2,8	62,6	3,76
50–54	145	7,2	113	5,7	130	6,5	114	5,7	149	7,4	118	5,9	118	5,9	111	5,6	127	6,4	134	6,7	126	6,3
55–59	244	9,7	126	5	231	9,2	203	8,1	207	8,3	203	8,1	213	8,5	233	9,3	193	7,7	201	8	205	8,19
60–64	321	12,8	301	12	321	12,8	343	13,7	307	12,3	309	12,3	299	12	303	12,1	294	11,8	258	10,3	306	12,2
65–69	475	14,3	541	16,2	425	12,7	388	11,7	411	12,3	392	11,8	355	10,7	378	11,3	373	11,1	365	10,9	410	12,3
70–74	442	8,8	478	9,6	359	7,2	441	8,8	484	9,7	462	9,2	408	8,2	398	8	450	9	408	8,2	433	8,67
75–79	485	4,9	424	4,2	457	4,6	259	2,6	489	4,9	398	4	361	3,6	446	4,5	437	4,4	511	5,1	427	4,28
80–84	113	0,6	141	0,7	306	1,5	234	1,2	192	1	269	1,3	279	1,4	167	0,8	238	1,2	345	1,7	228	1,14
≥ 85	96	0,5	116	0,6	138	0,7	207	1	217	1,1	113	0,6	140	0,7	170	0,8	189	0,9	205	1	159	0,79
≥15	92	82,4	92,2	79,7	102	78,5	97,8	75,3	90,6	81,1	85,5	74,9	81,7	72,2	83,6	74,3	84,4	74,1	81,7	72,6	89,2	76,5
Все население	68,8	64,3	69,1	62,2	67,7	61,2	64,8	58,7	69,6	63,3	66,3	58,4	64,1	56,3	66,3	57,9	67,8	57,8	65,6	56,6	67	59,7

Таблица 2

Тенденции первичной заболеваемости РЛ в возрастных группах взрослого женского населения РБ за 1993–2002 гг. в "грубых" (I) и стандартизованных показателях (II)

Возрастные группы, лет	1993		1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		Усредненные	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
15–19	0	0	0	0	0,5	0	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,1	0
20–24	0	0	0,8	0,1	0,7	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,7	0,1	0	0	0,22	0,03
25–29	0,7	0,1	0,7	0,1	0	0	2,3	0,2	0	0	0	0	2,3	0,2	0	0	0,7	0,1	0	0	0,67	0,07
30–34	0,6	0	2,2	0,1	1,2	0,1	1,8	0,1	1,3	0,1	0,7	0	0,7	0	0	0	0	0	0,8	0	0,93	0,04
35–39	3,7	0,2	1,8	0,1	2,2	0,1	1,7	0,1	3,3	0,2	1,6	0,1	1,7	0,1	2,3	0,1	0,6	0	1,8	0,1	2,07	0,11
40–44	2,2	0,1	2,2	0,1	1,3	0,1	4,5	0,3	3,8	0,2	4,2	0,3	2,3	0,1	2,3	0,1	1,6	0,1	4,4	0,3	2,88	0,17
45–49	5,2	0,3	3,9	0,2	6,6	0,4	3,3	0,2	13,2	0,8	6,6	0,4	3,5	0,2	10,1	0,6	5,8	0,4	11	0,7	6,92	0,42
50–54	9,6	0,5	4,4	0,2	10,7	0,5	6,1	0,3	4,5	0,2	17,2	0,9	14,2	0,7	13,8	0,7	10	0,5	14,2	0,7	10,5	0,52
55–59	16,8	0,7	14,5	0,6	18,1	0,7	10,9	0,4	17,9	0,7	17,1	0,7	21,1	0,8	15,3	0,6	25,1	1	25,1	1	18,2	0,72
60–64	20,4	0,8	19,6	0,8	36	1,4	30,1	1,2	23,1	0,9	32,8	1,3	17,3	0,7	18,4	0,7	25,1	1	22,9	0,9	24,6	0,97
65–69	26,1	0,8	51,2	1,5	43,1	1,3	39,1	1,2	51,2	1,5	34,7	1	29,2	0,9	29,4	0,9	39,3	1,2	35,6	1,1	37,9	1,14
70–74	60,5	1,2	55,2	1,1	47,3	0,9	60,9	1,2	49	1	60,2	1,2	40,5	0,8	36,9	0,7	48,1	1	53,6	1,1	51,2	1,02
75–79	63,5	0,6	65,5	0,7	65,7	0,7	65,7	0,7	51,4	0,5	47,6	0,5	40,7	0,4	58,7	0,6	48,6	0,5	58	0,6	56,5	0,58
80–84	26,3	0,1	28,7	0,1	49,1	0,2	31	0,2	41,8	0,2	23,8	0,1	44,5	0,2	44,4	0,2	45	0,2	41,5	0,2	37,6	0,17
≥ 85	15	0,1	18,4	0,1	6,8	0	17,1	0,1	19,9	0,1	16,3	0,1	22,6	0,1	19,4	0,1	33,6	0,2	13,4	0,1	18,3	0,1
≥ 15	11,1	7,1	12,3	7,5	15,3	8,5	14,4	7,9	13,6	8,3	13,1	8,4	10,7	6,9	11,1	7	12,5	7,9	13,5	8,6	12,8	7,81
Все население	8,7	5,6	9,6	5,8	10,8	6,7	10,2	6,1	10,9	6,5	10,6	6,6	8,7	5,4	9,1	5,4	10,4	6,1	11,2	6,7	10	6,09

Таблица 3

Тенденции первичной заболеваемости РЛ в возрастных группах взрослого населения РБ за 1993–2002 гг. в "грубых" (I) и стандартизованных (II) показателях

Возрастные группы, лет	1993		1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		Усред-ненные	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
15–19	0,6	0,1	0,3	0	0,3	0	0,3	0	0	0	0	0	0,2	0	0,2	0	0	0	0	0	0,19	0,01
20–24	0	0	0,7	0,1	0,4	0	0	0	0	0	0,7	0,1	0	0	0,3	0	0,3	0	0	0	0,24	0,02
25–29	0,4	0	0,7	0,1	0,8	0,1	1,9	0,2	0,8	0,1	0	0	1,5	0,1	0,4	0	0,4	0	0,4	0	0,73	0,06
30–34	2,5	0,2	1,7	0,1	1,8	0,1	2,8	0,2	1,3	0,1	0,3	0	1,4	0,1	1,5	0,1	1,9	0,1	1,9	0,1	1,71	0,11
35–39	5,8	0,4	5,2	0,3	5,5	0,3	3	0,2	4,3	0,3	5,2	0,3	4,7	0,3	4,1	0,2	2,2	0,1	4,3	0,3	4,43	0,27
40–44	13,8	0,8	17,5	1	12,8	0,8	14,1	0,8	15,3	0,9	10,4	0,6	8,5	0,5	12,5	0,8	9,7	0,6	11,1	0,7	12,6	0,75
45–49	27,3	1,6	45	2,7	33	2	33	2	40,5	2,4	31,7	1,9	32,5	2	32,7	2	33,2	2	28,5	1,7	33,7	2,03
50–54	71	3,5	53,8	2,7	65,3	3,3	55,3	2,8	71,4	3,6	64,2	3,2	62,4	3,1	59,1	3	64,6	3,2	70	3,5	63,7	3,19
55–59	118	4,7	64,2	2,6	111	4,4	94,8	3,8	101	4	98,5	3,9	105	4,2	111	4,4	99,3	4	103	4,1	101	4,01
60–64	150	6	141	5,6	158	6,3	164	6,6	144	5,8	149	6	136	5,4	137	5,5	137	5,5	121	4,8	144	5,75
65–69	188	5,6	228	6,8	194	5,8	178	5,3	195	5,9	178	5,3	160	4,8	169	5,1	172	5,2	167	5	183	5,48
70–74	169	3,4	176	3,5	140	2,8	174	3,5	185	3,7	191	3,8	165	3,3	164	3,3	192	3,8	181	3,6	174	3,47
75–79	167	1,7	153	1,5	166	1,7	115	1,2	162	1,6	136	1,4	122	1,2	158	1,6	151	1,5	178	1,8	151	1,52
80–84	43,8	0,2	51,5	0,3	101	0,5	72,2	0,4	72,9	0,4	75,3	0,4	94,9	0,5	71,6	0,4	88,4	0,4	110	0,5	78,2	0,4
≥ 85	28	0,1	34	0,2	28,5	0,1	48,5	0,2	52,7	0,3	32,6	0,2	42,7	0,2	45,4	0,2	60,9	0,3	47,1	0,2	42	0,2
≥ 15	48,4	36,3	49,2	35,3	55	36,2	52,5	34,7	49,2	37	46,6	34,7	43,6	33	44,7	34	45,8	34,4	45,1	33,8	48	34,9
Все население	37,1	28,3	37,7	27,5	37,7	28,3	36	27	38,6	28,9	36,9	27,1	34,9	25,7	36,1	26,5	37,5	26,8	36,9	26,4	36,9	27,3

показатель заболеваемости у мужчин был отмечен в возрастной группе 70–74 года (433,0 на 100 тыс. населения), стандартизованный – в группах 65–69 и 60–64 лет (12,3 на 100 тыс. и 12,2 на 100 тыс. населения). Усредненный "грубый" показатель заболеваемости новообразованиями трахеи, бронхов, легкого среди женского населения РБ старше 15 лет за 1993–2002 гг. составлял 12,8 на 100 тыс. населения, стандартизованный – 7,81 на 100 тыс. населения. Соотношение усредненных "грубых" показателей заболеваемости женского населения РБ старше 15 лет и всего женского населения составило 1,4. Максимальным усредненный "грубый" показатель заболеваемости женского населения РБ был в группе 75–79 лет (56,58 на 100 тыс. населения), стандартизованный – в группе 65–69 лет (1,148 на 100 тыс. населения).

При сравнении половозрастных показателей заболеваемости РЛ с имеющимися эпидемиологическими данными по Санкт-Петербургу [3], можно отметить, что максимальные показатели заболеваемости как у мужчин, так и у женщин наблюдаются в те же возрастные интервалы, что и по РБ. В Санкт-Петербурге наибольшие показатели заболеваемости были отмечены среди мужчин в возрасте 70 лет (521,1 на 100 тыс. населения), а у женщин в возрасте ≥ 80 лет (86,0 на 100 тыс. населения).

В сравнении с общероссийскими показателями за аналогичный период стандартизованные показатели заболеваемости РЛ среди мужского и женского населения РБ по своему уровню близки к среднероссийским [2].

Соотношение повозрастных усредненных показателей заболеваемости новообразованиями трахеи, бронхов, легкого одновозрастных групп мужского и женского населения РБ старше 15 лет нарастало прямо пропорционально возрасту. Минимальным оно было в группах от 15–19 (2,7) и до 35–39 лет (3,3), далее нарастало от 7,8 (в группе 40–44 года) до максимума 12,4 (в группе 60–64 года), а далее имело тенденцию к снижению до 8,7 в группе ≥ 85 лет (табл. 4).

Данные табл. 4 убедительно демонстрируют тот факт, что мужчины заболевают РЛ чаще, чем женщины, во всех возрастных интервалах наблюдения, по

Таблица 4

Соотношение усредненных повозрастных показателей заболеваемости основными формами злокачественных новообразований в возрастных группах взрослого мужского и женского населения РБ в 1993–2002 гг.

Возрастные группы, лет	Локализация			
	желудок	ободочная кишка	прямая кишка	трахея, бронхи, легкое
15–19	–	0,7	–	2,7
20–24	1,1	0,5	1,7	1,3
25–29	1,2	0,9	0,9	1,1
30–34	0,8	0,9	1,8	2,7
35–39	1,7	0,6	0,7	3,3
40–44	1,8	1	0,9	7,8
45–49	2,3	1	0,9	9
50–54	3	1	1,3	12
55–59	3	1,2	1,3	11,3
60–64	2,7	1,2	1,7	12,4
65–69	2,4	1,4	1,9	10,8
70–74	2,5	1,5	1,9	8,5
75–79	2,3	1,6	2,2	7,6
80–84	2,6	2,2	2,7	6,1
≥ 85 лет	3,4	1,8	3,6	8,7
≥ 15	1,7	0,9	1,2	7
Все население	1,7	0,9	1,1	6,7

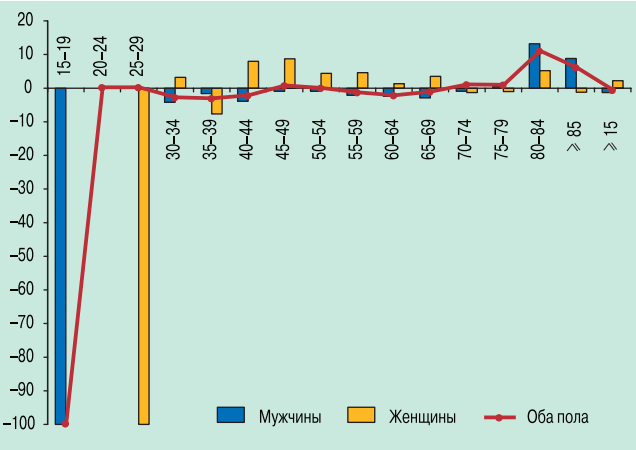


Рисунок. Среднегодовой темп прироста и убыли "грубых" показателей заболеваемости новообразованиями трахеи, бронхов, легкого по возрастным группам взрослого населения РБ в 1993–2002 гг.

сравнению с другими распространенными локализациями рака, за исключением рака желудка.

Начиная с 1990 г. в РФ регистрируется снижение заболеваемости РЛ среди мужского населения. В РБ также отмечена убыль "грубого" показателя заболеваемости новообразованиями трахеи, бронхов, легкого мужского населения старше 15 лет, которая за период 1993–2002 гг. составила в среднем 1,3 % в год (рисунок).

Заключение

В результате наших исследований было выявлено, что заболеваемость женщин старше 15 лет новообразованиями этой нозологической группы имела тенденцию к росту: за период с 1993 по 2002 г. показатель прирастал в среднем на 2,2 % в год, в популяции всего населения РБ старше 15 лет за последние 10 лет наблюдается отрицательный темп прироста, заболеваемость убывала со средней скоростью 0,8 % в год.

Из многочисленных эпидемиологических исследований известно, что курение является причиной 90 % всех случаев рака легкого среди мужчин. На основании нашего исследования можно заключить, что заболеваемость РЛ среди женщин в РБ еще не велика, ввиду того, что женщины в своей массе начали курить значительно позже, чем мужчины, а реализации эффекта канцерогенного воздействия требуется 20–25-летний латентный период. Однако рост процента курящих женщин приведет к росту заболеваемости РЛ, тенденция которого выявлена в нашем исследовании.

Таким образом, РЛ за исследованный период характеризуется высокими показателями заболеваемости, при тенденции к их снижению среди мужского населения и нарастанию среди женского населения РБ.

Литература

1. *Давыдов М.И., Демидов Л., Поляков Б.* Современное состояние и проблемы онкологии. Врач 2006; 13: 3–7.
2. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них в странах СНГ в 2005 г. Вестник РАМН 2007; 11: 45–49.
3. *Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т.* Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость). Практ. онкол. 2000; 3: 3–7.
4. *Тюляндин С.А., Моисеенко В.М.* (ред.). Практическая онкология: Избранные лекции. СПб.: Центр ТОММ; 2004.
5. *Чиссов В.И., Дарьялова. С.Л.* (ред.) Избранные лекции по клинической онкологии. М.; 2000.

Информация об авторах

Ганцева Халида Ханафиевна – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава": тел.: (347) 272-56-25, тел. / факс: (347) 272-41-73; e-mail: umu@inbox.ru

Рахматуллина Ирина Робинзоновна – д. м. н., проф. кафедры хирургии и онкологии ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава"; тел.: (347) 272-56-25, тел. / факс: (347) 272-41-73; e-mail: umu@inbox.ru

Габитова Дильбар Марсельевна – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава"; тел.: (347) 272-56-25, тел.: / факс: (347) 272-41-73; e-mail: Dilbar.Gabitova@ mail.ru

Поступила 09.02.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.24-006.6:313(470.21)

Н.Х.Амиров, З.М.Берхеева, Н.Н.Мазитова

Эпидемиологический анализ профессиональной заболеваемости органов дыхания в Республике Татарстан

Кафедра гигиены, медицины труда ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Росздрава": 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

N.Kh.Amirov, Z.M.Berkheyeva, N.N.Mazitova

Epidemiologic analysis of occupational respiratory diseases in the Tatarstan Republic

Summary

Epidemiological analysis of occupational disease prevalence in the Tatarstan Republic (RT) has been made. The most frequent occupational lung diseases (OLD) have been characterized. Epidemiologic features of OLD in regions were as follows: increase in the OLD proportion along with the growth in the absolute number of cases, progressive rate reduction in primary disability due to OLD. Recently, majority of cases of occupational diseases were diagnosed in large enterprises with functioning healthcare service. Meantime, detection of OLD in workers of a small factory which does not have its own healthcare service and is located in rural regions has been decreased. We conclude that it is necessary to coordinate activities of an employer, a healthcare facility, specialists on occupational medicine and sanitary controlling service.
Key words: occupational diseases, prevalence; diagnosis.

Резюме

Проведен эпидемиологический анализ профессиональной заболеваемости в Республике Татарстан (РТ). Дана характеристика ведущих нозологических форм профессиональных заболеваний органов дыхания (ПЗ ОД). Показаны региональные особенности эпидемиологии ПЗ ОД в регионе: увеличение удельного веса ПЗ ОД при параллельном росте абсолютного числа выявляемых случаев, прогрессивное снижение удельного веса первичной инвалидизации при ПЗ ОД. Показано, что в течение последних лет большинство случаев заболеваний диагностируется у работников крупных предприятий с сохранившимися здравпунктами и цеховой службой. При этом сократилась диагностика ПЗ ОД у работников мелких предприятий, не имеющих собственной медицинской службы, и расположенных в сельских районах. Делается вывод о необходимости координации деятельности работодателя, медицинской организации, центра профпатологии и органов Роспотребнадзора.
Ключевые слова: профессиональная заболеваемость, профессиональные заболевания органов дыхания, диагностика.

Респираторная система является одной из наиболее тесно соприкасающихся с окружающей средой систем организма. Легкие человека совершают множество тысяч вдохов в течение дня, и если во вдыхаемом воздухе содержатся вредные вещества, то существует вероятность развития различных респираторных заболеваний, в т. ч. профессиональных. Перечень профессиональных заболеваний органов дыхания (ПЗОД) достаточно широк и включает в себя гиперчувствительные пневмониты, пневмокониозы, профессиональный бронхит, профессиональную бронхиальную астму и др. Большинство из них, если не все, являются предотвратимыми [1]. И даже в случае возникновения ПЗОД работник зачастую может надолго сохранить трудоспособность, но при одном условии: если заболевание рано диагностировано и хорошо лечится.

Проблема ранней диагностики ПЗОД приобретает особое значение в современных условиях в связи с сохраняющимся неблагополучием в демографической ситуации и необходимостью сбережения имеющихся кадровых ресурсов. На фоне прогрессирующей недостаточности трудоспособного населения [2], обусловленной вступлением в трудоспособный возраст малочисленных когорт родившихся в 90-е гг. XX в. и выходом из трудоспособного возраста многочисленных когорт лиц, родившихся в послевоенные годы [3], увеличивающегося уровня трудопотерь от заболеваний, травм и инвалидизации [4], сохраняющейся высокой смертности мужчин трудоспособного возраста, задача сохранения трудового потенциала работающего населения становится одной из приоритетных государственных задач.

В структуре профессиональной заболеваемости в Республике Татарстан (РТ) ПЗОД в течение ряда лет занимают 2-е место, уступая только патологии от воздействия физических факторов, и в силу тяжести течения являются ведущим видом профессиональной патологии, оказывающим влияние на социальный и трудовой прогноз, а также качество и продолжительность жизни работающих.

Задачами проведенного исследования явились оценка происходящих изменений заболеваемости ПЗОД в регионе и анализ причин роста удельного веса данной патологии.

Материалы и методы

Проведен эпидемиологический анализ ПЗОД в РТ на основании единой электронной базы данных –

Таблица 1
Динамика удельного веса различных ПЗОД в РТ по годам (1989–2008 гг.)

Группы ПЗОД	Годы				Всего
	1989–1993	1994–1998	1999–2003	2004–2008	
ПЗОД от воздействия ПА, *n* (%)	154 (82,35)	142 (73,58)	153 (69,86)	276 (69,00)	904 (74,61)
ПЗОД от воздействия токсических веществ, *n* (%)	25 (13,37)	24 (12,44)	10 (4,57)	28 (7,00)	105 (8,66)
ПЗОД от сочетанного воздействия ПА и токсических веществ, *n* (%)	5 (2,67)	16 (8,29)	21 (9,59)	78 (19,50)	128 (10,55)
ПЗОД от биологических факторов, *n* (%)	2 (1,07)	10 (5,18)	35 (15,98)	15 (3,75)	68 (5,61)
ПЗОД от напряжения голосового аппарата, *n* (%)	1 (0,53)	1 (0,52)	0 (0)	3 (0,75)	7 (0,58)
Итого	187	193	219	400	1 212

Республиканского регистра профессиональных больных Республики Татарстан – за все годы существования профпатологической службы (с 1958 по 2009 г.). Были проанализированы 4 300 случаев профессиональных заболеваний, в т. ч. 1 212 случаев ПЗОД.

Результаты и обсуждение

Профессиональные респираторные заболевания в РТ представлены 5 группами болезней, среди которых преобладают ПЗ от воздействия промышленных аэрозолей, составляющие около 70 % всех ПЗОД в регионе. При этом в течение последних 10–15 лет отмечается значительный (примерно в 6 раз) рост удельного веса патологии, обусловленной сочетанным действием промышленных аэрозолей и химических веществ, при соответственном снижении доли заболеваний, обусловленных изолированным действием промышленных аэрозолей – ПА (табл. 1).

Указанные изменения могут быть объяснены постоянной модернизацией технологических процессов, внедрением новых веществ и полимерных материалов высокой дисперсности и сложного химического состава, являющихся источником повышенной опасности для здоровья работающих.

Анализ частоты развития ПЗОД по видам экономической деятельности продемонстрировал преимущественную их диагностику у работников металлургического производства (31,1 %), производства машин и оборудования (17,4 %), производства транспортных средств и оборудования (10,4 %) и добычи топливно-энергетических полезных ископаемых (10,2 %). Причем относительно высокий удельный вес последних обусловлен наличием на диспансерном учете в РЦПП 155 больных ПЗОД с патологией, диагностированной в период работы в других субъектах РФ или странах СНГ. Большинство из них (98,4 %) работали в добывающих отраслях промышленности. Структура ПЗОД у этих работников представлена практически 2 нозологическими формами: пневмокониозами (101 случай, 64,7 %) и профессиональным бронхитом (50 случаев, 32,1 %), прочие респираторные заболевания профессиональной этиологии (бронхиальная астма и болезни верхних дыхательных путей) составляют в совокупности лишь 3,2 % (табл. 2). Среди пневмокониозов преобладают антракосиликоз (44,5 %) и силикоз (24,7 %), довольно высок удельный вес кониотуберкулеза (16,8 %); среди случаев профессионального бронхита абсолютное большинство принадлежит заболеваниям, вызванным различными промышленными аэрозолями – 94 % (44 случая из 50).

Структура профессиональных респираторных заболеваний, развившихся у работающих на предприятиях РТ, несколько иная (табл. 2): преобладающей нозологической формой у них является профессиональный бронхит, а пневмокониозы представлены, в основном, интерстициальными формами от воздействия смешанной пыли (77,9%); ниже удельный вес силикоза (9,8 % *vs* 12,3 %). Указанные региональные особенности профессиональной респираторной патологии обусловлены характером загрязнителей воздуха рабочей зоны: незначительным удельным весом производств, в которых встречаются аэрозоли высокофиброгенного действия, с преобладанием промышленных аэрозолей смешанного состава.

Динамический анализ профессиональной заболеваемости в республике показывает, что в течение последних 10 лет удельный вес ПЗОД увеличился почти в 3 раза – с 11 до 30 % (рис. 1). При этом выросло и абсолютное количество выявляемых случаев. Практически по всем нозологическим формам за последние 10 лет выявлено больше случаев ПЗОД, чем за предыдущие 40 лет существования профпатологической службы (табл. 3). Кроме того, изменилась доля основных нозологических форм в общей структуре профессиональной респираторной патологии:

Таблица 2
Структура ПЗОД в зависимости от профессионального маршрута больных

Нозологические формы ПЗОД	*n* (%)*	*n* (%)**
1. Пневмокониозы, в т.ч.:	101 (64,74)	367 (34,75)
1.1. Антракосиликоз	45 (44,55)	0 (0)
1.2. Силикоз	25 (24,75)	36 (9,81)
1.3. Кониотубекрулез	17 (16,83)	45 (12,26)
2. Профессиональный бронхит	50 (32,05)	535 (50,66)
3. Прочие ПЗОД, в т. ч.:	5 (3,21)	154 (14,58)
3.1. ПЗОД от биологических факторов	0 (0)	67 (43,51)
3.2. Профессиональные аллергозы ОД	2 (40,0)	22 (14,29)
3.3. Профессиональные заболевания верхних дыхательных путей	2 (40,0)	56 (36,36)
3.4. Остаточные явления острых токсических поражений ОД	1 (20,0)	9 (5,84)

Примечание: * – пациенты с ПЗОД, диагностированными в период работы на предприятиях других субъектов РФ и стран СНГ; ** – пациенты с ПЗОД, развившимися при работе на предприятиях, расположенных на территории РТ.

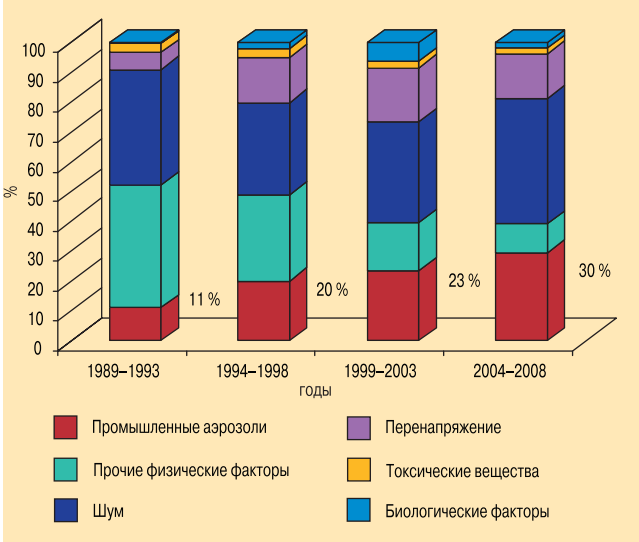


Рис. 1. Динамика удельного веса ПЗОД в общей структуре профессиональной заболеваемости РТ (1989–2008 гг.)

с 40 до 55 % увеличился удельный вес профессионального бронхита при соответственном снижении удельного веса пневмокониозов. Эти изменения, полностью соответствующие тенденциям, наблюдающимся в течение последних 10-летий в странах Европейского союза [5], могут косвенно свидетельствовать о качестве работы профпатологической службы в республике, демонстрируя близкую к истине картину заболеваемости ПЗОД.

О позитивных изменениях в диагностике профессиональных респираторных заболеваний свидетельствует также такой показатель качества профпатологической помощи, как удельный вес случаев их первичной диагностики со стойкой утратой трудоспособности. Динамика удельного веса случаев первичного направления в Бюро медико-социальной экспертизы (БМСЭ) (рис. 2) демонстрирует прогрессивное снижение удельного веса первичной инвалидизации больных ПЗОД с 68 % в 2000 г. до 17 % в 2009 г. Однако анализ случаев утраты трудоспособности при ПЗОД по нозологическим формам показывает наибольшую частоту направлений на БМСЭ при профессиональном бронхите (32 %). При этом следует отметить, что на 2-й год после диагностики профессионального характера бронхита уже 50 % больных направляется на освидетельствование в БСМЭ, а через 6 лет утрачивают профессиональную трудоспособность все больные обструктивными формами профессионального бронхита. Этот факт заставляет задуматься о коррекции подходов к экспертизе трудоспособности при профессиональном бронхите, в частности, при его обструктивных формах, которые являются частными случаями хронической обструктивной болезни легких.

Таблица 3
Динамика количества выявленных случаев ПЗОД по годам

Патология	1958–2000 гг. *n* (%)	2000–2009 гг. *n* (%)
Пневмокониозы	275 (47,8)	193 (30,30)
Профессиональный бронхит	233 (40,5)	352 (55,26)
ПЗ верхних дыхательных путей	27 (4,69)	23 (3,61)
Профессиональные аллергозы	15 (2,6)	10 (1,57)
Токсические поражения ОД	5 (0,86)	5 (0,79)
ПЗОД от биологических факторов	18 (3,13)	49 (7,69)
ПЗОД от напряжения голосового аппарата	2 (0,35)	5 (0,78)
Итого	575	637

Распределение основных нозологических форм профессиональной респираторной патологии по Общероссийскому классификатору видов экономической деятельности – ОКВЭД (табл. 4) – показывает преимущественную их диагностику, начиная с 2000 г. (в т. ч. > 80 % случаев пневмокониоза и > 60 % – бронхита), на металлургических производствах и производствах машин и оборудования – крупных, часто градообразующих предприятиях с сохранившимися здравпунктами и цеховой службой. Данное явление объясняется постоянной плановой выездной консультативной работой сотрудников Республиканского центра профпатологии Минздра-

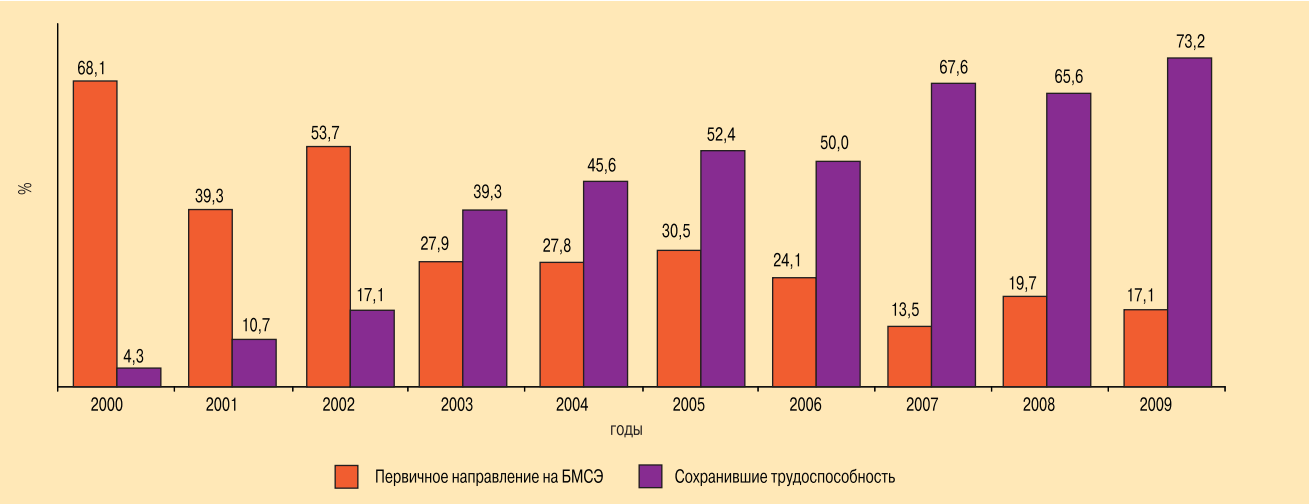


Рис. 2. Динамика удельного веса случаев первичного направления на БМСЭ при ПЗОД

ва РТ и курса профессиональных заболеваний Казанского медицинского университета. Однако при этом с 2000 г. значительно сократилось количество случаев ПЗОД, выявляемых у работающих в строительных, транспортных организациях, сельскохозяйственных предприятиях, предприятиях по обработке древесины. Это, как правило, мелкие, не имевшие ранее и не имеющие сейчас собственной медицинской службы предприятия, расположенные в сельских районах или небольших населенных пунктах. Удельный вес пневмокониозов, выявленных у работников данной группы предприятий, снизился с 33,08 до 5,29 %, профессионального бронхита – с 45,45 до 19,77 % (табл. 4).

Сам факт уменьшения потока больных среди работников мелких предприятий свидетельствует о низком качестве работы специалистов первичного звена и вероятном наличии большого количества невыявленных случаев ПЗОД, маскирующихся под общесоматическую патологию.

Заключение

Проведенный эпидемиологический анализ многолетней профессиональной заболеваемости в РТ демонстрирует увеличение более чем в 3 раза удельного веса ПЗОД в течение последнего 10-летия. При этом существенно (почти в 6 раз) выросла доля профессиональных респираторных заболеваний, обусловленных сочетанным действием промышленных аэрозолей и химических факторов производственной среды, что является отражением изменений состава производственной среды вследствие модернизации производства.

Наиболее частыми профессиональными респираторными заболеваниями в РТ в настоящее время являются профессиональный бронхит, диагностируемый преимущественно у работников металлургического производства и производства машин и оборудования. Отмечается снижение удельного веса случаев первичной диагностики ПЗОД со стойкой утратой трудоспособности с 68 % в 2000 г. до 17 % в 2009 г., что является показателем высокого качества оказания специализированной профпатологической помощи больным с диагностированными случаями профессиональной патологии. Однако распределение случаев ПЗОД по видам экономической деятельности показывает, что в течение последних лет выявление профессиональной респираторной патологии осуществлялось преимущественно силами сотрудников Республиканского центра профпатологии и курса профессиональных заболеваний Казанского медицинского университета при выездных консультациях на предприятиях республики. С 2000 г. значительно сократился удельный вес случаев, выявленных специалистами общей лечебной сети.

Размышления о причинах негативных изменений, произошедших в работе общей лечебной сети, приводят к неутешительному выводу о том, что большая степень самостоятельности в решениях, данная в современных условиях работодателям всех форм собственности, отразилась на качестве медицинского наблюдения работающих. Работодатель, имеющий право выбора медицинской организации для проведения периодического медицинского осмотра (ПМО), реализует его преимущественно путем экономии денежных средств. Это приводит в итоге к перечислению денежных средств на некачественный, поверхностный и часто неполный осмотр, не выявляющий не только начальные формы, но и выраженные случаи профессиональной и общесоматической патологии.

Другой стороной проблемы является изменившаяся законодательная база: в современных условиях санитарная служба лишена возможности регулярного и частого (> 1 раза в 3 года) контроля условий труда на предприятиях всех размеров и форм собственности. Резкое сокращение штата органов Роспотребнадзора, в сочетании с нередким отсутствием профсоюзных организаций на многих предприятиях, фактически оставляет без должного внимания проблемы организации медицинского наблюдения за здоровьем работающих. Ограниченные в кадровых ресурсах и не имеющие надзорных функций Центры профпатологии не могут самостоятельно решить данную проблему. В создавшейся ситуации единственно доступным решением для профпатологов осталось проведение интенсивной выездной консультативной работы, которая очень эффективна и позволяет, как было показано, выявить патологию на ранней стадии. Очевидно, что без координации деятельности работодателя, медицинской организации, центра профпатологии и органов Роспотребнадзора невозможно обеспечить своевременную, полную и качественную медико-санитарную помощь работникам. Задачи укрепления здоровья

Таблица 4

Распределение случаев пневмокониоза и профессионального бронхита в РТ по видам ОКВЭД в динамике

Виды ОКВЭД	Пневмокониозы		Профессиональный бронхит	
	1958–2000 гг.	2000–2009 гг.	1958–2000 гг.	2000–2009 гг.
Химическое производство	0,38	0,00	8,66	1,43
Производство прочих неметаллических минеральных продуктов	0,38	2,65	3,03	0,86
Металлургическое производство и производство готовых металлических изделий	6,84	69,31	9,96	53,87
Производство машин и оборудования	37,26	11,11	16,88	11,75
Производство электрооборудования, электронного и оптического оборудования	5,70	1,06	9,96	0,29
Производство транспортных средств и оборудования	16,35	10,58	6,06	12,03
Прочие производства	33,08	5,29	45,45	19,77

работающего населения и повышения качества трудовых ресурсов требуют создания национальной и региональных служб медицины труда в Российской Федерации [3], которые позволят создать единую, четкую систему управления рисками для здоровья при неблагоприятных профессиональных факторах и систему медико-профессиональной и медико-социальной реабилитации профессиональных больных.

Литература

1. *Bousquet J., Khaltaev N., ed.* Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. Geneva: WHO, 2007.
2. Стратегия национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года. Утв. Указом Президента Российской Федерации от 12.05.09 № 537. М.; 2009.
3. *Измеров Н.Ф.* Сохранение здоровья работающих России как основа государственной стратегии в решении проблемы трудовых ресурсов. В кн.: Материалы VIII Всероссийского конгресса "Профессия и здоровье". Москва, 25–27 нояб. 2009 г. М., 2009. 5–8.
4. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2008 году: Государственный доклад. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009.
5. *Sigsgaard T., Nowak D., Annesi-Maesano I. et al.* ERS position paper: work-related respiratory diseases in the EU. Eur. Respir. J. 2010; 35: 234–238.

Информация об авторах

Амиров Наиль Хабибуллович – акад. РАМН, д. м. н., проф., зав. кафедрой гигиены, медицины труда ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Росздрава"; тел. / факс: (843) 236-97-09

Берхеева Зухра Миндияровна – к. м. н., доцент кафедры гигиены, медицины труда ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Росздрава"; тел. / факс (843) 238-29-58; e-mail: kgmu_profpat@mail.ru

Мазитова Наиля Наилевна – к. м. н., ассистент кафедры гигиены, медицины труда ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Росздрава"; тел. / факс: (843) 238-29-58; e-mail: mazitova_nailya@mail.ru

Поступила 09.02.10
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.2-057-036.22(470.27)

Н.Н.Мазитова[1], *А.А.Савельев*[2]

Цитокиновый статус рабочих как отражение восприимчивости органов дыхания к воздействию кварцсодержащих промышленных аэрозолей

1 – Кафедра гигиены, медицины труда ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Росздрава": 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49;

2 – Кафедра моделирования экологических систем Казанского (Приволжского) Федерального университета: 420008, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, 18

N.N.Mazitova, A.A.Savelyev

Cytokine status in workers as marker of respiratory responsibility to exposure to quartz-containing industrial aerosols

Summary

Eighty-eight men were involved in the study and divided into groups as follows: the 1st control group (patients with COPD, $n = 8$), the 2nd control group (healthy foundry workers, $n = 11$), patients with occupational bronchitis ($n = 33$), and patients with occupational COPD ($n = 36$). All workers had occupational exposure to the silica dust at the foundry industry. Levels of interleukin (IL)-1β, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor, interferon-γ, α-antitrypsin and lung function were analyzed. A high variability of inflammatory response was detected in occupational COPD. The most significant predictor of occupational COPD progression was IL-1β. Dose–effect relationship between silica dust exposure and development of occupational COPD was confirmed. The results of the study showed the equal importance of smoking and exposure to silica dust for development of occupational COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cytokines, silica dust, foundry workers.

Резюме

88 мужчин были распределены в следующие группы: 1-я контрольная группа (8 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), курильщики), 2-я контрольная группа (11 здоровых рабочих-металлургов) и 2 группы больных: хроническим профессиональным необструктивным бронхитом ($n = 33$) и ХОБЛ профессиональной этиологии (ХОБЛ ПЭ) ($n = 36$). Все рабочие имели профессиональный контакт с кварцсодержащими промышленными аэрозолями (ПА) на металлургическом производстве. Анализировались уровни интерлейкинов: IL-1β, IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли, интерферона-γ, α_1-антитрипсина, показатели вентиляционной функции легких. Обнаружена высокая вариабельность воспалительного ответа при ХОБЛ ПЭ, выявлен наиболее значимый предиктор ее прогрессирования – IL-1β, подтверждена зависимость "доза–эффект" между воздействием кварцсодержащих ПА и развитием ХОБЛ ПЭ. Полученные результаты показали примерно одинаковую значимость эффектов курения и воздействия кварцевой пыли на развитие профессионального бронхита.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, цитокины, кварцевая пыль, работающие на металлургическом производстве.

Ведущим механизмом патогенеза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является хронический воспалительный ответ легких на вдыхание токсических частиц и газов, содержащихся в табачном дыме, загрязненном атмосферном воздухе и / или воздухе производственных помещений [1]. Профессиональные факторы являются важными факторами риска ХОБЛ, а кварцевая пыль – одним из наиболее важных профессиональных факторов, оказывающих влияние на респираторную систему [2].

Интенсивность воспалительного ответа при ХОБЛ зависит, во многом, от местной и системной продукции провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL): IL-1β, IL-6, IL-8 и фактора некроза опухолей (TNF) [1]. Воспалительный ответ наблюдается не только во время контакта со вредными частицами и газами, но и после него [3]. Данный феномен свидетельствует о возможном нарушении регуляции воспалительного ответа в легких у восприимчивых лиц. Однако факторы, определяющие восприимчивость, недостаточно изучены [4].

Известно, что воспалительный ответ при профессиональных респираторных заболеваниях характеризуется, как и при ХОБЛ, значительной концентрацией макрофагов в тканях и продукцией ими провоспалительных цитокинов [5]. Описано несколько возможных механизмов, с помощью которых частицы кварцевой пыли могут инициировать активацию макрофагов и клеточное воспаление, приводящее к развитию ХОБЛ. К ним относится высокая цитотоксичность, приводящая к образованию активных форм кислорода и секреции провоспалительных факторов, в т. ч. цитокинов [2]. Известно также о зависимости "доза–эффект" между величиной пылевой нагрузки и развитием клиники ХОБЛ у работающих [2, 6].

Однако до сегодняшнего времени отсутствуют надежные биомаркеры ранней диагностики ХОБЛ профессиональной этиологии, в то время как таковые хорошо известны для оценки прогноза легочной функции, обострений и смертности при ХОБЛ курильщика [8, 9]. В связи с этим является актуальной задача поиска наиболее чувствительного, информативного и удобного в исследовании биомаркера воспаления при ХОБЛ, вызванной профессиональными факторами, поскольку диагностика данного вида профессиональной респираторной патологии в настоящее время осуществляется только на основании эпидемиологических данных [10, 11], что не соответствует критериям доказательной медицины.

С 2002 г. общепринятым в мире стал термин "*occupational* COPD" (ХОБЛ профессиональной этиологии, далее – ХОБЛ ПЭ) [7], в отличие от термина "*occupational bronchitis*" (профессиональный бронхит), обозначающего вариант хронического простого (необструктивного) бронхита, развившегося под действием профессиональных этиологических факторов. Разница между этими нозологическими формами представляется очевидной вследствие несходства в течении и исходах, а также подходах к терапии этих заболеваний. Однако в практике отечественной профпатологической службы до сих пор употребляется понятие "профессиональный бронхит", объединяющее в себе обе указанные нозологии.

Целью исследования было изучение особенностей продукции провоспалительных цитокинов у больных с 2 типами течения профессиональных бронхитов: хроническим профессиональным (необструктивным) бронхитом и ХОБЛ профессиональной этиологии), для выявления зависимости между уровнем цитокинов и вариантом развития профессиональной патологии бронхиального дерева.

Материалы и методы

Проведено поперечное исследование, критериями включения в которое явились добровольное информированное согласие на участие в исследовании, профессиональный стаж в контакте с кварцсодержащими промышленными аэрозолями (ПА) на металлургическом производстве ≥ 10 лет и наличие кашлевого анамнеза, соответствующего определению хронического бронхита по критериям ВОЗ. Кроме того, в данное исследование были включены 8 больных непрофессиональной ХОБЛ, не имевших контакта с ПА в течение жизни, составившие 1-ю контрольную группу.

Всего были обследованы 88 мужчин, средний возраст которых составил 51,4 лет (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 50,2–52,7), средний профессиональный стаж – 21,6 лет (95%-ный ДИ – 19,6–23,5). Из них некурящие составили 23,86 %, курящие – 36,36 %, экс-курильщики – 39,77 %; индекс курильщика (количество пачко-лет) составил в среднем 21,3 (95%-ный ДИ – 17,7–25,6).

На момент обследования все пациенты находились в стадии ремиссии, в т. ч. 33 больных хроническим профессиональным необструктивным бронхитом (далее – ХПБ) и 36 больных ХОБЛ ПЭ. У 11 пациентов отсутствовали признаки респираторной патологии при клиническом и функциональном обследовании: они составили 2-ю контрольную группу. Сведения об уровнях ПА были получены из карт аттестации рабочих мест и протоколов исследования воздуха рабочей зоны, предоставленных работодателем. Средняя кратность превышения среднесуточной предельно допустимой концентрации (ПДКсс) кварцсодержащей пыли составила 7,5 (95%-ный ДИ – 5,9–9,0), при средней кратности превышения контрольной пылевой нагрузки (КПН) равной 5,6 (95%-ный ДИ – 3,8–7,5) и средней кратности превышения ПДК раздражающих веществ с учетом суммации равной 0,73 (95%-ный ДИ – 0,32–1,14).

Забор венозной крови и исследование вентиляционной функции легких всем рабочим проводили в конце рабочей смены. Определение концентрации IL-1β, IL-6, IL-8, TNF, интерферона-γ (IFN-γ) в сыворотке крови проводили твердофазным иммуноферментным методом (ИФА) с использованием тест-систем ООО "Цитокин" (Санкт-Петербург). Уровень α_1-антитрипсина (α_1-АТ) определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью реактивов фирмы *Spinreact* (Испания). Исследование вентиляционной функции легких проводилось с помощью спирометра *Spirolab III* (MIR, Италия).

Для проверки истинности гипотезы о наличии связи между высоким уровнем цитокинов и развитием профессиональной респираторной патологии по типу ХОБЛ ПЭ нами была построена логистическая модель регрессионного анализа, имеющая следующий вид:

$$\text{logit}\,(Y) = a_0 + a_1X_1 + \ldots + a_nX_n$$

$$\text{logit}\,(Y) = \ln\left(\frac{P\,(Y)}{1 - P\,(Y)}\right), \quad (1)$$

где $a_0 + a_1X_1 + a_nX_n$ – линейные предикторы (исследуемые цитокины);
$P\,(Y)$ – вероятность развития ХОБЛ ПЭ.

Прогнозная вероятность, таким образом, имела следующий вид:

$$P\,(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(a_0 + a_1X_1 + \ldots + a_nX_n)}} \quad (2)$$

Для статистической обработки данных использовались стандартный пакет программ *Statistica for Windows 7.0* и статистическая система *R* (*R Development Core Team*, 2008) [12]. Проведена проверка законов распределения исследуемых переменных на нормальность по критериям Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса: по всем зависимым переменным полученные значения укладывались в признаки нормального распределения. Проверка когорты обследованных рабочих на однородность показала отсутствие значимых ($p < 0,05$) различий по таким признакам, как возраст, стаж, индекс курильщика. Для сравнения различий средних использовался независимый t-тест для групп. Для построения моделей применял-

ся метод множественной регрессии: логистической – для категориальных, обычной – для скалярных зависимых переменных.

Результаты и обсуждение

У обследованных рабочих, имевших контакт с кварцсодержащими промышленными аэрозолями, наблюдалась высокая вариабельность выраженности воспалительного ответа, равная 2–3 порядкам величин, в особенности для IL-6 и IFN-γ (табл. 1), в отличие от больных ХОБЛ курильщика, у которых диапазон колебаний уровня цитокинов укладывался в пределы 2 норм показателей. Были обнаружены статистически значимые зависимости между уровнями всех исследованных провоспалительных цитокинов с наибольшими значениями коэффициентов парной корреляции Пирсона у IL-6 и TNF ($r = 0{,}7080$, $p < 0{,}0001$), IL-1 и TNF ($r = 0{,}6174$; $p < 0{,}0001$), IL-1 и IL-6 ($r = 0{,}6025$; $p < 0{,}0001$).

Уровень провоспалительных цитокинов был повышен, хотя и в разной степени, у всех работающих в контакте с кварцсодержащими промышленными аэрозолями (табл. 2). При этом максимальные концентрации наблюдались у больных ХОБЛ ПЭ, на 2-м месте по величине цитокинового ответа оказались больные ХПБ, на 3-м – здоровые рабочие (2-я контрольная группа), минимальные концентрации цитокинов были обнаружены в крови у больных ХОБЛ курильщика (1-я контрольная группа). Различия между исследуемыми группами были наиболее выраженными для IL-1β, IL-8 и IFN-γ.

В качестве зависимой переменной была принята принадлежность рабочего к одной из следующих групп: здоровые рабочие; больные ХПБ; больные ХОБЛ ПЭ. Поскольку различия между здоровыми рабочими и больными ХПБ оказались статистически незначимыми, указанные группы были объединены для анализа. Использовалась процедура последовательного включения переменных в модель, поэтому из всех коррелированных переменных в модель включалась только наиболее значимая. Так, из всего перечня исследовавшихся цитокинов в итоговую модель был включен 1 наиболее значимый предиктор – IL-1β ($p < 0{,}05$). При этом наблюдалась более слабая, но также значимая ($p < 0{,}05$) статистическая зависимость для IL-8 и TNF. В связи с наличием высокой степени корреляции названных цитокинов ($r > 0{,}6$) модель зависимости могла быть описана одной, наиболее сильно влияющей, переменной – IL-1β (рисунок), с ростом уровня которой вероятность развития ХОБЛ ПЭ возрастает.

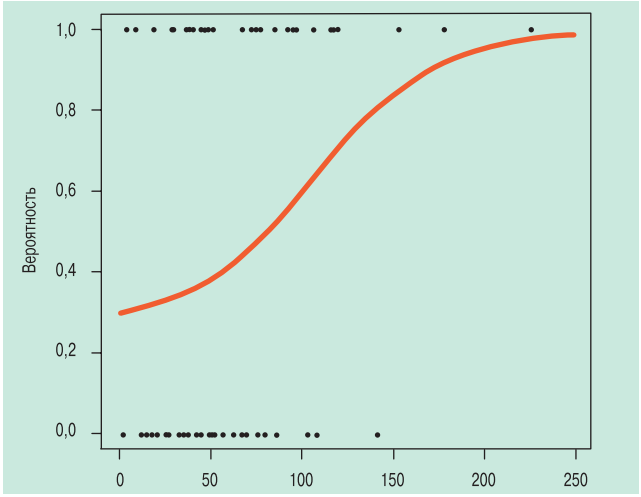


Рисунок. Вероятность развития ХОБЛ ПЭ в зависимости от уровня IL-1β

В нелинейной аддитивной модели, описывающей зависимость выраженности воспалительного ответа цитокинов и показателей вентиляционной функции легких, статистически значимыми предикторами для значения $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ оказались уровень TNF и IFN-α (*p-value* = 0,02 и 0,03 соответственно), для $ОФВ_1$ – только IFN-γ (*p-value* = 0,0007). По другим показателям значимых предикторов выявлено не было.

Гипотеза о наличии статистической связи между факторами профессионального риска и выраженностью респираторной патологии требовала уточнения. Для этого была построена логистическая модель регрессионного анализа с предикторами, описывающими условия труда (профессиональный стаж, класс условий труда по Р 2.2.2006-05, крат-

Таблица 1
Вариабельность цитокинового ответа у обследованных рабочих (пг / мл)

	M (SD)	Медиана	Минимум	Максимум
IL-1β	56,6 (44,0)	44,0	2,1	226,7
IL-6	241,9 (321,2)	117,6	19,8	1780,8
IL-8	86,9 (73,5)	63,8	5,8	496,4
TNF	86,9 (37,2)	83,8	17,5	268,3
IFN-γ	174,6 (173,6)	131,7	24,4	1082,8
α_1-AT	3,0 (0,7)	3,2	1,5	4,9

Таблица 2
Уровни провоспалительных цитокинов в группах (M (SD), пг / мл)

	1-я контрольная группа, *n* = 8	2-я контрольная группа, *n* = 11	Больные ХПБ, *n* = 33	Больные ХОБЛ ПЭ, *n* = 36
IL-1β	18,6 (12,6)	40,4 (37,1)*	50,1 (27,4)	75,9 (53,5)*
IL-6	124,6 (87,7)	124,3 (59,1)	201,5 (226,1)	340,9 (433,6)
IL-8	40,8 (21,9)	54,2 (39,0)*	81,1 (61,1)	112,4 (89,2)*
TNF	89,7 (14,7)	80,9 (13,9)	72,9 (24,9)	101,0 (48,7)
IFN-γ	65,7 (36,2)	94,7 (39,9)*	140,9 (62,3)*	254,1 (241,6)*

Примечание: 1-я контрольная группа – больные ХОБЛ курильщика; 2-я контрольная группа – здоровые рабочие; * – значение *p-value* < 0,05 (независимый t-тест) между отмеченными значениями.

Таблица 3
Детерминанты воспалительного ответа

	IL-1β	IL-6	IL-8	TNF	IFN-γ	α_1-AT
Класс условий труда			0,01			
Профессиональный стаж						0,0006
Удельный вес SiO_2 в ПА	0,05					
Контакт с ПА за смену, %					0,002	
Кратность превышения ПДКсс			0,01			
Кратность превышения КПН	0,006	0,05				
Средняя кратность превышения ПДК раздражающих веществ						0,05

Примечание: в ячейках приведен уровень значимости; указаны только значения *p-value* < 0,05.

ность превышения среднесменной ПДК, кратность превышения КПН, вид ПА, процент контакта с ним в течение смены, суммарную кратность превышения ПДК раздражающих веществ, наличие перегрева и физического напряжения). В качестве зависимых переменных *Y* были приняты вероятность развития ХОБЛ ПЭ и вероятность воспалительного отклика цитокинов на изменение условий труда. При этом за наличие отклика нами принимались случаи, когда концентрация цитокина превышала значение его медианы.

В модели вероятности развития ХОБЛ ПЭ значимыми ($p < 0,05$) признаками явились кратность превышения КПН ($p = 0,03$; *z-value* = 2,167) и профессиональный стаж ($p = 0,02$; *z-value* = 2,228). Аналогичная логистическая модель, описывающая вероятность ответа цитокинов на изменение условий труда, показала наличие влияния различных переменных (табл. 3), при этом статистически наиболее значимыми предикторами явились также кратность превышения КПН и профессиональный стаж. Уровень α_1-АТ также сильно зависел ($p = 0,0006$) от длительности профессионального стажа в контакте с кварцсодержащими ПА.

Параллельно была построена логистическая модель, описывающая зависимость развития профессиональной респираторной патологии от курения, в качестве предикторов которой были приняты статус курения (курильщик, экс-курильщик, некурящий), длительность курения и индекс курильщика (количество пачко-лет). Статистически значимым предиктором в данной модели оказался индекс курильщика (*p-value* = 0,02; *z-value* = 2,13). В модели, описывающей влияние курения на выраженность воспалительного ответа цитокинов и α_1-АТ, значимые предикторы были выявлены только для TNF (индекс курильщика, $p < 0,012$). Для IL-1β зависимость от факта курения имелась, но была слабозначимой ($p < 0,08$).

Заключение

В исследовании обнаружена высокая вариабельность воспалительного ответа у работающих в контакте с кварцсодержащими промышленными аэрозолями, отсутствовавшая у больных ХОБЛ курильщика в стадии ремиссии. Учитывая высокую скорость синтеза цитокинов в организме, можно полагать, что забор крови непосредственно на рабочем месте и в конце рабочего дня позволяет оценить индуцированную ПА выработку этих факторов воспаления. Обнаружены статистически достоверные корреляции между всеми исследованными провоспалительными цитокинами: т. о., еще раз подтверждено известное положение о некоторой избыточности функций в семействе цитокинов, когда каждая их них потенциально регулируется более чем 1 цитокином [13].

Уровень провоспалительных цитокинов был повышен, хотя и в разной степени, у всех работающих, что соответствует существующим представлениям о патогенезе процессов, происходящих при действии кварцсодержащих ПА [14]. При этом максимальные уровни цитокинов были обнаружены у больных ХОБЛ ПЭ, а минимальные – у больных ХОБЛ курильщика в стадии ремиссии. Полученные результаты заставляют задуматься о целесообразности коррекции единого подхода к экспертизе трудоспособности при профессиональных бронхитах. Высокая интенсивность воспалительного процесса, развивающегося в легких у больных ХОБЛ ПЭ при условии продолжения контакта с ПА, неизбежно приводит к быстрому прогрессированию болезни и развитию стойкой утраты трудоспособности, как это уже было нами показано ранее по результатам длительного проспективного наблюдения [15].

Логистическая модель регрессионного анализа позволила выявить наиболее значимый предиктор развития ХОБЛ ПЭ – IL-1β, рост концентрации которого приводит к увеличению вероятности развития ХОБЛ ПЭ в модели. Кроме того, при анализе обнаружено отсутствие статистически значимых различий в характере воспалительного ответа между здоровыми рабочими и больными ХПБ, что свидетельствует о важных различиях в типе воспалительного ответа при ХПБ и ХОБЛ ПЭ. В логистической модели вероятности развития ХОБЛ ПЭ от предикторов, описывающих условия труда, значимыми переменными явились кратность превышения КПН (*p-value* = 0,03; *z-value* = 2,167) и профессиональный стаж (*p-value* = 0,02; *z-value* = 2,228). Аналогичная логистическая модель, описывающая вероятность отклика цитокинов на изменение условий труда, подтвердила значимость тех же детерминант для выраженности цитокинового воспалительного ответа.

Таким образом, подтверждается наличие зависимости "доза–эффект" между воздействием ПА и развитием ХОБЛ ПЭ. Величина значимости индекса курильщика (*p-value* = 0,02; *z-value* = 2,13) позволила определить вероятность развития респираторной патологии у работающих, обусловленную курением. Таким образом, значимость эффектов курения и воздействия кварцсодержащих ПА в развитии ХОБЛ ПЭ, полученная в настоящем исследовании, примерно одинакова.

Сильная степень зависимости уровня α_1-АТ ($p = 0,0006$) от длительности профессионального стажа в контакте с кварцсодержащими ПА согласуется с ролью этого тканевого ингибитора протеаз, одного из острофазных белков, концентрация которого повышается при воспалительных процессах.

Необходимо дальнейшее изучение возможной роли IL-1β как биомаркера воспалительного ответа при ХОБЛ, обусловленной воздействием ПА, поскольку данным исследованием сделан только 1-й шаг – очерчен круг потенциальных предикторов. Для построения надежной прогностической модели необходимо увеличение объема выборки и дальнейшие исследования.

Литература

1. *Reid P.T., Sallenave J.M.* Cytokines in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Curr. Pharm. Des. 2003; 9: 25–38.
2. *Hnizdo E., Vallyathan V.* Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. Occup. Environ. Med. 2003; 60: 237–243.
3. *Willemse B.W., ten Hacken N.H., Rutgers B. et al.* Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. Eur. Respir. J. 2005; 26: 835–845.
4. *MacNee W.* Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Chest Med. 2007; 28: 479–513.
5. *Adelroth E., Hedlund U., Blomberg A. et al.* Airway inflammation in iron ore miners exposed to dust and diesel exhaust. Eur. Respir. J. 2006; 27: 714–719.
6. *Kuempel E.D., Attfield M.D., Vallyathan V. et al.* Pulmonary inflammation and crystalline silica in respirable coal mine dust: Dose response. J. Biosci. 2003; 28 (1): 61–69.
7. International Labour Conference. Recommendation 194. Recommendation concerning the list of occupational diseases and the recording and notification of occupational accidents and diseases, adopted by the Conference at its ninetieth session, Geneva, 20 June 2002. Geneva; 2002.
8. *Pinto-Plata V., Toso J., Lee K. et al.* Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. Thorax 2007; 62: 595–601.
9. *Hurst J.R., Donaldson G.C., Perera W.R. et al.* Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 867–874.
10. *Boschetto P., Quintavalle S., Miotto D. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures. J. Occup. Med. Toxicol. 2006; 7 (1): 11.
11. *Ameille J., Dalphin J.C., Descatha A. et al.* La bronchopneumopathie chronique obstructive professionnelle: une maladie meconnue. Rev. Mal. Respir. 2006; 23: 13S119–13S130.
12. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria; 2008.
13. *Гердт Л.В., Черемисина О.В., Стахеева М.Н. и др.* Цитокиновый профиль у больных простым хроническим бронхитом с диспластическими изменениями бронхиального эпителия. Сиб. онкол. журн. 2004; 4 (120): 48–52.
14. *Величковский Б.Т.* Экологическая пульмонология (роль свободнорадикальных процессов). Екатеринбург: Издание ЕМНЦ ПОЗРПП Минздрава России; 2003.
15. *Амиров Н.Х., Мазитова Н.Н., Берхеева З.М. и др.* Результаты длительного проспективного наблюдения больных с хроническими профессиональными бронхитами. Казан. мед. журн. 2009; 90 (4): 513–518.

Информация об авторах

Мазитова Наиля Наилевна – к. м. н., докторант кафедры гигиены, медицины труда ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Росздрава"; тел. / факс: (843)-238-29-58, e-mail: mazitova_nailya@mail.ru

Савельев Анатолий Александрович – д. б. н., проф. кафедры моделирования экологических систем Казанского (Приволжского) Федерального университета; тел.: (843) 264-47-44; e-mail: Anatoly.Saveliev@ksu.ru

Поступила 09.02.10
© Мазитова Н.Н., Савельев А.А., 2010
УДК 616.2-057-092

Р.Ф.Хамитов, З.Н.Якупова

Антимикробная химиотерапия пневмонии в амбулаторных условиях: медицинские и социально-экономические аспекты

ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет", кафедра внутренних болезней № 2: 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

R.F.Khamitov, Z.N.Yakupova

Antibacterial treatment of the outpatientўs pneumonia: medical, social and economical aspects

Summary

Questioning of 32 doctors of polyclinics of Kazan and Zelenodolsk about treatment of 216 patients with community acquired pneumonia was done. As a whole doctors have shown not bad level of knowledge of the given problem. Analysis of the widespread mistakes will allow to improve further medical approaches to management of this pathology.
Key words: questionnaire, community acquired pneumonia, antibacterial treatment.

Резюме

Было проведено анкетирование 32 врачей поликлиник Казани и Зеленодольска по антимикробному лечению 216 пациентов с внебольничной пневмонией. В целом врачи показали неплохой уровень знаний по данной проблеме. Разбор распространенных ошибок позволит и дальше совершенствовать лечебные подходы к ведению этой патологии.
Ключевые слова: анкетирование, внебольничная пневмония, антимикробная терапия.

В структуре заболеваемости взрослых существенное значение на сегодняшний день имеет респираторная патология. Внебольничная пневмония (ВП) является одной из ведущих причин смерти среди заболеваний нижних дыхательных путей. В 2006 г. в РФ было официально зарегистрировано 414,3 случаев пневмонии на 100 тыс. населения [1]. По всей видимости, реальное число больных пневмонией значительно выше. Для своевременной диагностики, адекватного лечения и уменьшения летальных исходов пневмонии большую роль играет высокий профессиональный уровень лечащих врачей.

В современных условиях большинство случаев ВП имеет нетяжелое течение и не требует госпитализации. Таким образом, ведущая роль в лечении пациентов с ВП принадлежит врачам поликлинического звена, качество работы которых и, в первую очередь, проведение адекватной своевременной антимикробной терапии во многом определяет течение и исход болезни.

В рамках проспективного многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования по оценке лечения ВП у взрослых пациентов в амбулаторных условиях, проводимого НИИ антимикробной химиотерапии и кафедрой клинической фармакологии СГМА, в ряде городских поликлиник Республики Татарстан (Казани и Зеленодольска) было проведено изучение существующей практики назначения антимикробных препаратов (АМП) пациентам с ВП, анализ социальных, медицинских и экономических аспектов, оказывающих влияние на выбор АМП.

С этой целью было проведено анкетирование 32 поликлинических терапевтов. Средний возраст респондентов составил 44,63 ± 1,74 года. Все врачи имели практический опыт лечения ВП и достаточный стаж лечебной работы (в среднем, 11 лет). 59 % врачей прошли очередную учебу в рамках повышения квалификации в течение последних 3 лет, не было ни одного, кто бы не обучался в течение последних 5 лет. Таким образом, анкетирование проводилось среди лиц с достаточной теоретической и практической базой знаний.

Были проанализированы 216 случаев ВП, пролеченной данными врачами. Средний возраст пациентов составил 53,22 ± 1,24 года, большинство больных были представлены лицами мужского пола (60 %), состояли в браке (64 %), имели среднее или среднее специальное образование (72 %). Среди больных преобладали лица, имеющие рабочие профессии (36 %), и пенсионеры или инвалиды (31 %). Более половины пациентов (56 %) имели среднемесячный доход на 1 члена семьи от 2 до 5 тыс. рублей. В основном все пациенты (96 %) заболели пневмонией впервые за текущий год, т. е. не относились к категории часто болеющих.

К индикаторам, используемым в России для оценки качества оказания медицинской помощи взрослым пациентам с ВП, относятся, в первую очередь, своевременность и адекватность антибактериальной терапии. Представлялось интересным изучение предпочтений амбулаторно-поликлинических врачей различных АМП и режимов терапии и осо-

бенно аргументации ими своей лечебной тактики. Подобные исследования, верифицирующие роль Национальных рекомендаций по диагностике и лечению различных нозологий в реальной клинической практике, имеют важное значение для дальнейшего совершенствования лечебно-диагностических подходов, выявления причин и структуры врачебных ошибок в регионе с последующей целенаправленной работой по их устранению и профилактике [2, 3].

Для лечения в амбулаторных условиях пациентов моложе 60 лет с ВП без значимой сопутствующей патологии в качестве инициальных антибактериальных препаратов выбора рекомендованы амоксициллин внутрь и макролиды с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин, джозамицин) внутрь. У пациентов старше 60 лет и / или при наличии сопутствующих заболеваний начинать антимикробную терапию в амбулаторных условиях необходимо с перорального назначения амоксициллина / клавуланата [4, 5].

Результаты опроса показали приверженность большинства участковых терапевтов федеральным и республиканским рекомендациям по лечению ВП (рис. 1). Это подтверждают и пациенты, получавшие АМП, назначенные им для лечения пневмонии более года тому назад, такие как азитромицин, кларитромицин, амоксициллин и амоксициллин / клавуланат.

Однако следует заметить, что 41 % опрошенных врачей указывали ципрофлоксацин в качестве предпочтительного АМП для лечения пневмонии в амбулаторных условиях, и 1,5 % пациентов помнили, что именно он назначался им для лечения предыдущих пневмоний. 26 % участковых терапевтов в рубрике "другие препараты" называли цефазолин и цефоперазон. Эти факты должны вызывать тревогу.

Ципрофлоксацин (фторхинолон II поколения) и цефазолин (цефалоспорин I поколения) представлены в последних федеральных рекомендациях по лечению нетяжелой ВП в рубрике "Как не надо лечить внебольничную пневмонию" [5].

Существующая активность ципрофлоксацина против микобактерий и *Pseudomonas aeruginosa* – возбудителя тяжелых госпитальных пневмоний – при необоснованно широком применении может способствовать селекционированию устойчивых штаммов, а также затруднять своевременную диагностику легочного туберкулеза. Также весьма актуальна недостаточная антипневмококковая активность ципрофлоксацина.

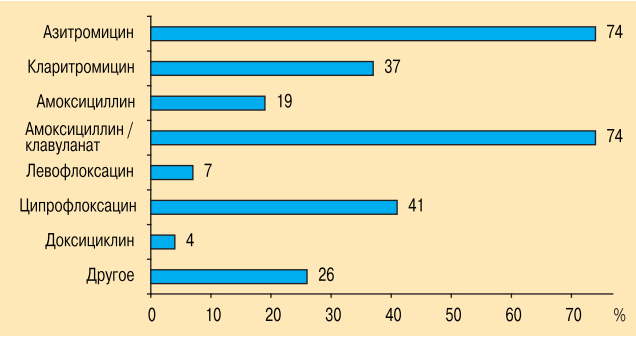


Рис. 1. Предпочтения терапевтов в АМП при амбулаторном лечении ВП

Антипневмококковая активность цефазолина уступает аминопенициллинам. Кроме того, цефазолин имеет клинически незначимую активность в отношении *Haemophilus influenzae,* наряду с пневмококком относящейся к распространенным возбудителям ВП.

Цефоперазон, как и цефтазидим, имеет меньшую антипневмококковую и повышенную антипсевдомонадную активность в сравнении с другими цефалоспоринами III поколения. Это исключает данный АМП из терапевтического арсенала при лечении ВП.

На эффективность терапии в амбулаторных условиях, в отличие от стационара, значительно большее влияние оказывает комплаентность пациента, т. е. точность следования врачебным рекомендациям. И здесь, среди факторов, определяющих компплантеность, помимо субъективных личностных характеристик больного, можно назвать и объективные, препятствующие проведению адекватной терапии. Сюда можно отнести стоимость препарата, неудобный для амбулаторных условий режим приема, частоту и выраженность побочных эффектов, длительность сроков лечения.

Несмотря на кажущуюся естественной рациональность применения в амбулаторных условиях пероральных форм препаратов, в т. ч. антимикробных, вызывает некоторое недоумение тот факт, что только 63 % врачей назвали предпочтительным данный способ введения АМП. 30 % указали, что используют как пероральные, так и парентеральные антибиотики. Если вспомнить о предпочтении цефазолина и цефоперазона и отсутствии упоминаний о цефтриаксоне как препарате выбора при лечении ВП, данный факт также вызывает тревогу. Известно, что только цефтриаксон – единственный из цефалоспоринов III генерации с возможностью однократного парентерального (в т. ч. внутримышечного) назначения в сутки – может в отдельных ситуациях быть использован для лечения пневмонии в амбулаторных условиях [4].

По результатам данного исследования было также выявлено, что на врача при выборе лекарственного средства в ряде случаев оказывает влияние сам пациент. Так число пациентов, предпочитающих инъекционную форму введения антибиотика (39 %), мало отличалось от количества предпочитающих таблетированные препараты (53 %). При этом 85 % опрошенных участковых терапевтов указали, что сталкиваются с требованием пациента назначить конкретный антибиотик. Следует также отметить, что только 48 % поликлинических врачей самостоятельно обсуждают с больным аргументацию выбора того или иного АМП для лечения пневмонии, и этот показатель несомненно оказывает соответствующее воздействие на комплаентность назначений, а значит – и результаты лечения.

Для начала антимикробного лечения пневмонии весьма значима осознанность врачами выбора АМП. При неожиданно большом, как оказалось,

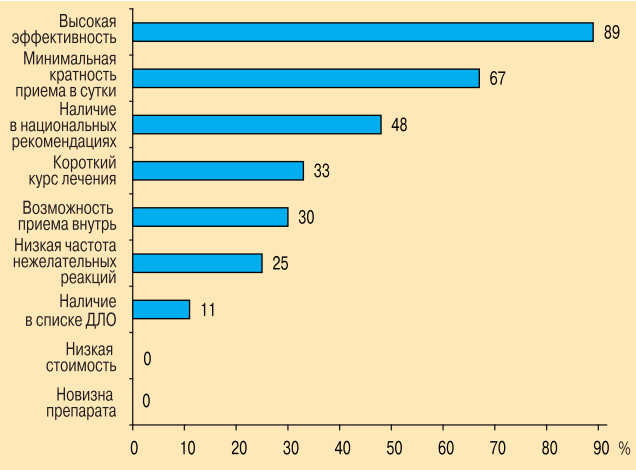


Рис. 2. Значимые критерии врачебного выбора АМП при лечении ВП

Рис. 3. Значимые для пациентов факторы выбора АМП при лечении ВП

воздействии со стороны пациентов (85 %) на решение этого вопроса, важно не идти "на поводу" у больного и его родственников, не назначать препарат по факту его наличия в ближайшей аптеке, а осуществлять выбор, опираясь, в первую очередь, на действующие Федеральные и республиканские рекомендации.

Значимые, по результатам опроса, критерии выбора участковыми терапевтами АМП для лечения ВП представлены на рис. 2.

Интересно сравнение полученных данных (рис. 2) с предпочтениями пациентов по выбору АМП (рис. 3) с учетом выявленного у больных желания активно воздействовать на свое лечение.

Настораживает относительно невысокий процент значимости для врачей нежелательных реакций (25 %) и, хотя этот показатель должен иметь большое значение для комплаентности пациентов при амбулаторном лечении, на практике мнение пациентов оказалось примерно таким же (24 %). По всей видимости, дело здесь в достаточно высокой безопасности АМП в совокупности с доказанной эффективностью, являющейся основанием для включения их в федеральные и республиканские рекомендации по лечению пневмонии.

К сожалению, врачи недостаточно высоко оценивали значимость наличия АМП в национальных рекомендациях (48 %), тогда как данный критерий относится к индикаторам качества ведения больных пневмонией. Недостаточная серьезность отношения поликлинических врачей к существующим стандартам (протоколам) диагностики и лечения пневмонии отражает и факт выбора участковыми терапевтами ципрофлоксацина в качестве предпочтительного препарата для амбулаторного лечения пневмонии – в 26 % случаев – одновременно с указанием в качестве значимого критерия выбора его "наличие в национальных рекомендациях", а в 33 % – "высокую эффективность". Об эффективности ципрофлоксацина уже говорилось выше, это определило и его отсутствие в федеральных и республиканских рекомендациях по лечению пневмонии у взрослых в амбулаторных условиях [4, 5].

Неудивительно расхождение во мнениях врачей и пациентов в отношении значимости цены АМП. Необходимо акцентировать внимание на, пусть и небольшой по значимости, оценке пациентом личного опыта лечения пневмонии (6 %). Этот опыт может проистекать из эффективности 1-го лечения заболевания врачом. Негативизм данного факта проявляется в том, что в последующем больной может самостоятельно выбрать тот же самый АМП, уже не обращаясь за помощью к врачу.

Результаты анкетирования участковых терапевтов на предмет основных источников информации об АМП показали высокую роль научно-практических конференций и круглых столов, просветительской работы медицинских представителей фармацевтических компаний и периодических медицинских изданий (рис. 4).

Не может не радовать тот факт, что в подавляющем большинстве случаев пациент получает информацию об АМП от своего врача, увеличивая тем самым вероятность благоприятного исхода ВП (рис. 5). Врачи должны помнить о значимости своих медикаментозных рекомендаций для пациентов и грамотно использовать свой авторитет и знания при организации лечебно-диагностического процесса, т. к. в про-

Рис. 4. Значимые для врачей источники информации об АМП

Рис. 5. Значимые для пациентов источники информации об АМП

тивном случае, как видно из полученных данных, больных от пневмонии будут лечить аптечные работники и знакомые.

В 216 проанализированных случаях лечения пациентов с ВП необходимость в повторной антибактериальной терапии возникала лишь в 9 % наблюдений, и в качестве основных критериев выбора препарата для продолжения лечения врачи называли клиническую неэффективность предшествующего антибиотика (73 %) и желание пациента (18 %). Последний факт вызывает определенную тревогу.

В структуре АМП, использованных для продолжения амбулаторного лечения, лидировали макролиды и цефалоспорины III поколения (по 34 %), защищенные аминопенициллины занимали 3-е место (10 %).

Об успехе амбулаторного лечения ВП можно было судить по достаточно небольшому проценту госпитализированных пациентов (13 %). Однако критерию выздоровления, с точки зрения лечащих врачей, соответствовали лишь 71 % реконвалесцентов.

Заключение

Полученные результаты исследования медицинских и социально-экономических аспектов антимикробной химиотерапии ВП в ряде поликлиник Республики Татарстан показали наряду с несомненными успехами пока еще недостаточный уровень знаний врачей амбулаторно-поликлинической службы тактики антибактериальной терапии ВП и позволяют наметить следующие перспективные направления совершенствования оказания медицинской помощи для данной категории пациентов:

1. Необходимо уделять особое внимание разработке и популяризации среди практических врачей стандартов (протоколов) диагностики и лечения ВП с привлечением к этому ведущих специалистов-экспертов, создавать эти стандарты доступными, понятными и отвечающими потребностям клиницистов.
2. Выявлена высокая значимость научно-практических конференций для врачей на местах как важного источника современных знаний в области антимикробной химиотерапии пневмонии. Необходимо регулярное проведение подобных мероприятий на высоком научно-методическом уровне с привлечением как ведущих специалистов в данной области, так и представителей административно-управленческого звена здравоохранения.
3. Необходимо повышение качества, доступности и привлекательности для практических врачей периодических медицинских изданий, а также правильная организация работы с фармацевтическими компаниями с сохранением возможности адекватной сравнительной оценки информации от компаний-конкурентов и собственного самостоятельного выбора.
4. В современных непростых социально-экономических условиях подтверждена значимость для пациента мнения врача в организации лечения пневмонии на амбулаторном этапе. В целях сохранения и укрепления данной позиции необходимо постоянное самообучение врачей, их приверженность индикаторам качества оказания медицинской помощи и, в первую очередь, федеральным и разработанным на их основе региональным протоколам ведения больных пневмонией.

Литература

1. *Какорина Е.П., Михайлова Л.А., Огрызко Е.В. и др.* Заболеваемость населения России в 2006 году: Статистические материалы. Часть I. М.; 2007.
2. *Журавлева Т.А., Казанцева М.Е., Гришина В.А.* Принципы наблюдения за пульмонологическими больными подросткового возраста в поликлинике. Пульмонология 2004; (4): 56–59.
3. *Хамитов Р.Ф.* Ведение пациента с пневмонией в амбулаторно-поликлинической практике и стационаре: мнения практикующих врачей. Вестник современной клинической медицины 2009; 2 (4): 55–59.
4. *Хамитов Р.Ф.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничных пневмоний. В кн.: Клинические рекомендации врачу терапевту. Казань: ООО "Печатный двор"; 2008. 97–105.
5. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Рачина С.А. и др.* План ведения больных нетяжелой внебольничной пневмонией. Врач 2009; специальный выпуск: 1–19.

Информация об авторах

Рустэм Фидагиевич Хамитов – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней № 2 ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Росздрава"; тел.: +7-917-272-96-72; e-mail:rhamitov@mail.ru

Зухайра Нафкатовна Якупова – доцент кафедры внутренних болезней № 2 ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Росздрава"; тел.: +7-917-906-30-16

Поступила 09.02.10

© Хамитов Р.Ф., Якупова З.Н., 2010

УДК 616.24-002-085.28

У.Р.Фархутдинов [1, 2], А.М.Мирхайдаров [2], Р.Р.Фархутдинов [1], Ш.У.Фархутдинов [3]

Влияние Иммуновенина на свободнорадикальное окисление у больных пневмонией

1 – Башкирский государственный медицинский университет: 450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3;
2 – Городская клиническая больница № 21: 450071, Республика Башкортостан, Уфа, Лесной пр-д, 3;
3 – ВМС Управления ФСБ России по республике Башкортостан: 450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Крупской, 19

U.R.Farkhutdinov, A.M.Mirkhaidarov, R.R.Farkhutdinov, Sh.U.Farkhutdinov

Effects of Immunovenin on free radical oxidation in patients with pneumonia

Summary

Generation of reactive oxygen species (ROS) in the whole blood was studied in 68 patients with community-acquired pneumonia (CAP) by luminol-dependent chemiluminescence (ChL). ChL intensity in blood depended on severity of the inflammation. Patients with high and low blood ChL were distinguished. In 33 patients with CAP, normal human immunoglobulin (Immunovenin) was added i.v. to conventional treatment. The remaning 35 patients with CAP received the standard treatment only. Immunovenin improved generation of AOF and increased the treatment efficiency. In the majority of patients with standard treatment, symptoms of CAP and disorders of free radical oxidation persisted for a long time.
Key words: community-acquired pneumonia, reactive oxygen species, Immunovenin.

Резюме

Методом регистрации люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) у 68 больных внебольничной пневмонией (ВП) исследовали генерацию активных форм кислорода (АФК) в цельной крови. Интенсивность ХЛ цельной крови больных зависела от выраженности воспалительного процесса. Были выделены группы больных с высокой и низкой ХЛ крови. В комплексном лечении 33 больных ВП применили иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения (Иммуновенин). Остальные 35 больных получали общепринятую терапию. Применение Иммуновенина у больных ВП корригировало продукцию АФК и повышало эффективность их лечения. У больных, получавших общепринятую терапию, в большинстве случаев сохранялись симптомы заболевания и нарушения процессов свободнорадикального окисления в крови.
Ключевые слова: внебольничная пневмония, активные формы кислорода, Иммуновенин.

Нарушение свободнорадикального окисления (СРО) является универсальным механизмом развития различных патологических состояний, в т. ч.заболеваний легких [1, 2]. В легких имеются все условия для развития окислительного стресса: прямой контакт с кислородом атмосферного воздуха, высокие концентрации ненасыщенных жирных кислот, являющихся основным субстратом свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ), присутствие альвеолярных макрофагов, продуцирующих в процессе фагоцитоза активные формы кислорода (АФК) [3, 4,]. Избыточная генерация АФК инициирует ПОЛ, оказывает повреждающее действие на окружающие ткани, в то время как недостаточное образование метаболитов кислорода, обладающих бактерицидным действием, может повлечь за собой хронизацию воспалительного процесса [5, 6]. Исходя из этого, использование лечебных факторов, способных корригировать интенсивность генерации АФК фагоцитами у пациентов с заболеваниями легких приобретает патогенетическое значение. Способностью модулировать фагоцитарную активность клеток обладает иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения (Иммуновенин, НПО "Микроген", Россия) [7]. Данный препарат представляет собой иммунологически активную белковую фракцию, выделенную из плазмы крови здоровых доноров. Активным компонентом Иммуновенина являются иммуноглобулины, обладающие свойствами антител различной специфичности. Показано, что эффективность иммуноглобулинов для внутривенного введения может быть обусловлена их способностью как усиливать, так и подавлять активность фагоцитирующих клеток [8–10].

Целью данной работы явилось исследование генерации АФК в крови у больных внебольничной пневмонией (ВП) методом регистрации люминолзависимой хемилюминесценции и изучение характера влияния Иммуновенина на этот процесс.

Материалы и методы

В исследование были включены 68 больных ВП, из них женщин – 32 (47,1 %), мужчин – 36 (52,9 %). Средний возраст обследованных – 42,5 ± 3,6 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по полу и возрасту. Диагноз пневмония был устанавлен на

основании характерных для данного заболевания эпидемиологических, клинико-рентгенологических и лабораторных данных [11].

У всех больных в динамике проводились клинико-лабораторные, рентгенологические, инструментальные методы исследования. В сыворотке крови больных определяли содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [12] и молекул средней массы (МСМ) [13]. Регистрацию люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) цельной крови, отражающей интенсивность генерации АФК, осуществляли аппаратом "Хемилюминомер-003" (Россия) [14]. Кровь из локтевой вены больных забирали утром натощак в количестве 3 мл и помещали в пластиковую пробирку с гепарином из расчета 50 ед. на 1 мл. Вначале в течение 10 мин регистрировали спонтанную ХЛ (СПХЛ) цельной крови. Для этого к 2 мл физиологического раствора с растворенным в нем 10^5 М люминолом добавляли 0,1 мл крови и помещали в термостатируемую камеру прибора, где поддерживалась постоянная температура 37 °С. Для изучения индуцированной ХЛ (ИНХЛ), отражающей микробицидный потенциал клеток, использовали 18-часовую культуру стафилококка штамма – 20^9 концентрацией 10^9 микробных клеток в 1 мл. В иммунологической планшете смешивали 0,1 мл крови с 0,01 мл культуры стафилококка и инкубировали в течение 2 мин. После этого содержимое планшеты вносили в 2 мл физиологического раствора с люминолом и помещали в прибор. Запись свечения проводили также в течение 10 мин. Анализировали спонтанное свечение (СпС), максимальную светимость (МС), светосумму свечения (СС). Полученные результаты выражали в относительных единицах по отношению к эталону свечения, суммарный световой поток которого составил $5{,}1 \times 10^5$ квант / с.

Общепринятую терапию антибактериальными, дезинтоксикационными муколитическими средствами получали 35 больных ВП. В комплексе лечения 33 больных ВП, наряду с общепринятой терапией, был использован Иммуновенин. Препарат вводили больным внутривенно по 50,0 мл 3-кратно с интервалом в 2 дня.

Статистическая обработка полученных результатов проведилась при помощи программы *Statistica for Windows* с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При госпитализации состояние 53 больных ВП было расценено как средней тяжести, 15 – как тяжелое. Объем поражения легочной ткани у 38,2 % обследованных составил 1 сегмент, у 29,4 % – ≥ 2 сегмента, у 32,4 % – целую долю, у 16,2 % больных инфильтративные изменения выявлялись в обоих легких. При микробиологическом исследовании мокроты у 54,4 % пациентов удалось выделить *Streptococcus pneumoniae*. Различного характера осложнения (шок, абсцедирование, плеврит) отмечались у 14,7 % больных.

При анализе показателей ХЛ цельной крови больные ВП были разделены на группы с высокой и низкой интенсивностью свечения (табл. 1).

Таблица 1
Показатели хемилюминесценции крови у больных ВП (отн. ед.)

Показатели	Здоровые, $n = 30$	Больные ВП, $n = 68$	
		1-я группа, $n = 37$	2-я группа, $n = 31$
СПХЛ:			
СпС	0,28 ± 0,02	0,47 ± 0,05*	0,22 ± 0,03*
МС	0,86 ± 0,05	1,81 ± 0,20*	0,56 ± 0,05*
СС	4,56 ± 0,26	12,98 ± 1,44*	3,3 ± 0,12*
ИНХЛ:			
СпС	5,30 ± 0,42	9,09 ± 0,83*	4,12 ± 0,14*
МС	12,71 ± 1,32	23,42±2,19*	10,0±0,69*
СС	79,8 ± 5,21	196,5 ± 13,7*	60,3 ± 4,56*

Примечание: * – $p < 0{,}05$ при сравнении со здоровыми.

В 1-ю группу вошли 37 пациентов с ВП, у которых наблюдалось повышение показателей ХЛ крови. Вторую группу составил 31 больной ВП с низкой интенсивностью ХЛ.

У больных ВП 1-й группы, по сравнению со здоровыми, СС СПХЛ была повышена до 12,98 ± 1,44 отн. ед. ($p < 0{,}05$), а СС ИНХЛ увеличена до 196,5 ± 13,7 отн. ед ($p < 0{,}05$). При анализе клинической картины заболевания в этой группе больных установлены следующие особенности. Так, 43,2 % больных ВП были госпитализированы в 1-е сут. заболевания. Объем поражения легочной ткани у 70,3 % больных был > 1 сегмента, гипертермия > 38 °С наблюдалась у 72,9 %, гнойный характер мокроты отмечался у 75,7 %, высокий лейкоцитоз регистрировался у 32,4 %, а СОЭ > 40 мм / ч – у 51,4 % больных. Проведенный сравнительный анализ показал наличие прямой корреляционной связи СС СПХЛ (r_1) и ССИНХЛ (r_2) с количеством лейкоцитов ($r_1 = 0{,}44$; $r_2 = 0{,}46$; $p < 0{,}05$) и палочко-ядерных нейтрофилов в гемограмме ($r_1 = 0{,}35$; $r_2 = 0{,}42$; $p < 0{,}05$), с СОЭ ($r_1 = 0{,}49$; $r_2 = 0{,}51$; $p < 0{,}05$), с содержанием γ-глобулинов в сыворотке крови ($r_1 = 0{,}78$; $r_2 = 0{,}76$; $p < 0{,}05$).

Полученные данные указывали на то, что у больных ВП 1-й группы течение заболевания характеризовалось повышенной генерацией АФК в цельной крови и высокой степенью активности воспалительного процесса.

Напротив, у больных ВП 2-й группы показатели ХЛ крови были снижены (табл. 1). У них, по сравнению со здоровыми, СС СПХЛ была понижена до 3,30 ± 0,12 отн. ед. ($p < 0{,}05$), а СС ИНХЛ понижена до 60,3 ± 4,56 отн. ед. ($p < 0{,}05$).

Согласно анамнестическим данным, 70,9 % больных ВП этой группы были госпитализированы через неделю и в более поздние сроки от начала заболевания. У этих больных гипертермия > 38°С наблюдалась в 25,8 % случаев, гнойный характер мокроты отмечался в 29,0 %; высокий лейкоцитоз периферической крови и значительно ускоренное СОЭ выявлялись соответственно в 16,1 % и 38,7 % случаев.

Таким образом, у больных ВП 2-й группы отмечалось снижение генерации АФК в цельной крови. Активность воспалительного процесса у большинства

из них, судя по клинико-лабораторным данным, была менее выраженной, чем у больных ВП 1-й группы.

В последующем в комплексе лечения 18 больных ВП с высокой ХЛ крови был назначен Иммуновенин, остальные 19 больных ВП в этой группе получали общепринятую терапию (ОТ). Включение Иммуновенина в комплексную терапию больных ВП 1-й группы привело к снижению СС СПХЛ клеток крови с 13,0 ± 1,41 до 5,39 ± 0,47 отн. ед. ($p < 0,05$), а светосуммы ИНХЛ соответственно с 198,1 ± 12,9 до 95,43 ± 6,31 отн. ед. ($p < 0,05$) (табл.2). После ОТ показатели ХЛ крови у больных ВП снизились более значительно и оказались даже ниже, чем у здоровых. Это свидетельствовало о подавлении микробицидной активности клеток крови у больных ВП в процессе ОТ.

Использование Иммуновенина у больных ВП с высокой ХЛ крови повлияло на характер течения воспалительного процесса. На 5-е сут. лечения температура тела нормализовалась у 83,3 % этих пациентов и только у 42,1 % больных, получавших ОТ. После лечения с использованием Иммуновенина у больных ВП исчезли хрипы в легких. У них, по сравнению с пациентами, получавшими только ОТ, в 1,4 раза реже отмечались жалобы на кашель и общую слабость, в 1,3 раза реже выявлялись изменения на рентгенограмме. При общепринятом лечении у больных в 26,3 % случаях сохранялись хрипы в легких, в 2 раза чаще, чем у больных, получавших Иммуновенин, регистрировалась лейкопения.

Таким образом, использование Иммуновенина у больных ВП с высокой интенсивностью ХЛ крови привело к нормализации продукции АФК и улучшению клинической картины заболевания. Напротив, у больных, получавших ОТ, сохранялись признаки незавершенности воспалительного процесса в легких, а первоначально повышенная экспрессия АФК сменялась угнетением активности фагоцитирующих клеток.

Во 2-й группе больных ВП с низкой интенсивностью ХЛ крови Иммуновенин был применен у 15 пациентов, остальные 16 – лечились общепринятыми методами.

При лечении Иммуновенином интенсивность спонтанного и индуцированного свечения крови у больных ВП повысилась и достигла нормальных значений (табл. 3). Это указывало на повышение микробицидной активности клеток крови. При ОТ у больных ВП 2-й группы интенсивность ХЛ крови существенным образом не изменилась и оставалась на низком уровне, т. е. имевшаяся первоначально депрессия микробицидной активности клеток крови сохранялась. После лечения с использованием Иммуновенина у больных ВП исчезли хрипы в легких, а кашель и одышка отмечались соответственно в 2,5 и 2,0 раза реже, чем у пациентов, получавших только ОТ.

Таблица 2

Влияние Иммуновенина на показатели хемилюминесценции крови у больных ВП 1-й группы (отн. ед.)

Показатели	Здоровые, *n* = 30	Больные ВП 1-й группы, *n* = 37			
		Иммуновенин, *n* = 18		ОТ, *n* = 19	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СПХЛ:					
СпС	0,28 ± 0,02	0,46 ± 0,04*	0,27 ± 0,03**, ***	0,48 ± 0,05*	0,17 ± 0,03*, **
МС	0,86 ± 0,05	1,79 ± 0,16*	0,91 ± 0,08**, ***	1,82 ± 0,19*	0,54 ± 0,05*, **
СС	4,56 ± 0,26	13,0 ± 1,41*	5,39 ± 0,47**, ***	12,94 ± 1,45*	3,04 ± 0,22*, **
ИНХЛ:					
СпС	5,30 ± 0,42	9,08 ± 0,79*	5,23 ± 0,42 **, ***	9,13 ± 0,82*	2,89 ± 0,23*, **
МС	12,71 ± 1,32	23,45 ± 2,15*	14,47 ± 1,35**, ***	23,38 ± 2,21*	8,73 ± 0,61*, **
СС	79,8 ± 5,21	198,1 ± 12,9*	95,43 ± 6,31**, ***	194,8 ± 14,2*	57,9 ± 4,33*, **

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми; ** – $p < 0,05$ при сравнении с данными до лечения; *** – $p < 0,05$ при сравнении с данными после ОТ.

Таблица 3

Влияние Иммуновенина на показатели хемилюминесценции крови у больных ВП 2-й группы (отн. ед.)

Показатели	Здоровые, *n* = 30	Больные ВП 2-й группы, *n* = 31			
		Иммуновенин, *n* = 15		ОТ, *n* = 16	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СПХЛ:					
СпС	0,28 ± 0,02	0,21 ± 0,02*	0,22 ± 0,03**, ***	0,23 ± 0,02*	0,23 ± 0,04*
МС	0,86 ± 0,05	0,59 ± 0,04*	0,78 ± 0,05**, ***	0,55 ± 0,05*	0,49 ± 0,03*
СС	4,56 ± 0,26	3,31 ± 0,12*	5,36 ± 0,49**, ***	3,29 ± 0,11*	3,26 ± 0,17*
ИНХЛ:					
СпС	5,30 ± 0,42	4,10 ± 0,15*	5,71 ± 0,42 **, ***	4,13 ± 0,12*	3,18 ± 0,25*, **
МС	12,71 ± 1,32	10,15 ± 0,71*	13,27 ± 1,16**, ***	9,98 ± 0,67*	7,36 ± 0,59*, **
СС	79,8 ± 5,21	60,6 ± 4,63*	111,4 ± 7,31*, **, ***	60,2 ± 4,53*	49,02 ± 4,18*, **

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми; ** – $p < 0,05$ при сравнении с данными до лечения; *** – $p < 0,05$ при сравнении с данными после ОТ.

Таблица 4

Влияние Иммуновенина на содержание МСМ и ЦИК в сыворотке крови у больных ВП (усл. ед.)

Показатели	Здоровые, *n* = 30	Больные ВП 1-й группы, *n* = 37				Больные ВП 2-й группы, *n* = 31			
		Иммуновенин, *n* = 18		ОТ, *n* = 19		Иммуновенин, *n* = 15		ОТ, *n* = 16	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МСМ	0,22 ± 0,003	0,27 ± 0,01*	0,23 ± 0,003**, ***	0,27 ± 0,02*	0,26 ± 0,02*	0,28 ± 0,02*	0,23 ± 0,004**, ***	0,28 ± 0,01*	0,27 ± 0,02*
ЦИК	25,3 ± 1,24	47,6 ± 3,52*	26,3 ± 1,32**, ***	48,7 ± 4,34*	48,2 ± 4,15*	46,4 ± 3,42*	26,9 ± 2,12**, ***	48,0 ± 3,17*	45,8 ± 3.42*

Примечание: МСМ – молекулы средней массы, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; * – $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми; ** – $p < 0,05$ при сравнении с данными до лечения; *** – $p < 0,05$ при сравнении внутри группы с данными после ОТ.

Кроме того, после общепринятого лечения у больных ВП в 43,7 % случаев сохранялись хрипы в легких, и в 1,6 раза чаще, чем у больных, получавших Иммуновенин, регистрировались различного характера изменения на рентгенограмме.

Из этого следует, что применение Иммуновенина у больных ВП с низкими показателями ХЛ усиливало экспрессию АФК в крови, повышало микробицидную активность фагоцитов и в итоге улучшало течение заболевания.

Анализируя полученные результаты, следует учитывать, что интенсивность свечения крови зависит от многих факторов. Так, усиление ХЛ фагоцитирующих клеток наблюдается в присутствии антител, бактериальных липополисахаридов, иммунных комплексов [14]. Стимуляторами способности фагоцитов продуцировать АФК могут быть и продукты распада тканей [15].

Для больных ВП характерным оказалось повышенное содержание в сыворотке крови МСМ – маркеров синдрома эндогенной интоксикации и ЦИК (табл. 4). Применение Иммуновенина у больных ВП сопровождалось нормализацией содержания МСМ в сыворотке крови, снижением уровня ЦИК. При ОТ у больных ВП содержание МСМ и ЦИК оказались повышенными. Представляется вероятным, что высокий уровень МСМ в сыворотке крови у больных ВП, получивших традиционную терапию, с одной стороны, являлось следствием сохраняющихся нарушений ПОЛ, повышенной проницаемости биомембран, а с другой – снижением элиминации эндотоксинов в результате дисфункции фагоцитоза.

Рассматривая механизмы регулирующего влияния Иммуновенина на экспрессию АФК в крови больных ВП, необходимо принимать во внимание ту роль, которая принадлежит эндотоксинам в нарушении типовых реакций организма. Если в острой фазе воспалительного процесса эндотоксины стимулируют продукцию оксидантов нейтрофилами, то при длительно существующем эндотоксикозе бактерицидная активность фагоцитов падает, формируется полиорганная недостаточность [16, 17].

Среди механизмов, обусловливающих модулирующее действие Иммуновенина на фагоцитирующие клетки, большое значение принадлежит способности иммуноглобулинов нейтрализовать аутоантитела и антигены, инактивировать токсины и микробы-возбудители [18, 19]. Таким образом, нормализация ХЛ крови у больных ВП при использовании Иммуновенина может быть обусловлена элиминацией эндотоксинов и микроорганизмов из внутренних сред организма, "расшлаковкой" клеточных мембран.

Заключение

1. У больных ВП методом регистрации люминолзависимой хемилюминесценции выявлены повышенная и пониженная продукция активных форм кислорода в цельной крови. Интенсивность хемилюминесценции крови у больных зависела от выраженности воспалительного процесса.
2. Применение Иммуновенина у больных ВП нормализует генерацию активных форм кислорода в крови, устраняет проявления эндотоксикоза и улучшает клиническое течение заболевания.

Литература

1. *Коган А.Х.* Фагоцитзависимые кислородные – свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней. Вестник РАМН 1999; 2: 3–10.
2. *Соодаева С.К.* Роль свободнорадикального окисления в генезе ХОБЛ. Атмосфера 2002; 1 (4): 24–25.
3. *Янковский О.Ю.* Токсичность кислорода и биологические системы (эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты. СПб.: Игра; 2000.
4. *Fridovich I.* Oxygen toxicity – a radical explanation. J. Experim. Biol. 1998; 201 (8): 1203–1209.
5. *Абдрахманова Л.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р.* Особенности экспрессии активных форм кислорода клетками крови у больных хроническим бронхитом. Тер. арх. 2001; 3: 45–48.
6. *Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б.* АКМ – главное оружие фагоцитов в борьбе с микроорганизмами. В кн.: Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и болезни человека. Смоленск; 2005: 32–35.
7. *Алсынбаев М.М., Медведев Ю.А., Туйгунов М.М.* Биопрепараты и ведущие направления их лечебно-профилактического применения. Уфа; 2006.
8. *Медведев Ю.А., Алсынбаев М.М.* Основы иммунных и иммуно-направленных методов терапии и профилактики. Уфа; 2000.
9. *Elluru S., Van Huyen J.P., Prost F. et al.* Comparative study of the anti-inflammatory effect of two intravenous immunoglobulin preparations manufactured by different processes. Immunol. Lett. 2006; 107 (1): 58–62.
10. *Stangel M., Joly E., Scolding N.J, Compston D.A.* Normal polyclonal immunoglobulins (IVIg) inhibit microglial phagocytosis in vitro. J. Neuroimmunol. 2000; 1 (106): 137–144.
11. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др.* Внебольничная пневмония у взрослых: практические

рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: Вести; 2003.
12. *Меньшиков В.В.* (ред.) Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина; 1987.
13. *Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. и др.* Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях. Клин. мед. 1981; 59 (10): 38–42.
14. *Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А.* Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. Уфа; 1995.
15. *Ерохин И.А., Шашков Б.В.* Эндотоксикоз в хирургической клинике. СПб.: Logos; 1995.
16. *Липатова В.А.* Влияние эндотоксина на окислительный метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов. Бюлл. экспер. биол. и мед.1991; 111 (4): 404–406.
17. *Пермяков И.К., Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н.* Эндотоксин и система полиморфноядерного лейкоцита. Арх. патолог. 1989; 51 (5): 3–11.
18. *Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В.* Современные иммуномодуляторы для клинического применения: руководство для врачей. СПб.: Политехника; 2001.
19. *Klaesson S., Ringden O., Markling L. et al.* Immune modulatory effects of immunoglobulms on cell-mediated immune responses in vitro. Scand. J. Immunol. 1993; 38: 477–484.

Информация об авторах

Фархутдинов Усман Раульевич – д. м. н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней Башкирского государственного медицинского университета, зав. пульмонологическим отделением больницы № 21; тел. (347) 232-80-00; факс (347) 232-19-22; e-mail: babe@bk.ru
Мирхайдаров Альберт Марсельевич – врач-ординатор пульмонологического отделения больницы № 21; тел.: (347) 232-80-00
Фархутдинов Рафагат Равильевич – д. м. н., проф., зав. лабораторией биофизики ЦНИЛ Башкирского государственного медицинского университета; тел. (347) 272-63-49
Фархутдинов Шамиль Усманович – к. м. н., зам. начальника ВМС Управления ФСБ России по республике Башкортостан; тел.: (347) 276-59-52

Поступила 08.06.10
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.24-002-085.275

В.Л.Назифуллин[1], Ф.Х.Камилов[1], Х.Х.Ганцева[1], Т.М.Ильясова[1], А.Р.Шамсутдинов[1], Р.Ф.Магафуров[2]

Клинико-биохимические взаимосвязи при хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести в фазе обострения

1 – ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава": 450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3;
2 – МУ "Городская клиническая больница № 8" Орджоникидзевского района городского округа г. Уфы Республики Башкортостан: 450112, Республика Башкортостан, Уфа, ул. 40 лет Октября, 1

V.L.Nazifullin, F.Kh.Kamilov, Kh.Kh.Gantseva, T.M.Ilyasova, A.R.Shamsutdinov, R.F.Magafurov

Clinical and biochemical correlations in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Summary

A comprehensive clinical and biochemical examination of 108 males with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was performed. Imbalance of the oxidant-antioxidant system in blood plasma and exhaled breathe condensate (EBC) in patients with COPD was revealed with increasing as the disease progresses. EBC examination allowed local and systemic oxidative stress to be evaluated in COPD.
Key words: chronic obstructive pulmonary disease, blood plasma, exhaled breathe condensate, oxidative stress, nitrogen oxide.

Резюме

Проведено комплексное клинико-биохимическое обследование 108 пациентов (мужчин) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) среднетяжелого и тяжелого течения. У больных ХОБЛ в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) выявлен дисбаланс в системе оксиданты–антиоксиданты, усиливающийся при прогрессировании заболевания. Исследование КВВ позволяет оценить оксидативный стресс у больных ХОБЛ на локальном и системном уровнях.
Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, плазма крови, конденсат выдыхаемого воздуха, оксидативный стресс, оксид азота.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему как в развитых, так и в развивающихся странах [1].

Патогенетической основой прогрессирующей обструкции дыхательных путей при ХОБЛ является хронический воспалительный процесс в легких, когда в ответ на действие повреждающих факторов нарушается баланс между активностью про- и антиоксидантных, протеолитических и антипротеолитических процессов [2]. Поиск новых информативных тестов в диагностике обострений ХОБЛ является актуальной проблемой для терапевтов и пульмонологов. В настоящее время особое внимание привлекает возможность анализа конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) [3]. Представляется актуальным углубленное клинико-биохимическое исследование больных ХОБЛ для своевременного выявления обострений заболевания, оценки тяжести течения и прогнозирования осложнений, а также эффективности лечения.

Целью исследования было охарактеризовать клинико-биохимические параллели с выявлением взаимосвязей между интегральным индексом оценки респираторных и системных проявлений ХОБЛ и продуктами оксидантно-антиоксидантной системы в плазме крови и КВВ у больных ХОБЛ различной степени тяжести в фазе обострения.

Материалы и методы

Оценка результатов клинико-биохимического исследования 108 больных ХОБЛ, поступивших на стационарное лечение в МУ ГКБ № 8 Уфы за период с 2006 по 2008 г., проводилась в первые 3 дня поступления в стационар и перед выпиской. Критериями отбора в группу исследуемых служили мужской пол, возраст < 65 лет, табакокурение в анамнезе, индекс Тиффно ($ОФВ_1$ / ФЖЕЛ) < 70 % от должных значений, объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) < 80 $\%_{долж.}$, $ОФВ_1$ < 15 % в бронходилатационном тесте. В исследование не включались больные, имеющие следующие сопутствующие заболевания: бронхиальную астму, сахарный диабет, злокачественные новообразования, туберкулез, язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, хирургические вмешательства в течение последних 6 мес., хронический алкоголизм, профессиональные заболевания.

В исследование были включены 108 мужчин с верифицированным диагнозом согласно GOLD [2006] и Федеральной программы по ХОБЛ [2004], из них 53 пациента (49,1 %) со среднетяжелым и 55 (55,9 %) –

с тяжелым течением ХОБЛ. Контрольную группу составили 27 практически здоровых лиц мужского пола, сопоставимых с больными по возрасту.

Функциональные методы исследования включали в себя электрокардиографию, спирометрию, пикфлоуметрию, допплерэхокардиографию, пульсоксиметрию. При сборе анамнеза учитывались основные факторы риска ХОБЛ (генетическая предрасположенность, табакокурение, действие промышленной пыли и химикатов, частые инфекции респираторного тракта), подсчитывался индекс курящего человека. Тяжесть состояния больных ХОБЛ оценивалась по шкале SCORE с подсчетом *bode*-индекса, оценивающей как респираторные (тяжесть одышки по шкале MRS, $ОФВ_1$), так и системные (индекс массы тела, тест с 6-минутной ходьбой) проявления ХОБЛ.

Определение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) и метаболитов оксида азота (NOx) проводили в 2 средах – в плазме крови и КВВ. У всех обследованных больных КВВ собирали по методике *Г.И.Сидоренко* (1980) [4]. Содержание продуктов ПОЛ (диеновых коньюгатов (ДК), кетодиенов (КД) и сопряженных триенов (СТ), шиффовых оснований (ШО) в плазме крови и КВВ) определяли экстракционно-спектрофотометрическим способом по методике *И.А.Волчегорского и соавт.* (1989) [5]. Методика определения содержания малонового диальдегида (ТБК-реактивных продуктов) в плазме крови и КВВ – по методу *А.И.Карпищенко* (1999) [6]. Активность каталазы определялась по методике *М.А.Королюк и соавт.* (1988) [7]; активность супероксиддисмутазы (СОД) и пероксидазы – по методике *Н.А.Терехиной* и *Ю.А.Петровича* (1992) [8]. Уровень оксида азота оценивался по концентрации его конечных метаболитов (NOx) в плазме крови и КВВ по методике *Н.Л. Емченко и соавт.* (1994) [9]. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ *Statistica for Windows 6.0.*

Результаты и обсуждение

Все пациенты были курильщиками, из них 94,4 % – злостные курильщики; 90,7 % всех обследуемых больных работали во вредных условиях производства (контакт с органической и неорганической пылью, химикатами); частыми респираторными заболеваниями в детстве страдали 25,9 % пациентов, отягощенная наследственность по ХОБЛ отчетливо прослеживалась у 14,8 % больных. Сочетание факторов риска (курение и действие промышленных ирритантов) выявлено у 87,0 % пациентов.

По полученным данным, средний возраст больных ХОБЛ со среднетяжелым течением был 54,14 ± 2,43 лет, с тяжелым течением – 61,29 ± 1,27 лет. Длительность заболевания у больных со среднетяжелым течением ХОБЛ составила 14,05 ± 1,66 лет, у больных с тяжелым течением – 22 ± 2,05 лет. У больных со среднетяжелым течением ХОБЛ средний стаж курения был значительно меньше, чем у больных с тяжелым течением (34,89 ± 2,6 *vs* 41,77 ± 1,85 лет). Длительность воздействия вредных факторов производства была значительно больше у больных с тяжелым течением ХОБЛ, по сравнению с больными со среднетяжелым течением (29,58 ± 2,54 и 20,39 ± 2,55 лет соответственно). Следовательно, у обследуемых больных главным фактором риска возникновения ХОБЛ являлись табакокурение и негативное действие вредных факторов производства (промышленная пыль, химикаты). Скорость прогрессирования и выраженность симптомов ХОБЛ зависят от интенсивности воздействия этиологических факторов и их суммации.

У больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения в фазе обострения (табл. 1) по сравнению с группой контроля статистически значимо ($p < 0,001$) снижена сатурация крови кислородом (SaO_2), повышены частота сердечных сокращений (ЧСС), среднее давление в легочной артерии (СДЛА), балльный *bode*-индекс.

При прогрессировании заболевания усугубляется дыхательная недостаточность и системные проявления ХОБЛ. Так, у больных ХОБЛ тяжелого течения, по сравнению с ХОБЛ среднетяжелого течения, снижается SaO_2 ($p_1 < 0,05$), повышается СДЛА ($p_1 < 0,05$), возрастает *bode*-индекс ($p_1 < 0,001$).

Анализ проведенных исследований (табл. 2), свидетельствует о том, что у больных ХОБЛ среднетяжелого течения в плазме крови наблюдается повышение ($p < 0,05$) КД, СТ, ШО и ТБК-реактивных продуктов и значительное снижение ($p < 0,001$) ферментативной активности каталазы, СОД, пероксидазы по сравнению с группой контроля. При исследовании КВВ выявлено, что у данной группы больных по сравнению с контрольной группой повышен уровень ШО, ТБК-реактивных продуктов ($p < 0,05$), понижена активность СОД и каталазы ($p < 0,001$). У больных ХОБЛ тяжелого течения в плазме крови по сравнению с группой контроля повышен

Таблица 1

Клинико-функциональные показатели у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения

Показатели	Группа контроля, $n = 27$	ХОБЛ среднетяжелого течения, $n = 53$	p	ХОБЛ тяжелого течения, $n = 55$	p	p_1
SaO_2, %	98,14 ± 0,21	95,86 ± 0,28	< 0,001	91,08 ± 0,98	< 0,001	< 0,001
ЧСС	65,12 ± 0,57	86,96 ± 3,01	< 0,001	90,92 ± 3,05	< 0,001	> 0,05
СДЛА, мм рт. ст.	12,26 ± 0,80	24,25 ± 0,90	< 0,001	35,83 ± 3,00	< 0,001	< 0,01
Bode-индекс, баллы	0	2,32 ± 0,18	< 0,001	5,80 ± 0,32	< 0,001	< 0,001

Примечание: p – различие с группой контроля; p_1 – различие между группами.

($p < 0,05$) уровень вторичных и конечных продуктов ПОЛ и значительно ($p < 0,001$) снижена активность каталазы, СОД, пероксидазы. В КВВ у данной группы больных значимо ($p < 0,01$) повышен уровень ШО и ТБК-реактивных продуктов и значительно ($p < 0,01$) снижена активность антиоксидантных ферментов. С увеличением степени тяжести заболевания интенсивность процессов ПОЛ в исследуемых средах нарастала. Выявлено, что у больных ХОБЛ тяжелой степени в фазе обострения содержание ШО в плазме крови и КВВ выше ($p_1 < 0,05$), а активность пероксидазы в плазме крови ниже ($p_1 < 0,05$), по сравнению с аналогичными показателями у больных ХОБЛ среднетяжелого течения.

Уровень NOx в плазме крови у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения значительно выше показателей контрольной группы ($p < 0,001$). У больных ХОБЛ тяжелого течения уровень NOx ниже, по сравнению с больными ХОБЛ среднетяжелого течения ($p_1 < 0,01$). Противоположные результаты получены при исследовании данного параметра в КВВ. У больных ХОБЛ в КВВ по сравнению с контрольной группой значительно снижен уровень NOx ($p < 0,001$). Прослеживается тенденция к снижению NOx в исследуемых средах при нарастании степени тяжести ХОБЛ.

Повышение уровня конечных NOx в плазме крови в период обострения ХОБЛ связано, видимо, с повышением индуцибельной NOS, которая образуется в воспалительных клетках в ответ на действие эндотоксинов и некоторых цитокинов и способна продуцировать NO в большом количестве длительное время [10]. Значительное снижение метаболитов NO в КВВ объясняется необратимыми процессами ремоделирования стенки дыхательных путей и утратой их способности секретировать газ.

При анализе исследования 2 биологических субстратов – плазмы крови и КВВ у больных ХОБЛ среднетяжелого течения в фазе обострения достоверные положительные корреляционные связи найдены при сравнении КД, СТ ($r = +0,636$), ШО ($r = +0,546$), каталазы ($r = +0,609$) и СОД ($r = +0,321$). У больных ХОБЛ тяжелого течения в фазе обострения достоверные положительные корреляционные связи выявлены при анализе ДК ($r = +0,393$), КД и СТ ($r = +0,328$), ТБК ($r = +0,418$), каталазы ($r = +0,785$) и СОД ($r = +0,382$). В общей совокупности больных ХОБЛ достоверная положительная корреляционная связь сохраняется с ДК ($r = +0,301$), КД, СТ ($r = +0,482$), СОД ($r = +0,348$) и каталазой ($r = +0,707$).

При анализе взаимосвязи между балльным *bode*-индексом и продуктами системы оксиданты–антиоксиданты в плазме крови достоверная корреляционная связь выявлена с ШО ($r = +0,368$), СОД ($r = –0,356$), пероксидазой ($r = –0,406$) и NOx ($r = –0,311$); в КВВ – с ШО ($r = +0,375$). Полученные результаты подтверждают тот факт, что с нарастанием степени тяжести ХОБЛ усиливаются нарушения в системе оксиданты–антиоксиданты, которые проявляются возрастанием процессов липопероксидации и снижением активности ферментов антиоксидантной защиты. Наиболее информативным оказался уровень ШО, имевший положительную достоверную корреляцию с *bode*-индексом в плазме крови и КВВ.

Заключение

Проведенные исследования подтверждают данные о том, что главными факторами риска развития ХОБЛ являются табакокурение и промышленные ирританты. С нарастанием степени тяжести ХОБЛ статистически значимо изменяются клинико-функциональные параметры, отражающие тяжесть течения ХОБЛ (СДЛА, SaO_2, *bode*-индекс).

У больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения в фазе обострения в плазме крови и КВВ

Таблица 2

Содержание продуктов липопероксидации, антиоксидантных ферментов, метаболитов оксида азота в плазме крови и КВВ у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения в фазе обострения

Показатели	Группа контроля, $n = 27$		ХОБЛ среднетяжелого течения, $n = 53$		ХОБЛ тяжелого течения, $n = 55$	
	Плазма	КВВ	Плазма	КВВ	Плазма	КВВ
ДК, ед. / мл	0,670 ± 0,01	0,647 ± 0,04	0,687 ± 0,02; $p > 0,05$	0,661 ± 0,02; $p > 0,05$	0,699 ± 0,02; $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$	0,709 ± 0,02; $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$
КД, СТ, ед. / мл	0,310 ± 0,01	0,386 ± 0,04	0,449 ± 0,02; $p < 0,001$	0,415 ± 0,02; $p > 0,05$	0,457 ± 0,02; $p < 0,001$; $p_1 > 0,05$	0,431 ± 0,01; $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$
ШО, моль / л	0,110 ± 0,005	0,164 ± 0,02	0,223 ± 0,01; $p < 0,05$	0,225 ± 0,01; $p < 0,05$	0,259 ± 0,01; $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$	0,248 ± 0,01; $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$
ТБК-рп, мкмоль / л	3,140 ± 0,15	2,422 ± 0,18	3,722 ± 0,14; $p < 0,05$	4,012 ± 0,16; $p < 0,001$	3,911 ± 0,16; $p < 0,01$; $p_1 > 0,05$	4,023 ± 0,28; $p < 0,001$; $p_1 > 0,05$
СОД, ед. / мл	12,39 ± 0,28	10,29 ± 0,39	9,825 ± 0,23; $p < 0,001$	8,361 ± 0,56; $p < 0,01$	9,595 ± 0,19; $p < 0,001$; $p_1 > 0,05$	8,353 ± 0,43; $p < 0,001$; $p_1 > 0,05$
Каталаза, мкат / л	19,14 ± 0,67	14,82 ± 0,70	10,54 ± 1,03; $p < 0,001$	10,16 ± 0,93; $p < 0,001$	10,18 ± 0,75; $p < 0,001$; $p_1 > 0,05$	10,14 ± 0,77; $p < 0,001$; $p_1 > 0,05$
Пероксидаза, ед. / мл	281,6 ± 3,5	241,9 ± 8,69	221,8 ± 3,11; $p < 0,001$	230,9 ± 3,95; $p > 0,05$	213,5 ± 2,25; $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$	225,6 ± 3,86; $p < 0,01$; $p_1 > 0,05$
NOx, мкм / л	37,34 ± 2,82	122,2 ± 0,48	97,28 ± 2,67; $p < 0,001$	22,40 ± 1,05; $p < 0,001$	82,9 ± 3,9; $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$	21,83 ± 1,1; $p < 0,001$; $p_1 > 0,05$

Примечание: p – различие с контролем; p_1- различие между группами.

выявлен дисбаланс в системе оксиданты–антиоксиданты: повышено содержание вторичных (КД, СТ, ТБК-реактивных продуктов) и конечных продуктов (ШО) липопероксидации на фоне значительного снижения активности антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза, пероксидаза), усиливающийся при прогрессировании заболевания. Отмечено значительное повышение NOx в плазме крови и снижение этих продуктов в КВВ у данной группы больных.

Достоверные прямые корреляционные связи уровня продуктов липопероксидации и активности антиоксидантных ферментов в плазме крови и КВВ позволяют использовать этот биологический субстрат для оценки выраженности изменений в системе оксиданты–антиоксиданты у больных ХОБЛ.

Достоверная взаимосвязь между уровнем конечных продуктов липопероксидации (ШО) в плазме крови и КВВ и клинико-функциональными показателями позволяет использовать изучаемый биомаркер оксидативного стресса и интегральный *bode*-индекс оценки респираторных (тяжесть одышки, $ОФВ_1$) и системных (индекс массы тела, толерантность к физической нагрузке) проявлений в качестве дополнительных критериев тяжести ХОБЛ в фазе обострения.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonare disease: NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2006.
2. *Чучалин А.Г.* Федеральная программа: Хроническая обструктивная болезнь легких: Практ. руководство для врачей. М.; 2004.
3. *Анаев Э.Х., Чучалин А.Г.* Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы). Пульмонология 2002; 2: 57–64.
4. *Сидоренко Г.И.* Поверхностно-активные свойства конденсата выдыхаемого воздуха. Тер. арх. 1980; 3: 32–37.
5. *Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. и др.* Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропаноловых экстрактах. Вопр. мед. химии 1989; 1: 127–129.
6. *Карпищенко А.И.* Медицинские лабораторные технологии. СПб.: Интермедика; 1999.
7. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др.* Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988; 1: 16–18.
8. *Терехина Н.А., Петрович Ю.А.* Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система: Учеб.-метод. пособие. Пермь; 1992.
9. *Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В.* Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. Клин. лаб. Диагн. 1994; 6: 19–20.
10. *Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Р.С.* Окись азота и легкие. Пульмонология 1998; 2: 6–10.

Информация об авторах

Назифуллин Виль Лутфиевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой терапии и сестринского дела с уходом за больными ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава"; тел.: (347) 42-99-31, тел. / факс: (347) 272-41-73; e-mail: rector@anrb.ru

Камилов Феликс Хусаинович – д. м. н., проф., зав. кафедрой биологической и биоорганической химии ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава": тел.: (347) 72-66-07; тел. / факс (347) 272-41-73; e-mail: rector@anrb.ru

Ганцева Халида Ханафеевна – д. м н, проф, зав кафедрой внутренних болезней ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава": тел.: (347) 272-56-25; тел. / факс (347) 272-41-73; e-mail: umu@inbox.ru

Ильясова Татьяна Марселевна – к. м. н., ассистент кафедры терапии и сестринского дела с уходом за больными ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава"; тел.: (347) 42-99-31; тел. / факс (347) 272-41-73; e-mail: S43ska@rambler.ru

Шамсутдинов Альберт Рашитович – к. м. н., доцент кафедры терапии и сестринского дела с уходом за больными ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава"; тел.: (347) 42-99-31; тел. / факс (347) 272-41-73; e-mail: rector@anrb.ru

Магафуров Рамиль Флюрович – к. м. н., главврач МУ "Городская клиническая больница № 8" Орджоникидзевского района городского округа г. Уфы Республики Башкортостан; тел. / факс (347) 242-85-36; e-mail: Hosp8@ Ufamts.ru

Поступила 09.02.10
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.24-036.12-092

С.Н.Авдеев [1], М.М.Илькович [2], И.В.Лещенко [3], А.Ю.Петухова [4], А.В.Жестков [5], И.Д.Пелевина [6], Т.А.Корнилова [7], Т.В.Рубаник [8], А.В.Будневский [9], Е.П.Карпухина [9], Е.В.Гер [10], М.Ю.Цапаева [11], Л.К.Копейкина [12], Е.П.Кашанская [13], Е.А.Оськина [14], Н.Ю.Шварева [15], Е.Н.Бачинская [16]

Эффективность терапии формотеролом у больных с разными стадиями хронической обструктивной болезни легких

1 – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4;
2 – НИИ пульмонологии СПбГУ им. акад. И.П.Павлова: 197089, Санкт-Петербург, Рентгена ул., 12;
3 – МО "Новая больница": 620109, Свердловская область, Екатеринбург, ул. Заводская, 29;
4 – Поликлиника Центральной городской больницы № 6: 620142, Екатеринбург, ул. Белинского, 130;
5 – ГОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет": 443079, Самара, ул. Гагарина, 18;
6 – Поликлиника № 54: 195197, Санкт-Петербург, ул. Васенко, 9;
7 – Городская клиническая больница № 5: 656000, Барнаул, Змеиногорский тр-т, 75;
8 – Клинико-диагностический центр № 1: 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, 10;
9 – Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10;
10 – МУЗ "Городская клиническая больница № 8": 410027, Саратов, ул. Одесская, 46а;
11 – МЛПУ "Городская клиническая больница № 10": 603011, Н. Новгород, ул. Чонгарская, 43;
12 – Омская областная клиническая больница: 644111, Омск, ул. Березовая, 3;
13 – ФГУН "Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий": 620014, Екатеринбург, ул. Московская, 12;
14 – Кафедра общей и клинической микробиологии, аллергологии и клинической иммунологии: 443079, Самара, ул. Гагарина, 18;
15 – Поликлиника клинико-диагностического центра: 620039, Екатеринбург, Суворовский пер., 5в;
16 – "Новартис Фарма АГ": 115035, Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2

S.N.Avdeev, M.M.Il'kovich, I.V.Leshchenko, A.Yu.Petukhova, A.V.Zhestkov, I.D.Pelevina, T.A.Kornilova, T.V.Rubanik, A.V.Budnevsky, E.P.Karpukhina, E.V.Ger, M.Yu.Tsapaeva, L.K.Kopeykina, E.P.Kashanskaya, E.A.Oskina, N.Yu.Shvareva, E.N.Bachinskaya

Efficacy of formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease of different stages

Summary

This analysis of efficacy and adherence to treatment with formoterol (Foradil Aerolizer) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of different GOLD stages was based on a large Russian multicenter study. The analysis was focused on patients with COPD stage II. Of 1,603 patients involved, 63.3 % had GOLD stage II, 33.5 % had GOLD stage III, and 3.3 % had GOLD stage IV. In all the subgroups, the treatment with formoterol led to a reliable and clinically significant increase in FEV_1 ($p < 0.001$) (approximately 20 % in GOLD stage II patients). The patients with different COPD stages did not differ in the absolute increase in 6-min distance (74, 76 and 64 m for patients with GOLD stages II, III and IV, respectively). The need in short-acting bronchodilators significantly reduced in all the subgroups by 2.5, 2.4 and 5.9 inhalations per a week, respectively. Exacerbation rate decreased reliably in all the subgroups ($p < 0.001$). The mean growth in the EQ-5D total score was 0.28; 0.39; and 0.52 in patients with GOLD stages II, III and IV, respectively.

Therefore, long-term maintenance therapy with formoterol is effective in patients with different stages of COPD including those with GOLD stage II. These results could be a sufficient rationale to consider formoterol as an initial therapy in patients with moderate COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, long-term acting β_2-agonists, formoterol, early stage.

Резюме

На основе крупного российского мультицентрового исследования проведен анализ эффективности и приверженности терапии формотеролом (Форадил Аэролайзер) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с разными стадиями по классификации GOLD, и особое внимание было уделено больным со II стадией ХОБЛ. Из 1 603 больных ХОБЛ, включенных в исследование, 63,3 % – имели II, 33,5 % – III, 3,3 % – IV стадию.

Во всех подгруппах пациентов с ХОБЛ терапия формотеролом привела к достоверному и клинически значимому росту объема форсированного выдоха за 1-ю с – $ОФВ_1$ ($p < 0,001$) (у больных со II стадией – около 20 %). По абсолютному среднему приросту дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой больные разных стадий практически не различались (прирост – 74, 76 и 64 м для пациентов со II, III и IV стадей ХОБЛ соответственно). Во всех подгруппах больных ХОБЛ было отмечено статистически значимое снижение частоты использования бронходилататора короткого действия: в среднем на 2,5; 2,4 и 5,9 ингаляций в неделю для больных II, III и IV стадии ХОБЛ соответственно. На фоне терапии формотеролом во всех подгруппах больных ХОБЛ продемонстрировано статистически

значимое снижение всех видов обострений ХОБЛ ($p < 0,001$). Средний прирост суммарного балла по шкале EQ-5D у больных со II, III и IV стадиями ХОБЛ составил 0,28; 0,39 и 0,52 баллов соответственно.
Таким образом, длительная поддерживающая терапия формотеролом эффективна у больных с разными стадиями ХОБЛ, в т. ч. со II стадией ХОБЛ. Полученные данные являются убедительным основанием для стартовой терапии формотеролом больных ХОБЛ среднетяжелого течения.
Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, длительно действующие β_2-агонисты, формотерол, ранние стадии.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – прогрессирующее заболевание с не полностью обратимой бронхиальной обструкцией, возникающее под воздействием различных факторов (главным из которых является курение) [1, 2]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1 % (11,8 % – у мужчин, 8,5 % – у женщин) [3]. ХОБЛ является причиной значительной части визитов к врачу, обращений в отделение неотложной помощи и госпитализаций. ХОБЛ является единственной болезнью, при которой смертность продолжает увеличиваться [4].

К лекарственным средствам (ЛС), которые в настоящее время рекомендованы для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, относятся: коротко и длительно действующие бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), комбинированные препараты (иГКС / длительно действующие β_2-агонисты), антиоксиданты (N-ацетилцистеин) и вакцины [1, 2]. Особое место среди ЛС, использующихся для терапии стабильного периода ХОБЛ, занимают длительно действующие бронходилататоры (формотерол, салметерол и тиотропий) [1].

Формотерол обладает длительным (в течение 12 ч) бронхорасширяющим эффектом, начало действия которого является столь же быстрым, как и у быстродействующих β_2-агонистов (первые 1–3 мин) [5]. Клинические исследования и многолетний опыт практического использования формотерола продемонстрировали его высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность применения у пациентов с ХОБЛ, включая лиц пожилого возраста [6, 7]. Согласно современным международным рекомендациям по лечению ХОБЛ (GOLD), формотерол должен назначаться, начиная со средней стадии тяжести ХОБЛ (II стадия по классификации GOLD) [1, 8].

Однако большинство исследований, посвященных эффективности терапии формотеролом у больных ХОБЛ, включали в себя пациентов с III и IV стадией заболевания (средний объем форсированного выдоха за 1-ю с – $ОФВ_1$ – варьировался от 33 до 54 % от должных значений) [6, 7, 9–11]. В настоящее время очень мало известно о терапии ХОБЛ на ранних стадиях заболевании. Новые данные о возможности ранней терапии ХОБЛ стали доступны благодаря анализу крупных исследований TORCH и UPLIFT, каждое из которых включало в себя несколько тысяч больных ХОБЛ, в т. ч. со II стадией по классификации GOLD [12, 13]. Относительно недавно было опубликовано крупное российское многоцентровое исследование, в котором эффективность терапии формотеролом была изучена у > 1 600 больных ХОБЛ [14].

На основе вышеуказанного исследования [14] был провеен анализ эффективности и приверженности терапии формотеролом (препарат Форадил Аэролайзер "Новартис АГ") у пациентов с ХОБЛ с разными стадиями по классификации GOLD, и особое внимание было уделено больным ХОБЛ со II стадией.

Материалы и методы

Полное описание методологии исследования представлено в предыдущей статье [14].

Дизайн исследования

Настоящее исследование являлось проспективным наблюдательным (*non-interventional*) неконтролируемым многоцентровым постмаркетинговым исследованием и было проведено с привлечением 236 врачей РФ, которые постоянно осуществляли лечение пациентов с ХОБЛ в своей обычной практике (пульмонологи, терапевты). Период наблюдения составлял 6 мес. За время исследования пациенты приходили на визиты к врачу около 3 раз (исходно, через 3 и 6 мес.). Формотерол назначался в соответствии с обычной клинической практикой: доза для регулярной поддерживающей терапии составляла 12–24 мкг (содержимое 1–2 капсул) 2 раза в сутки.

Пациенты

Критерии включения

- Пациенты (мужчины и женщины) старше 45 лет, больные ХОБЛ II–IV стадии.
- Курящие или ранее курившие со стажем курения ≥ 10 пачко-лет.
- Пациенты, подписавшие согласие на сбор данных, т. е. выразившие согласие анонимно предоставить свои медицинские данные спонсору исследования.

Критерии исключения

- Больные, у которых на момент включения в исследование отмечалось обострение ХОБЛ.
- Больные, получавшие глюкокортикостероиды (ГКС) для приема внутрь на момент включения или в течение 1 мес. до включения в исследование.
- Применение ингаляционных ГКС (иГКС).
- Пациенты с признаками активной респираторной инфекции на момент включения или в течение 1 мес. до включения в исследование.

- Больные, которые на момент включения в исследование применяли формотерол или салметерол, в т. ч. в составе комбинированных препаратов.
- Повышенная чувствительность к формотеролу или любому компоненту препарата Форадил.
- Бронхиальная астма.
- Потребность в длительной кислородотерапии.
- QTc ≥ 0,44 с.

Эффективность проводимой терапии формотеролом оценивалась на основе изменения показателей функции внешнего дыхания, увеличения переносимости физических нагрузок (тест с 6-ти минутной ходьбой) [15], уменьшения потребности в ингаляциях бронходилататорах короткого действия, снижения частоты обострений. Также оценивались качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем, приверженность пациентов проводимому лечению на протяжении 6 мес., субъективная оценка эффективности терапии врачом и пациентом.

Обострения ХОБЛ были проанализированы у всех больных за период в течение 6 мес. до начала исследования и на фоне терапии формотеролом (в ходе исследования). Проведен анализ различных видов обострения ХОБЛ, таких как:

- обострения, потребовавшие госпитализации;
- обострения, по поводу которых пациент лечился амбулаторно;
- обострения, во время которых был вызов скорой помощи;
- обострения, во время которых потребовался прием коротких курсов ГКС внутрь;
- обострения, во время которых потребовался прием антибиотиков.

Оценка КЖ, связанного со здоровьем, проводилась по опроснику *EuroQol five-dimension questionnaire* (EQ-5D), состоящего из 5 показателей: "Мобильность", "Уход за собой", "Привычная повседневная активность", "Боль / Дискомфорт" и "Тревога / Депрессия" [16, 17].

Анализ больных ХОБЛ с разными стадиями был основан на классификации GOLD [1]. Классификация по тяжести ХОБЛ состоит из 4 стадий, разделение по которым базируется на степени ограничения воздушного потока (параметры $ОФВ_1$ и его отношение к форсированной жизненной емкости легких – $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ). Больные со II стадией имели постбронходилатационный $ОФВ_1$ – 50–80 %; с III стадией – 30–50 %; с IV стадией – < 30 % от должных величин.

Статистический анализ данных

Выбор параметрических или непараметрических критериев для тестирования статистических гипотез определялся результатами критерия Колмогорова–Смирнова – заключением о наличии / отсутствии статистически значимых отличий распределения соответствующего показателя от нормального закона. Сравнение распределений количественных показателей в подгруппах пациентов с различной стадией ХОБЛ (3 параллельные группы) – с помощью дисперсионного анализа ANOVA или его непараметрического аналога – критерия Крускала–Уоллиса. Для последующих *post hoc*-сравнений в случае ANOVA использовались тесты Геймса–Ховелла (*Games–Howell*) или Тьюки (*Tukey*) – в зависимости от результата тестирования однородности дисперсий – для неоднородного и однородного случая соответственно. Модель ANOVA смешанных эффектов для повторных измерений (*The Mixed-effect* ANOVA) применялась для сравнения динамики показателей эффективности по визитам (внутрииндивидуальная вариабельность) в зависимости от стадии ХОБЛ (межиндивидуальная вариабельность).

Статистическая значимость изменений во времени 2 качественных показателей проверялась с помощью критерия Мак-Немара для дихотомических переменных и теста маргинальной гомогенности для качественных показателей с числом градаций > 2. Статистическое сравнение в параллельных группах распределений качественных признаков с числом градаций > 2 проводилось на основе критерия χ^2.

Вероятность ошибки I рода (2-сторонний уровень значимости) устанавливалась на уровне 5 %. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 1 603 пациентов, включенных в исследование, стадии ХОБЛ были оценены у 1 598 пациентов; 1 011 (63,3 %) больных относились ко II стадии, 535 (33,5 %) – к III, 52 (3,3 %) – к IV стадии по классификации GOLD. В табл. 1 представлены демографические показатели пациентов. Во всех подгруппах больных ХОБЛ преобладали лица мужского пола, однако их было достоверно больше среди больных с IV стадией ($p < 0,001$). Пациенты с ХОБЛ также имели достоверные различия по возрасту, длительности заболевания и индексу массы тела: больные со II стадией ХОБЛ были моложе, имели более короткий анамнез заболевания и более сохранный питательный статус ($p < 0,001$). По статусу курения не было различия среди пациентов с разными стадиями ХОБЛ ($p = 0,84$), однако средний стаж курения был

Таблица 1
Распределения показателя "Стадии ХОБЛ" у включенных в исследование пациентов

	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II	III	IV
Число больных, *n* (%)	1 011 (63,3)	535 (33,5)	52 (3,3)
Мужчины, *n* (%)	695 (69,2)	446 (83,5)	48 (92,3)
Возраст, лет	57,3 ± 8,9	62,1 ± 8,6	62,8 ± 9,5
Длительность заболевания, лет	5,7 ± 6,0	7,3 ± 6,8	8,6 ± 6,7
Индекс массы тела, кг / м²	27,0 ± 4,4	26,2 ± 4,2	24,2 ± 3,9
Статус курения:			
никогда не курившие, %	0,2	0,0	0,0
курильщики, %	67,9	67,1	69,2
бросившие курить, %	31,9	32,9	30,8
Стаж курения, пачко-лет	24,7 ± 11,0	32,9 ± 13,3	37,7 ± 12,5

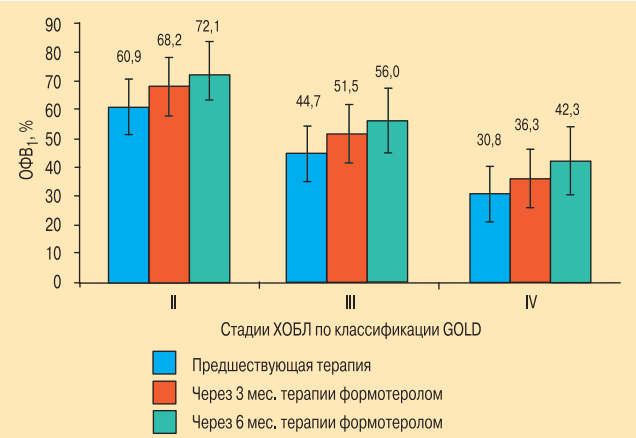


Рис. 1. Динамика средних значений $ОФВ_1$ через 3 и 6 мес. терапии формотеролом у пациентов с различными стадиями ХОБЛ

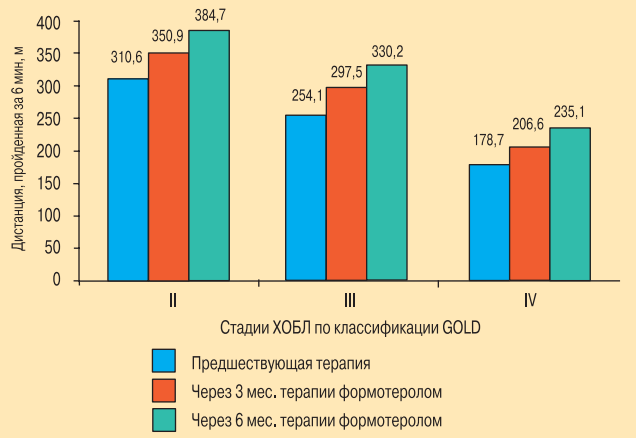


Рис. 2. Динамика средних значений дистанции в 6-МШТ через 3 и 6 мес. терапии формотеролом у пациентов с различными стадиями ХОБЛ

достоверно выше у больных с III и IV стадией ХОБЛ ($p < 0,001$). Также необходимо отметить, что лишь 2,7 % больных до начала исследования использовали бронходилататоры длительного действия.

Показатели спирометрии. Во всех подгруппах пациентов с ХОБЛ в ходе терапии формотеролом был отмечен клинически значимый и статистически достоверный рост средних значений показателя $ОФВ_1$ ($p < 0,001$). Среди больных со II стадией прирост $ОФВ_1$ к концу исследования составил около 20 % по сравнению с исходными значениями. Динамика средних значений показателя $ОФВ_1$ по визитам в сравниваемых подгруппах пациентов показана на рис. 1.

Тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ). Во всех подгруппах больных ХОБЛ наблюдалось статистически значимое улучшение средних значений пройденной дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой ($p < 0,001$). По абсолютному среднему приросту дистанции в тесте больные с разными стадиями ХОБЛ практически не различались (74, 76 и 64 м для пациентов со II, III, IV стадией ХОБЛ соответственно). Динамика средних значений результатов теста по визитам в сравниваемых подгруппах пациентов показана на рис. 2.

Частота использования ингалятора с короткого действия бронходилататором (КДБД). Во всех подгруппах больных ХОБЛ было отмечено статистически значимое снижение частоты использования ингалятора с КДБД по сравнению с исходными значениями, а также между 2-м и 3-м визитами ($p < 0,001$). Наблюдалась статистически значимая тенденция к большему снижению частоты использования ингалятора по мере утяжеления ХОБЛ: в среднем, на 2,5; 2,4 и 5,9 ингаляций в неделю у больных со II, III и IV стадией ХОБЛ соответственно (рис. 3). Однако в процентном выражении во всех подгруппах ХОБЛ данный положительный эффект, связанный с терапией формотеролом, был приблизительно одинаковым.

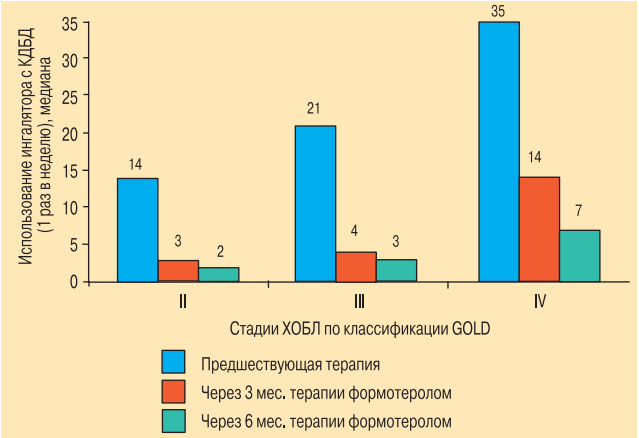


Рис. 3. Динамика медианных значений частоты использования ингалятора с КДБД через 3 и 6 мес. терапии формотеролом в сравниваемых подгруппах пациентов

Показатели обострений ХОБЛ. По мере утяжеления ХОБЛ наблюдалась статистически значимая тенденция к росту значений показателей всех видов обострений ХОБЛ (в табл. 2 представлены показатели обострений ХОБЛ за 6 мес., предшествующие исследованию). На фоне терапии формотеролом во всех подгруппах больных ХОБЛ продемонстрировано статистически значимое уменьшение всех видов обострений ХОБЛ ($p < 0,001$), при этом у пациентов с более тяжелыми стадиями ХОБЛ наблюдалось более значимое уменьшение числа обострений (табл. 3). Обращает на себя внимание то, что у больных со II стадией ХОБЛ отмечено приблизительно такое же снижение таких видов обострений, как амбулатор-

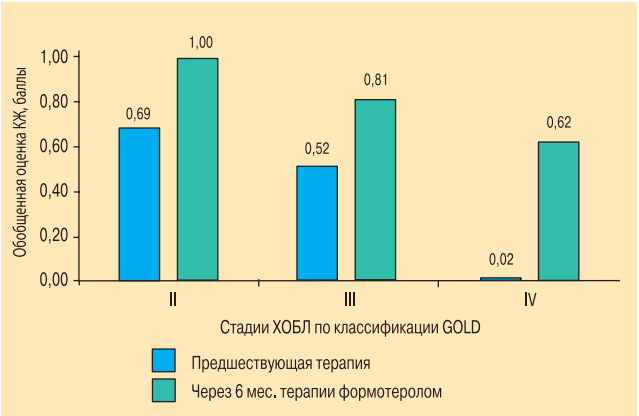


Рис. 4. Медианные значения обобщенных оценок КЖ по опроснику EQ-5D исходно и в конце исследования в подгруппах пациентов с различными стадиями ХОБЛ

ные обострения и обострения, требующие назначения антибактериальной терапии, как и у больных с более тяжелыми стадиями ХОБЛ.

Показатели качества жизни по опроснику EQ-5D. По всем параметрам КЖ по опроснику EQ-5D их исходное распределение и распределение в конце исследования в подгруппах статистически значимо различались ($p < 0{,}001$) (рис. 4). Наблюдалась статистически значимая тенденция к ухудшению показателей КЖ с ростом значения стадии ХОБЛ. На фоне терапии формотеролом средний прирост суммарного балла по шкале EQ-5D у больных II, III и IV стадии ХОБЛ составил 0,28; 0,39 и 0,52 баллов соответственно. Непараметрический тест маргинальной однородности (*Marginal Homogeneity*) продемонстрировал статистическую значимость улучшения всех показателей опросника КЖ EQ-5D во всех подгруппах пациентов ($p < 0{,}001$).

Мнение пациента и врача об эффективности терапии. Исследование продемонстрировало статистически значимые различия в распределении оценок пациентами эффективности предшествующей терапии по группам с различной стадией ХОБЛ (тенденция – по мере утяжеления ХОБЛ растет доля пациентов, оценивших терапию как неэффективную) ($p < 0{,}001$). В конце исследования отмечена высокая доля оценок хорошей эффективности и улучшений во всех подгруппах пациентов (рис. 5). Согласно мнению врача, в ходе терапии формотеролом отмечена высокая доля оценок хорошей эффективности и улучшений во всех подгруппах пациентов (рис. 6).

Анализ проведенного исследования [14] показал, что терапия формотеролом в течение 6 мес. привела к значительному улучшению функциональных

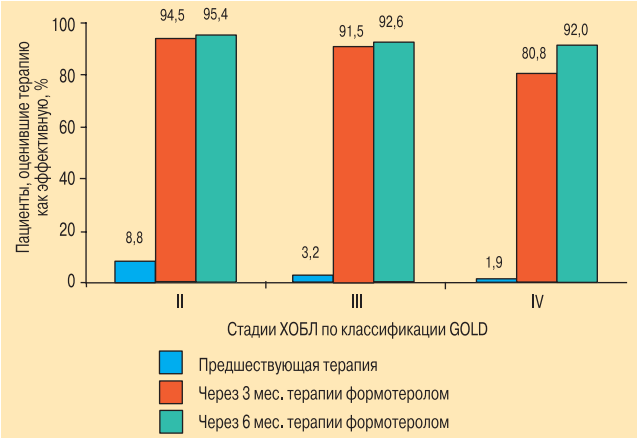


Рис. 5. Мнение пациента об эффективности проводимой терапии исходно и через 3 и 6 мес. терапии формотеролом в подгруппах пациентов с различными стадиями ХОБЛ

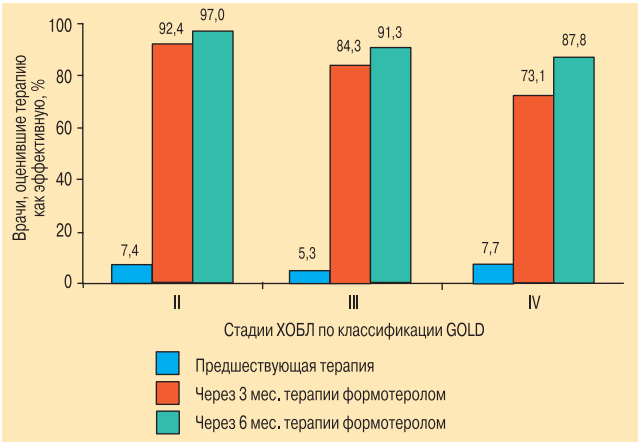


Рис. 6. Мнение врача об эффективности проводимой терапии исходно и через 3 и 6 мес. терапии формотеролом в подгруппах пациентов с различными стадиями ХОБЛ

Таблица 2

Показатели обострений ХОБЛ для пациентов с различными стадиями ХОБЛ за 6 мес., предшествовавших исследованию

Тип обострений	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II	III	IV
Обострения, потребовавшие госпитализации больных	0,40 ± 0,73	0,71 ± 0,90	1,13 ± 1,17
Обострения, по поводу которых пациент лечился амбулаторно	1,51 ± 1,03	1,80 ± 1,09	1,90 ± 1,11
Обострения, во время которых был вызов скорой помощи	0,28 ± 0,87	0,90 ± 1,58	3,06 ± 4,01
Обострения, во время которых потребовался прием коротких курсов ГКС внутрь	0,12 ± 0,41	0,34 ± 0,66	0,53 ± 0,94
Обострения, во время которых потребовался прием антибиотиков	0,83 ± 0,92	1,07 ± 0,89	1,40 ± 1,02

Примечания: показатели измерялись в единицах – среднее число событий на 1 больного за 6 мес. Данные представлены как *Mean* ± *SD* (*Mean* – среднее значение, *SD* – стандартное отклонение).

Таблица 3

Изменение показателей обострений ХОБЛ для пациентов с различными стадиями ХОБЛ через 6 мес. терапии формотеролом

Тип обострений	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II	III	IV
Обострения, потребовавшие госпитализации больных	–0,34	–0,57	–0,86
Обострения, по поводу которых пациент лечился амбулаторно	–0,84	–0,74	–1,06
Обострения, во время которых был вызов скорой помощи	–0,20	–0,66	–2,42
Обострения, во время которых потребовался прием коротких курсов ГКС внутрь	–0,09	–0,24	–0,28
Обострения, во время которых потребовался прием антибиотиков	–0,67	–0,77	–0,96

Примечание: показатели измерялись в единицах – среднее число событий на 1 больного за 6 мес. Данные представлены как *Mean* – средние значения.

показателей, повышению физической работоспособности, уменьшению частоты использования ингаляций КДБД, снижению числа обострений заболевания и улучшению КЖ у больных ХОБЛ разных стадий. Проанализировать эффективность формотерола у больных с разными стадиями позволил масштаб проведенного в РФ мультицентрового исследования, которое сегодня является самым крупным из всех исследований, посвященных эффективности формотерола у больных ХОБЛ (> 1 600 больных) [14]. В отличие от других исследований [6, 7], среди пациентов, принявших участие в нашем испытании, большинство имели среднетяжелое течение ХОБЛ (63,3 %). Кроме того, еще одной особенностью больных ХОБЛ, включенных в настоящее исследование, явилось достаточно низкое использование пациентами до исследования длительно действующих бронходилататоров (ДДБД) – всего 2,7 %.

Бронходилатирующий эффект формотерола у пациентов с ХОБЛ был показан во многих клинических исследованиях: скорость наступления и выраженность его эффекта сравнима с β_2-агонистами короткого действия, однако по продолжительности действия формотерол значительно их превосходит [18, 19]. В нескольких долгосрочных клинических исследованиях были получены данные, что, в отличие от β_2-агонистов короткого действия, величина и длительность бронхорасширяющего эффекта формотерола не уменьшается и при регулярном длительном приеме препарата (отсутствие эффекта тахифилаксии) [20–22]. Интересно отметить, что, по данным 2 крупных проспективных исследований, улучшение показателей $ОФВ_1$ и клинических симптомов наблюдалось в равной степени у больных ХОБЛ с обратимой и необратимой бронхиальной обструкцией [6, 7].

Наибольший интерес в проведенном нами анализе представляют данные, свидетельствующие о высокой эффективности терапии формотеролом у пациентов с ХОБЛ II стадии. У данных больных прирост $ОФВ_1$ по сравнению с исходными значениями к концу исследования составил около 20 %, абсолютный средний прирост дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой – 74 м, а частота использования ингалятора с КДБД сократилась на 2,5 ингаляций в неделю. Показатели КЖ также значительно улучшились у больных со среднетяжелой стадией ХОБЛ – по опроснику EQ-5D отмечен прирост на 0,28 балла. У пациентов со II стадией ХОБЛ отмечено приблизительно то же снижение таких видов обострений, как амбулаторные обострения и обострения, требующие назначения антибактериальной терапии, как у больных с более тяжелыми стадиями ХОБЛ.

В руководстве GOLD приводятся рекомендации о назначении ДДБД пациентам с ХОБЛ, начиная со II стадии [1]. Однако эти рекомендации ранее были основаны на мнении экспертов, а не на строгой научной базе. В результате этого некоторые руководства, например *American College of Physicians*, призывали использовать ДДБД (длительно действующие β-агонисты и тиотропий) только у больных с показателями $ОФВ_1 < 60$ % и объясняли свое решение тем, что только для более тяжелых пациентов с ХОБЛ получены "доказательства высокого качества" о целесообразности терапии бронходилататорами [23].

Полученные нами данные дают основание полагать, что лечение ДДБА формотеролом имеет существенные преимущества у больных с ХОБЛ II стадии, и являются убедительным обоснованием для начала лечения пациентов именно на этой стадии заболевания.

Данное положение справедливо и для других длительно действующих препаратов [12, 13]. Так, относительно недавно анализ подгрупп исследования UPLIFT показал, что тиотропий у больных с ХОБЛ II стадии уменьшает скорость ежегодного снижения постбронходилататорного $ОФВ_1$ и риск развития обострений, а также приводит к стойкому улучшению легочной функции и КЖ, связанного со здоровьем [12]. Анализ исследования TORCH продемонстрировал, что терапия комбинированным препаратом салметерол / флутиказон эффективна у больных ХОБЛ разных стадий, но у пациентов со II стадией были отмечены наибольшие положительные эффекты терапии, такие как снижение летальности, уменьшение скорости прогрессирования бронхиальной обструкции, снижение риска обострений и улучшение КЖ, связанного со здоровьем [13].

Недавно проведенные исследования показали, что ежегодное снижение $ОФВ_1$ более выражено при II стадии ХОБЛ по GOLD, нежели при более поздних стадиях заболевания [24]. Если снижение легочной функции наступает рано, то в этом случае логично предположить, что эффективная терапия ХОБЛ должна быть также инициирована на ранних стадиях заболевания. Другими аргументами в пользу необходимости активной терапии у больных с ранними стадиями ХОБЛ являются снижение физической выносливости [25] и повседневного уровня активности [26], развитие обострений [27] и повышенный риск развития сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз или диабет [28, 29]. Эти сопутствующие заболевания можно облегчить при помощи более активного лечения ХОБЛ в дополнение к специфическому лечению.

К несомненным достоинствам терапии формотеролом можно также отнести и высокую приверженность пациентов лечению (к концу исследования 93,4 % продолжали терапию), а также высокую оценку эффективности терапии, по мнению большинства больных и их лечащих врачей, принимавших участие в данном исследовании. При этом высокая оценка терапии формотеролом со стороны пациента и со стороны врача была отмечена и у больных ХОБЛ II стадии.

Заключение

Терапия формотеролом (препарат Форадил Аэролайзер) приводит к улучшению функциональных показателей, повышению физической работоспособности, уменьшению частоты дополнительного

использования ингаляций КДБД, снижению числа обострений заболевания и улучшению КЖ у больных с разными стадиями ХОБЛ, в т. ч. со II стадией ХОБЛ. Полученные данные являются убедительным обоснованием для стартовой терапии формотеролом у больных ХОБЛ среднетяжелого течения.

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 2009. www.goldcopd.org.
2. *Celli B.R., MacNee W.* ATS / ERS Task Force. 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.
3. *Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al.* International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 2007; 370: 741–750.
4. *Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. Morb. Mortal. Wkly Rep. Surveill. Summ. 2002; 51: 1–16.
5. *Richter K., Stenglein S., Mucke M. et al.* Onset and duration of action of formoterol and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. Respiration 2006; 73: 414–419.
6. *Dahl R., Greefhorst L.A.P.M., Nowak D. et al.* Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 778–784.
7. *Rossi A., Kristufek P., Levine B.E. et al.* Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. Chest 2002; 121: 1058–1069.
8. *Steiropoulos P., Tzouvelekis A., Bouros D.* Formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2008; 3: 205–215.
9. *Aalbers R., Ayres J., Backer V. et al.* Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3 month trial. Eur. Respir. J. 2002; 19: 936–943.
10. *Campbell M., Eliraz A., Johansson G. et al.* Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Med. 2005; 99: 1511–1520.
11. *Wadbo M., Lofdahl C.G., Larsson K. et al.* Effects of formoterol and ipratropium bromide in COPD: a 3-month placebo-controlled study. Eur. Respir. J. 2002; 20: 1138–1146.
12. *Decramer M., Celli B., Kesten S. et al.*, for the UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 1171–1178.
13. *Jenkins C.R., Jones.PW., Calverley P.M.A. et al.* Efficacy of salmeterol / fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. Respir. Res. 2009; 10: 59 doi:10.1186/1465-9921-10-59.
14. *Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Илькович М.М. и др.* Открытое наблюдательное исследование эффективности и приверженности терапии препаратом Форадил Аэролайзер у пациентов с ХОБЛ. Атмосфера. Пульмонология и Аллергология 2010; 1: 25–30.
15. *Enright P.L., Sherrill D.L.* Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1384–1387.
16. *Kind P.* The EuroQoL instrument: an index of health-related quality of life. Chapter 22. In: Spilker B. (ed.) Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers; 1996: 191–201.
17. *Rutten-van Mölken M.P., Oostenbrink J.B., Tashkin D.P. et al.* Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages? Chest 2006; 130: 1117–1128.
18. *Palmquist M., Persson G., Lazer L. et al.* Inhaled dry powder formoterol and salmererol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. Eur. Respir. J. 1997; 10: 2484–2489.
19. *Benhamou D., Cuvelier A., Muir J.F. et al.* Rapid onset of bronchodilation in COPD: a placebo-controlled study comparing formoterol (Foradil Aerolizer) with salbutamol (Ventodisk). Respir. Med. 2001; 95: 817–821.
20. *FitzGerald J.M., Chapman K.R., Della Cioppa G. et al.* Sustained bronchoprotection, bronchodilatation, and symptom control during regular formoterol use in asthma of moderate or greater severity. The Canadian FO / OD1 Study Group. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103: 427–435.
21. *Cloosterman S.G.M., Bijl-Hofland I.D., van Herwaarden C.L.A. et al.* A placebo-controlled clinical trial of regular monotherapy with short-acting and long-acting β_2-agonists in allergic asthmatic patients. Chest 2001; 119: 1306–1315.
22. *Bensch G., Lapidus R.J., Levine B.E. et al.* A randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled study comparing formoterol dry powder inhaler with albuterol metered-dose inhaler. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2001; 86: 19–27.
23. *Qaseem A., Snow V., Shekelle P. et al.*, for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann. Intern. Med. 2007; 147: 633–638.
24. *Beaucage F., Frémault A., Janssens W. et al.* FEV_1 decline in COPD patients according to severity stages. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177: A401.
25. *Pinto-Plata V.M., Celli-Cruz R.A., Vassaux C. et al.* Differences in cardiopulmonary exercise test results by American Thoracic Society / European Respiratory Society – Global Initiative for chronic obstructive lung disease stage categories and gender. Chest 2007; 132: 1204–1211.
26. *Pitta F., Troosters T., Spruit M.A. et al.* Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171: 972–977.
27. *O'Reilly J.F., Williams A.E., Holt K., Rice L.* Defining COPD exacerbations: impact on estimation of incidence and burden in primary care. Prim. Care Respir. J. 2006; 15: 346–353.
28. *Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al.* Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. Br. Med. J. 1996; 313: 711–715.
29. *Decramer M., Rennard S., Troosters T. et al.* COPD as a lung disease with systemic consequences – clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. COPD 2008; 5: 235–256.

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64.; e-mail: serg_avdeev@list.ru
Илькович Михаил Михайлович – д. м. н., проф., директор НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 499-68-40; e-mail: pulmdir@spmu.rssi.ru
Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., проф., зав. курсом пульмонологии ФПК и ПП Уральской гос. мед. академии; тел.: (3432) 46-44-75; e-mail: leshchenko@mail.ur.ru, leshchenkoiv@yandex.ru
Петухова Анна Юрьевна – к. м. н., зав. поликлиникой ЦГБ № 6; тел.: (343) 257-26-13; e-mail: anna-petuhova@mail.ru
Жестков Александр Викторович – д. м. н., проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Самарского государственного медицинского университета, главный аллерголог-иммунолог МЗ СР Самарской обл.; тел. / факс: (846) 260-33-61; e-mail: zhestkov@rambler.ru
Пелевина Ирина Дмитриевна – врач высшей категории, районный пульмонолог, тел.: (812) 225-14-40; e-mail: pelevina@bigmir.net
Корнилова Татьяна Александровна – врач высшей категории; зав. пульмонологическим отделением ГКБ № 5, главный внештатный пульмонолог г. Барнаула; тел.: (3852) 68-50-29; e-mail: takkorn@rambler.ru
Рубаник Тамара Всеволодовна – к. м. н., зав. пульмонологическим отделением КДЦ № 1; тел.: (812) 296-34-07; e-mail: rubanik_tv@mail.ru
Будневский Андрей Валериевич – д. м. н., проф., декан факультета послевузовского профессионального образования, главный внештатный пульмонолог Управления здравоохранения администрации г. Воронежа; тел.: (4732) 59-30-76; e-mail: budnev@list.ru
Карпухина Елена Петровна – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко; тел.: (4732) 24-59-59; e-mail: tyan2003@list.ru
Гер Елена Владимировна – зав. пульмонологическим отделением ММУ "Городская клиническая больница № 8"; тел.: (8452) 39-31-80; e-mail: gerelen@yandex.ru
Цапаева Мария Юрьевна – врач высшей категории, зав. пульмонологическим отделением МЛПУ "Городская клиническая больница № 10"; тел.: (831) 245-14-86, e-mail: elena.bachinskaya@novartis.com
Копейкина Лариса Клементьевна – врач-пульмонолог пулмонологического отделения Омской областной клинической больницы; тел.: (3812) 24-42-37; e-mail: limkoplar@mail.ru
Кашанская Елена Петровна – врач-пульмонолог ФГУН ЕМНЦ ПОЗРПП г. Екатеринбурга; тел.: (343) 371-90-84; e-mail: skashansky@yandex.ru
Оськина Елена Александровна – к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Самарского государственного медицинского университета, главный клинический фармаколог МЗ СР Самарской обл.: тел. / факс: (846) 260-33-61; e-mail: oskina_e@list.ru
Шварева Наталья Юрьевна – врач-пульмонолог поликлиники МУ ЕКДЦ, г. Екатеринбурга; тел.: (343) 380-13-93; e-mail: faradili@mail.ru
Бачинская Елена Николаевна – к. м. н., старший мед. советник "Новартис Фарма"; тел.: 967-12-70, e-mail: elena.bachinskaya@novartis.com

Поступила 20.12.10
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.24-036.12-085.23

Форадил + Будесонид + Аэролайзер = Форадил Комби

будесонид + формотерол

простая техника ингаляции[1-3]

физиологичная методика последовательного применения[3-5]

индивидуальный подбор дозы компонентов[3]

НОВАЯ ФОРМУЛА КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСМЫ

ФОРАДИЛ КОМБИ

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма. Формотерол (12 мкг). Будесонид (200 или 400 мкг). Капсулы с порошком для ингаляций набор.

Показания

Будесонид + Формотерол

- Бронхиальная астма:
  - недостаточно контролируемая приемом ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) и β_2-агонистов короткого действия в качестве терапии по требованию;
  - адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и β_2-агонистами длительного действия.
- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (при доказанной эффективности применения ГКС).

Дозы и способ применения

Предварительная ингаляция бета-адреностимуляторов расширяет бронхи, улучшает поступление будесонида в дыхательные пути и усиливает его терапевтический эффект. Поэтому поддерживающая терапия бронхиальной астмы и ХОБЛ проводится следующим образом:

1) сначала осуществляется ингаляция формотерола;
2) затем ингаляция будесонида.

Взрослые

1. Доза формотерола для регулярной поддерживающей терапии составляет 12–24 мкг (содержимое 1–2 капсул) 2 раза в сутки. Не превышая максимальную суточную дозу формотерола для взрослых (48 мкг), при необходимости дополнительно можно применять 12–24 мкг в сутки, но не чаще 2-х дней в неделю.
2. Поддерживающая доза будесонида для взрослых пациентов составляет 400–800 мкг в сутки в 2 приема (по 200–400 мкг 2 раза в сутки). При обострении заболевания, во время перевода с пероральных ГКС на ингаляционные или при снижении дозы пероральных ГКС будесонид можно назначать в дозе 1600 мкг/сут в 2–4 приема.

Дети в возрасте ≥ 6 лет

1. Доза формотерола для регулярной поддерживающей терапии составляет 12 мкг (содержимое одной капсулы) 2 раза в сутки. Максимальная рекомендуемая доза препарата составляет 24 мкг в сутки.
2. Доза будесонида для регулярной поддерживающей терапии составляет 100–200 мкг 2 раза в сутки. В случае необходимости дозу будесонида можно повышать до максимальной – 800 мкг/сут.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к формотеролу или любому другому компоненту препарата. Повышенная чувствительность к будесониду или любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 6 лет. Кормление грудью. Активный туберкулез легких. Пациенты с наследственной непереносимостью галактозы, тяжелым дефицитом лактазы и при нарушении всасывания глюкозы–галактозы.

Меры предосторожности

Пациенты должны всегда иметь в распоряжении ингалятор с 2-адреномиметиком короткого действия для купирования приступов бронхиальной астмы. Препарат содержит лактозу.

Формотерол

Формотерол не следует использовать вместе с другими агонистами β_2-адренорецепторов продолжительного действия. Используется только в качестве дополнительной терапии к ингаляционным глюкокортикостероидам (в том числе к будесониду). У пациентов с бронхиальной астмой формотерол используется в комбинации с противовоспалительной терапией, которую следует продолжать без изменений. При достижении контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне терапии формотеролом, дозу препарата снижают постепенно. На фоне обострения бронхиальной астмы не следует начинать лечение формотеролом или изменять дозировку препарата. Формотерол нельзя использовать при острых приступах бронхиальной астмы. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, с тяжелой декомпенсированной сердечной недостаточностью, идиопатическим подклапанным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала Q-T, при сахарном диабете. Есть риск развития тяжелой гипокалиемии у больных бронхиальной астмой тяжелого течения. При возникновении парадоксального бронхоспазма следует отменить препарат. Избегать применения препарата при беременности. Пациентам, у которых на фоне применения формотерола возникают нарушения со стороны центральной нервной системы, следует воздержаться от управления автотранспортом или механизмами в период применения препарата. Строго соблюдать правила хранения препарата. На фоне применения другого агониста β_2-адренорецепторов продолжительного действия (салметерол) отмечалось увеличение частоты летальных исходов, связанных с бронхиальной астмой.

Будесонид

Препарат предназначен для регулярного ежедневного профилактического применения даже при отсутствии симптомов бронхиальной астмы. Не эффективен для купирования острого бронхоспазма. Препарат не следует назначать в качестве основной терапии при астматическом статусе или других острых астматических состояниях. Следует соблюдать осторожность при применении будесонида у пациентов с неактивным туберкулезом легких, с грибковыми, бактериальными и вирусными инфекциями дыхательных путей, а также при бронхоэктазах и пневмокониозе. Не следует резко прерывать лечение применяемыми в комбинации с препаратом пероральными глюкокортикостероидами (ГКС) и будесонидом. В первые месяцы после перехода с пероральных ГКС на будесонид пациентам следует носить с собой предупреждающую карточку (в которой должно быть указано, что они в стрессовых ситуациях нуждаются в дополнительном системном назначении ГКС), чтобы обеспечить адекватную реакцию на стрессовые ситуации (например, травму, хирургическое вмешательство или тяжелую инфекцию). При развитии парадоксального бронхоспазма следует сразу же прекратить применение будесонида. В том случае, если симптомы бронхиальной астмы сохраняются, необходим пересмотр врачом базисной терапии. Применение препарата в период беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Взаимодействия

Формотерол

С осторожностью назначать пациентам, получающим симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики.

Бета-адреноблокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), трициклические антидепрессанты, хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты.

Будесонид

При применении будесонида вместе с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, возможно повышение метаболизма будесонида и снижение его системной концентрации.

Побочное действие

Формотерол

Часто: головная боль, тремор, ощущение сердцебиения. Нечасто: ажитация, тревога, повышенная возбудимость, бессонница, головокружение, тахикардия, бронхоспазм (в том числе парадоксальный), раздражение слизистой оболочки глотки и гортани, мышечные судороги, миалгия. Очень редко: реакции повышенной чувствительности (в том числе артериальная гипотензия, крапивница, ангионевротический отек, зуд, экзантема), извращение вкусовых ощущений, периферические отеки, тошнота. При применении других лекарственных форм формотерола: сыпь и кашель. В клинической практике на фоне применения препарата отмечались следующие нежелательные явления: гипокалиемия, гипергликемия, электрокардиографические изменения: удлинение интервала Q-T (1). В клинических исследованиях при применении формотерола отмечалось небольшое повышение частоты развития тяжелых обострений бронхиальной астмы по сравнению с плацебо.

Будесонид

Часто: пневмония (у пациентов с ХОБЛ), подкожные гематомы (у пациентов с ХОБЛ), кашель. Редко: подавление функции коры надпочечников, синдром Кушинга, гиперкортицизм, задержка роста у детей и подростков, катаракта, глаукома, реакция гиперчувствительности, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, зуд, необычное поведение, включая депрессию (особенно у детей), снижение минеральной плотности костной ткани, парадоксальный бронхоспазм, кандидоз слизистой оболочки полости рта и глотки, дисфония, раздражение слизистой оболочки глотки и гортани.

Форма выпуска. 60 капсул по 12 мкг формотерола вместе с 60 капсулами по 200 или 400 мкг будесонида в упаковке в комплекте с устройством для ингаляций Аэролайзер.

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по применению.

«Новартис Фарма АГ», Швейцария, произведено «Новартис Фармасьютикалз ЮК Лтд», Великобритания.

«На правах рекламы»

FOU/A4/12.2010/1

Полную информацию о препаратах ФОРАДИЛ и ФОРАДИЛ КОМБИ можно получить в компании ООО «Новартис Фарма»:
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2; тел.: (495) 967-1270, факс: (495) 967-1268; www.novartis.ru

NOVARTIS

Б.А.Черняк, И.Н.Трофименко

Клинико-функциональный статус, качество жизни и их динамика у больных хронической обструктивной болезнью легких в процессе 6-месячной терапии тиотропия бромидом

ГОУ ДПО Иркутский государственный институт усовершенствования врачей: 664079, Иркутск, м-н Юбилейный, 100

B.A.Chernyak, I.N.Trofimenko

Clinical and functional status, quality of life and their changes in COPD patients during 6-month therapy with tiotropium

Summary

The trial was aimed at investigation of relationships between clinical and functional disorders and quality of life (QoL) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and effects of tiotropium on these variables. Symptoms, parameters of spirometry and body plethysmography, exercise tolerance, and QoL were analyzed in 138 outpatients with COPD of different severity. The analysis showed a significant effect of lung hyperinflation on dyspnea intensity greatly contributing to QoL and exercise tolerance. Six-month therapy with tiotropium in severe COPD patients significantly reduced the intensity of dyspnea and lung hyperinflation and improved exercise tolerance and QoL. Thus, the reduction in lung hyperinflation is of great importance for improvement of clinical and functional status and QoL in COPD patients.
Key words: chronic obstructive pulmonary disease, lung hyperinflation, quality of life, tiotropium.

Резюме

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи клинико-функциональных нарушений, качества жизни (КЖ) и влияние на них терапии тиотропия бромидом (ТБ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). У 138 пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести проанализированы респираторные симптомы, параметры спиро- и бодиплетизмографии, толерантность к физической нагрузке и КЖ. Результаты показали значительное влияние гиперинфляции легких на выраженность одышки, доминирующей в снижении КЖ и толерантности к физическим нагрузкам. Применение ТБ в течение 6 мес. при тяжелой ХОБЛ достоверно уменьшает выраженность одышки и гиперинфляции легких, повышая физическую толерантность и КЖ. Таким образом, уменьшение легочной гиперинфляции является наиболее важным фактором улучшения клинико-функционального статуса и КЖ у больных ХОБЛ.
Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гиперинфляция легких, качество жизни, тиотропия бромид.

Прогрессирующее и необратимое снижение легочной функции является кардинальным признаком естественного течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Показатель объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$), являющийся важной функциональной характеристикой обструктивных нарушений и темпов их прогрессирования, остается до настоящего времени определяющим предиктором степени тяжести ХОБЛ (GOLD, 2009) [1]. Вместе с тем $ОФВ_1$ как маркер выраженности бронхиальной обструкции не в полной мере соответствует степени тяжести клинических проявлений ХОБЛ, нарушению толерантности к физической нагрузке и снижению качества жизни (КЖ) пациентов [2–5]. В частности, одышка, являясь основной жалобой больных ХОБЛ, имеет низкую коррелятивную связь с $ОФВ_1$, особенно, когда значение последнего составляет < 1 л [6, 7].

Тем не менее именно одышка, являясь доминирующим фактором нарушения функционального статуса при данной патологии, заставляет пациента обратиться за медицинской помощью, чаще всего на стадии выраженных вентиляционных нарушений, когда показатели $ОФВ_1$ находятся в пределах 1–1,5 л [8]. Это связано с тем обстоятельством, что выраженность одышки определяется не только степенью бронхиальной обструкции, но и в значительной мере показателями гиперинфляции, которые имеют наибольшую корреляционную связь с тяжестью данного симптома. Так, показано, что при физической нагрузке интенсивность одышки по шкале Борга наиболее высоко коррелирует с инспираторной емкостью ($r = 0,69$; $p < 0,05$), а не с $ОФВ_1$ [9].

В ряде исследований показано, что терапия тиотропия бромидом (ТБ) существенно уменьшает выраженность респираторного дискомфорта у больных ХОБЛ без значительных изменений показателей бронхиальной обструкции, но при этом сопровождается выраженной динамикой показателей гиперинфляции [10–15]. Именно с этим механизмом связано уменьшение одышки и улучшение толерантности к физической нагрузке при применении бронходилататоров у больных ХОБЛ при отсутствии изменений $ОФВ_1$ [16].

В связи со сказанным выше целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи клинико-

функционального статуса и КЖ у больных ХОБЛ в процессе терапии ТБ.

Материалы и методы

В исследование были включены 138 амбулаторных больных ХОБЛ (125 мужчин и 13 женщин) в возрасте 41–76 лет, которые в соответствии со степенью тяжести заболевания были распределены на 4 группы: 1-я группа – легкая степень ХОБЛ (n = 21); 2-я – среднетяжелая (n = 36); 3-я – тяжелая (n = 58); 4-я – крайне тяжелая степень ХОБЛ (n = 23). Диагностика ХОБЛ и оценка степени ее тяжести осуществлялись на основании критериев GOLD [1]. Интенсивность респираторных симптомов оценивалась с использованием стандартизованных шкал. Симптомы кашля и продукции мокроты анализировались по 3-балльной шкале *Paggiaro*, одышка – по 4-балльной шкале MRC. Оценка показателей легочной функции проводилась на основании результатов спирометрии и бодиплетизмографии. Для исследования толерантности к физической нагрузке проводился 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) в соответствии со стандартным протоколом, который включал в себя оценку пройденного расстояния в метрах, выраженность одышки в конце теста по 10-балльной аналогово-визуальной шкале Борга (0 – нет одышки, 10 – максимальная одышка). В качестве интегрального показателя клинико-функционального статуса больных ХОБЛ проанализирован *bode*-индекс [17], который представляет собой суммарную оценку 4 параметров: 1) B – BMI – индекс массы тела (ИМТ), определяемый по формуле: масса тела (кг) / рост ($м^2$); 2) O – *obstruction* – выраженность бронхиальной обструкции по показателю $ОФВ_1$ (% от должного значения); 3) D – *dyspnea* – одышка по шкале MRC; 4) E – *exercise tolerance* – толерантность к физической нагрузке с оценкой пройденного расстояния в метрах (6-МШТ). *Bode*-индекс характеризовался 3 градациями: низкий индекс – 0–3 балла; средний – 4–6 баллов; высокий – 7–10 баллов. Уровень индекса, по данным его авторов, отражает степень клинико-функциональных нарушений у больных ХОБЛ, при этом, чем выше его значение, тем в большей степени выражены функциональные нарушения. Изучение специфического КЖ проведено с помощью специализированного респираторного вопросника Госпиталя св. Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ). Анализ показателей КЖ проводился по каждому домену вопросника: "Симптомы", "Активность", "Влияние" и "Общее КЖ".

Влияние ТБ на клинико-функциональный статус и КЖ оценивалось у 40 больных из группы тяжелой ХОБЛ (все мужчины в возрасте 43–69 лет; средний возраст – 57,9 ± 8,7 лет). После 2-недельного вводного периода больные были рандомизированы в 2 равные группы: 20 больным был назначен ТБ (Спирива) в дозе 18 мкг в сутки через "Хандихалер", 20 больным ТБ не назначался (контрольная группа). Лечебный период продолжался 6 мес.: в контрольной группе пациенты принимали только короткодействующие бронходилататоры (КДБД) (Атровент, Вентолин, Сальбутамол, Беротек, Беродуал), назначенные им до рандомизации, в группе пациентов, получающих лечение ТБ, использовался Вентолин или Сальбутамол в режиме "по требованию". Клинико-функциональные показатели и параметры КЖ оценивались в сравниваемых группах исходно и через 6 мес. терапии. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью общепринятых в медицине методов вариационной статистики, корреляционного и множественного регрессионного анализов. Сравнительный анализ выполнен с использованием критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты показали достоверное усиление одышки по мере нарастания тяжести ХОБЛ. Вместе с тем индивидуальный анализ этого показателя в пределах одной стадии заболевания свидетельствует о значительных колебаниях выраженности одышки. Так, в группе больных тяжелой ХОБЛ (3-я стадия) индивидуальные показатели одышки по шкале MRC значительно варьировались: от легкой (13,8 %), умеренной и тяжелой (77,6 %) до очень тяжелой у 8,6 % больных. Отмеченная гетерогенность одышки в рамках одной стадии ХОБЛ характеризуется наиболее высокими корреляционными связями между степенью диспноэ и параметрами легочной гиперинфляции: для остаточного объема легких (ООЛ) и инспираторной емкости (Евд.) (r = 0,73 и –0,54 соответственно; $p < 0,05$), тогда как коэффициент корреляции для степени одышки и $ОФВ_1$ был значительно ниже.

Для раздельной оценки вклада бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции в формирование одышки при ХОБЛ нами проведен множественный регрессионный анализ показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Полученные высокие значения коэффициентов множественной корреляции (R) и детерминации (R^2) между степенью одышки и показателями ФВД (0,91 и 0,84 соответственно; $p < 0,0001$) подтвердили, что степень одышки в значительной степени зависит не только от бронхиальной обструкции, но и от уровня гиперинфляции. Об этом свидетельствуют значения β-коэффициентов – стандартизированных коэффициентов регресса, величина которых позволяет сравнивать относительный вклад каждой независимой переменной в предсказание зависимой переменной. В частности, для ООЛ и Евд. β-коэффициент равен 0,41 и –0,40, для $ОФВ_1$ и максимальной объемной скорости потока при 75 % выдохнутого легочного объема ($МОС_{75}$) –0,56 и 0,36 соответственно ($p < 0,001$ – во всех случаях). Таким образом, результаты регрессионного анализа показали, что в генезе одышки вклад гиперинфляции имеет значение, сопоставимое с бронхиальной обструкцией, чем, вероятно, и обусловлены значительные индивидуальные колебания выраженности этого симптома у больных ХОБЛ в пределах одной стадии заболевания.

Другим важным индикатором состояния больного, помимо одышки, является толерантность к физической нагрузке. Результаты 6-МШТ показали снижение физических возможностей параллельно с нарастанием степени тяжести заболевания. Так, пройденное расстояние уменьшалось с 484 ± 39 м при I стадии до 289 ± 62 м при IV стадии ХОБЛ, а интенсивность одышки в конце 6-МШТ, оцененная по шкале Борга, увеличивалась с 1,8 ± 0,7 до 5,7 ± 1,7 соответственно. Однако индивидуальный анализ этих же параметров в пределах одной стадии заболевания демонстрирует, как и при оценке одышки, широкий диапазон колебаний. В качестве интегрального показателя клинико-функционального статуса больных ХОБЛ нами проанализирован *bode*-индекс в зависимости от степени тяжести заболевания (рисунок). Значение медианы *bode*-индекса закономерно увеличивается с 0 до 7 баллов по мере прогрессирования заболевания ($p < 0,001$). Индивидуальный анализ индекса в пределах одной стадии заболевания показал, что 100 % больных легкой ХОБЛ соответствовали низкому *bode*-индексу (0–3 балла), и напротив, 100 % больных крайне тяжелой ХОБЛ – высокому индексу (7–10 баллов). Больные среднетяжелой ХОБЛ в большинстве случаев (88,9 %) имели низкий и средний (в 11,1 % случаев) *bode*-индекс (4–6 баллов). Вместе с тем *bode*-индекс у больных тяжелой ХОБЛ характеризовался значительной вариабельностью: 13,8 % больных имели высокий индекс (7–10 баллов), 53,4 % – средний (4–6 баллов), 32,8% больных тяжелой ХОБЛ – низкий *bode*-индекс (0–3 балла). Проведенный анализ показывает, что примерно треть пациентов с $ОФВ_1$, соответствующим тяжелой ХОБЛ по критериям GOLD, имеют низкие значения *bode*-индекса (0–3 балла), за счет достаточно хорошей толерантности к физической нагрузке и незначительного уровня одышки. Таким образом, анализ *bode*-индекса подтверждает значительную гетерогенность группы больных тяжелой ХОБЛ, что было показано в отношении одышки и толерантности к физической нагрузке, а показатели бронхиальной обструкции ($ОФВ_1$) не являются

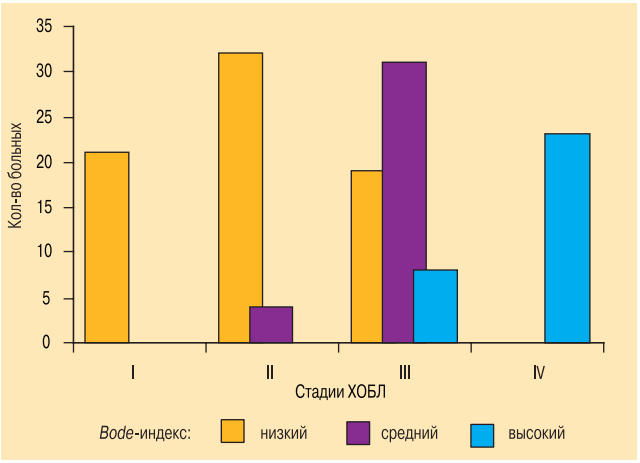


Рисунок. Распределение больных ХОБЛ в зависимости от значения *bode*-индекса

высокозначимыми предикторами выраженности одышки и нарушения толерантности к физической нагрузке у больных ХОБЛ.

КЖ по всем доменам вопросника ухудшалось по мере утяжеления ХОБЛ, демонстрируя закономерную связь между уровнем снижения КЖ и степенью тяжести ХОБЛ. При анализе взаимоотношений показателей КЖ и параметров клинико-функционального статуса больных ХОБЛ для большинства из них отмечена существенная корреляционная взаимосвязь (табл. 1).

Наибольшее влияние на КЖ оказывает уровень одышки: наибольшее значение коэффициента корреляции определяется для таких доменов, как "Активность" ($r = 0,83$, $p < 0,05$) и "Общее КЖ" ($r = 0,81$, $p < 0,05$) шкалы MRC, и несколько ниже – корреляциионные связи между этими доменами и одышкой по шкале Борга ($r = 0,70$ и $0,73$ соответственно, $p < 0,05$). В отличие от одышки, другие симптомы ХОБЛ – кашель, продукция мокроты – характеризовались низким уровнем корреляционных связей. Из анализируемых параметров ФВД наиболее тесная связь с КЖ отмечается для $ОФВ_1$ и ООЛ. Взаимосвязь между КЖ и клинико-функциональными параметрами, характеризующими уровень одышки

Таблица 1
Взаимосвязь между клинико-функциональным статусом и КЖ у больных ХОБЛ

Клинико-функциональные показатели	"Симптомы"	"Активность"	"Влияние"	"Общее КЖ"
Одышка (MRC)	0,64	0,83	0,74	0,81
Кашель	0,51	0,27	0,40	0,41
Продукция мокроты	0,26	0,10*	0,12*	0,15*
Длительность заболевания	0,53	0,40	0,50	0,51
ИК, пачко–лет	–0,06*	–0,22	–0,23	–0,21
Расстояние в 6-МШТ	–0,45	–0,65	–0,59	–0,63
Одышка по шкале Борга	0,68	0,70	0,65	0,73
ФЖЕЛ	–0,12*	–0,30	–0,26*	–0,29*
$ОФВ_1$	–0,45	–0,65	–0,57	–0,68
Евд.	–0,16*	–0,40	–0,34	–0,39
ООЛ	0,63	0,47	0,54	0,62
R tot	0,31	0,36	0,33	0,39

Примечание: * – $p > 0,05$; для остальных значений r – $p < 0,05$; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; R tot – сопротивление дыхательных путей.

Таблица 2
Динамика выраженности симптомов ХОБЛ (M ± m)

Симптомы	Группы	Исходно	p_1	Через 6 мес.	p_1	p_2
Одышка	1-я группа	3,3 ± 0,7	> 0,05	2,6 ± 0,5	< 0,001	< 0,001
	2-я группа	3,2 ± 0,6		3,3 ± 0,7		> 0,5
Кашель	1-я группа	1,8 ± 0,6	> 0,05	1,0 ± 0,0	< 0,001	< 0,001
	2-я группа	2,1 ± 0,6		2,0 ± 0,0		> 0,5
Мокрота	1-я группа	1,3 ± 0,5	> 0,05	1,0 ± 0,0	< 0,001	< 0,05
	2-я группа	1,1 ± 0,3		1,3 ± 0,5		> 0,05

Примечание: p_1 – при сравнении между группами; p_2 – при сравнении с исходными показателями.

и вентиляционных нарушений, хорошо корреспондирует с толерантностью к физической нагрузке. Получена значимая обратная зависимость между всеми доменами вопросника и пройденной больными дистанцией в 6-МШТ (табл. 1). Наиболее высокий коэффициент корреляции отмечен для домена "Активность" ($r = –0,65$, $p < 0,05$), характеризующего влияние ХОБЛ на физическую активность, что подтверждает специфичность этого параметра.

Через 6 мес. терапии ТБ у больных тяжелой ХОБЛ отмечалось достоверное уменьшение уровня одышки и клинических проявлений бронхитического синдрома по сравнению как с исходными показателями, так и с контрольной группой (табл. 2).

Разница показателей одышки, кашля и продукции мокроты между больными, принимающими ТБ, и группой сравнения составила 0,7; 1,0 и 0,3 балла соответственно ($p < 0,05$). Потребность в КДБД на фоне приема ТБ значительно уменьшилась (с 3,6 до 2,4 раза в сутки; $p < 0,001$), тогда как в группе сравнения отмечена тенденция к увеличению использования КДБД "по потребности".

Уменьшение выраженности одышки в процессе лечения ТБ сопровождалось значительной динамикой показателей ФВД, характеризующих уровень гиперинфляции легких (табл. 3). Так, динамика средних значений ООЛ и Евд. к 6 мес. лечения ТБ составила 430 мл и 330 мл соответственно ($p < 0,05$).

Менее показательными были изменения параметров бронхиальной обструкции. К окончанию лечебного периода отмечено достоверное увеличение $ОФВ_1$ (до применения бронходилататора) в группе ТБ по сравнению с исходными показателями на 120 мл ($p = 0,006$). Однако статистически значимых различий к 6 мес. терапии между постбронходилатационными показателями и исходными величинами, а также группой сравнения, не достигнуто. С положительной динамикой симптомов заболевания и параметров гиперинфляции корреспондирует увеличение толерантности к физической нагрузке. Через 6 мес. лечения ТБ пройденное расстояние в 6-МШТ возросло на 37 м, а одышка по шкале Борга уменьшилась на 1 балл относительно исходных показателей ($p < 0,01$). В группе сравнения показатели толерантности к физической нагрузке существенно не изменились.

Анализ параметров КЖ показал достоверное улучшение в группе ТБ по домену "Симптомы" и общему показателю к окончанию лечебного периода с 72,1 до 57,6 баллов ($p < 0,001$) и с 55,1 до 49,9 баллов ($p < 0,05$) соответственно. Улучшение отмечалось как в сравнении с исходными параметрами КЖ, так и показателями КЖ в группе КДБД ($p < 0,05$). По другим доменам отмечена тенденция к улучшению показателей КЖ, однако статистически значимой динамики показателей в процессе лечения не прослеживалось. В группе сравнения отмечено достоверное ухудшение КЖ по домену "Влияние" с 40,5 до 46,1 баллов ($p < 0,05$) за 6-месячный период, показатели других доменов вопросника имели также тенденцию к отрицательной динамике.

Заключение

По мере прогрессирования ХОБЛ нарастает степень клинико-функциональных нарушений и ухудшается КЖ больных. Одышка является доминирующим фактором нарушения функционального статуса,

Таблица 3
Динамика показателей ФВД (M ± m)

Симптомы	Группы	Исходно	p_1	Через 6 мес.	p_1	p_2
$ОФВ_1$ до бронхолитика, $\%_{долж.}$	1-я группа	38,4 ± 7,9	> 0,05	41,3 ± 5,8	> 0,05	> 0,05
	2-я группа	40,2 ± 5,7		43,2 ± 4,6		> 0,05
$ОФВ_1$ после бронхолитика, $\%_{долж.}$	1-я группа	41,9 ± 6,2	> 0,05	43,1 ± 5,4	> 0,05	> 0,05
	2-я группа	42,8 ± 7,8		42,3 ± 4,0		> 0,5
ООЛ, $\%_{долж.}$	1-я группа	211,7 ± 29,9	> 0,05	193,3 ± 31,8	> 0,05	< 0,001
	2-я группа	205,8 ± 30,1		201,9 ± 35,6		> 0,05
Евд., л	1-я группа	2,3 ± 0,8	> 0,05	2,63 ± 0,60	> 0,05	< 0,05
	2-я группа	2,4 ± 0,6		2,4 ± 0,5		> 0,5

Примечание: p_1 – при сравнении между группами; p_2 – при сравнении с исходными показателями.

снижения толерантности к физическим нагрузкам и КЖ у больных ХОБЛ. В пределах одной стадии заболевания показатели клинико-функционального статуса и параметры КЖ могут существенно варьироваться. Это подтверждает гетерогенность тяжелой ХОБЛ не только по клинико-функциональным характеристикам, но и по показателям КЖ, отражающим субъективное восприятие заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наряду с выраженностью бронхиальной обструкции существенный вклад в нарушение функционального статуса вносит легочная гиперинфляция.

Шестимесячная терапия больных тяжелой ХОБЛ сопровождается уменьшением симптомов заболевания, в первую очередь одышки, и повышением толерантности к физической нагрузке, что обусловливает, в конечном счете, значительное улучшение КЖ. Динамика параметров ФВД в процессе лечения свидетельствует о том, что положительный клинико-функциональный эффект ТБ и улучшение КЖ при тяжелой ХОБЛ в значительной мере обусловлены снижением легочной гиперинфляции. Выраженность последней необходимо учитывать при оценке степени тяжести ХОБЛ и эффективности ее лечения.

Литература

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2009). *www.goldcopd.org*
2. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (ATS / ERS, пересмотр 2004). Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М.: Атмосфера; 2005.
3. *Ferguson G.T.* The ins and outs of breathing: an overview of lung mechanics. Eur. Respir. Rev. 2004; 13 (89): 30–34.
4. *MacNee W., ZuWallack R.L., Keenan J.* Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease. USA: Professional Communications, 2005.
5. *O'Donnell D.E.* Lung mechanics in COPD: the role of tiotropium. Eur. Respir. Rev. 2004; 13 (89): 40–44.
6. *Ambrosino N.* Dyspnoea and its measurement. Breathe 2004; 1 (2): 101–107.
7. *Mahler D.A.* Understanding dyspnoea in COPD: mechanisms, measurement and management. Eur. Respir. Rev. 2002; 12 (82): 25.
8. *Agusti A.G.N.* The science of symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. Rev.1999; 9 (67): 160–164.
9. *Boni E., Corda L., Franchini D. et al.* Volume effect and exertional dyspnoea after bronchodilator in COPD patients with and without expiratory flow limitation at rest. Thorax 2002; 57: 528–532.
10. *Celli B.R., ZuWallak R.L., Wang S. et al.* Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. Chest 2003; 124: 1743–1748.
11. *Ferguson G.T.* Why Does the Lung Hyperinflate. The Proceedings of the American Thoracic Society 2006; 3: 176–179.
12. *Marco F.Di., Milic-Emili J., Boveri B. et al.* Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. Eur. Respir. J. 2003; 21: 86–94.
13. *Gelb A.F., Taylor C.F., McClean P.A. et al.* Tiotropium and simplified detection of dynamic hyperinflation. Chest 2007; 131: 690–695.
14. *Verkindre C., Bart F., Aguilaniu B. et al.* The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2006; 73 (4): 420–427.
15. *O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F. et al.* Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. Eur. Respir. J. 2004; 23: 832–840.
16. *O'Donnell, D.E.* Exercise and dyspnoea. Eur. Respir. Rev. 2002; 12 (82): 36–39.
17. *Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al.* The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 1005–1012.

Информация об авторах:

Черняк Борис Анатольевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой аллергологии и пульмонологии Иркутского ГИУВ; тел.: 8-902-568-78-70; e-mail: bores@angara.ru

Трофименко Ирина Николаевна – к. м. н., ассистент кафедры аллергологии и пульмонологии Иркутского ГИУВ; тел.: 8-914-877-80-96, e-mail: tin11@mail.ru

Поступила 01.12.10
© Черняк Б.А., Трофименко И.Н., 2010
УДК 616.24-036.12-085.234

* Изучение долгосрочного влияния тиотропия на функцию легких

† Дополнительные первичные точки оценки степени снижения функции легких (пре- и постбронходилатационный ОФВ1), были статистически не достоверны. Вторичные конечные точки включали оценку: улучшения функции легких и качества жизни, частоты обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций, а также смертности.

Литература:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: executive summary). Updated 2007. http://www.goldcopd.com. Accessed September 5, 2008.
2. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al, on behalf of the UPLIFT® (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med.2008;359:1543-1554.
3. Авдеев С.Н., Результаты глобального исследования UPLIFT: Влияние тиотропия на течение ХОБЛ, Справочник поликлинического врача, 2008, №14-15, стр.30-35.

SPIRIVA® (tiotropium)

Жизнь. Продолжение следует.

Pfizer

Московское представительство
Пфайзер Интернешнл ЭлЭлСи
109004 Москва, Таганская ул., 21
Телефон (495) 258-5535

Boehringer Ingelheim

Московское представительство
Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ
119049 Москва, Донская ул., 29/9, стр. 1
Телефон (495) 411-7801

Имеются противопоказания, проконсультируйтесь у врача.
Для получения более подробной информации обратитесь к инструкции по применению препарата. Препарат СПИРИВА® разработан компанией Boehringer Ingelheim, его продвижение осуществляют компании Pfizer и Boehringer Ingelheim.
Рег. номер: П №014410/01 от 16.11.2007. Отпечатано в России. SP-1-2008. На правах рекламы.

М.Л.Штейнер[2], А.В.Жестков[1], А.В.Данилин[2], А.Ю.Изотов[3]

Применение лечебного бронхоальвеолярного лаважа при хронической обструктивной болезни легких

1 – Самарский государственный медицинский университет, кафедра общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии: 443079, Самара, ул. Гагарина, 18;

2 – ММУ "Городская больница № 4 г. о. Самара", отделение анестезиологии и реанимации: 443056, Самара, ул. Мичурина, 125;

3 – ММУ "Городская больница № 8 г. о. Самара", отделение анестезиологии и реанимации: 443035, Самара, ул. Мирная, 169

M.L.Shteyner, A.V.Zhestkov, A.V.Danilin, A.Y.Izotov

Therapeutic bronchoalveolar lavage in chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The authors evaluated the effects of bronchoalveolar lavage with N-acetylcysteine (NAC) and Natrium hypochlorite in chronic obstructive pulmonary disease. Some parameters of humoral immunity in blood and bronchoalveolar lavage fluid were studied. Parameter changes were the same with both lavage agents. However, antiinflammatory effect of lavage with NAC and Natrium hypochlorite was more evident.
Key words: bronchoalveolar lavage, bronchoscopy, bronchoalveolar lavage fluid, chronic obstructive pulmonary disease, N-acetylcysteine, natrium hypochlorite.

Резюме

Изучено влияние бронхоальвеолярного лаважа с использованием сочетания препаратов N-ацетилцистеина и гипохлорита натрия на отдельные параметры гуморальных факторов иммунитета в крови и бронхоальвеолярной жидкости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Отмечена однонаправленность этих изменений при сравнении с бронхологическим пособием, где в качестве лаважной среды использован изотонический раствор хлорида натрия. Однако в 1-м случае противовоспалительный эффект носил более выраженный характер.
Ключевые слова: бронхоальвеолярный лаваж, бронхоскопия, бронхоальвеолярная жидкость, хроническая обструктивная болезнь легких, N-ацетилцистеин, гипохлорит натрия.

Фибробронхоскопия (ФБС) является одной из ключевых дополнительных методик в пульмонологии. Помимо выполнения диагностических исследований ФБС дает широкие возможности осуществления разнообразных эндобронхиальных лечебных манипуляций. Достаточно часто бронхологическое вмешательство используется у пациентов с бронхообструктивным синдромом различной этиологии, когда развивается массивная бронхообструкция вязким бронхиальным секретом на фоне неэффективной собственной экспекторации. В частности, большое значение имеет бронхологическое пособие в ведении пациентов с тяжелыми формами хронической обструктивной болезни легких, когда обычное терапевтическое воздействие на восстановление естественного дренажа трахеобронхиального дерева оказываются неэффективными [1–9].

Традиционно проводимый во время ФБС лечебный бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) не сводился лишь к механической протекции дренажа: лаважная среда должна обладать антибактериальным потенциалом, способствовать муколизису, повышению местного иммунитета. Эндобронхиальное терапевтическое вмешательство должно быть важным дополнением к проводимой системной терапии. В качестве антибактериальных эндобронхиальных лекарственных форм использовались препараты диоксидина, фурагина калия, колларгола, антибиотики; местное воздействие на муколизис пытались моделировать препаратами амброксола и ацетилцистеина, а также протеолитическими ферментами. Описано использование в практике БАЛ препаратов ронколейкина и беталейкина с целью воздействия на систему местного иммунитета [10–16].

Остается актуальным поиск оптимальной лаважной среды для обеспечения максимальной эффективности БАЛ. При разработке требований к лаважной среде нами был очерчен ряд ее желательных параметров:

1. Максимально широкий спектр антибактериального действия.
2. Максимальная гипоаллергенность.
3. Муколитический эффект.

Исходя из заданных параметров, очевидно, что лаважная среда должна быть представлена комбинацией антибактериального средства и муколитика. В качестве антибактериальной составляющей лаважной среды был выбран 0,08%-ный раствор гипохлорита натрия (именно такая концентрация использовалась для введения в закрытые полости, в частности в брюшную, для ведения пациентов после хирургических вмешательств по поводу перитонита) [17].

Являясь донором активного кислорода, гипохлорит натрия обеспечивает реализацию окислительных процессов в организме; активный кислород способен разрушающим образом действовать на

продукты тканевого распада и микроорганизмы. Именно с мощным неспецифическим окислительным эффектом и связан широкий спектр антибактериального действия препарата: активные растворы гипохлорита натрия эффективны в отношении большинства патогенных бактерий, грибов и простейших [18, 19].

Низкая аллергенность препарата связана с тем, что гипохлорит натрия является естественным продуктом, вырабатываемым организмом в небольших количествах при фагоцитозе [20, 17].

Первое упоминание об эндобронхиальном использовании гипохлорита натрия относится к 1994 г., когда *Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Шайдарова В.А.* отметили высокую эффективность санационных ФБС при гнойных эндобронхитах с использованием его 0,04%-ного раствора в качестве лаважной среды [21].

Позже было показано, что эндобронхиальное использование гипохлорита натрия в качестве средства для санационных ФБС способствует уменьшению отека, гиперемии слизистой и количества гнойного секрета [22, 23].

Проблема муколизиса в лечении пациентов с ХОБЛ является очень актуальной. Слизь, вырабатываемая бокаловидными клетками, состоит из гликопротеидов, сульфомуцинов и воды; она содержит большое количество сульфгидрильных групп, способных формировать связи, называемые "дисульфидными мостиками". При патологических состояниях формируется повышенное количество дисульфидных мостиков, что приводит к увеличению вязкости и эластичности бронхиального секрета и повышает риск развития инфекции в его скоплении; так формируется гнойная мокрота [24–26].

В поиске оптимального муколитического компонента выбор был остановлен на Флуимуциле как препарате N-ацетилцистеина. N-ацетилцистеин, в отличие от других муколитиков, характеризуется прямым действием на молекулярную структуру слизи. В молекуле N-ацетилцистеина содержатся сульфгидрильные группы, которые разрывают связи кислых мукополисахаридов мокроты, при этом происходит деполимеризация макромолекул, бронхиальный секрет становится менее вязким и легче эвакуируется. Другим существенным преимуществом N-ацетилцистеина является его антиоксидантная активность: он является предшественником одного из наиболее важных компонентов антиоксидантной защиты – глутатиона [27–30].

Препараты N-ацетилцистеина обладают минимальными побочными эффектами: практически не раздражают желудочно-кишечный тракт, поэтому они широко используются у пациентов с обструктивной патологией легких в пероральной, небулайзерной и эндобронхиальной формах [27, 28, 31–35].

Материалы и методы

Проведен анализ использования варианта лечебного БАЛ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), при котором в качестве лаважной среды используется сочетание 0,08%-ного раствора гипохлорита натрия по 60–80 мл с эндобронхиальными инстилляциями 3–6 мл Флуимуцила – единственного препарата N-ацетилцистеина, разрешенного для эндобронхиального применения. Оценивались изменения показателей гуморальных факторов иммунитета, определяемых в сыворотке крови и в бронхоальвеолярной жидкости.

Для изучения свойств предложенной лаважной среды изучены результаты санационных ФБС 100 пациентов с ХОБЛ, разделенных на 2 группы (ФБС проводилась фибробронхоскопом FB-15P, *Pentax*, Япония).

Первая группа обследованных состояла из 50 пациентов с ХОБЛ тяжелой степени в фазе обострения, которым санационные ФБС проводились с применением в качестве лечебной лаважной среды изотонического раствора хлорида натрия (группа сравнения).

Во 2-ю группу обследованных вошли 50 пациентов с ХОБЛ тяжелой степени в фазе обострения, которым санационные ФБС проводились с применением в качестве лечебной лаважной среды сочетания гипохлорита натрия и эндобронхиальной формы N-ацетилцистеина (опытная группа). БАЛ осуществлялся по оригинальной методике [36].

При поступлении этих больных в стационар при исследовании крови дополнительно определялись отдельные параметры гуморальных факторов иммунитета: уровень иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, общего IgE), лизоцима и комплемента. Проведение первичной лечебно-диагностической ФБС у пациентов этих групп дополнялось проведением диагностического БАЛ с последующим определением в жидкости БАЛ уровня IgG, общего IgE (IgE), лизоцима и фактора некроза опухоли-α (TNF-α).

В последующем пациентам обеих групп проводилось унифицированное общее лечение с использованием антибиотиков, бронхолитиков, экспекторантов, оксигенотерапии и санационных ФБС, проводимых ежедневно. У больных 1-й группы при санационных ФБС в качестве лаважной среды использовался изотонический раствор хлорида натрия (60–80 мл на 1 санацию). У пациентов 2-й группы в качестве лаважной среды был использован 0,08%-ный раствор гипохлорита натрия по 60–80 мл, применение которого дополнялось эндобронхиальными инстилляциями 3–6 мл N-ацетилцистеина. После проведения 5 повторных санационных ФБС осуществлялось заключительное исследование тех же параметров гуморальных факторов иммунитета в сыворотке крови и в жидкости БАЛ.

Для изучения сравнительной эффективности использования различных вариантов лечебной лаважной среды использовалась дескриптивная статистика. При условии нормального распределения величин для оценки значимости различия данных использовался t-тест. Для оценки значимости различия данных, не удовлетворяющих гипотезе нормального распределения, использовались непараметрические методы: критерий знаков (для анализа значимости различия данных одной и той же группы

пациентов в процессе лечения) и метод Колмогорова–Смирнова (для оценки значимости различий динамики данных различных групп пациентов в процессе лечения). Для достижения поставленной цели определялись среднее арифметическое значение (*M*) и стандартное отклонение (*m*).

Результаты и их обсуждение

При изучении иммунологических сдвигов в сыворотке крови отмечено, что гипотезе нормального распределения ($p < 0,05$) по критерию Шапиро–Уилк удовлетворяют все показатели, кроме уровня комплемента и лизоцима у пациентов 1-й группы (табл. 1) и активности комплемента и концентрации IgA у пациентов 2-й группы (табл. 2). Различия же средних значений всех показателей до и после проведения серии санационных ФБС оказались статистически значимыми, за исключением уровня IgM, оставшегося неизменным. В обеих группах отмечено достоверное снижение активности комплемента, концентрации IgG и общего IgE; вместе с тем достоверно вырос уровень лизоцима и IgA.

Анализ иммунологических сдвигов в жидкости БАЛ у пациентов 1-й и 2-й группы (табл. 3, 4) продемонстрировал, что все показатели удовлетворяют гипотезе нормального распределения ($p < 0,05$) по критерию Шапиро–Уилк. Различия же средних значений данных до и после лечения статистически значимы ($p < 0,05$) для всех показателей, кроме лизоцима. В жидкости БАЛ у пациентов 1-й группы произошло достоверное повышение уровня TNF-α, и достоверное снижение концентрации IgG и общего IgE. Изменения в показателях гуморальных факторов иммунитета в жидкости БАЛ у пациентов 2-й группы носили ту же направленность, но более выраженную.

В табл. 1, 2 приведены итоги достоверных сдвигов в показателях гуморальных факторов иммунитета у пациентов 1-й группы в сыворотке крови и в жидкости БАЛ.

В табл. 3, 4 приведены итоги дескриптивной статистики аналогичных сдвигов в показателях гуморальных факторов иммунитета у пациентов 2-й группы.

Далее была проведена сравнительная оценка изменений показателей гуморальных факторов иммунитета у пациентов 1-й и 2-й группы, наступивших в результате использования различных вариантов лечебной лаважной среды при проведении санационных ФБС (табл. 5, 6).

При сравнении изменений иммунологических сдвигов в сыворотке крови у пациентов 1-й и 2-й группы (табл. 5) отмечено, что гипотезе нормального распределения ($p < 0,05$) по критерию Шапиро–Уилк удовлетворяют все показатели, кроме активности лизоцима и концентрации IgG. Различия средних значений изменений всех показателей до и после проведения серии санационных ФБС оказались статистически значимыми.

Сравнительный анализ изменений иммунологических сдвигов в жидкости БАЛ у пациентов 1-й и 2-й группы (табл. 6) продемонстрировал, что все показатели удовлетворяют гипотезе нормального распределения ($p < 0,05$) по критерию Шапиро–Уилк. Различия средних значений данных до и после лечения статистически значимы ($p < 0,05$) для всех показателей, кроме содержания IgG.

Таблица 1
Дескриптивная статистика показателей иммунитета в сыворотке крови пациентов 1-й группы, подвергшихся достоверным изменениям (n = 50)

Параметры данных гуморального иммунитета в сыворотке крови	Исходные данные		Данные после серии санационных ФБС	
	M	*m*	*M*	*m*
Комплемент, е. а.	64,6	1,61	62,1	1,67
Лизоцим, е. а.	9,5	0,28	10,1	0,29
IgA, г / л	1,5	0,12	1,6	0,12
IgG, г / л	11,2	0,40	10,4	0,37
IgE, МЕд / мл*	191,7	40,03	186,1	39,16

Примечание: * – здесь и в последующих значениях приводятся значения общего IgE.

Таблица 2
Дескриптивная статистика показателей иммунитета в сыворотке крови пациентов 1-й группы, подвергшихся достоверным изменениям (n = 50)

Параметры данных гуморального иммунитета в жидкости БАЛ	Исходные данные		Данные после серии санационных ФБС	
	M	*m*	*M*	*m*
TNF-a, нг / мл	0,7	0,17	3,1	0,41
IgG, г / л	0,1	0,04	0,0	0,0
IgE, МЕд / мл	20,5	1,67	12,2	1,55

Таблица 3
Дескриптивная статистика показателей иммунитета в сыворотке крови пациентов 2-й группы, подвергшихся достоверным изменениям (n = 50)

Параметры данных гуморального иммунитета в сыворотке крови	Исходные данные		Данные после серии санационных ФБС	
	M	*m*	*M*	*m*
Комплемент, е. а.	65,0	1,76	57,6	1,73
Лизоцим, е. а.	9,3	0,26	10,9	0,3
IgA, г / л	1,8	0,12	2,1	0,12
IgG, г / л	11,5	0,36	10,0	0,33
IgE, МЕд / мл*	140,7	29,26	121,5	27,21

Таблица 4
Дескриптивная статистика показателей иммунитета в сыворотке крови пациентов 2-й группы, подвергшихся достоверным изменениям (n = 50)

Параметры данных гуморального иммунитета в жидкости БАЛ	Исходные данные		Данные после серии санационных ФБС	
	M	*m*	*M*	*m*
TNF-α, нг / мл	0,57	0,16	9,54	0,309
IgG, г / л	0,04	0,005	0,01	0,001
IgE, МЕд / мл	21,94	2,258	2,46	0,482

Таблица 5

Дескриптивная статистика сравнительных изменений показателей иммунитета в сыворотке крови пациентов 1-й и 2 й группы в результате проведения санационных ФБС (n = 50)

Параметры данных гуморального иммунитета в сыворотке крови	Изменения после серии санационных ФБС с использованием в качестве лаважной среды изотонического раствора хлорида натрия		Изменения после серии санационных ФБС с использованием в качестве лаважной среды гипохлорита натрия в сочетании с N-ацетилцистеином	
	M	*m*	*M*	*m*
Комплемент, е. а.	–2,48	0,207	–7,4	0,526
Лизоцим, е. а.	0,646	0,046	1,558	0,107
IgA, г / л	0,1332	0,014	0,2436	0,021
IgM, г / л	0,0716	0,008	0,1294	0,025
IgG, г / л	–0,7934	0,06	–1,5538	0,075
IgE, МЕд / мл	–5,58	1,533	–19,18	3,946

Таблица 6

Дескриптивная статистика сравнительных изменений показателей иммунитета в жидкости БАЛ у пациентов 1-й и 2 й группы в результате проведения санационных ФБС, подвергшихся достоверным изменениям (n = 50)

Параметры данных гуморального иммунитета в жидкости БАЛ	Изменения после серии санационных ФБС с использованием в качестве лаважной среды изотонического раствора хлорида натрия		Изменения после серии санационных ФБС с использованием в качестве лаважной среды гипохлорита натрия в сочетании с N-ацетилцистеином	
	M	*m*	*M*	*m*
Лизоцим (е.а.)	0,2	0,022	0,7	0,073
TNF-α (нг / мл)	2,5	0,288	9,0	0,219
IgE (МЕд / мл)	–8,3	0,63	–19,0	1,876

Снижение активности комплемента, концентрации IgG и общего IgE в сыворотке крови при использовании сочетания гипохлорита натрия и N-ацетилцистеина во время санационных ФБС (2-я группа) было более выраженным, чем при использовании изотонического раствора хлорида натрия (1-я группа). Вместе с тем, более значительно при использовании в практике санационных ФБС гипохлорита натрия и N-ацетилцистеина (2-я группа) вырос уровень лизоцима, IgA и IgM, чем при серии санационнных ФБС, при которых лаваж проводился с изотоническим раствором хлорида натрия.

При использовании во время проведения санационных ФБС 2 вариантов лечебных лаважных сред (изотонического раствора хлорида натрия и комбинации гипохлорита натрия с N-ацетилцистеином) были обнаружены однонаправленные изменения в иммунологических показателях, определяемых в сыворотке крови и жидкости БАЛ (лизоцим, IgG и общий IgE). По нашему мнению, это связано с тем, что в обоих случаях происходила элиминация патологического бронхиального секрета, как источника инфицирования трахеобронхиального дерева.

Изменения этих параметров при использовании изотонического раствора хлорида натрия были менее выражены, чем при использовании комбинации гипохлорита натрия и эндобронхиальной формы N-ацетилцистеина (это касалось как увеличения, так и уменьшения значений тех или иных параметров). По нашему мнению, разница в санационном эффекте связана с тем, что лаваж с изотоническим расвором хлорида натрия сводится лишь к механическому удалению патологического бронхиального секрета, в то время как эффект комбинации гипохлорита натрия и N-ацетилцистеина дополнен активным антимикробным действием, эффектом детоксикации по отношению к продуктам микробного и тканевого распада и химическим воздействием на структуру секрета, что приводит к разрыву дисульфидных связей мукоидных структур и способствует более эффективной эвакуации бронхиального содержимого.

Снижение уровня комплемента по мере стихания обострения ХОБЛ связано, по-видимому, с несколькими факторами. Одним из основных биологических эффектов системы комплемента является функция иммунного цитолиза, причем основной мишенью для литического действия служат липопротеиды мембран различного происхождения (бактерии, грибы, простейшие, липосомы). Происходящая на фоне эндобронхиального лечения санация трахеобронхиального дерева уменьшает микробную колонизацию и, следовательно, по принципу обратной связи, потребность в мембранном цитолизе, что и способствует снижению концентрации комплемента в сыворотке крови. Именно более мощным антибактериальным эффектом эндобронхиального воздействия гипохлорита натрия и N-ацетилцистеина объясняется более значительное снижение концентрации комплемента в сыворотке крови у пациентов 2-й группы.

Уменьшение микробной обсемененности трахеобронхиального дерева снижает потребность в опсонизации бактерий, за которую ответственны такие компоненты комплемента, как С-1, С-2, С-3, С-4.

Это также способствует снижению выработки комплемента.

Другим механизмом снижения комплементарной активности нам представляется уменьшение хемотаксической активности, которая обеспечивается компонентами С-3, С-5 и С-7 системы комплемента. На высоте обострения ХОБЛ эти компоненты способствуют высвобождению гистамина и других медиаторов, повышающих проницаемость сосудов и обеспечивающих приток нейтрофилов в очаг воспаления, что является естественной защитной реакцией организма. Санация трахеобронхиального дерева уменьшает повреждающее действие инфекционных агентов на слизистую оболочку и образование вазоактивных медиаторов, снижается потребность в притоке нейтрофилов, т. е. в хемотаксисе.

С исходной дисфункцией фагоцитоза, характерной для обострения ХОБЛ тяжелой степени, связаны, по нашим представлениям, невысокие концентрации лизоцима как в сыворотке крови, так и в жидкости БАЛ. Повышение уровня лизоцима, который является одним из основных продуктов, секретируемых макрофагами, есть проявление восстановления макрофагальной реакции, которая была угнетена на высоте гнойного воспаления. Поэтому уровень лизоцима у пациентов 2-й группы будет увеличиваться более высокими темпами, чем у пациентов 1-й группы, что связано с более качественным купированием воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве. Эта тенденция четко прослеживается и в сыворотке крови, и в жидкости БАЛ.

Активизацией угнетенной системы фагоцитоза и ее восстановлением в процессе лечения может объясняться, по нашему мнению, увеличение уровня секреторного IgA, которое является более выраженным у пациентов 2-й группы, т. к. сочетание гипохлорита натрия и N-ацетилцистеина давало более выраженный санирующий эффект в трахеобронхиальном дереве. Другой возможной причиной повышения уровня сывороточного IgA является микробная элиминация, развивающаяся в процессе лечения: в результате уменьшается количество бактериальных антигенов и микробных токсинов, с которыми сывороточный IgA специфически связывается. По нашему мнению, именно более выраженный рост секреторного IgA позволяет расценить ремиссию ХОБЛ у пациентов 2-й группы, как более качественную.

Снижение уровня общего IgE как в сыворотке крови, так и в жидкости БАЛ, по-видимому, связано с элиминацией на фоне лечения микробных агентов, т. е. субстрата микробной сенсибилизации. Здесь также падение концентрации общего IgE в биологических средах носило более выраженный характер при использовании в качестве лаважа сочетания гипохлорита натрия и N-ацетилцистеина. Это можно объяснить более высоким качеством микробной элиминации: простое механическое удаление бронхиального секрета при использовании изотонического раствора хлорида натрия в качестве лаважной среды уступает по эффективности микробной элиминации на фоне выраженного бактерицидного эффекта и более продуктивной эспекторации, достигаемой уменьшением вязкости бронхиального содержимого, использованию для эндобронхиальных санаций сочетания гипохлорита натрия и N-ацетилцистеина.

Снижение уровня IgG в сыворотке крови и в жидкости БАЛ следует трактовать, по нашему мнению, как уменьшение потребности в опсонизации бактерий и реакции связывания комплемента (фракция IgG3); в какой-то степени это может быть результатом десенсибилизации за счет элиминации микробных агентов (в этих реакциях принимает участие фракция IgG4). Уменьшение IgG возможно и за счет прямого связывания с протеинами бактерий респираторного тракта. Так, известна способность к активному взаимодействию со стафилококковым протеином А таких субклассов IgG, как IgG1, IgG2 и IgG4.

TNF-α является первичным медиатором воспаления, который вовлечен в патогенез большинства инфекционных заболеваний и продуцируется преимущественно мононуклерными фагоцитами. Исходно низкие концентрации TNF-α связаны, по нашему мнению, с явлениями угнетения макрофагальной защиты на высоте обострения ХОБЛ тяжелой степени. По мере проведения санационных ФБС, направленных на элиминацию инфекционных агентов, происходит постепенное восстановление механизмов иммунитета, нарушенных на конечных стадиях развития ХОБЛ, в т. ч. макрофагальной защиты. Рост количества фагоцитирующих клеток ведет, повидимому, к увеличению суммарного синтеза TNF-α.

Он же, в свою очередь, способствует усилению пролиферации макрофагов, росту их бактерицидной активности и цитотоксичности, что повышает эффективность антимикробных элиминационных механизмов. Опережающий рост концентрации TNF-α в жидкости БАЛ у пациентов 4-й группы свидетельствует о более высоких восстанавливающих способностях сочетания гипохлорита натрия и N-ацетилцистеина воздействовать на макрофагальную защиту, как на важнейшее звено неспецифического иммунитета (элиминационных механизмов в ходе иммунного ответа).

Подводя итог, можно сказать, что использование лечебных бронхологических технологий в лечении пациентов с ХОБЛ тяжелой степени в фазе обострения позволяет повысить эффективность купирования депрессии иммунитета, присущей этой группе пациентов. Лечебная лаважная среда, обладающая бактерицидной и муколитической активностью, значительно оптимизирует процесс восстановления механизмов иммунитета.

Заключение

Полученные результаты позволили сделать заключение о том, что сочетанное использование гипохлорита натрия и N-ацетилцистеина у пациентов с ХОБЛ тяжелой степени во время проведения санационных

ФБС позволяет значительно повысить качество лечебного БАЛ и добиться более выраженного противовоспалительного эффекта, чем при проведении санационных ФБС с применением в качестве лаважной среды изотонического раствора хлорида натрия.

Литература

1. *Паламарчук Г.Ф., Успенская А.Л.* Экстренная диагностика и лечебная бронхофиброскопия при неотложных состояниях в пульмонологии. Материалы научно-практической конференции "Актуальные вопросы неотложной эндоскопии". Санкт-Петербург. 14 декабря 2001; *http:// www.endoscopy.ru*
2. *Овчинников А.А.* Острые и хронические гнойные заболевания легких. Рус. мед. журн. 2002; 10 (23): 1073–1079.
3. *Овчинников А.А.* Лечебные возможности бронхоскопии при заболеваниях легких. Атмосфера: пульмонол. и аллергол. 2005; 4: 15–19.
4. *Куртуков В.А.* Санационная фибробронхоскопия в комплексном лечении больных с обострением хронической обструктивной болезнью легких и бронхоэктатической болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул; 2007.
5. *Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Поваляев А.В.* Лечебная бронхоскопия в комплексной терапии заболеваний органов дыхания. М.: МЕДпресс-информ; 2008.
6. *Hattotuwa K., Gamble E.A., O'Shaughnessy T.* Safety of bronchoscopy, biopsy, and BAL in research patients with COPD. Chest 2002; 122: 1909–1912.
7. *Busse W.W., Wanner. A., Adams K.* Investigative bronchoprovocation and bronchoscopy in airway diseases. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172: 807–816.
8. *Gayathri A.R., Narasimhan R.* Critical care bronchoscopy – a retrospective analysis in two teritary care hospitals. Indian J. Bronchol. 2006; 1 (1): 16–23.
9. *Soler N., Agusti 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.
10. *Лукомский Г.И., Шулутко М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А.* Бронхопульмонология. М.: Медицина; 1982.
11. *Маколкин В.И., Овчаренко С. И., Заводнов В.Я. и др.* Бронхоскопическое пособие в терапии больных бронхиальной астмой тяжелого течения. Тер. арх. 1996; 4: 12–15.
12. *Блашенцева С.А., Богданов В.Е., Блашенцев К.В. и др.* Современные аспекты диагностики и лечения острых гнойных абсцессов легких. Самара: ГП "Перспектива"; 2002.
13. *Нагродский С.Л.* Интраброхиальная иммунотерапия хронического обструктивного бронхита. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М.; 2002.
14. *Шпак О.И., Венгерова О.А., Евтушенко О.А., Яцына М.Ф.* Применение протеолитических ферментов трипсина и химотрипсина в бронхологической практике. Укр. пульмонол. журн. 2004; 3: 44–45.
15. *Oho K., Amemiya R.* Practical Fiberoptic Bronchoscopy. 2-nd ed. Tokyo: Igaky-Shoin; 1984.
16. *Luisetti M., Meloni F., Ballabio P., Leo G.* Role of bronchial and bronchoalveolar lavage in chronic obstructive lung disease. Monaldi Arch. Chest Dis. 1993; 48: 54–57.
17. *Пальцев Н.А.* (ред.). Методические рекомендации по применению растворов гипохлорита натрия, получаемых с помощью аппарата ЭДО-4. М.; 1991.
18. *Карсаков В.Б.* Опыт применения гипохлорита натрия для лечения острых экзогенных интоксикаций в отделении экстракорпоральной детоксикации Нижегородского токсикологического центра. В кН.: Сборник науч. работ, посвящ. 15-летию Нижегород. токсикологического центра. Н. Новгород; 1992. 3–6.
19. *Singh S., Evans T.V.* Nitric oxide, the biological mediator of the decade: fact or Fiction? Eur. Respir. J. 1997; 10: 699–707.
20. *Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М.* Эфферентные методы в медицине (теоретические и клинические аспекты экстракорпоральных методов лечения). М.: Медицина; 1989.
21. *Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Шайдарова В.А. и др.* Эффективность лечения больных гнойным эндобронхитом с использованием гипохлорита натрия. В кн.: 4-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник резюме. М.; 1994. № 1103.
22. *Рыжко А.А.* Применение гипохлорита натрия при санационных бронхоскопиях. В кн. 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 2001. № LVI.19.
23. *Шойхет Я.Н., Мартыненко Т.И., Скалозуб Е.А. и др.* Региональная модель организации пульмонологической помощи населению на примере Алтайского края. Пульмонология 2002; 3: 12–17.
24. *Овчаренко С.И.* Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении в лечении хронической обструктивной болезни легких. Рус. мед. журн. 2002; 10 (4): 153–156.
25. *Pela R.* N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. Respiration 1999; 66: 495–500.
26. *Poole P.J., Black P.N.* Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. Br. Med J. 2001; 322: 1–6.
27. *Волков И.К.* Применение флуимуцила® (N-ацетилцистеина) при заболеваниях легких. Пульмонология 2002; 2: 116–121.
28. *Штейнер М.Л.* Клинико-иммунологическая характеристика и оптимизация лечения обострений при хронической обструктивной болезни легких тяжелой степени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 2004.
29. *Чучалин А.Г., Соодаева С.К, Авдеев С.Н.* Флумуцил®: механизмы действия и значение в терапии заболеваний органов дыхания. Милан; 2005.
30. *Dekhuijzen P.N.R.* Antioxidant properties ov N-acetylcysteine: their relevance in relationnto chronic obstructive pulmonary disease. Eur. J. Respir. Dis. 2004; 23: 629–636.
31. *Дуганов В.К., Дмитриев Ю.К., Яськов А.И., Филатова Е.Г.* Лечебная фибробронхоскопия при острых бронхолегочных заболеваниях и обострении хронических бронхолегочных заболеваний. Интернет-публикация. 2001; сайт: *www.zambon.ru*
32. *Perruchoud A.* Atelectasis of the lung: bronchoscopic lavage with acetylcysteine. Experience in 51 patients. Eur. J. Respir. Dis. 1980; 61 (111): 163–168.
33. *Kelly G.S.* Clinical applications of N-acetylcysteine. Alt. Med. Rev. 1998; 3 (2): 114–127.
34. *Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R.* Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. Clin. Ther. 2000; 22: 209–221.

35. *Gerrits C.M., Herings R.M.C., LeufKens H.G.M., Lammers J.W.J.* N-acetylcysteine reduce risk of re-hospitalization among patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2003; 21: 795–798.
36. Пат. РФ № 2246307. 5.05.2003. Способ проведения бронхоальвеолярного лаважа / Штейнер М.Л., Бородулин Б.Е., Жестков А.В., Данилин А.В. Российского агентства по патентам и товарным знакам "Изобретения. Полезные модели": Бюл. 20.02.2005; № 5.

Информация об авторах

Штейнер Михаил Львович – к. м. н., врач-эндоскопист высшей категории ММУ "Городская больница № 4 г. о. Самара"; тел.: (846) 268-29-64; e-mail: ishte@mail.ru
Жестков Александр Викторович – д. м. н, проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО "СамГМУ Росздрава"; тел. / факс: (846) 260-33-61; e-mail: zhestkov @rambler.ru
Данилин Алексей Васильевич – к. м. н., зав. отделением анестезиологии реанимации ММУ "Городская больница № 4 г. о. Самара", врач-анестезиолог-реаниматолог высшей категории; тел.: (846) 312-55-39.
Изотов Алексей Юрьевич – главврач ММУ "Городская больница № 8 г. о. Самара", врач-анестезиолог-реаниматолог 1-й категории; тел.: (846) 959-07-77; e-mail: gb8_5213@samtel.ru

Поступила 09.02.10
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.24-036.12-085

А.А.Гусейнов [1], З.Р.Айсанов [2], А.Г.Чучалин [2]

Возможности применения бронхофонографии при проведении бронходилатационных тестов

1 – ГОУ ВПО "Дагестанская государственная медицинская академия" МЗ СР РФ: 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. им. В.И.Ленина, 1
2 – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 1

A.A.Guseinov, Z.R.Aisanov, A.G.Chuchalin

Potential to use bronchophonography during bronchodilating tests

Summary

Bronchophonography (BPhG) is a new method of objective assessment of respiratory sounds. A study of potential to use BPhG during bronchodilating test (BDT) was performed. Twenty healthy persons (a control group), 59 patients with bronchial asthma (BA) and 11 patients with COPD were tested. The acoustic equivalent of respiratory muscle work (AMW) was determined within different frequency ranges from 200 to 12,600 Hz. In BA patients, BPhG parameters significantly decreased, mainly in medium-frequency range (1.2–5.0 kHz); in COPD patients, BPhG parameters did not change significantly. Thus, BPG could be used in modified BDT to improve diagnostic quality in obstructive lung disease patients.
Key words: bronchophonography, bronchodilating test.

Резюме

Бронхофонография (БФГ) является новым методом объективной оценки дыхательных звуков. Проведено исследование возможности применения БФГ при проведении бронходилатационного теста (БДТ). Были обследованы 20 здоровых лиц (контрольная группа), 59 больных бронхиальной астмой (БА) и 11 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Определяли акустический эквивалент работы дыхательных мышц (АРД) в различных частотных диапазонах. Получено достоверное снижение показателей БФГ преимущественно в среднечастотном (1,2–5,0 кГц) диапазоне у больных БА и отсутствие статистически значимых изменений показателей у пациентов с ХОБЛ.
Таким образом, БФГ может использоваться для проведения модифицированного БДТ с целью улучшения качества диагностики обструктивных заболеваний.
Ключевые слова: бронхофонография, бронходилатационный тест.

Легочные функциональные тесты позволяют выполнять точные исследования функционального состояния респираторной системы, измерять тяжесть заболевания и дают возможность раннего выявления заболевания. В настоящее время не существует универсальных тестов. Разные заболевания характеризуются различными изменениями показателей легочных функциональных тестов [1].

Выявить нарушение бронхиальной проводимости – это только часть диагностического процесса. Следующим шагом является определение степени обратимости обструкции под действием бронхорасширяющих препаратов. Для ответа на этот вопрос используют пробы с ингаляционными бронходилататорами.

Бронходилатационный тест (БДТ) широко применяется в диагностике таких распространенных заболеваний, как бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Диагностические сложности возникают при сочетании БА и ХОБЛ. БА в официальных документах функционально определяется как преимущественно обратимая обструкция, а ХОБЛ – как преимущественно необратимое или частично обратимое нарушение бронхиальной проводимости [2] Однако в результате широкомасштабного международного клинического исследования UPLIFT было выявлено, что у больных ХОБЛ имеется обратимость бронхиальной обструкции независимо от метода ее оценки. Частота выявления положительной реакции на бронхолитик зависит от применяемого критерия оценки (прирост объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) у 65,6 % больных составляет ≥ 15 %, у 73 % – ≥ 12 %) [3].

Противоречивость данных об обратимости обструкции как диагностического критерия при дифференциальной диагностике БА и ХОБЛ при применении "классического" БДТ делает целесообразным поиск новых объективных количественных показателей.

Появление нового неинвазивного метода функциональной диагностики – бронхофонографии (БФГ), основанного на регистрации респираторного цикла и анализе дыхательных шумов, дает возможность получения дополнительных оценочных параметров при диагностике легочных заболеваний. [4]. БФГ проводится с помощью компьютерно-диагностического комплекса (КДК) "Паттерн" [5]. Параметры, оцениваемые с помощью БФГ, включают в себя следующее:

- длительность вдоха и выдоха;
- длительность респираторного цикла;

- мгновенный спектр процесса дыхания с интеграцией в 3 частотных диапазонах (0,2–12,6; 1,2–5,0; 5,0–12,6 кГц);
- акустический эквивалент работы дыхания – АРД (итоговая интегральная характеристика, представляющая собой количественную оценку энергетических затрат бронхолегочной системы на возбуждение специфического акустического феномена в течение всего респираторного цикла или отдельной его фазы), рассчитывается как площадь под кривой на бронхофонограмме во временной области, единица измерения – нанаджоуль (нДж). АРД определяется в различных частотных диапазонах: $АРД_0$ – "нулевой" или базовый диапазон (0,2–1,2 кГц); $АРД_1$ – общий диапазон (1,2–12,6 кГц); $АРД_2$ – высокочастотный диапазон (5,0–12,6 кГц); $АРД_3$ – среднечастотный диапазон (1,2–5,0 кГц);
- К – коэффициент, отражающий те же параметры в относительных единицах: весь спектр частот – $К_1 = АРД_1 / АРД_0 \times 100$; высокочастотный диапазон – $К_2 = АРД_2 / АРД_0 \times 100$; среднечастотный диапазон – $К_3 = АРД_3 / АРД_0 \times 100$.

Принцип работы "Паттерна" основан на фиксировании и последующей оценке амплитудно-частотных характеристик дыхательных шумов и позволяет визуализировать и объективно оценивать звуковые характеристики дыхания, часто не выявляемые при физикальном обследовании.

Непосредственная регистрация дыхательных шумов осуществляется с помощью датчика, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе воспринимающих частот (включая те частоты, которые не фиксируются при выслушивании традиционным фонендоскопом) 0,2–12,6 кГц. Результаты компьютерной обработки данных сканирования на экране компьютера представляют собой множество эквидистантных мгновенных спектров, образующих 3-мерную "поверхность состояний", которая отображает специфические акустические феномены. Полученное таким образом графическое изображение бронхофонограммы получило название "паттерн дыхания" [4].

Целью настоящего исследования было изучение возможности применения БФГ при проведении БДТ.

Материал и методы

Были обследованы 20 здоровых лиц (контрольная группа), 59 больных БА, 11 больных ХОБЛ. Критериями включения в исследование были письменное согласие на участие в исследовании, возраст старше 18 лет. Контрольную группу составили добровольцы с отсутствием жалоб на момент исследования и нор-

Таблица 1

Показатели АРД (нДж) здоровых лиц до и после бронходилатационной пробы

Показатели	Спокойное дыхание (n = 23)				Форсированное дыхание (n = 22)			
	$АРД_0$	$АРД_1$	$АРД_2$	$АРД_3$	$АРД_0$	$АРД_1$	$АРД_2$	$АРД_3$
Me	818,6	36,4	2,5	30,9	1 595,4	748,2	59,8	694,8
	1 048,7	69,1	3,7	65,8	1 596,5	1 122,7	113,1	1 009,7
25-й процентиль	524,8	19,0	1,8	17,2	1 324,3	607,6	40,0	567,9
	655,3	24,0	2,0	21,8	1 448,7	737,2	52,7	674,7
75-й процентиль	1 117,7	94,6	4,8	90,0	1 952,8	970,0	81,5	898,5
	1412,2	159,9	6,9	153,2	1 824,3	1 390,5	152,4	1 215,9
ДИ (н)	547,4	23,6	1,9	21,7	1 334,1	627,9	40,9	594,0
	646,6	23,8	2,0	21,5	1 447,2	736,0	51,0	671,3
ДИ (в)	992,7	73,5	4,6	69,0	1 922,9	948,9	76,7	871,8
	1 425,5	170,6	7,3	163,3	1 827,0	1 414,3	153,3	1 245,2

Примечание: 25-й, 75-й процентили – интерквартильный размах показателей АРД (значения 25-го и 75-го процентилей), ДИ (н), ДИ (в) – нижняя и верхняя границы 95%-ного ДИ показателей медианы, ИПК – индекс прироста коэффициента К. В верхней строке – показатели до пробы, в нижней – после.

Таблица 2

Показатели К здоровых лиц до и после бронходилатационной пробы

Показатели	Спокойное дыхание (n = 23)			Форсиров дыхание (n = 22)			ИПК
	$К_1$	$К_2$	$К_3$	$К_1$	$К_2$	$К_3$	
Me	5,0	0,4	4,6	42,3	3,1	40,5	1,0
	6,6	0,4	6,2	63,5	6,4	57,1	
25-й процентиль	3,9	0,3	3,4	35,9	2,2	33,5	0,7
	3,8	0,3	3,5	37,2	2,6	35,3	
75-й процентил	7,6	0,4	7,2	54,8	4,8	50,3	1,4
	9,7	0,4	9,2	89,7	9,8	75,1	
ДИ (н)	4,1	0,3	3,6	36,2	2,3	33,6	0,7
	3,6	0,3	3,3	36,8	2,6	34,9	
ДИ (в)	6,2	0,4	5,8	49,7	4,7	45,7	1,4
	9,8	0,4	9,3	91,5	10,3	76,1	

Таблица 3

Сравнение параметров АРД больных БА до и после бронходилатационной пробы

Показатели	Спокойное дыхание (n = 23)				Форсированное дыхание (n = 22)			
	$АРД_0$	$АРД_1$	$АРД_2$	$АРД_3$	$АРД_0$	$АРД_1$	$АРД_2$	$АРД_3$
Me	185,3	190,4	10,3	181,0	280,4	921,0	101,2	181,0
	120,6	138,2	9,8	131,0	283,4	886,3	98,2	88,4
25-й процентиль	799,8	87,1	4,4	81,3	1 668,6	640,7	57,9	78,4
	919,6	86,6	5,3	75,4	1 686,1	586,6	50,9	54,0
75-й процентиль	1 763,8	425,1	23,9	414,6	2 357,2	1 339,2	140,5	421,3
	1 775,1	311,4	18,1	292,9	2 434,3	1 196,4	136,6	171,0
Кр. Вилкоксона	0,378	0,108	0,620	0,103	0,632	0,098	0,916	0,000

Примечание: Кр. Вилкоксона – критерий Вилкоксона.

Таблица 4

Сравнение параметров К больных БА до и после бронходилатационной пробы

Показатели	Спокойное дыхание (n = 23)			Форсированное дыхание (n = 22)		
	K_1	K_2	K_3	K_1	K_2	K_3
Me	15,6	0,7	15,0	44,8	4,6	40,9
	11,3	0,7	10,8	43,6	4,4	38,9
25-й процентиль	9,4	0,5	8,7	33,9	3,1	30,0
	8,7	0,5	7,6	29,9	2,9	26,9
75-й процентиль	25,0	1,5	23,1	66,1	6,9	58,1
	18,2	1,1	16,8	57,8	6,9	48,2
Кр. Вилкоксона	0,020	0,338	0,010	0,042	0,593	0,039

мальными показателями функции внешнего дыхания. В группу больных вошли пациенты с диагнозами ХОБЛ и БА, соответствующими критериям GOLD (2006) и GINA (2005).

БДТ проводились по общепринятой методике [6].

БФГ выполнялась при спокойном и форсированном дыхании. Производились записи ≥ 3 дыхательных циклов при каждом режиме. Обязательным было выполнение следующих условий: отсутствие посторонних звуков в помещении в течение записи, длительность записи дыхательного цикла составляла ≥ 4 с, выдох при форсированном дыхании производился резко, с максимальным усилием с начала и до конца.

После проведения исследования анализировались следующие параметры:

- $АРД_0$, $АРД_1$, $АРД_2$, $АРД_3$, K_1, K_2, K_3;
- прирост показателей коэффициентов К (ΔК), который определялся как $K_{форс.} - K_{спок.} / K_{спок.} \times 100$;
- индекс прироста К (ИПК), т. е. отношение $\Delta K_2 / \Delta K_1$;
- индекс К (ИК) – как отношение ΔК после пробы к ΔК до пробы ($ИК = \Delta K_{после} / \Delta K_{исх}$).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистических пакетов программ *Microsoft Excel 2000, Biostat 2007 3.8, Statistica 6.0* (*Stat Soft Inc.*, США). Применяли непараметрические критерии, т. к. распределение показателей отличалось от нормального. Для характеристики вариации вычисляли медиану (*Me*), 25-й и 75-й процентили, доверительный интервал (ДИ) с 95%-ной вероятностью. Статистическую значимость различия между показателями АРД в различных группах оценивали по критериям Крускала–Уоллиса и Манна–Уитни с учетом поправки Бонферрони при множественных сравнениях. При сравнении зависимых показателей использовались критерии Вилкоксона.

Спирометрические исследования выполнялись на оборудовании "Этон-01" (Россия).

Результаты и обсуждение

Полученные результаты отражены в табл. 1–6 и рис. 1–3.

При анализе данных спирометрии в контрольной группе значимых различий в показателях ФВД до и после БДТ не выявлено ($p > 0,05$).

Как видно из табл. 1 и 2, достоверных различий в показателях АРД и К в контрольной группе до и после БДТ не отмечается (95%-ные ДИ Me этих показателей пересекаются; $p > 0,05$).

Как видно из табл. 3 и 4 у больных БА отмечается статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателей АРД и К в среднечастотном диапазоне (K_3) и по всему спектру в целом (K_1), в основном за счет среднечастотного спектра (рис. 1).

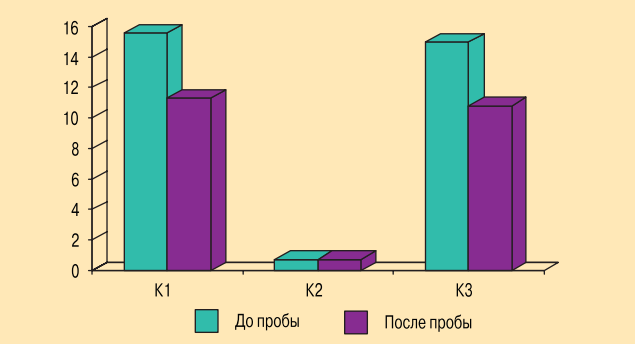


Рис. 1. Показатели (*Me*) К больных БА до и после бронходилатационных тестов

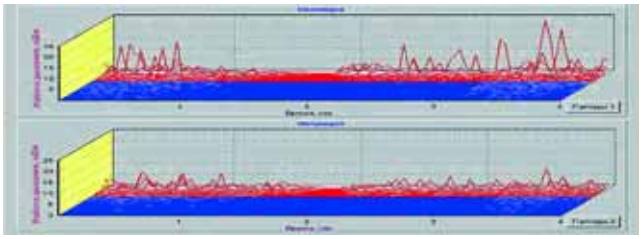


Рис. 2. Бронхофонограммы спокойного дыхания больного М. до и после БДТ

Примечание: отмечается значительное уменьшение амплитуды осцилляций в среднечастотном (1 200–5 000 Гц) диапазоне (*Me* K_3 до пробы – 11,9, после – 8,5).

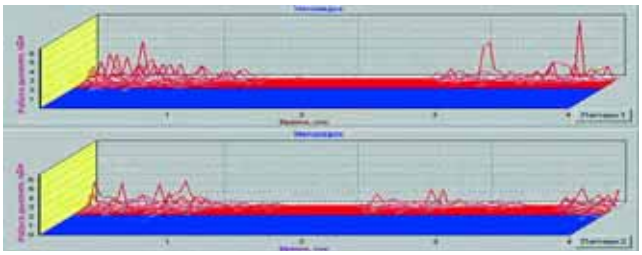


Рис. 3. Бронхофонограммы форсированного дыхания больного М. до и после БДТ

Примечание: видно отчетливое уменьшение амплитуды осцилляций в диапазоне частот 1 200–5 000 Гц.

Для иллюстрации изложенного приводим клинический пример применения БДТ.

Больной М. 55 лет. Диагноз – БА средней степени тяжести, атопическая форма, фаза обострения. Показатели до / после пробы: $ОФВ_1$ (% от должных величин) – 74 / 93 (прирост – 25,7 %), показатели спокойного дыхания $K_{1с}$ – 12,6 / 9,0, $K_{2с}$ – 0,6 / 0,5, $K_{3с}$ – 11,9 / 8,5, форсированного – $K_{1ф}$ – 60,8 / 32,7, $K_{2ф}$ – 6,5 / 2,9, $K_{3ф}$ – 54,2 / 29,5. ИПК – 2,7 / 1,8 (–33,3 %), $ИК_1$ = 0,7, $ИК_3$ = 0,7. Бронхофонограммы спокойного и форсированного дыхания представлены на рис. 2 и 3.

Как видно из табл. 5 и 6, у больных ХОБЛ статистически значимых изменений показателей АРД и К не отмечается ($p > 0,05$), хотя и наблюдается их снижение в среднечастотном диапазоне (K_3) и по всему спектру в целом (K_1).

Таким образом, проведенное исследование позволяет предположить, что БФГ может быть применима при проведении БДТ для получения дополнительных оценочных параметров обратимости обструкции.

Обследование больных с патологией органов дыхания относится к числу трудных задач внутренней медицины. При этом на долю больных, обратившихся к врачу общей практики с патологией органов дыхания, приходится от 25 до 30 % случаев [1].

Развитие современных технологий сделало возможным цифровой анализ дыхательных звуков. Делаются попытки интеграции компьютерного анализа дыхательных шумов со спирометрическими исследованиями [8]. Объединение исследований легочной акустики с традиционными измерениями, например, воздушного потока и объемов, является большим шагом в изучении легочных звуков.

Значительным шагом в исследовании акустики дыхания стало создание КДК "Паттерн" и разработанного на его основе нового диагностического метода – БФГ.

Как известно, форсированное дыхание в клинической практике часто исполняет роль своеобразной провокационной пробы, выявляя скрытую обструкцию. Для оценки этого аспекта дыхания был определен дополнительный показатель – индекс К (ИК = $\Delta K_{после}$ / $\Delta K_{исх}$). Возрастание этого индекса (ИК > 1) ожидалось при непропорциональном снижении показателей спокойного и форсированного дыхания после вдыхания бронходилататора, что могло послужить дополнительным оценочным параметром

Таблица 5

Сравнение параметров АРД больных ХОБЛ до и после бронходилатационной пробы

Показатели	Спокойное дыхание (*n* =11)				Форсированное дыхание (*n* = 11)			
	$АРД_0$	$АРД_1$	$АРД_2$	$АРД_3$	$АРД_0$	$АРД_1$	$АРД_2$	$АРД_3$
Me	442,0	76,0	3,7	74,9	1 731,2	685,9	69,7	74,9
	622,0	75,5	3,7	70,5	1 772,8	657,3	56,3	70,5
25-й процентиль	316,3	47,7	1,5	40,3	1352,4	489,4	33,8	40,3
	253,4	37,9	2,2	36,6	1416,9	360,7	19,4	36,6
75-й процентиль	1 087,9	138,8	10,9	132,7	2075,8	940,8	109,6	132,7
	1 224,4	147,8	5,4	140,5	2402,1	883,5	112,1	760,6
Кр. Вилкоксона	> 0,054	> 0,054	> 0,054	> 0,054	> 0,054	> 0,054	> 0,054	< 0,018

Таблица 6

Сравнение параметров К больных ХОБЛ до и после бронходилатационной пробы

Показатели	Спокойное дыхание (*n* = 11)			Форсированное дыхание (*n* = 11)		
	K_1	K_2	K_3	K_1	K_2	K_3
Me	15,7	0,6	15,1	32,8	3,4	28,9
	13,4	0,5	12,5	28,6	3,8	24,9
25-й процентиль	11,2	0,4	8,5	29,8	2,6	26,8
	8,0	0,4	7,6	20,5	1,6	18,8
75-й процентиль	19,7	1,1	18,9	56,4	5,7	51,4
	16,3	0,9	14,7	43,9	4,4	40,9
Кр. Вилкоксона	> 0,054	> 0,054	> 0,054	< 0,054	> 0,054	< 0,054

гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов [9]. Ожидалось возрастание этого показателя у больных БА. Для контроля был определен ИК у 20 здоровых добровольцев. Разброс показателей составил: $ИК_1$ – от 0,3 до 5,1 (*Me* = 0,9), $ИК_3$ – 0,3–4,8 (*Me* = 0,9).

59 больным БА был проведен БДТ с сальбутамолом и БФГ. Выявленное существенное ($p < 0,05$) снижение показателей К в среднечастотном диапазоне (K_3) и по всему спектру в целом (K_1) делает целесообразным дальнейшее исследование динамики акустических параметров дыхания при выполнении бронхофонографического БДТ (БФДТ) для определения критериев обратимости бронхиальной обструкции (по аналогии с критериями БДТ).

У 53 больных БА, которым были проведены БФДТ, исследовались такие показатели, как ИПК, ИК, которые являются дополнительными оценочными параметрами обструктивных нарушений [7]. Разброс показателей составил: $ИК_1$ – от 0,1 до 10,4 (*Me* = 1,3), $ИК_3$ – от 0,1 до 12 (*Me* = 1,3). Статистически значимых различий (по критериям Манна–Уитни) между показателями ИК здоровых и больных БА не выявлено ($p > 0,05$), хотя сравнение *Me* показателей (0,9 и 1,3), с учетом недостаточно большого количества обследованных, делает обоснованным дальнейшее исследование, что, возможно, позволит выявить дополнительные критерии гиперреактивности бронхов у больных БА.

Для исследования возможности применения БФГ с целью определения обратимости бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ были проведены БДТ 11 больным ХОБЛ. Статистически значимого изменения показателей АРД и К, в отличие от показателей БДТ у больных БА, не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, различия в динамике изменений акустических показателей при проведении БФДТ у больных БА и ХОБЛ могут свидетельствовать о частично обратимой обструкции дыхательных путей и согласуются с общепринятым определением ХОБЛ, как "болезненного состояния, характеризующегося не полностью обратимой бронхиальной обструкцией" [1].

Заключение

Результаты наших исследований указывают на возможность применения БФГ для выявления обратимости бронхиальной обструкции. Перспективным представляется разработка БФДТ, позволяющего получить дополнительные объективные показатели для оценки обструктивных нарушений вентиляции и помочь в диагностике и дифференциальной диагностике таких заболеваний, как БА и ХОБЛ.

Литература

1. *Чучалин А.Г.* (ред.). Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 1.
2. *Калманова Е.Н., Айсанов З.Р.* Исследование респираторной функции и функциональный диагноз в пульмонологии. Рус. мед. журнал 2000; 8 (12): 510–514.
3. *Tashkin D.P., Celli B., Decramer M. et al.* Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. Eur. Respir. J. 2008; 31 (4): 742–750.
4. *Малышев В.С.* Научный метод обработки информации при акустической диагностике влияния производственной среды на здоровье человека. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Тула; 2002.
5. Изделие медицинского назначения прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный "ПАТТЕРН-01". Регистрационное удостоверение; № ФСР 2009/04789 от 22.04.09. / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.
6. *Черняк А.В., Науменко Ж.К., Неклюдова Г.В. и др.* Этапы исследования респираторной функции: пособие для врачей. М.; 2005.
7. *Гусейнов А.А.* Акустический анализ дыхательных звуков в диагностике заболеваний легких. Пульмонология 2009; 2: 51–55.
8. *Науменко, Ж.К., Неклюдова Г.В., Чикина С.Ю. и др.* Новые функциональные методы исследования: импульсная осциллометрия и бронхофонография. Атмосфера. Пульмонол. и аллергол. 2007; 2: 14–17.
9. *Чучалин А.Г.* (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 1.

Информация об авторах

Гусейнов Али Ажубович – к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО "Дагестанская государственная медицинская академия" МЗ СР РФ, врач высшей категории; тел.: (8722) 64-79-93, e-mail ajub@inbox.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., проф., зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

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

Поступила 14.12.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.233-073.43

А.Ю.Рябова, М.М.Кириллов

Особенности ремоделирования сердца при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких

Саратовский военно-медицинский институт Минобороны РФ: 410000, Саратов, ул. Артиллерийская, 2

A.Yu.Ryabova, M.M.Kirillov

Features of cardiac remodeling in patients with bronchial asthma or chronic obstructive lung disease

Summary

Cardiac remodeling in patients with bronchial asthma (BA) or chronic obstructive lung disease (COPD) complies with general pattern which does not depend on the type of disease in 77 %. This could be referred as cardio-respiratory continuum. Main pathologic signs of remodeling in both the diseases are similar and include the severity of the disease, presence of bronchial obstruction and pulmonary hypertension, activation of neuroendocrine system, smoking history, and age of the patient. However, the importance of the factors mentioned above is variable.
Key words: bronchial asthma, chronic obstructive lung disease, cardiac remodeling.

Резюме

Ремоделирование сердца у больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) подчинено общим закономерностям, на 77 % не зависящим от вида заболевания, что можно определить как кардио-респираторный континуум. Основные патологические детерминанты ремоделирования при обоих заболеваниях характеризуются общностью и включают в себя степень тяжести заболевания, бронхиальную обструкцию, легочную гипертензию, активацию нейрогормональных систем, курение и возраст. Однако значимость вышеуказанных факторов различна.
Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, ремоделирование сердца.

Последнее 10-летие хронические обструктивные заболевания легких выходят на 3-е место по распространенности, заболеваемости и смертности среди других видов патологии [1, 2]. Ремоделирование сердца, в конечном итоге, определяет прогноз жизни больных хронической обструктивной патологией легких [3]. Сохраняется противоречивость данных о генезе и последовательности структурных и функциональных изменений сердца, об общности и различиях его ремоделирования при бронхиальной астме (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и возможностях его прогнозирования.

Целью исследования были оценка общности и особенностей ремоделирования сердца при БА и ХОБЛ, построение математических моделей его прогнозирования для оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Материалы и методы

Были обследованы 3 группы больных, находившихся на лечении в Областном пульмонологическом центре на базе 8-й городской больницы Саратова в 1998–2007 гг. Обследование больных проводилось в начале ремиссии (на 20–24-е сут., при выписке). Критерием исключения являлись сахарный диабет, печеночная и почечная недостаточность.

Первая группа включала в себя 283 больных БА, из них 66 (23 %) пациентов с БА легкого (БАЛТ), 141 (50 %) – средне-тяжелого (БАСТ), 76 (27 %) – тяжелого течения (БАТТ). Все больные в зависимости от клинического течения, выраженности обструктивного синдрома и характера медикаментозного фона, а также наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ССП) были разделены на 8 групп. Преобладали лица работоспособного возраста.

В группу БА1 вошли 33 пациента с БАЛТ без ССП; в группу БАС1 – 33 больных БАЛТ с ССП. Группу БА2 составили 34 пациента с БАСТ без ССП, получавшие ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС); группу БАС2 – 34 человека с ССП. Группа БА3 включала в себя 37 пациентов с БАСТ без ССП, постоянно принимающих пероральные ГКС; группа БАС3 – 36 больных БАСТ с аналогичным медикаментозным фоном, но имевших ССП. Наконец, группа БА4 была представлена 39 пациентами с БАТТ без ССП; 37 больных БАТТ с ССП относились к группе БАС4. У части обследованных имелись фоновые заболевания (в 84 % случаев – хронический бронхит), осложнения БА и сопутствующие заболевания (вне стадии обострения). Наиболее частым осложнением (в 48 % случаев) была хроническая дыхательная недостаточность, выраженность которой зависела от тяжести БА.

Вторая группа включала в себя 232 пациента с ХОБЛ. 47 больных (20 %) имели легкую, 57 (25 %) – среднюю, 66 (28 %) – тяжелую, 62 (27 %) – крайне тяжелую стадии заболевания. Все больные в зависимости от клинического течения, выраженности обструктивного синдрома, а также наличия ССП

были разделены на 8 групп (подгрупп). В группу ХОБЛ1 вошли 20 пациентов с легкой стадией ХОБЛ без ССП; в группу ХОБЛС1 – 27 больных с этой стадией и ССП. Группу ХОБЛ2 составили 28 пациентов со средней тяжестью заболевания без ССП; группу ХОБЛС2 – 29 человек с ССП. Группа ХОБЛ3 включала в себя 34 больных с тяжелой стадией без ССП; группа ХОБЛС3 – 32 пациентов с тяжелой стадией, имевших ССП. Группа ХОБЛ4 была представлена 32 больными с крайне тяжелой ХОБЛ без ССП; 30 пациентов с этой же стадией, имевшие ССП, относились к группе ХОБЛС4. Возраст больных колебался от 38 до 71 года, преобладали мужчины старше 50 лет.

Третья группа включала в себя больных и БА (43 человека) и ХОБЛ (43 пациента). Основные характеристики этих больных полностью соответствовали таковым в группах больных БА и ХОБЛ. В число обследованных не включались больные с ССП, а также пациенты, имевшие клинические признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН). Были выделены 6 групп. Группу БА2 составили больные БАСТ, получавшие иГКС (10 человек); группу БА3 – 16 больных БАСТ с постоянным приемом пероральных ГКС; группу БА4 – 17 пациентов с БАТТ. В группу ХОБЛ2 вошли 10 больных ХОБЛ средней тяжести; в группу ХОБЛ3 – 16 человек с тяжелой стадией, группа ХОБЛ4 была представлена 17 пациентами с крайне тяжелой ХОБЛ. Помимо основных исследований у этих больных были изучены активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и уровень N-терминальной фракции мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP).

У всех больных было проведено комплексное обследование, которое включало в себя общеклинические, иммуноферментные и инструментальные методы. Исследование параметров системного кровообращения проводилось методом интегральной реографии.

Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) проводилось с анализом частоты сердечных сокращений (ЧСС), циркадного индекса ЧСС, наличия нарушений ритма и проводимости, наличия диспозиций сегмента ST. Оценивалась суточная вариабельность сердечного ритма (ВСР).

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась по общепринятой методике с определением морфологических и функциональных свойств правых и левых отделов сердца. Характер дисфункции левого желудочка (ЛЖ) определялся в соответствии с комментариями к классификации ХСН ОССН (2002 г.).

Исследование функции внешнего дыхания проводилось непосредственно после исследования состояния сердечно-сосудистой системы на пневмотахометре "ЭТОН-01" (Россия).

Определение уровня NT-proBNP осуществлялось методом иммуноферментного анализа. Количественное определение активности АПФ проводилось энзиматическим методом. Исследование газов крови и кислотно-основного состояния (КОС) производилось на газовом анализаторе фирмы *Ciba Corning*. В качестве контроля при всех исследованиях использовались результаты, полученные в группе здоровых лиц или данные общепринятых нормативов.

Результаты и обсуждение

Сопоставление клинико-функциональных показателей у больных БА и ХОБЛ выявило ряд общностей и различий. В частности, возраст и продолжительность заболевания были достоверно ($p < 0,05$) больше у больных ХОБЛ. Отмечались различия в количестве курящих и интенсивности курения.

Анализ результатов 24-часового ХМЭКГ при обоих заболеваниях выявил ригидность циркадного ритма, которая увеличивалась по мере нарастания степени тяжести заболеваний, несколько больше – у больных ХОБЛ. Клинически это ассоциировалось с учащением нарушений ритма.

Анализ ВСР, начиная со среднетяжелого течения заболеваний, выявил смещение симпато-вагусного баланса в сторону симпатикотонии. Была выявлена связь этих изменений с тяжестью заболевания и выраженностью нарушений бронхиальной проходимости ($r = –0,56$ при БА, $r = –0,71$ при ХОБЛ). У больных БА взаимоотношения звеньев регуляции были разнонаправленные ($r = –0,12$), что свидетельствовало о преимущественном угнетении периферического сосудистого сопротивления. Напротив, у больных ХОБЛ отмечался синергический характер изменений симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы (ВНС) ($r = 0,55$), что отражало угнетение симпато-вагусной регуляции в целом.

Развитие дисбаланса вегетативной регуляции сердца при обеих нозологиях обусловило у больных частоту и разнообразие нарушений сердечного ритма. Наиболее частой была наджелудочковая экстрасистолия. Уже при среднетяжелом течении заболевания это нарушение ритма встречалось у всех больных сравниваемых нозологий. Частота встречаемости и характер нарушений ритма усугублялись по мере нарастания тяжести заболеваний. Были выявлены следующие факторы аритмогенеза: бронхиальная обструкция ($r = –0,28$ при БА, $r = –0,31$ при ХОБЛ), ремоделирование миокарда ($r = 0,26$ и $r = 0,75$ соответственно) и индекса курящего человека – ИКЧ ($r = 0,65$ при ХОБЛ). Обращает на себя внимание тесная связь ремоделирования правого желудочка (ПЖ), ИКЧ с частотой нарушения ритма при ХОБЛ. Только у больных ХОБЛ встречались пароксизмы наджелудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий, чаще отмечалась желудочковая экстрасистолия высоких градаций. Это отражало более неблагоприятное электрофизиологическое ремоделирование миокарда при ХОБЛ.

Сравнительное исследование центральной гемодинамики у больных БА и ХОБЛ существенных отличий не выявило. Обнаружены сходные изменения показателей гемодинамики по мере нарастания тяжести заболеваний: тенденция к снижению ударного (УИ) и систолического (СИ) индексов, что, видимо, было

связано со снижением сократительной способности миокарда, и повышением удельного периферического сопротивления (УПС). Структурный анализ типов гемодинамики при обоих заболеваниях выявил снижение удельного веса гиперкинетического типа гемодинамики с нарастанием эукинетического и гипокинетического типов. Обнаружено, что показатели гемодинамики у больных БА и ХОБЛ в обоих кругах кровообращения тесно связаны друг с другом. Была выявлена взаимосвязь общего легочного сопротивления (ОЛС) и УПС при БА ($r = 0,49$) и ХОБЛ ($r = 0,58$). Уравнение аппроксимации для ОЛС имело коэффициент 0,34, что обосновывает его использование для прогноза развития артериальной гипертензии (АГ) у больных ХОБЛ в зависимости от уровня легочного сопротивления. Подобная зависимость свидетельствовала о системном ремоделировании артериального русла в обоих кругах кровообращения, что делает возможным выделение пульмоногенной АГ.

Анализ ЭхоКГ у больных БА и ХОБЛ выявил тенденцию к нарастанию ОЛС по мере утяжеления заболевания. Легочная гипертензия (ЛГ) при рассматриваемых нозологиях носила умеренный характер и обнаруживалась, начиная со среднетяжелого течения у больных ХОБЛ и гормонозависимой БА. Достоверные ($p < 0,05$) различия средних показателей ОЛС были выявлены в группах легкого и среднетяжелого течения заболеваний. Количество больных с ЛГ нарастало по мере утяжеления заболеваний. Частота случаев ЛГ при ХОБЛ была в 2,6 раза больше. Различия в уровне ремоделирования ПЖ были достоверными ($p < 0,05$) во всех группах БА и ХОБЛ. Развитие ремоделирования ПЖ при БА и ХОБЛ носило сходный характер: по мере нарастания тяжести заболеваний толщина передней стенки ($Т_{ПС}$) ПЖ и диастолический размер ПЖ ($Д_{ПЖ}$) увеличивались. Развитие гипертрофии ПЖ у больных ХОБЛ опережало подобные изменения у больных БА.

Во всех сравниваемых группах отмечались достоверные ($p < 0,05$) различия и при сопоставлении средних величин $Т_{ПС}$, и при анализе количества больных с гипертрофией ПЖ. $Д_{ПЖ}$ у больных ХОБЛ был достоверно ($p < 0,05$) больше, чем у пациентов с БА, начиная со среднетяжелого течения заболеваний. Расширение полости ПЖ в группе БАТТ отмечалось в единичных случаях, в то время как у больных ХОБЛ – в $^1/_3$ наблюдений. Желудочковый индекс был снижен в обеих группах, в большей степени – у больных ХОБЛ ($p < 0,05$).

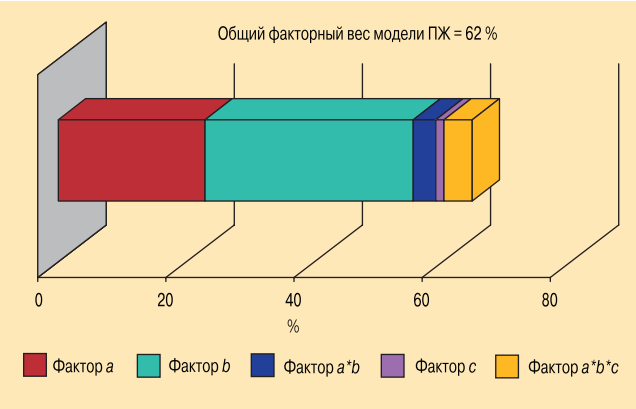


Рис. 1. Факторный вес модели ПЖ при БА и ХОБЛ
Примечание к рис. 1 и 2: фактор *a* – нозология (БА / ХОБЛ); фактор *b* – тяжесть заболевания; фактор *c* – наличие или отсутствие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, факторы *a*b* и *a*b*c* – их взаимодействие.

Проведенный дисперсионный анализ с определением доли влияния факторов (по *Н.А.Плохинскому*) выявил зависимость величины $Т_{ПС}$ от нозологической принадлежности и степени тяжести заболевания. В результате, вариабельность $Т_{ПС}$, связанная с влиянием характера нозологии, составила 23 %. Следовательно, характер нозологии обусловливал различия в ремоделировании ПЖ. Действие других факторов обеспечивало общность процессов в ПЖ (77 %). В частности, сила влияния тяжести заболеваний на изменчивость $Т_{ПС}$ составила 24 % (рис. 1).

При исследовании левого желудочка (ЛЖ) у больных БА и ХОБЛ были выявлены сходные с ПЖ изменения, проявившиеся тенденцией к увеличению толщины межжелудочковой перегородки ($Т_{МЖП}$) и толщины задней стенки ЛЖ ($Т_{ЗС\ ЛЖ}$), что свидетельствовало об универсальности механизмов адаптации. При обоих заболеваниях отмечалась также тенденция к увеличению размеров ЛЖ и левого предсердия. Миокардиальный стресс ЛЖ был повышен достоверно ($p < 0,05$) больше у больных ХОБЛ. По мере нарастания тяжести заболеваний индекс относительной толщины ЛЖ ($ИОТ_{ЛЖ}$) имел тенденцию к увеличению, как и индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ. У части больных БА и ХОБЛ, значительно чаще при ХОБЛ ($p < 0,05$), структурный анализ $ИОТ_{ЛЖ}$ и ИММ выявил концентрическое ремоделирование ЛЖ. У больных с ХОБЛ была выявлена концентрическая гипертрофия ЛЖ, чего не было при БА.

Оценка диастолической функции при обоих заболеваниях с нарастанием тяжести выявила тенденцию к снижению отношения скоростей раннего и позднего наполнения обоих желудочков, более выраженному у больных ХОБЛ ($p < 0,05$). Начиная с тяжелой стадии ХОБЛ и гормонозависимой БА, был обнаружен гипертрофический тип нарушения диастолической функции ЛЖ. Бессимптомная диастолическая дисфункция ЛЖ появлялась при тяжелом течении БА и ХОБЛ, но фиксировалась в 6,8 раза чаще при ХОБЛ. Развитие дисфункции подтверждалось повышением уровня NT-proBNP.

Вклад ОЛС при БА оказался невелик: с ним было связано около 15 % вариабельности $Д_{ПЖ}$ и 19 % $Т_{ПС}$. У больных ХОБЛ наибольшая теснота связи была между ОЛС и ПЖ (до 35 % вариабельности $Д_{ПЖ}$). Что касается $Т_{ПС}$, степень ее связи с ОЛС была умеренной.

Кардиоваскулярные предикторы ремоделирования ЛЖ при сравниваемых нозологиях были сходными, но по степени значимости различались. При БА структурно-функциональные изменения ЛЖ были тесно связаны с гипертрофией ПЖ ($r = 0,72$), средняя теснота связи была с дисфункцией ПЖ

($r = 0{,}50$), умеренная – с уровнем бронхиальной обструкции ($r = 0{,}32$). При ХОБЛ отмечалась сильная связь с дисфункцией ПЖ ($r = 0{,}86$), умеренная – с бронхиальной проходимостью ($r = 0{,}46$) и гипертрофией ПЖ ($r = 0{,}38$). Влияние других факторов было слабым, в т. ч. ОЛС.

Проведенное исследование показало, что наряду с гемодинамическими факторами не менее важной является активация локальных нейрогормо-нальных систем, прежде всего миокардиальных. Именно активацией нейрогормональных систем у больных БА и ХОБЛ можно было объяснить "содружественные" изменения структуры и функции ЛЖ. Анализ взаимосвязей между концентрацией NT-proBNP и $Д_{ПЖ}$ у больных БА выявил умеренную корреляционную связь. В группе ХОБЛ наибольший коэффициент корреляции ($r = 0{,}61$) был выявлен между уровнем NT-proBNP и $Т_{ПС}$. При БА была выявлена слабая корреляционная связь между $Д_{ПЖ}$, $Т_{ПС}$ и АПФ. При ХОБЛ около 16 % всех изменений $Т_{ПС}$ было связано с уровнем АПФ. Анализ взаимосвязей между $Т_{ПС}$, ПЖ и показателем баланса ВНС обнаружил, что при ХОБЛ доля влияния симпато-адреналовой системы (САС) на $Т_{ПС}$ составила около 30 %, а на $Д_{ПЖ}$ – 38 %. Коэффициент детерминации при БА был существенно ниже.

Следовательно, развитие ремоделирования ПЖ у больных БА и ХОБЛ происходит на фоне сходных нейрогуморальных изменений, включающих в себя гиперактивацию САС, РААС, системы натрийуретических пептидов. Однако степень их влияния на ремоделирование ПЖ при БА и ХОБЛ различна. У больных ХОБЛ коэффициент детерминации влияния этих систем в 2–3 раза выше, что служит проявлением более выраженного нейрогуморального дисбаланса.

Характер ССП при БА и ХОБЛ был сходным. Тем не менее сердечно-сосудистые заболевания протекали тяжелее у больных ХОБЛ. Анализ течения БА и ХОБЛ с ССП и без нее выявил, что течение БА и ХОБЛ при наличии ССП было наименее благоприятным. Баланс динамического вегетативного равновесия при обеих нозологиях был смещен в сторону симпатикотонии. В большей степени парасимпатическая регуляция была снижена у больных ХОБЛ. В группе больных с крайне тяжелой стадией ХОБЛ активность всех звеньев регуляции ВНС была резко снижена и отражала отсутствие адаптивной реакции.

Усугубление электрофизиологического ремоделирования миокарда проявлялось учащением эктопических нарушений ритма, в т. ч. желудочковых экстрасистол высоких градаций. Практически во всех сравниваемых группах отмечалось достоверное ($p < 0{,}05$) превышение средней частоты суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии у больных ХОБЛ. Частота экстрасистолии нарастала по мере утяжеления основных заболеваний. Важным отличием являлось обнаружение у больных ХОБЛ пароксизмов фибрилляции предсердий (у 25 % пациентов – в группе тяжелого и у 45 % – в группе крайне тяжелого течения). Пароксизмы наджелудочковой тахикардии встречались при обеих нозологиях, но их частота была выше у больных ХОБЛ ($p < 0{,}05$). Была выявлена прямая зависимость частоты аритмии от тяжести течения БА и ХОБЛ ($r = 0{,}32$ и $r = 0{,}46$ соответственно), симпатовагусной диссоциации ($r = 0{,}24$ и $r = 0{,}36$), ремоделирования ЛЖ ($r = 0{,}61$ при БА и $r = 0{,}57$ при ХОБЛ) и степени АГ ($r = 0{,}28$ и $r = 0{,}25$ при БА и ХОБЛ соответственно). То есть, значимость вышеуказанных факторов при обоих заболеваниях существенно не отличалась. Ишемические изменения несколько чаще отмечались в группах ХОБЛ, так же как и эпизоды безболевой ишемии.

Ремоделирование правых отделов сердца у больных БА и ХОБЛ с ССП протекало также, как и без нее. Отмечалась тенденция к увеличению $Т_{ПС}$ и $Д_{ПЖ}$. Развитие гипертрофии ПЖ возникало у больных ХОБЛ раньше (начиная со среднетяжелой стадии) и наблюдалось чаще (в группе среднетяжелого течения – на 28 %, при тяжелом течении – на 39 %). Развитие дилатации желудочка у больных ХОБЛ также превышало таковое у больных БА (на 45 % в финале заболеваний). Вышеперечисленное дает основание говорить, что структурные изменения ПЖ при ХОБЛ, в сравнении с БА, развивались раньше и носили менее благоприятный характер. Как было сказано выше, установлено, что влияние БА и ХОБЛ на $Т_{ПС}$ различно. Кроме того, доказано, что на $Т_{ПС}$ достоверно ($p < 0{,}05$) влияет и наличие ССП. Подобная тенденция сохранялась и в отношении изменения функции желудочка.

Наиболее существенное воздействие ССП оказывала на геометрию ЛЖ. Присутствие сопутствующей патологии обусловливало 24 % изменчивости $Т_{ЗС\ ЛЖ}$. Воздействие на конечно-диастолический размер ЛЖ было значительно меньше и составляло около 9 %. Вышеперечисленные изменения свидетельствовали о доминирующем влиянии ССП на ремоделирование ЛЖ (рис. 2). В результате, структурно-функциональные изменения ЛЖ при обеих нозологиях с ССП и без нее были различными. При сочетанной патологии превалировали концентрическая и эксцентрическая гипертрофия. Изменения функции ЛЖ были также менее благоприятны. Диастолическая

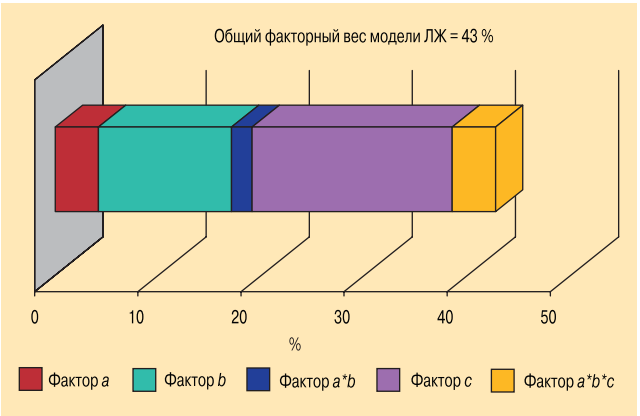


Рис. 2. Факторный вес модели ЛЖ при БА и ХОБЛ

дисфункция ЛЖ предшествовала систолической. Показатель диастолической дисфункции ЛЖ имел тенденцию к увеличению, в большей мере – у больных ХОБЛ. По мере утяжеления основной патологии отмечалось адаптивное диастолическое ремоделирование и нарушение систолической функции ЛЖ. Проявления систолической дисфункции ЛЖ были обнаружены уже при легком течении БА и ХОБЛ. Адаптивное ремоделирование ЛЖ чаще обнаруживалось при ХОБЛ. В финале заболевания число больных ХОБЛ с этим типом ремоделирования ЛЖ было в 2 раза больше, чем при БА. Следовательно, синдром взаимного отягощения при ХОБЛ был выражен в большей мере, чем при БА.

Таким образом, ремоделирование сердца у больных БА и ХОБЛ происходит с общими закономерностям, на 77 % не зависящим от вида заболевания, что можно определить как кардио-респираторный континуум. Первый из ключевых этапов континуума – гипертрофия ПЖ. Следующий этап – его ремоделирование и развитие ХСН. Процесс ремоделирования затрагивает не только правые, но и левые отделы сердца. Следовательно, такое понятие как "легочное сердце" нуждается в более широком понимании. Основные патологические детерминанты развития ремоделирования при обоих заболеваниях характеризовались общностью и включали в себя степень тяжести заболевания, выраженность бронхиальной обструкции, легочную гипертензию, активацию нейрогуморальных систем (САС, РААС, системы НУП), курение и возраст. Однако значимость вышеуказанных факторов при БА и ХОБЛ отличалась, что и обусловливало выявленные различия.

Литература

1. *Чучалин А.Г.* Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии. Тер. арх. 2001; 8: 28–33.
2. *Шмелев Е.И.* Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Consilium Medicum 2007; 4 (9): 1–6.
3. *Barbera J.A., Peinado V.A., Santos S.* Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2003; 21: 892–905.

Информация об авторах

Рябова Анна Юрьевна – д. м. н., доцент кафедры терапии Саратовского военно-медицинского института; тел.: (8452) 64-79-96, 8-917-203-12-34
Кириллов Михаил Михайлович – д. м. н. проф. кафедры терапии Саратовского военно-медицинского института; тел.: (8452) 65-87-03; e-mail: profkir@rambler.ru

Поступила 08.02.10
© Рябова А.Ю., Кириллов М.М., 2010
УДК [616.248+616.24-036.12]-07:616.12-092

О.В.Скороходкина [1], А.В.Луцов [2]

Значимость специфического аллергологического обследования как этапа диагностического процесса при верификации бронхиальной астмы у подростков и юношей призывного возраста

1 – ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Росздрава": 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49
2 – ГУЗ "Республиканская клиническая больница" МЗ РТ: 420064, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тр-т, 138

O.V.Skorokhodkina, A.V.Luntsov

Importance of specific allergological examination as a part of diagnostic workup in asthmatic adolescents and young men of recruiting age

Summary

Diagnosis of asthma, especially mild asthma, in adolescents and young men of recruiting age is challenging and requires complex diagnostic approach. To assess the diagnostic value of different allergological methods we examined 343 patients referred by military recruiting offices to confirm diagnosis of asthma. Analysis of allergy history, results of allergy skin tests with non-infectious allergens and laboratory data allowed detection of specific hypersensitivity in 90.9 % of adolescents and young men. Comprehensive allergological examination of 115 patients included challenge tests with inhaled allergen, which were highly safe and diagnostic.
Key words: bronchial asthma, men of recruiting age, allergological examination, challenge tests with inhaled allergen.

Резюме

Диагностика бронхиальной астмы (БА), особенно ее легких форм, у подростков и юношей призывного возраста может вызывать трудности и требовать применения комплекса диагностических исследований. С целью оценки информационной значимости различных этапов аллергологического обследования в программе верификации БА были обследованы 343 пациента, направленные военкоматами для уточнения диагноза. Результаты анализа аллергологического анамнеза, кожного тестирования с неинфекционными аллергенами и лабораторных методов диагностики позволили выявить специфическую гиперчувствительность у 90,9 % подростков и юношей. У 115 пациентов углубленное аллергологическое обследование включало в себя постановку ингаляционных провокационных проб с аллергенами, которые продемонстрировали высокую безопасность и диагностическую значимость.
Ключевые слова: бронхиальная астма, лица призывного возраста, аллергологическое обследование, ингаляционные провокационные пробы с аллергенами.

Бронхиальная астма (БА) в настоящее время – заболевание с хорошо изученными и описанными клиническими, известными физиологическими и морфологическими особенностями. Понимание основных звеньев патогенеза и факторов риска БА позволило сформулировать основные диагностические подходы к верификации данной патологии, которые предполагают наряду с выявлением характерной клинической картины постановку тестов, направленных на фиксацию эпизодов бронхиальной обструкции с последующим доказательством ее обратимости и вариабельности [1]. Однако не менее важным в ходе диагностического поиска является установление возможного причинно-значимого фактора развития заболевания, в первую очередь – роль экзогенных аллергенов, что может быть реализовано в результате проведения специфического аллергологического обследования.

Таким образом, оценка аллергологического статуса позволяет уточнить этиологию заболевания, при этом проведение ингаляционного провокационного тестирования (ИПП) с аллергеном применяется и для диагностики самой нозологической формы атопической БА [1, 2].

Особую значимость приобретает проблема диагностики БА в подростковом возрасте, что неотъемлемо связано с медицинским освидетельствованием призывников. Известно, что в этом возрастном периоде наблюдается преобладание легких форм заболевания, сопровождающегося частыми и длительными ремиссиями, что осложняет постановку диагноза БА [3]. В этих условиях особое значение при верификации диагноза у данной категории больных имеет проведение комплексного обследования с осуществлением не только функциональных тестов, но и углубленного аллергологического обследования [4].

Целью нашего исследования явилась оценка информационной значимости проведения комплекса методов специфического аллергологического обследования и определение места ИПП с аллергенами в диагностическом алгоритме при верификации БА у подростков и юношей призывного возраста.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач на базе Республиканского центра клинической иммунологии МЗ РТ были обследованы 343 подростка и юноши, направленные военкоматами Республики Татарстан с целью верификации диагноза БА. Средний возраст пациентов составил 16,8 ± 0,4 лет.

Диагноз заболевания устанавливался на основании комплекса исследований, предусмотренных медицинскими стандартами диагностики и лечения больных БА [1, 2]. Согласно указанным документам, всем пациентам осуществлялось обязательное общеклиническое обследование, в т. ч. исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с проведением теста с β_2-адреномиметиком. Прирост объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) на ≥ 12 % (или ≥ 200 мл) по сравнению с исходными значениями принимался как диагностически значимый.

С целью диагностики синдрома бронхиальной гиперреактивности (БГР) у 97 (28,3 %) пациентов с нормальными показателями ФВД осуществлялся комплекс исследований, включавший в себя постановку теста с дозированной физической нагрузкой и ингаляционных проб с фармакологическими агентами: гистамином и гипертоническим раствором хлорида натрия (4,5 %). Таким образом, тест с физической нагрузкой был выполнен 67 пациентами. В случае отрицательного результата теста с физической нагрузкой (у 43 больных) были проведены ингаляционные пробы с фармакологическими агентами. Бронхомоторные тесты осуществлялись в соответствии с рекомендациями экспертов Европейского респираторного общества [5].

Специфическое аллергологическое обследование на амбулаторном этапе проводилось всем больным по стандартной программе [1], которая включала в себя анализ данных аллергологического анамнеза, проведение кожного тестирования с аллергенами и лабораторных методов.

Кожное тестирование проводилось больным с отягощенным аллергологическим анамнезом в период ремиссии заболевания при отсутствии соответствующих противопоказаний. Для постановки кожных проб использовался стандартный набор диагностических аллергенов, включающих в себя группу бытовых, эпидермальных (производства АО "Биомед" им. И.И.Мечникова, Москва) и пыльцевых (производства Ставропольского НИИ вакцин и сывороток) аллергенов в стандартной концентрации 10 000 PNU. Для постановки кожных проб применялся скарификационный и, по показаниям, внутрикожный метод тестирования.

Лабораторные методы аллергологического обследования включали в себя определение уровня общего и специфических IgE в сыворотке крови у 65 пациентов методом иммуноферментного анализа (ЗАО "ДИАплюс", Москва).

ИПП с аллергенами проведены у 115 подростков и юношей с выявленной специфической гиперчувствительностью, имевших нормальные показатели ФВД. Обследование проводилось в условиях стационара. Использовались диагностические аллергены домашней пыли или *Dermatophagoides pteronyssinus* производства АО "Биомед" им. И.И.Мечникова (Москва). ИПП осуществлялись по модифицированному протоколу в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества и методик, предложенных отечественными авторами [5]. Протокол ИПП включал в себя проведение 3 последовательных ингаляций аллергена в дозе 10, 100, 1 000 PNU / мл длительностью 2 мин с интервалом в 60 мин с использованием струйного небулайзера *Omron*. Оценку результатов проводили на каждом этапе после ингаляций по динамике субъективных жалоб пациента, аускультативной картины, а также по результатам измерений показателей ФВД: диагностически значимым считалось снижение $ОФВ_1$ и пиковой объемной скорости выдоха (ПОС) на ≥ 15 % по сравнению с исходными показателями, возникновение аускультативных симптомов бронхиальной обструкции. Наблюдение за пациентами с целью фиксации отсроченных реакций после ингаляции аллергена, с проведением пикфлоуметрии и исследования ФВД, проводилось в течение 24 ч после завершения теста.

Математическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программы *Statistica for Windows 6.0,* оценка достоверности различий относительных величин выполнялась с использованием χ^2-критерия. Вероятность различий в группах считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что у 51,3 % больных диагноз БА был верифицирован на основании данных обязательных исследований, позволивших выявить синдром обратимой бронхиальной обструкции в тесте с β_2-адреномиметиком (рисунок).

В тоже время почти у половины обследованных пациентов призывного возраста (167 человек – 48,7 %), при наличии характерных жалоб и других данных анамнеза, на момент осмотра отсутствовали объективные признаки бронхиальной обструкции и регистрировались нормальные показатели ФВД, что для установления или подтверждения диагноза БА

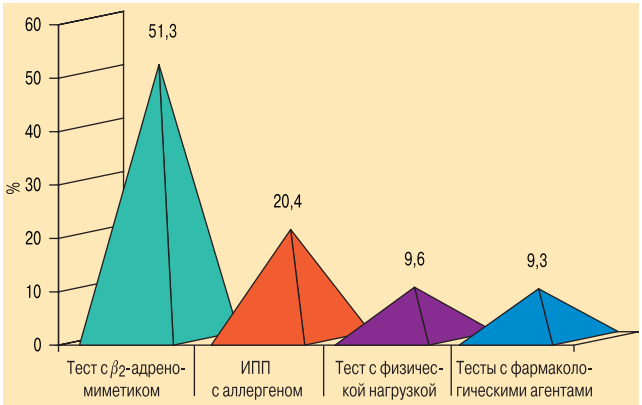


Рисунок. Распределение случаев БА в соответствии с проведенными тестами, направленными на верификацию заболевания

потребовало проведения углубленного обследования, предусматривающего постановку дополнительных диагностических тестов, часть из которых были направлены на выявление синдрома БГР, являющегося обязательной составляющей патогенеза БА.

С этой целью у 97 подростков и юношей, имеющих нормальные показатели ФВД и отрицательные результаты проведенного аллергологического обследования, были выполнены пробы с физической нагрузкой и фармакологическими агентами: гистамином и гипертоническим раствором хлорида натрия.

Анализ полученных результатов показал, что положительные результаты тестов имели диагностическую значимость у 52 (53,6 %) больных. Результаты пробы с физической нагрузкой явились информативными для верификации БА в 34,3 % случаев. Сравнительный анализ результатов ингаляционных тестов с фармакологическими агентами обнаружил достоверно более высокую чувствительность пробы с гистамином (74,3 %), по сравнению с тестом с гипертоническим раствором хлорида натрия (45,5 %; $p < 0,001$).

Отдельным этапом в диагностическом процессе явилось проведение комплексного аллергологического обследования, которое позволяло в ряде ситуаций определить этиологию БА и, следовательно, адекватно сформулировать не только элиминационные мероприятия, но и спланировать терапевтические подходы, включая проведение специфической иммунотерапии аллергенами.

Результаты проведенного аллергологического обследования позволили выявить наличие специфической гиперчувствительности у 90,9 % ($p < 0,001$) пациентов: в подавляющем большинстве случаев – к группе бытовых аллергенов (97,4 %; $p < 0,001$), реже – к аллергеном пыльцы растений, эпидермальным аллергенам.

При этом у больных, имевших сенсибилизацию к группе бытовых аллергенов, в большинстве случаев отмечалось выявление повышенной чувствительности к аллергенам домашней пыли (96,5 %) и *Dermatophagoides pteronyssinus* (84,3 %). При отрицательных результатах скарификационных проб у 115 (38,6 %) больных осуществлялось внутрикожное тестирование с группой бытовых аллергенов: домашней пыли и / или *D. pteronyssinus*. Специфическая гиперчувствительность к группе бытовых аллергенов выявлена у 97,4 % пациентов: по результатам скарификационного тестирования – у 64,1 %, внутрикожных проб – у 35,9 % больных.

В случае наличия сенсибилизации к аллергенам животных чаще отмечалась повышенная чувствительность к аллергену шерсти кошки (10,2 %), а в группе больных, сенсибилизированных пыльцевыми аллергенами, в 33,6 % случаев наблюдалась гиперчувствительность к пыльце луговых и в 47,8 % – к пыльце сорных трав.

Анализ частоты выявления сочетанных форм специфической гиперчувствительности показал, что у обследованных подростков и юношей преимущественно выявлялась моносенсибилизация (65,5 %; $p < 0,001$), чаще – к группе бытовых аллергенов, несколько реже – сочетанная сенсибилизация к ≥ 2 (30,1 %) группам аэроаллергенов (5,6 %).

Результаты анализа проведенного аллергологического обследования *in vitro* показали у пациентов с верифицированной БА значимое повышение уровня общего IgE, который отличался от нормальных значений у 87,6 % ($p < 0,001$) больных. При этом значение уровня общего IgE имело определенную зависимость от степени тяжести заболевания. Так, у пациентов, имеющих персистирующую БА тяжелого или среднетяжелого течения, отмечалось более частое выявление очень высокого уровня общего IgE (47,8 %; $p < 0,05$), при этом в группе подростков и юношей с наличием интермиттирующей БА часто (у 39,5 %) определялся нормальный уровень общего IgE. Специфический IgE в группе обследованных пациентов выявлялся в 47 % случаев.

Таким образом, положительные результаты приведенных тестов аллергодиагностики *in vivo* и *in vitro* позволяют выявить наличие специфической гиперчувствительности к определенным аллергенам и в совокупности с характерными изменениями ФВД дают возможность не только установить диагноз БА, но и обозначить этиологию заболевания.

В тоже время следует признать, что в случаях, когда показатели ФВД соответствуют должным величинам, положительные результаты кожных проб и высокий уровень общего и специфического IgE подтверждают исключительно наличие сенсибилизации, однако верифицировать диагноз самой нозологической формы БА не представляется возможным. У этой категории пациентов эффективным в диагностике является постановка ИПП с аллергенами, которая позволяет не только зафиксировать наличие бронхообструктивного синдрома, но и подтвердить причинно-следственную взаимосвязь нарушений бронхиальной проходимости и ингаляции конкретного аллергена.

Анализируя данные литературны, касающиеся этой проблемы, следует отметить, что в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными отечественными авторами [1], ограничений для проведения ИПП, при отсутствии противопоказаний, нет, хотя при этом констатируется факт, что данное исследование в настоящее время проводится достаточно редко. В свою очередь современные международные согласительные документы [2] не рекомендуют ИПП для широкого применения в клинической практике, мотивируя это возможностью развития при их выполнении угрожающего жизни бронхоспазма. В то же время значительный ряд оригинальных исследований доказал высокую специфичность и воспроизводимость теста, его целесообразность и безопасность для использования при определенных показаниях, в т. ч. в рутинной клинической практике [6].

В связи с этим была сформирована группа из 115 пациентов с выявленной специфической гиперчувствительностью, характерным анамнезом заболевания и отсутствием обструктивных изменений ФВД, которым было осуществлено ингаляционное провокационное тестирование с аллергенами. В 73,9 %

случаев проводилась ИПП с аллергеном домашней пыли, в 26,1 % – с аллергеном *D. pteronyssinus*. У 70 больных отмечались положительные результаты пробы, а следовательно, чувствительность данного теста в диагностике БА оказалась достаточно высокой и составила 60,9 %.

Анализ случаев положительных результатов ИПП с аллергенами показал различную информационную значимость критериев возникновения диагностически значимой бронхиальной обструкции после ингаляции аллергена. Наименьшей информативностью для оценки результатов обладали субъективные данные: у 34,4 % пациентов в случаях положительных результатов жалобы на наличие затрудненного дыхания отсутствовали ($p < 0,001$). При этом возникновение аускультативных симптомов в виде сухих свистящих хрипов было отмечено у всех пациентов. Информационная значимость различных показателей ФВД также отличалась (таблица).

Несколько чаще (в 76,2 % случаев) выявлялось диагностически значимое снижение $ОФВ_1$, при этом подобные изменения ПОС фиксировались у 68,5 % подростков и юношей. Следует отметить, что снижение показателей $МОС_{25, 50, 75} > 15$ % от исходных величин также отмечалось у большинства пациентов.

У подавляющего количества больных (94,0 %; $p < 0,001$) диагностически значимые изменения показателей ФВД были зафиксированы после ингаляции аллергена в концентрации 1 000 PNU / мл.

При этом данная концентрация аллергена была решающей несколько чаще (в 96 % случаев) при диагностике интермиттирующей формы БА, тогда как при персистирующем легком течении положительные результаты фиксировались при ингаляции аллергена в меньших концентрациях (12 % случаев).

Важным феноменом, возникающим при проведении ИПП с аллергеном, который необходимо фиксировать и рассматривать как положительный результат теста, является отсроченная реакция в виде возникновения симптомов бронхоспазма через 6–12 ч после ингаляции аллергена. В нашем исследовании частота подобных реакций составила 16 %.

Следует особо подчеркнуть, что в группе пациентов, которым проводились ИПП с аллергеном, не было отмечено ни одного случая развития тяжелых пролонгированных проявлений бронхообструктивного синдрома. Субъективные жалобы и объективные изменения, возникавшие после ингаляции аллергена, легко купировались назначением бронхолитика. При этом повторное проведение спирометрии после ингаляции β_2-адреномиметика этим больным позволило во всех случаях зафиксировать обратимость возникающих обструктивных изменений, что являлось дополнительным критерием для установления диагноза БА.

Таблица
Анализ положительных результатов ингаляционных провокационных проб с аллергенами

Критерий положительных результатов	Частота фиксации, %
Возникновение субъективных жалоб (затрудненное дыхание, удушье, приступообразный кашель)	**34,4**
Возникновение аускультативных признаков бронхиальной обструкции	**97,4**
Диагностически значимое (> 15 %) снижение показателей:	
$ОФВ_1$	**76,2**
ПОС	**68,5**
Снижение показателей пневмотахометрии > 15 %:	
$МОС_{25}$	**87,3**
$МОС_{50}$	**79,1**
$МОС_{75}$	**89,7**

Примечание: $МОС_{25, 50, 75}$ – максимальные объемные скорости выдоха на уровне 25, 50 и 75 % форсированной жизненной емкости легких.

Заключение

1. С учетом высокой частоты атопической формы БА у подростков и юношей призывного возраста проведение специфического аллергологического обследования этой группы пациентов является обоснованным и необходимым.
2. Ингаляционные провокационные пробы с аллергенами, назначенные по показаниям и проведенные строго в соответствии с методикой их выполнения, являются информативным и безопасным методом диагностики атопической БА.
3. В диагностическом алгоритме верификации БА у подростков и юношей призывного возраста постановка ИПП с аллергенами целесообразна на этапе углубленного обследования у пациентов с нормальными показателями ФВД и выявленной специфической гиперчувствительностью.

Литература

1. *Хаитов Р.М. (ред.).* Клиническая аллергология: Руководство для практ. врачей. М.: Медпресс-информ; 2002.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Интернет-источник: *www. ginasthma.com*
3. *Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Гусева А.Ю.* Особенности функциональной диагностики бронхиальной астмы у лиц призывного возраста. Аллергология 2002; 2: 21–26.
4. *Лунцов А.В., Скороходкина О.В.* Особенности диагностики и лечения бронхиальной астмы у лиц призывного возраста. Пульмонология 2007; 4: 29–33.
5. Стандартизация легочных функциональных тестов. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества: Пер. с англ. Пульмонология 1993; прил.
6. *Frolund L., Madsen F., Scharling B. et al.* Bronchial allergen challenge: dose versus concentration. Clin. Exp. Allergy 1992; 22: 219–225.

Информация об авторах

Скороходкина Олеся Валерьевна – д. м. н., проф. кафедры клинической иммунологии с аллергологией ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Росздрава"; тел. (843) 261-74-11; e-mail: pozd-alexandr@rambler.ru

Лунцов Алексей Владимирович – к. м. н., врач аллерголог-иммунолог ГУЗ "Республиканская клиническая больница" МЗ РТ; тел.: (843) 268-74-62; e-mail: Lountsov@rambler.ru

Поступила 09.02.10
© Скороходкина О.В., Лунцов А.В., 2010
УДК 616.248-053.6-07

С.Н.Авдеев

Роль малых дыхательных путей при бронхиальной астме

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

S.N.Avdeev

A role of small airways in bronchial asthma

Key words: bronchial asthma, small airways, distal airways, extra-fine inhaled steroids, combined drugs.
Ключевые слова: бронхиальная астма, малые дыхательные пути, дистальные дыхательные пути, экстрамелкодисперсные ингаляционные глюкокортикостероиды, комбинированные препараты.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее часто встречаемых хронических заболеваний легких, общая распространенность астмы в настоящее время составляет около 10 % от общей популяции [1]. Заболеваемость БА постоянно возрастает и вносит существенный вклад в повышение болезненности и общее бремя расходов на здравоохранение современного общества. В настоящее время БА рассматривается как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей (ДП), которое присутствует у больных с любой степенью тяжести заболевания, даже у пациентов со впервые выявленной БА [2]. В соответствие с национальными и международными рекомендациями по ведению больных БА, основной задачей терапии является достижение и поддержание оптимального контроля над заболеванием, главным образом, за счет подавления воспаления в ДП, что, в свою очередь, приводит к снижению числа обострений [2].

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) сегодня являются наиболее эффективными из известных противовоспалительных лекарственных средств для терапии БА и рекомендованы в качестве терапии 1-й линии для достижения контроля над персистирующей БА [2]. В случае недостаточного контроля с помощью монотерапии иГКС рекомендовано дальнейшее повышение дозы иГКС или добавление к ним длительно действующих β_2-агонистов (ДДБА) [2]. Однако, несмотря на терапию максимальными дозами иГКС с добавлением ДДБА или без них, у 20–50 % пациентов с БА различной степени тяжести не удается достичь хорошего контроля над заболеванием, а 50–85 % больных не в состоянии достичь полного контроля (т. е. состояния, при котором отсутствуют дневные симптомы, ночные пробуждения, нет потребности в использовании короткодействующих β_2-агонистов, в визитах скорой помощи и т. д.) [3]. Кроме того, в длительных проспективных исследованиях было показано, что у больных БА, несмотря на терапию иГКС, скорость снижения функциональных показателей происходит быстрее, по сравнению со здоровыми людьми того же возраста [4]. И наконец, несмотря на то, что тяжелая астма составляет приблизительно 10 % от случаев БА, на терапию таких больных приходится до 30 % всех расходов на заболевание (главные расходы – незапланированные визиты и госпитализация больных), что также связано с недостаточным достижением контроля над БА [5, 6].

Есть несколько причин такой не очень обнадеживающей ситуации, среди которых необходимо отметить и недостатки существующих ингаляционных препаратов, которые не способны одинаково эффективно подавлять воспаление во всех отделах ДП, особенно – в малых ДП, которые сегодня рассматриваются как основное место патологических изменений при БА, и куда данные препараты проникают очень плохо [7–9].

Анатомия и физиология малых ДП

Трахея делится на 2 главных бронха, каждый из которых в области корней входит в легкие. После вхождения в легкие бронхи многократно и последовательно разветвляются на более мелкие, что приводит к значительному увеличению числа воздухоносных путей и прогрессивному уменьшению их диметра [10].

К бронхиолам относят ДП диаметром < 2–3 мм, не имеющие хрящевых колец и слизистых желез [11]. Каждая терминальная (мембранозная) бронхиола разделяется на 2 или более респираторные бронхиолы, которые переходят в альвеолярные ходы, затем в альвеолярные мешочки, и наконец, в альвеолы. В состав каждой вторичной легочной дольки входит от 4 до 8 терминальных бронхиол с соответствующими им первичными дольками (ацинусами) [12]. Стенка терминальных бронхиол содержит гладкомышечные клетки, а стенка респираторных – реснитчатые эпителиальные клетки и альвеолоциты и не имеет гладкомышечных клеток.

В настоящее время к малым (дистальным) относят ДП диаметром < 2 мм (что соответствует 6–7 генерациям воздухоносных путей по классификации *Weibel*) [10], куда входят терминальные и респираторные бронхиолы, а также альвеолярные ходы. Терминальные бронхиолы относятся к воздухопроводящим (кондуктивным) ДП, а респираторные бронхиолы и альвеолярные ходы – к переходным ДП, т. е. они принимают участие в проведении воздуха и газообмене.

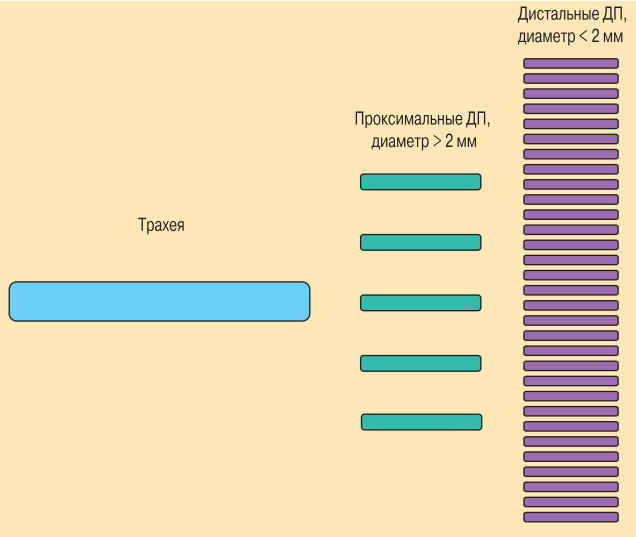


Рис. 1. Общая площадь ДП увеличивается по мере уменьшения их диаметра

Увеличение числа воздухоносных путей многократно превосходит снижение их диметра, поэтому общая поперечная площадь дистальных ДП очень велика. Так, общая площадь сечения малых ДП (53–186 см^3) во много раз превышает площадь трахеи (3–4 см^3) и крупных бронхов (4–10 см^3) (рис. 1). Поэтому малые ДП вносят лишь небольшой вклад в общее сопротивление бронхиального дерева [10]. В дополнение к этому нужно отметить, что малые ДП находятся внутри соединительнотканного каркаса легких, что позволяет передавать напряжение от легочной паренхимы к дистальным ДП. При повышении легочных объемов возрастает напряжение стенок малых ДП, что приводит к увеличению их диаметра. В свою очередь, это ведет к снижению сопротивления ДП при высоких легочных объемах. Любые патологические изменения в стенке малых ДП (отек, воспаление и др.) "приглушают" передачу напряжения к ним от легочной паренхимы, что будет способствовать коллапсу дистальных ДП, особенно при низких легочных объемах. Во время нормального спокойного дыхания на уровне функциональной остаточной емкости (FRC) малые ДП вносят от 10 до 20 % в общее сопротивление ДП [13,14]. Важно отметить, что измеряемое сопротивление зависит от частоты, при которой происходит измерение. Низкие частоты более эффективно достигают малых ДП, по сравнению с высокими частотами, и демонстрируют больший вклад дистальных ДП в общее легочное сопротивление [15]. В нормальных легких воздушный поток в малых ДП – ламинарный, а в центральных ДП – турбулентный. В таблице суммированы наиболее важные отличия между малыми (дистальными) и крупными (проксимальными) ДП.

Физиологическая оценка функции малых ДП

Функциональная оценка поражения малых ДП достаточно сложна и требует использования специальных методов исследования [7]. Бронхоскопические методы для прямой оценки сопротивления ДП – самые точные, но их по-прежнему используют только в научных исследованиях, т. к. они являются инвазивными и достаточно трудоемкими [16–18].

Характерными признаками обструкции малых ДП являются их преждевременное экспираторное закрытие и развитие воздушной ловушки, регионарная гетерогенность и повышенная зависимость ограничения воздушного потока от величины легочных объемов. Показатели, направленные на выявление и оценку данных изменений, могут рассматриваться как полезные суррогатные показатели функции малых ДП.

В присутствии преждевременного экспираторного закрытия малых ДП и воздушной ловушки происходит повышение остаточного объема (RV) [19]. Так как общая емкость легких (TLC) обычно повышена при обструктивных болезнях легких, то соотношение RV / TLC является лучшим показателем легочной гиперинфляции [20]. Из показателей спирометрии наиболее чувствительными показателями гиперинфляции являются параметры жизненной (VC) или форсированной жизненной емкости легких (FVC) и емкости вдоха (IC) [21], которые относительно хорошо коррелируют с показателем RV / TLC (у детей FVC плохо коррелирует с RV / TLC, что, возможно, связано с неточностью должных величин у растущего организма). По мнению некоторых экспертов, отношение форсированной VC к медленной VC (FVC / SVC) также является маркером поражения малых ДП [7, 21].

Показатель средней объемной скорости выдоха на уровне 25–75 % FVC ($FEF_{25–75\%}$) является спирометрическим параметром, который наиболее часто цитируется как индикатор обструкции малых ДП [22]. Как маркер обструкции ДП, $FEF_{25–75\%}$ коррелирует с отношением объема форсированного выдоха за 1-ю с – FEV_1 / FVC (% от должных), но нелинейно. Так, при легкой обструкции $FEF_{25–75\%}$ снижается в большей степени, чем FEV_1 / FVC. Показатели форсированных экспираторных потоков на уровне средних и низких легочных объемов подвержены высокой вариабельности и зависят от функции крупных ДП и легочных объемов [23]. К недостаткам $FEF_{25–75\%}$ можно отнести и его плохую корреляцию с параметрами легочной гиперинфляции (FVC и RV / TLC) [24].

Регионарная гетерогенность сопротивления ДП лучше всего выявляется с помощью методов вымывания азота и имидж-диагностики. Уровень наклона

Таблица
Различия между проксимальными и дистальными ДП

Проксимальные ДП	Дистальные ДП
Диаметр > 2 мм	Диаметр < 2 мм
Общая площадь небольшая	Общая площадь большая
80–90 % от общего сопротивления	10–20 % от общего сопротивления
Турбулентный поток	Ламинарный поток
Не участвуют в газообмене (анатомическое мертвое пространство)	Участвуют в газообмене

альвеолярного плато в тесте с вымыванием азота (dN_2) отражает преимущественно патологию дистальных ДП, однако также зависит от равномерности распределения вентиляции и обструкции крупных бронхов [25]. Объем закрытия (CV) является более специфичным показателем, отражающим преждевременное экспираторное закрытие ДП, хорошо коррелирует с RV / TLC и характеризуется большей чувствительностью для выявления дистальной обструкции, чем все другие известные параметры. Однако CV также является довольно вариабельной переменной [26, 27], и бывает сложно определить точку изгиба *(inflection point)* на кривой вымывания азота, если наклон кривой достаточно крутой. Еще одним чувствительным тестом для оценки малых ДП является различие среднепотоковых показателей при вдыхании воздуха и гелиокса (ΔV_{max50}), данный параметр применялся для выявления разных типов ответа на бронхолитики [28], однако ценность теста также страдает из-за его высокой интериндивидуальной вариабельности [29, 30].

Перспективным методом для оценки малых ДП является импульсная осциллометрия, которая измеряет частотную зависимость легочного сопротивления и реактанса (*reactance* – совокупность инерционного и эластического сопротивления дыхательной системы) [31, 32], но данная технология еще требует дальнейшей валидизации.

Среди новых функциональных методов оценки малых ДП можно также отметить тест альвеолярной концентрации оксида азота (CalvNO), который, по данным первых исследований, хорошо коррелирует с $FEF_{25–75\%}$ и параметрами метода вымывания азота [33, 34].

Рентгенологические методы оценки малых ДП

Современные методы имидж-диагностики, такие как компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), позволяют "рассмотреть" ДП диаметром > 2 мм [35]. Однако при наличии изменений в малых ДП возможна их визуализация, это т. н. прямые признаки поражения дистальных ДП: плохо очерченные центрилобулярные узелки и мелкие разветвленные затемнения (*branching opacities*), отражающие перибронхиальные утолщения и слизистые пробки в бронхиолах [36, 37]. С другой стороны, оценка малых ДП возможна с помощью непрямых КТ-признаков, отражающих изменения, связанные с формированием воздушных ловушек – регионов с низкой плотностью паренхимы (рис. 2) [38, 39]. Эти КТ-признаки являются более чувствительными, по сравнению со спирометрическими, для выявления ранних изменений в дистальных ДП у больных БА легкой степени [40]. Регионарные воздушные ловушки приводят к формированию мозаичного паттерна олигоэмии, имеющего "пятнистый" или "географический" тип распространения, особенно хорошо выявляемый во время выдоха [37, 41]. На выдохе области паренхимы легких, соответствующие неизмененным бронхиолам, становятся более плотными, в то время как пораженные сегменты остаются сверхпрозрачными, т. к. обструкция на уровне малых ДП препятствует полной эвакуации воздуха, т. е. ведет к развитию воздушных ловушек. Необходимо подчеркнуть, что КТ-признаки воздушных ловушек и мозаичной олигоэмии могут быть обнаружены не только при БА, но и при других заболеваниях, для которых характерно поражение малых ДП, например при облитерирующем бронхиолите [42].

По данным исследования *T. Ueda et al.*, изменения легочной плотности при разных объемах легких имеют хорошую корреляционную взаимосвязь с показателями, отражающими функцию дистальных ДП, и с тяжестью БА [43]. По данным другого исследования, снижение плотности легких у больных астмой хорошо коррелирует с параметрами RV / TLC и осцилляторным сопротивлением ДП [44]. *Y. M. Lee et al.* показали, что прямые признаки поражения малых ДП в виде центрилобулярных узелков достаточно

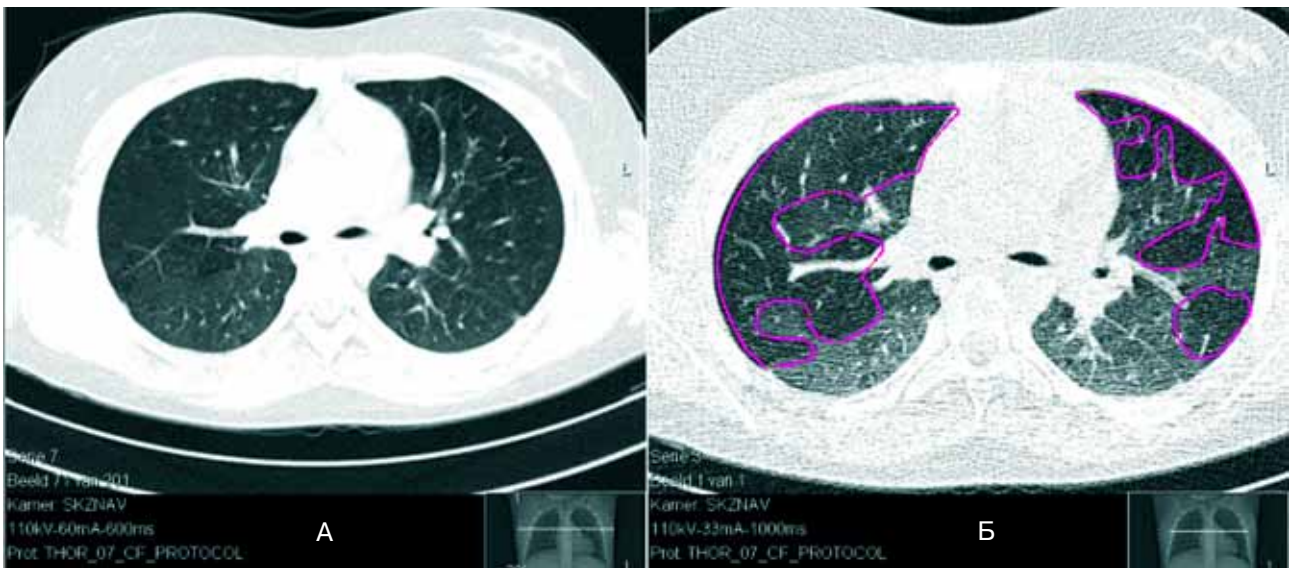


Рис. 2. Оценка воздушной ловушки с помощью КТВР: А – на вдохе; Б – на выдохе
Примечание: обведенный контур включает в себя регионы с пониженной плотностью паренхимы легких.

часто присутствуют у больных с околофатальной астмой, и эти изменения уменьшаются при успешной терапии обострения БА [45].

Регионарные воздушные ловушки могут быть оценены не только качественно, но и количественно, например, с помощью анализа кривых легочной плотности, которые отражают распространение регионов воздушных ловушек в паренхиме легких [40]. Такой количественный анализ воздушных ловушек с помощью КТВР является перспективным методом изучения эффективности лекарственных средств у больных БА [46].

Среди перспективных методов изучения функции малых ДП следует отметить магнитно-резонансную томографию во время ингаляции гиперполяризованного газа, например гелия [47, 48]. Данная технология позволяет выявлять и количественно оценивать гетерогенность вентиляции и перфузии, связанные с регионарными изменениями дистальных ДП [49, 50]. В отличие от КТВР, магнитно-резонансные методики не сопряжены с радиационной нагрузкой на больного и могут быть повторены многократно. Однако поляризация газа является технические сложной и дорогостоящей процедурой, поэтому данный метод пока используется лишь в единичных центрах.

Морфологические изменения малых ДП при БА

Воспалительные изменения бронхиального дерева при БА, оцениваемые с помощью методов эндобронхиальной биопсии и бронхоальвеолярного лаважа, отражают, прежде всего, изменения в крупных ДП. Доступ к малым ДП с помощью бронхоскопических методик ограничен вследствие их малого диаметра (< 2 мм) [51]. Однако уже в 1920-х гг. при проведении аутопсийных исследований было выявлено, что при БА воспаление диффузно поражает все отделы ДП, как центральные, так и дистальные [52].

M.Saetta et al. обнаружили у больных, умерших от БА, выраженные изменения в малых ДП: их обтурацию слизистыми пробками, утолщение мышечной оболочки и воспалительную инфильтрацию мононуклеарными клетками и эозинофилами [53]. *K.Kuwano et al.* продемонстрировали выраженное утолщение подслизистого слоя, мышечного слоя и адвентиции малых ДП у пациентов как с фатальной, так и легкой астмой, и данные изменения были более выражены, чем у больных ХОБЛ [54]. Также в аутопсийных исследованиях удалось показать, что наружная оболочка малых ДП в наибольшей степени вовлечена в процесс воспаления и экстрацеллюлярного ремоделирования, в то время как в центральных ДП наибольшие изменения наблюдаются во внутренней оболочке ДП [55–58]. При фатальной астме было выявлено, что некоторые воспалительные и структурные изменения малых ДП распространяются на периваскулярную зону и перибронхиальные альвеолы, что приводит к нарушению поддержки (*attachments*) альвеол [59, 60]. Данные виды повреждений вносят большой вклад в развитие функциональных нарушений, наблюдаемых на уровне малых ДП, такие как раннее спадение ДП и потеря эластической отдачи [59].

Прижизненные исследования ДП у больных БА очень немногочисленны, т. к. при астме биопсия проводится очень редко. В некоторых центрах проводились морфологические исследования препаратов трансбронхиальной биопсии или тканей легких, полученных при хирургической резекции легких по поводу других заболеваний (не астмы). Данные исследования позволили получить важнейшую информацию о вовлечении малых ДП в патологический процесс, особенно при тяжелой БА. В исследованиях *Q.Hamid et al.* было выявлено, что у больных БА воспалительный инфильтрат из Т-лимфоцитов и эозинофилов присутствует во всех отделах трахеобронхиального дерева, однако активированные $EG2^+$ эозинофилы преобладают в дистальных ДП (рис. 3), там же отмечаетя более выраженная экспрессия матричной РНК для интерлейкина-5 (IL-5) и эотаксина [61, 62]. И наконец, в еще одном исследовании, при сравнении картины эндобронхиальных биопсий крупных бронхов и трансбронхиальных биопсий (которые больше отражают изменения в малых ДП), *M.Kraft et al.* обнаружили, что в ранние утренние часы эозинофильное воспаление в дистальных ДП выражено больше, чем в проксимальных, особенно у больных с ночной астмой [63].

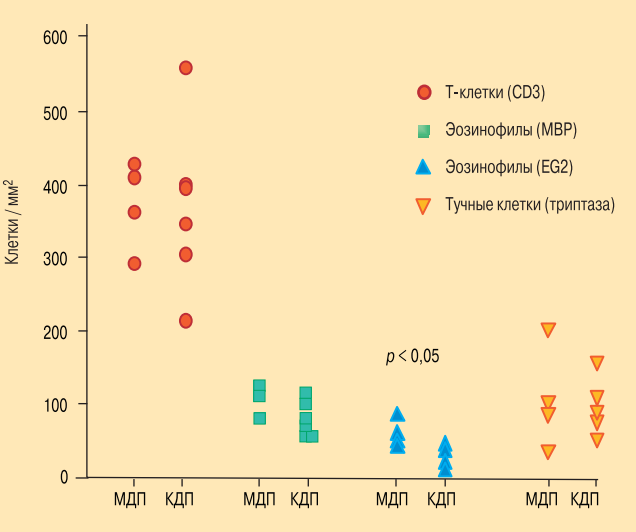


Рис. 3. Воспалительные клетки в крупных (КДП) и малых (МДП) дыхательных путях у больных БА [61]

Физиологические свидетельства роли малых ДП при БА

Вовлечение в процесс воспаления малых ДП при БА было убедительно показано в "физиологических" исследованиях. Около 30 лет назад *E.R.McFadden et al.* обнаружили, что при терапии больных с тяжелым обострением БА высокими дозами небулизированных β_2-агонистов происходит быстрое восстановление функциональных параметров, отражающих проходимость крупных ДП (бронхиальное сопротивление и максимальный форсированный экспира-

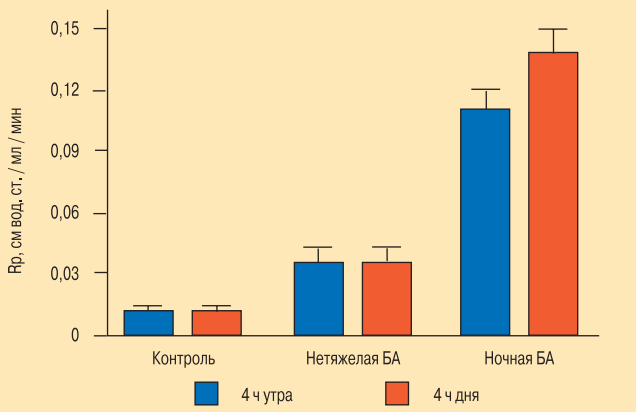


Рис. 4. Сопротивление дистальных ДП (Rp) при тяжелой (ночной) и нетяжелой БА [65]

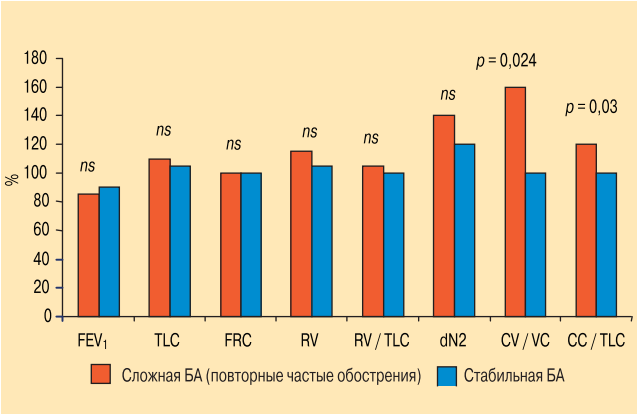


Рис. 5. Ассоциация повторных обострений БА с патологией ДП [68]

торный поток), в то время как параметр $FEF_{25–75\%}$, отражающий функцию малых ДП, очень слабо меняется даже после исчезновения всех симптомов и признаков обострения БА [64]. Авторы предположили, что патология малых ДП при БА является клинически скрытой и относительно резистентной к терапии, и может являться предрасполагающим фактором для развития обострений астмы.

Относительно недавно *E.M.Wagner et al.* доказали значимые изменения малых ДП даже у больных с легкой БА с нормальными показателями спирографии и бронхиального сопротивления по данным бодиплетизмографии [16]. При заклинивании бронхоскопа в ДП у больных БА авторы продемонстрировали, что сопротивление дистальных ДП в 7 раз выше, чем у здоровых добровольцев, что еще раз подтвердило справедливость положения о малых ДП как о "немой" зоне трахеобронхиального дерева. Эта же группа авторов показала, что в ответ на введение гистамина у больных легкой БА происходит драматическое повышение сопротивления дистальных ДП, которое не разрешается полностью с помощью β_2-агонистов [17].

Группа исследователей из Японии, используя метод катетерной микроманометрии, также подтвердила повышение сопротивления малых ДП у больных БА. По их данным, вклад дистальных ДП в общее бронхиальное сопротивление во время вдоха составлял 51 ± 6 %, а во время выдоха – 51 ± 6 % [18]. В исследовании *M.Kraft et al.*, где была использована бронхоскопическая методика, описанная *E.M.Wagner et al.*, у больных с тяжелой ночной астмой сопротивление в малых ДП, как в дневное, так и в ночное время, превышало показатели больных с нетяжелой астмой в 3,5–3,7 раза, а показатели здоровых людей – в 11–14 раз (рис. 4) [65].

Клиническая значимость роли малых ДП при БА

В то время как морфологические и функциональные исследования убедительно свидетельствуют о вовлечении малых ДП в патогенез БА, клиническая значимость малых ДП при астме не так очевидна. Важные вопросы, для ответа на которые требуется проведение клинических исследований, сегодня могут быть сформулированы так: предрасполагает ли патология малых ДП к развитию обострений и более быстрому прогрессированию бронхиальной обструкции [66–68]?

Некоторые факты подтверждают влияние патологии дистальных ДП на клиническую картину БА. В ретроспективном исследовании *J.C. in't Veen et al.* обнаружили, что в период ремиссии единственным функциональным показателем, различающим больных БА с частыми и нечастыми обострениями, является объем закрытия (CV) – чувствительный и специфичный физиологический индикатор поражения малых ДП (рис. 5) [68]. Той же группой исследователей было выявлено, что больные с тяжелой стероидо-зависимой астмой имеют более выраженные изменения со стороны дистальных ДП, что нашло отражение у них в более высоких значениях альвеолярной концентрации оксида азота (2,7 ppb *vs* 0,6 ppb у больных с нетяжелой БА) [69].

В исследовании *A.Bourdin et al.* больные БА с частыми обострениями отличались от больных с нечастыми обострениями по более выраженному наклону фазы III в тесте вымывания азота (dN2), т. е. по показателю, который также является маркером поражения малых ДП [25]. В этой работе была отмечена достоверная корреляция dN_2 с контролем БА (r = 0,62), частотой обострений (r = 0,62) и соотношением RV / TLC (r = 0,49).

Данные наблюдения подтверждают более раннее предположение *E.R.McFadden et al.*, согласно которому персистирующее поражение малых ДП, несмотря на то, что с клинической точки зрения оно практически бессимптомно, может являться предрасполагающим фактором для развития последовательных эпизодов обострения заболевания [64]. Более того, возможно, что более быстрое снижение функциональных показателей у больных БА, по сравнению со здоровыми людьми, также является следствием прогрессирующей обструкции малых ДП, в основе которой лежит их ремоделирование [66, 67]. Вероятнее всего, структурные изменения дистальных ДП, приводящие к фиксированной (необратимой) бронхиальной обструкции, являются результатом плохого подавления воспаления в малых ДП, которые мало доступны для традиционных препаратов ГКС [70].

Экстрамелкодисперсные формы ингаляционных препаратов

Принимая во внимание все эти данные, становится очевидным, что малые ДП должны служить важной мишенью для противовоспалительной и бронхорасширяющей терапии у больных БА. Доставка препарата в ДП зависит от множества факторов, важнейшим из которых является размер частиц лекарственного аэрозоля. Для ингаляционной терапии представляют интерес аэрозольные частицы со среднемассовым аэродинамическим диаметром (MMAD) < 5 мкм – респирабельные частицы. Чем меньше размер частиц, тем более дистально происходит их депозиция (оседание) [71].

В данном контексте значительный интерес представляют новые препараты иГКС в виде ДАИ с пропеллентом гидрофторалканом (HFA), которые имеют значительно меньший MMAD, по сравнению с традиционными ДАИ на основе фреона (хлорфторуглерода – CFC). Размер частиц беклометазона дипропионата (БДП) в новых ДАИ-HFA оказался значительно меньшим, по сравнению БДП в обычном ДАИ-CFC (1,1 мкм *vs* 3,5 мкм) [72]. Новые препараты с размерами частиц около 1,5 мкм часто называют "экстрамелкодисперсными" формами аэрозоля.

Изменение профиля частиц аэрозоля привело к изменению величины депозиции препаратов. Так, при использовании экстрамелкодисперсного БДП легочная депозиция у больных БА достигает 56 %, по сравнению с 4 % при ингаляции БДП в виде ДАИ-CFC [70]. Кроме того, сцинтиографические исследования продемонстрировали не только повышение легочной депозиции иГКС > 50 %, но и преимущественно периферическое распределение препарата в ДП (у больных БА и здоровых добровольцев) [70, 73, 74].

Сравнительные исследования на основе спирометрических данных, показали, что для обеспечения контроля над БА достаточно дозы экстрамелкодисперсного БДП в 2,5–2,6 раза меньше обычной [75–81], и при этом практически не наблюдается заметных системных эффектов, при условии, что суточная доза экстрамелкодисперсного БДП не превышает 800 мкг [72].

В нескольких исследованиях была проведена оценка влияния экстрамелкодисперсного БДП на малые ДП [75, 79, 83–86]. Повышение конечно-экспираторных потоковых показателей было отмечено при добавлении экстрамелкодисперсного БДП к обычной дозе иГКС у больных с плохо контролируемой БА [83], а также у больных БА, которым впервые в жизни был назначен иГКС (им являлся БДП в виде ДАИ-HFA) [79]. Кроме того, в одном из исследований, в котором для оценки плотности легких использовали КТВР, было показано, что выраженность воздушных ловушек была меньше при терапии экстрамелкодисперсным БДП, по сравнению с БДП в виде ДАИ-CFC [86]. В другом исследовании изучались последствия перевода больных БА с терапии традиционными иГКС (БДП и флутиказона пропионат (ФП) в виде дозированных порошковых ингаляторов) на экстрамелкодисперсный БДП [88]. Несмотря на то, что сравнивались различные иГКС, данные этого исследования позволяют сделать вывод, что экстрамелкодисперсные препараты иГКС способны положительно влиять на функциональные и воспалительные изменения малых ДП, которые адекватно не контролируются с помощью традиционных препаратов.

Можно предположить, что повышение депозиции иГКС может быть связано с повышенным риском развития системных побочных эффектов, например, таких как супрессия продукции кортизола, однако результаты проведенных клинических исследований не подтверждают повышенного риска развития системных эффектов при терапии экстрамелкодисперсным БДП [89].

Относительно недавно появился новый комбинированный препарат в виде ДАИ-HFA, содержащий экстрамелкодисперсный аэрозоль БДП и формотерола (Фостер, 100 / 6 мкг в 1 дозе) [90]. В данном препарате MMAD обеих частей – БДП и формотерола – составляют около 1,3–1,4 мкм [91, 92].

W. De Backer et al. провели исследование, в котором изучался профиль депозиции и распределения в легких экстрамелкодисперсной комбинации БДП / формотерол у здоровых добровольцев (n = 8, средний возраст – 46 лет), у больных БА (n = 8, средний возраст – 51 год) и у пациентов с ХОБЛ (n = 8, средний возраст – 61 год) [92]. У здоровых добровольцев средняя легочная депозиция БДП / формотерола составляла 34,1 ± 9,3 % от номинальной дозы, у больных БА – 30,9 ± 8,9 %, у пациентов с ХОБЛ – 33,1 ± 8,9 % (рис. 6). Отношение центральной и периферической депозиции препарата в легких у больных БА составляло 1,96, при ХОБЛ – 1,94, у здоровых – 1,42. Не было отмечено взаимосвязи между выраженностью бронхиальной обструкции и вели-

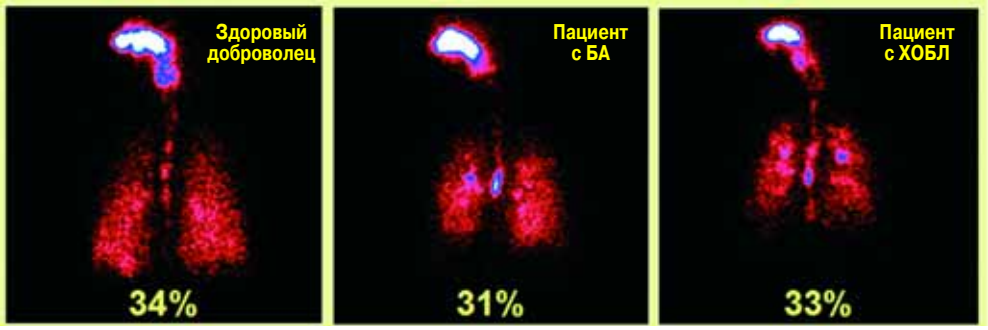


Рис. 6. Легочная депозиция экстрамелкодисперсных частиц комбинации БДП / формотерол у больных БА, ХОБЛ и здоровых добровольцев [92]

чиной легочной депозиции препарата в легких. Таким образом, экстрамелкодисперсная комбинация БДП / формотерол характеризуется благоприятным профилем доставки в ДП, высокой легочной депозицией и гомогенным распределением препарата во всех отделах ДП, независимо от выраженности бронхиальной обструкции.

Новая экстрамелкодисперная фиксированная комбинация БДП / формотерол оказалась более эффективным препаратом, чем БДП в виде ДАИ-CFC, по влиянию на функциональные показатели, хотя суточные дозы БДП были в 2,5 раза меньше в группе комбинированной терапии [93, 94].

N.Scichilone et al. провели сравнение эффективности терапии экстрамелкодисперсной комбинацией БДП / формотерол в дозе 400 / 24 мкг в сутки и ФП / салметерол в дозе 500 / 100 мкг в сутки на протяжении 12 нед. у 30 больных БА [95]. Оба вида терапии иГКС / ДДБА привели к значительному приросту FEV_1 (в среднем, на 0,37 л), однако гиперреактивность ДП достоверно снизилась только у пациентов, принимавших БДП / формотерол, и только у них отмечена тенденция к снижению CV (почти на 300 мл; $p < 0,08$) (рис. 7), что является признаком улучшения функции дистальных ДП.

В работах, сравнивавших БДП / формотерол с другими фиксированными комбинациями (ФП / салметерол и будесонид / формотерол), не было выявлено различий между препаратами по влиянию на функциональные и клинические показатели, число обострений и нежелательных реакций [96, 97]. Интересно отметить, что терапия БДП / формотеролом приводила к достоверно бóльшему увеличению FVC, по сравнению с терапией ФП / салметеролом, что свидетельствует о более "дистальных эффектах" новой фиксированной комбинации [96]. В этих исследованиях номинальные дозы БДП и будесонида или ФП имели соотношение 1 : 2,5 , что указывает на то, что новый препарат способен достигать большей эффективности в перерасчете на 1 мг иГКС, по сравнению с традиционными препаратами [96, 97].

В дополнение к этому, недавно опубликованное исследование *G.Huchon et al.*, включавшее в себя 596 пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, продемонстрировало, что экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация БДП / формотерол позволяет

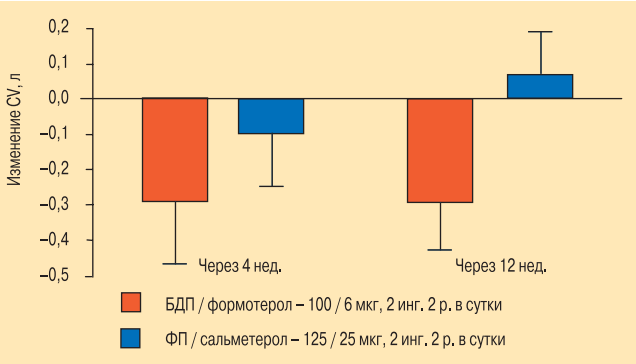


Рис. 7. Влияние комбинированных препаратов БДП / формотерол и ФП / сальметерол на малые ДП у больных БА [95]

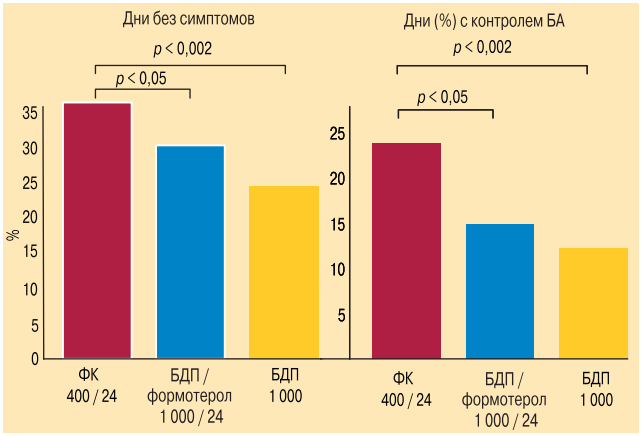


Рис. 8. Преимущества фиксированной комбинации (ФК) БДП / формотерол перед комбинированной терапией теми же компонентами через отдельные ингаляторы [94]

добиться лучшего контроля над астмой, по сравнению со свободной комбинацией неэкстрамелкодисперсными БДП и формотеролом (рис. 8) [94]. Тяжелых обострений БА было достоверно меньше в группе фиксированной комбинации. В данном исследовании доза БДП в комбинации БДП / формотерол была также в 2,5 раза ниже, чем в препаратах сравнения. Более того, терапия экстрамелкодисперсной комбинацией БДП / формотерол привела к снижению подавления оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, на что указывало значительное повышение уровня кортизола у больных БА, по сравнению с терапией эквипотентными дозами неэкстрамелкодисперсного БДП + ДДБА [94].

Таким образом, полученные данные делают довольно привлекательной концепцию целевой терапии малых ДП, т. к. сравнительные клинические эффекты терапии могут быть достигнуты при более низких дозах экстрамелкодисперсных иГКС и иГКС / ДДБА, и следовательно, с более низким риском развития нежелательных явлений.

Заключение

Важная роль патологии малых ДП при астме продемонстрирована с помощью морфологических и физиологических методов исследования, однако клиническое значение данных изменений пока не столь очевидно. Предполагается, что более быстрое, по сравнению с возрастной нормой, прогрессирование бронхиальной обструкции при БА может быть связано с фиксированными (необратимыми) изменениями в малых ДП, т. к. воспаление на этом уровне плохо контролируется современными лекарственными препаратами вследствие их плохой доставки в данные отделы трахеобронхиального дерева. Новые современные ингаляционные препараты иГКС (БДП) и фиксированные комбинации (БДП / формотерол), созданные на основе HFA и имеющие размеры аэрозольных частиц < 1,5 мкм – экстрамелкодисперсные препараты – характеризуются более высокой депозицией в малых ДП, а следовательно, способны обеспечить эффективное подавление воспаления

и улучшение функции дистальных ДП. Предварительные исследования, изучавшие эффективность новых экстрамелкодисперсных противовоспалительных препаратов, позволяют сделать выводы об их высокой эффективности у больных БА.

Литература

1. *Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.I. et al.* Surveillance of asthma – United States, 1980–1990. Morb. Mort. Wkly Rep. Surveill. Summ. 2002; 51: 1–13.
2. Global initiative for asthma: Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI / WHO Workshop Report. Updated 2009. Available at: *http://www.ginasthma.com*
3. *Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al.* Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 836–844.
4. *Morgan W.J., Stern D.A., Sherrill D.L. et al.* Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172: 1253–1258.
5. *Van Ganse E., Laforest L., Pietri G. et al.* Persistent asthma: disease control, resource utilisation and direct costs. Eur. Respir. J. 2002; 20: 260–267.
6. *Van Ganse E., Antonicelli L., Zhang Q. et al.* Asthma-related resource use and cost by GINA classification of severity in three European countries. Respir. Med. 2006; 100: 140–147.
7. *Burgel P.-R., de Blic J., Chanez P. et al.* Update on the roles of distal airways in asthma. Eur. Respir. Rev. 2009; 18: 80–95.
8. *Hyde D.M., Hamid Q., Irvin C.G.* Anatomy, pathology, and physiology of the tracheobronchial tree: emphasis on the distal airways. J. Allergy Clin. Immunol. 2009; 124: 72–77.
9. *Contoli M., Bousquet J., Fabbri L.M. et al.* The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. Allergy 2010; 65: 141–151.
10. *Weibel E.R.* Morphometry of the human lung. New York: Academic Press; 1963.
11. *Wright J.L.* Small airway diseases: its role in chronic airway obstruction. Semin. Respir. Med. 1992; 13: 72–84.
12. *Garg K., Lynch D.A., Newell J.D., King T.E.* Proliferative and constrictive bronchiolitis: classification and radiological features. Am. J. Roentgenol. 1994; 162: 803–808.
13. *Macklem P.T., Mead J.* Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. J. Appl. Physiol. 1967, 22: 395–401.
14. *Macklem P.T., Mead J.* Factors determining maximum expiratory flow in dogs. J. Appl. Physiol. 1968, 25: 159–169.
15. *Van Brabandt H., Cauberghs M., Verbeken E. et al.* Partitioning of pulmonary impedance in excised human and canine lungs. J. Appl. Physiol. 1983, 55: 1733–1742.
16. *Wagner E.M., Liu M.C., Weinmann G.G. et al.* Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 148: 584–588.
17. *Wagner E.M., Bleecker E.R., Permutt S. et al.* Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 447–452.
18. *Yanai M., Sekizawa K., Ohrui T. et al.* Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial partition the central and peripheral airway resistance in a pressure. J. Appl. Physiol. 1992; 72: 1016–1023.
19. *Gibson G.J.* Pulmonary hyperinflation a clinical overview. Eur. Respir. J. 1996; 9: 2640–2649.
20. *Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W. et al.* Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. J. Appl. Physiol. 2008; 104: 394–403.
21. *Wenzel S.E., Schwartz L.B., Langmack E.L. et al.* Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 1001–1008.
22. *Marseglia G.L., Cirillo I., Vizzaccaro A. et al.* Role of forced expiratory flow at 25–75 % as an early marker of small airways impairment in subjects with allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2007; 28: 74–78.
23. *Hansen J.E., Sun X.G., Wasserman K.* Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. Chest 2006; 129: 369–377.
24. *Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al.* Interpretative strategies for lung function tests. Eur. Respir. J. 2005; 26: 948–968.
25. *Bourdin A., Paganin F., Prefaut C. et al.* Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. Allergy 2006; 61: 85–89.
26. *Make B., Lapp N.L.* Factors influencing the measurement of closing volume. Am. Rev. Respir. Dis. 1975; 111: 749–754.
27. *McFadden E.R., Holmes B., Kiser R.* Variability of closing volume measurements in normal man. Am. Rev. Respir. Dis. 1975; 111: 135–140.
28. *Antic R., Macklem P.T.* The influence of clinical factors on the site of airway obstruction in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1976; 114: 851–859.
29. *Berend N., Nelson A., Rutland M.B. et al.* The maximum expiratory flow-volume curve with air and a low-density gas mixture. An analysis of subject and observer variability. Chest 1981; 80: 23–30.
30. *Zack R.T., Solliday N.H., Celik L. et al.* Variability of the volume of isoflow. Chest 1981; 79: 269–272.
31. *Saadeh C., Goldman M., Gaylor P.* Forced oscillation using impulse oscillometry (IOS) detects false negative spirometry in symptomatic patients with reactive airways. J. Allergy Clin. Immun. 2003; 111: 136.
32. *Landser F.J., Clement J., Van de Woestijne K.P.* Normal values of total respiratory resistance and reactance determined by forced oscillations: influence of smoking. Chest 1982; 81: 586–591.
33. *Mahut B., Delacourt C., Zerah-Lancner F. et al.* Increase in alveolar nitric oxide in the presence of symptoms in childhood asthma. Chest 2004; 125: 1012–1018.
34. *Battaglia S., den Hertog H., Timmers M.C. et al.* Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. Thorax 2005; 60: 639–644.
35. *King G.G., Muller N.L., Par P.D.* Evaluation of airways in obstructive pulmonary disease using high-resolution computed tomography. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 992–1004.
36. *Lynch D.A., Newell J.D., Tschomper B.A. et al.* Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. Radiology 1993; 188: 829–833.
37. *Park J.W., Hong Y.K., Kim C.W. et al.* High-resolution computed tomography in patients with bronchial asthma: correlation with clinical features, pulmonary functions and bronchial hyperresponsiveness. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 1997; 7: 186–192.
38. *McNitt-Gray M.F., Goldin J.G., Johnson T.D. et al.* Development and testing of image-processing methods for the quantitative assessment of airway hyperresponsiveness

from high-resolution CT images. J. Comput. Assist. Tomogr. 1997; 21: 939–947.
39. *Goldin J.G., McNitt-Gray M.F., Sorenson S.M. et al.* Airway hyperreactivity assessment with helical thin-section C. Radiology 1998; 208: 321–329.
40. *Goldin J.G., McNitt-Gray M.F. Johnson T. et al.* Functional helical high-resolution CT: sensitive test for detecting air trapping due to reversible airway hyperreactivity. Radiology 1995; 197 (P): 437.
41. *Laurent F., Latrabe V., Raherison C. et al.* Functional significance of air trapping detected in moderate asthma. Eur. Radiol. 2000; 10: 1404–1410.
42. *Jensen S.P., Lynch D.A., Brown K.K. et al.* High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. Clin. Radiol. 2002; 57: 1078–1085.
43. *Ueda T., Niimi A., Matsumoto H. et al.* Role of small airways in asthma: investigation using high-resolution computed tomography. J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 118: 1019–1025.
44. *Jain N., Covar R.A., Gleason M.C. et al.* Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children. Pediatr. Pulmonol. 2005; 40: 211–218.
45. *Lee Y.M., Park J.S., Hwang J.H. et al.* High-resolution CT findings in patients with near-fatal asthma: comparison of patients with mild-to-severe asthma and normal control subjects and changes in airway abnormalities following steroid treatment. Chest 2004; 126: 1840–1848.
46. *Goldin J.G.,Tashkin D.P., Kleerup E.C. et al.* Comparative effects of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate inhalation on small airways: assessment with functional helical thin-section computed tomography. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104: 258–267.
47. *Yablonskiy D.A., Sukstanskii A.L., Leawoods J.C. et al.* Quantitative in vivo assessment of lung microstructure at the alveolar level with hyperpolarized 3He diffusion MRI. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002; 99: 3111–3116.
48. *Samee S., Altes T., Powers P. et al.* Imaging the lungs in asthmatic patients by using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance: assessment of response to methacholine and exercise challenge. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 111: 1205–1211.
49. *Kauczor H.U., Chen X.J., van Beek E.J., Schreiber W.G.* Pulmonary ventilation imaged bymagnetic resonance: at the doorstep of clinical application. Eur. Respir. J. 2001; 17: 1008–1023.
50. *de Lange E.E., Altes T.A., Patrie J.T. et al.* Evaluation of asthma with hyperpolarized helium-3 MRI: correlation with clinical severity and spirometry. Chest 2006; 130: 1055–1062.
51. *Holz O., Jorres R.A., Magnussen H.* Monitoring central and peripheral airway inflammation in asthma. Respir. Med. 2000; 94 (Suppl. D): 7–12.
52. *Huber H.L., Koessle K.* The pathology of bronchial asthma. Arch. Intern. Med. 1922; 30: 689–760.
53. *Saetta M., DeStefano A., Rosina C. et al.* Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143: 138–143.
54. *Kuwano K., Bosken C.H., Pare P.D. et al.* Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 1220–1225.
55. *Haley K.J., Sunday M.E., Wiggs B.R. et al.* Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 565–572.
56. *de Magalhães Simöes S., dos Santos M.A. et al.* Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma. Clin. Exp. Allergy 2005; 35: 602–611.
57. *de Medeiros Matsushita M., da Silva L.F., dos Santos M.A. et al.* Airway proteoglycans are differentially altered in fatal asthma. J. Pathol. 2005; 207: 102–110.
58. *Dolhnikoff M., da Silva L.F., de Araujo B.B. et al.* The outer wall of small airways is a major site of remodeling in fatal asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2009; 123: 1090–1097.
59. *Mauad T., Silva L.F., Santos M.A. et al.* Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 857–862.
60. *Shiang C., Mauad T., Senhorini A. et al.* Pulmonary periarterial inflammation in fatal asthma. Clin. Exp. Allergy 2009; 39: 1499–1507.
61. *Hamid Q., Song Y., Kotsimbos T.C. et al.* Inflammation of small airways in asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 100: 44–51.
62. *Hamid Q.* Peripheral inflammation is more important than central inflammation. Respir. Med. 1997: 91 (Suppl. A): 11–12.
63. *Kraft M., Djukanovic R., Wilson S. et al.* Alveolar tissue inflammation in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 1505–1510.
64. *McFadden E.R., Kiser R., DeGroot W.J.* Acute bronchial asthma. Relations between clinical and physiologic measures. N. Engl. J. Med. 1973; 288: 221–225.
65. *Kraft M., Pak J., Martin R.J. et al.* Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1551–1556.
66. *Lange P., Parner J., Vestbo J. et al.* A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1194–1200.
67. *Peat J.K., Woolcock A.J., Culle K.* Rate of decline of lung function in subjects with asthma. Eur. J. Respir. Dis. 1987; 70: 171–179.
68. *in't Veen J.C., Beekman A.J., Bel E.H. et al.* Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1902–1906.
69. *van Veen I.H., Sterk P.J., Schot R. et al.* Alveolar nitric oxide versus measures of peripheral airway dysfunction in severe asthma. Eur. Respir. J. 2006; 27: 951–956
70. *Leach C.L.* Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. Respir. Med. 1998; 92 (Suppl. A): 3–8.
71. Task Group on Lung Dynamics. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory flow tract. Hlth Phys. 1966; 12: 173–208.
72. *Lipworth B.J.* Targets for inhaled drugs. Respir. Med. 2000; 94 (Suppl. D): S13–S16.
73. *Leach C.L.* The CFC to HFA transition and its impact on pulmonary drug development. Respir. Care 2005; 50: 1201–1206.
74. *Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J.* Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. Eur. Respir. J. 1998; 12: 1346–1353.
75. *Worth H., Muir J.F., Pieters W.R.* Comparison of hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate Autohaler with budesonide Turbuhaler in asthma control. Respiration 2001; 68: 517–526.
76. *Reichel W., Dahl R., Ringdal N. et al.* Extrafine beclomethasone dipropionate breath-actuated inhaler (400 micrograms / day) versus budesonide dry powder inhaler (800 micrograms / day) in asthma. Int. J. Clin. Pract. 2001; 55: 100–106.
77. *Ederle K.* Multicentre Study Group. Improved control of asthma symptoms with a reduced dose of HFA-BDP

extrafine aerosol: an open-label, randomised study. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2003; 7: 45–55.
78. *Davies R.J., Stampone P., O'Connor B.J.* Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol provides equivalent asthma control to chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate at approximately half the total daily dose. Respir. Med. 1998; 92 (Suppl. A): 23–31.
79. *Hampel F., Lisberg E., Guerin J.C.* Effectiveness of low doses (50 and 100 μg b.i.d) of beclomethasone dipropionate delivered as a CFC-free extrafine aerosol in adults with mild to moderate asthma. Study Group. J. Asthma 2000; 37: 389–398.
80. *Fireman P., Prenner B.M., Vincken W. et al.* Long-term safety and efficacy of a chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate extrafine aerosol. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2001; 86: 557–565.
81. *Fowler S.J., Currie G.P., Lipworth B.J.* Step-down therapy with low-dose fluticasone-salmeterol combination or medium-dose hydrofluoroalkane 134a-beclomethasone alone. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109: 929–935.
82. *Lipworth B.J.* The comparative safety / efficacy ratio of HFA-BDP. Respir. Med. 2000; 94 (Suppl. D): S21–S26.
83. *Thongngarm T., Silkoff P.E., Kossack W.S., Nelson H.S.* Hydrofluoroalkane-134A beclomethasone or chlorofluorocarbon fluticasone: effect on small airways in poorly controlled asthma. J. Asthma 2005; 42: 257–263.
84. *Molimard M., Martinat Y., Rogeaux Y. et al.* Improvement of asthma control with beclomethasone extrafine aerosol compared to fluticasone and budesonide. Respir. Med. 2005; 99: 770–778.
85. *Busse W.W., Brazinsky S., Jacobson K. et al.* Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104: 1215–1222.
86. *Goldin J.G., Tashkin D.P., Kleerup E.C. et al.* Comparative effects of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate inhalation on small airways: assessment with functional helical thin-section computed tomography. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104: 258–267.
87. *Hampel F., Lisberg E., Guerin J.C.* Effectiveness of low doses (50 and 100 μg b.i.d) of beclomethasone dipropionate delivered as a CFC-free extrafine aerosol in adults with mild to moderate asthma. Study Group. J. Asthma 2000: 37 (5): 389–398.
88. *Ohbayashi H.* One-year evaluation of the preventative effect of hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate on eosinophilic inflammation of asthmatic peripheral airways. Respiration 2007: 74: 146–153.
89. *Van Schayck C.P., Donnell D.* The efficacy and safety of QVAR (hydrofluoroalkane-beclometasone diproprionate extrafine aerosol) in asthma (part 1): an update of clinical experience in adults. Int. J. Clin. Pract. 2004: 58: 678–688.
90. *Dhillon S., Keating G.M.* Beclometasone dipropionate / formoterol. In an HFA-propelled pressurized metered-dose inhaler. Drugs 2006; 66: 1475–1483.
91. *Bousquet J., Poli G., Acerbi D. et al.* Systemic exposure and implications for lung deposition with extra-fine HFA beclometasone dipropionat / formoterol fixed combination. Clin. Pharmacokinet. 2009; 48: 347–358.
92. *De Backer W., Devolder A., Poli G. et al.* Lung deposition of BDP / formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2010; 23: 137–148.
93. *Bonnet-Gonod F., Kottakis I., Ballabio M. et al.* Superior efficacy of a low daily dose of a new fixed combination of beclometasone dipropionate / formoterol pMDI compared to an increased daily dose of BDP in moderate persistent asthma: a 3 month clinical study. 16th Annual Congress of the European Respiratory Society; 2006 Sep. 2–6; Munich: P1237.
94. *Huchon G., Magnussen H., Chuchalin A. et al.* Lung function and asthma control with beclometasone and formoterol in a single inhaler. Respir. Med. 2009; 103: 41–49.
95. *Scichilone N., Battaglia S., Sorino C. et al.* Effects of extrafine inhaled beclometasone / formoterol on both large and small airways in asthma. Allergy 2010; 65: 897–902.
96. *Papi A., Paggiaro P., Nicolini G. et al.* Beclomethasone / formoterol *vs* fluticasone / salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. Allergy 2007; 62: 1182–1188.
97. *Papi A., Paggiaro P.L., Nicolini G. et al.* Beclomethasone / formoterol versus budesonide / formoterol combination therapy in asthma. Eur. Respir. J. 2007; 29: 682–689.

Информация об авторе

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

Поступила 14.12.10
© Авдеев С.Н., 2010
УДК 616.248-092

ФОСТЕР

Беклометазон + Формотерол

Первая экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация для эффективного контроля бронхиальной астмы

- Достижение высокой легочной депозиции в центральных и периферических респираторных путях[1-2]
- Эффективное улучшение ФВД* и контроля над симптомами бронхиальной астмы[1]
- Более быстрое начало действия по сравнению с фиксированной комбинацией Салметерол/Флутиказон[3]

* ФВД – функция внешнего дыхания

1 Paggiaro et al. Expert Rev. Resp. Med. 2008; 2(2):161-166
2 Morlotti et al. Poster presented at AIPO 2007
3 Papi A, Paggiaro P, Nicolini G et al. Allergy 2007; 62 (10):1152–1158

Chiesi

Люди, идеи, инновации

ООО «Кьези фармасьютикалс»

тел. (495) 967-12-12, факс (495) 967-12-11,

www.chiesi.ru

реклама

Р.С.Фассахов [1], И.Д.Решетникова [2]

Стероидозависимая бронхиальная астма: рекомендации по ведению пациентов и снижению дозы системных глюкокортикостероидов

1 – ФГУН "Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии" Роспотребнадзора: 420015, Республика Татарстан, Казань, ул. Б. Красная, 67

2 – ГОУ ДПО "Казанская государственная медицинская академия" Росздрава, кафедра аллергологии и иммунологии: 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Муштари, 11

R.S.Fassakhov, I.D.Reshetnikova

Steroid-dependent bronchial asthma: recommendations on management of the patients and reduction in dosage of systemic steroids

Key words: steroid-dependent bronchial asthma, oral steroids, long-acting beta2-agonists, inhaled steroids.
Ключевые слова: стероидзависимая бронхиальная астма, пероральные стероиды, длительно действующие β_2-агонисты, ингаляционные стероиды.

Стероидозависимая бронхиальная астма (БА) продолжает оставаться серьезной медицинской проблемой в связи с упорным, постоянно рецидивирующим неконтролируемым течением. Для предупреждения ее симптомов больной вынужден длительными (в течение месяцев) курсами или на постоянной основе принимать системные глюкокортикостероиды (сГКС) в виде таблеток или инъекций. Это неизбежно сопровождается развитием многообразных побочных эффектов, причем неблагоприятное влияние стероидов зачастую выходит на первый план, преобладая даже над симптомами заболевания. Статистические данные свидетельствуют о том, что сГКС на постоянной основе принимают от 10 до 48 % больных БА. Однако до сих пор в международных и отечественных руководствах по диагностике и лечению бронхиальной астмы отсутствуют практические рекомендации по ведению таких пациентов и, что особенно важно с практической точки зрения, по снижению дозы и отмене сГКС у этой категории больных [1].

В связи с этим разработка эффективных и безопасных подходов к снижению дозы и отмене сГКС у больных стероидозависимой БА является актуальной проблемой. Чтобы не допустить зависимости больного от сГКС или отменить прием этих препаратов ведение пациентов должно включать в себя ряд этапов (таблица).

Первый этап. Проведенный нами анализ позволил выявить нижеследующие причины стероидозависимости (рассмотрим их в порядке значимости):

1. Ошибочная диагностика стероидозависимой БА.

У взрослых проводят дифференциальную диагностику с ХОБЛ, дисфункцией голосовых связок, синдромом Чарджа–Стросс, астматическим вариантом узелкового периартериита, опухолями бронхов, бронхоэктазами, реже – с трахеобронхомаляцией, обструктивным бронхиолитом. [1, 2]. У детей к этим диагнозам следует добавить муковисцидоз, врожденные аномалии верхних дыхательных путей, дисфункцию ресничек и аспирацию инородных тел [3].

И если при синдроме Чарджа–Стросс и узелковом периартериите применение сГКС по ежедневной схеме вполне обосновано, то назначение их больным с ХОБЛ, патологией голосовых связок, трахеобронхомаляцией – не показано.

Ошибки в этиологической диагностике БА. Консультация аллерголога обязательна для всех больным с диагнозом БА, оптимально – при первичной постановке диагноза. Неверным является распространенное мнение о том, что больные, постоянно принимающие сГКС, не нуждаются в консультации аллерголога. Только аллерголог сможет квалифицированно подтвердить (или исключить) аллергическую природу заболевания. По последним данным, от 40 до 67 % взрослых больных БА страдают аллергической формой заболевания [4, 5]. При этом у 50–93,5 % пациентов с тяжелой БА выявляют сенсибилизацию к нескольким ингаляционным аллергенам [6, 7]. Анализ этиологического диагноза БА, проведенный в поликлиниках Казани показал, что атопическая форма зафиксирована в среднем у 15 % из стоящих на учете взрослых больных БА, т. е. у 35–40 % всех больных БА этиологический диагноз – ошибочный.

Вторая по частоте ошибка связана с "аспириновой" астмой, которая диагностируется среди стероидозависимых больных БА в ≥ 19 % случаев. Манифестированную или субклиническую форму непереносимо-

Таблица
Алгоритм ведения больных стероидозависимой БА

1-й этап. Дифференциальная диагностика стероидозависимой БА. Выявление и устранение причин стероидной зависимости	
1. Во избежание ошибочной диагностики стероидозависимой БА необходимо исключить	
у взрослых	**ХОБЛ; астматический вариант узелкового периартериита; опухоли бронхов; синдром Черджа–Стросс; бронхоэктазы; дисфункцию голосовых связок; трахебронхомаляцию; обструктивный бронхиолит**
у детей	**муковисцидоз; врожденные аномалии верхних дыхательных путей; дисфункцию ресничек; аспирацию инородных тел**
Ошибки в этиологической диагностике и обусловленные ими ошибки в лечении	**Атопия ⇒ элиминационный режим Аспириновая триада ⇒ отмена НПВС**
2. Сопутствующие заболевания, утяжеляющие течение БА и способствующие стероидной зависимости: диагностика и коррекция терапии	**Гастроэзофагеальный рефлюкс; непереносимость НПВС; тиреотоксикоз; аллергический бронхолегочной аспергиллез; хронический гнойный или грибковый риносинусит; нарушение продукции женских половых гормонов**
3. Неадекватная фармакотерапия	**Позднее назначение иГКС (только при неэффективности других методов терапии); необоснованное назначение пролонгированных сГКС; неправильные схемы лечения ГКС**
4. Крайне тяжелое нестабильное течение БА, не поддающееся другим методам лечения	
5. Другие причины	**Недоверие к ингаляторам; привычка к таблеткам; стоимость базисной терапии**
2-й этап. Замещение сГКС комбинацией иГКС и пролонгированных ингаляционных β_2-адреномиметиков	
3-й этап. Через 2–4 нед. после начала 2-го этапа – снижение дозы сГКС	
4-й этап. Подбор оптимальной дозы базисной терапии	

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

сти НПВС выявляют у 80 % больных с полипозным риносинуситом [8, 9]. В среднем по Российской Федерации интерполированный показатель обращаемости по поводу полипозного риносинусита составляет 4,9 на 10 тыс. населения [10]. Прием НПВС может рассматриваться как фактор риска формирования стероидорезистентности, обусловливающий отсутствие у больных контроля над БА [11].

Ошибки в этиологической диагностике и исходящие из них ошибки в лечении. Ошибки в диагностике ведут к неадекватной терапии заболевания. Первым и важнейшим этапом в лечении данной категории больных является проведение комплекса элиминационных мероприятий по снижению и, если возможно, полному устранению контакта с причинно-значимым аллергеном (уровень доказательности А) [12]. Одних этих мероприятий (при аллергии на домашнюю пыль – удаление "пылесборников", обработка акарицидными средствами и использование гипоаллергенного постельного белья), как правило, бывает достаточно для существенного улучшения течения заболевания и, следовательно, уменьшения дозы принимаемых противовоспалительных и симптоматических препаратов.

И напротив, невыполнение этих мероприятий приводит к тяжелому течению заболевания, вплоть до стероидозависимости. Растет количество публикаций о тяжелом течении БА у больных с аллергией на споры плесневых грибов, аллергены тараканов. Серьезную проблему представляет аллергия на домашних животных, поскольку все чаще встречается сенсибилизация к аллергенам кошек и собак. Существуют и объективные причины, затрудняющие специфическую диагностику. Так, в России не выпускаются и не зарегистрированы аллергены тараканов и плесневых грибов, отечественные аллергены из шерсти домашних животных (кошка, собака) выявляют сенсибилизацию лишь у 45 % больных.

Несвоевременное проведение аллергологической диагностики и, как следствие, невыполнение элиминационных мероприятий являются, по нашим наблюдениям, причиной применения сГКС у каждого 4-го больного со стероидозависимой БА.

2. Сопутствующие заболевания, утяжеляющие течение БА и способствующие стероидной зависимости.

Одной из причин тяжелого неконтролируемого течения БА может быть сопутствующее заболевание: хронический гнойный или грибковый синусит, аллергический бронхолегочный аспергиллез, тиреотоксикоз, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Терапия сопутствующего заболевания при адекватной базисной терапии БА позволяет отменить или существенно уменьшить дозу сГКС [11, 13–15].

3. Неадекватная фармакотерапия БА.

С одной стороны, речь идет о позднем назначении иГКС "только при неэффективности других методов лечения" больным персистирующей БА, что приводит к прогрессированию воспаления и утяже-

лению течения заболевания, с другой стороны – об увлечении сГКС и назначении неправильных режимов дозирования пациентам с тяжелой БА. С сожалением приходится констатировать, что до сих пор больным БА назначают депо-препараты – триамцинолона (Кеналог-40), метилпреднизолона (Метипред-40, Депо-медрол) и бетаметазона (Дипроспан). В качестве оправдания такого метода терапии указывается его "удобство для больных": 1 инъекция улучшает состояние пациента на 3–4 нед. При этом не учитывают то, что депонированные препараты ГКС представляют наибольшую опасность в плане развития побочных эффектов, прежде всего стероидозависимости. Создаваемая при их применении постоянная концентрация ГКС в крови через 4–5 инъекций приводит к угнетению коры надпочечников, часто необратимому – больные уже не смогут обходиться без введения этих препаратов. Наряду с развитием стероидного васкулита, диабета, миопатии, исподволь формируется одно из наиболее неблагоприятных осложнений – остеопороз, возрастает риск переломов. У больных с тяжелой стероидозависимой БА высок риск осложнений оперативного лечения переломов, обусловленный плохим заживлением ран, стероидным диабетом. Именно с этими обстоятельствами связаны катастрофические цифры: летальность в течение 1-го года после перелома проксимального отдела бедренной кости при остеопорозе достигает 30–35 %, а из числа выживших пациентов в постоянном уходе нуждаются 78 % спустя 1 год после перелома и 65 % – через 2 года [16]. Остеопоротические переломы регистрируются у 30–50 % больных, получающих долговременное лечение сГКС. При приеме сГКС в суточной дозе ≥ 5 мг (в пересчете на преднизолон) риск переломов увеличивается в 1,9 раза по сравнению с общей популяцией, переломов бедра – в 2 раза, позвонков – почти в 2,9 раза. Причем пациенты, принимающие любые дозы сГКС в течение ≥ 3 мес., относятся к группе высокого риска развития остеопороза и связанных с ним переломов [17]. Среди женщин в постменопаузе, получающих сГКС > 6 мес., при морфометрическом рентгенологическом исследовании переломы позвонка выявляются у 37 % [18].

В мировой практике пролонгированными препаратами ГКС лечат:

1) некоторых страдающих БА психических больных, которые не могут самостоятельно принимать необходимые препараты;
2) асоциальных лиц (наркоманов, алкоголиков) с тяжелой угрожающей жизни БА, отказывающихся правильно лечиться.

Назначая пациентам с БА пролонгированные препараты ГКС, врач ставит их наравне с выше названными категориями больных.

4. Крайне тяжелое, нестабильное течение бронхиальной астмы, не поддающееся другим методам лечения.

Среди наблюдавшихся нами больных стероидозависимой БА таких пациентов – меньшинство. Известно, что до 5 % больных БА не отвечают на терапию ГКС – в этих случаях говорят о стероидорезистентной (рефрактерной) БА [11]. Необходимость постоянного приема сГКС может быть обусловлена также генетическими механизмами, приводящими как к повышению экспрессии провоспалительных медиаторов, так и к снижению экспрессии противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-1R-α). Гомозиготный полиморфизм Gly16 в молекуле β_2-адренорецептора ответственен за снижение реакции на β-агонисты, выявлена положительная коррелятивная связь этого генетического дефекта с тяжелым течением БА и частотой ее обострений [19].

Продолжается интенсивный поиск методов, направленных на преодоление стероидорезистентности у данной категории больных. Существенно расширил терапевтические возможности в лечении больных с тяжелым течением БА препарат моноклональных анти-IgE-антител – омализумаб. Особенно значима роль Ксолара в лечении пациентов с тяжелой персистирующей БА, не контролируемой приемом высоких доз иГКС в сочетании с длительно действующими β-агонистами (ДДБА). Омализумаб эффективно снижает количество обострений БА, обращений за экстренной помощью, улучшает показатели проходимости бронхов, снижает потребность в ГКС, способствует достижению контроля над БА [20].

Активно исследуются разные группы цитостатиков с целью снижения стероидозависимости у данной категории больных. Однако ряд обзоров в Кокрановской базе данных за последние годы свидетельствует о недостаточности доказательств в пользу использования метотрексата, азатиоприна и циклоспорина [21–24]. Спаринг-эффекты препаратов золота сопряжены с серьезными побочными эффектами, вследствие чего эти препараты также не могут быть рекомендованы для широкого применения [25]. Обсуждается механизм воздействия на воспаление в бронхах антибиотиков – кларитромицина и телитромицина, однако их стероидозамещающее воздействие нуждается в дополнительных доказательствах [21].

2-й этап. *Замещение сГКС комбинацией иГКС и пролонгированных ингаляционных β_2-адреномиметиков.*

К получаемому больным лечению (сГКС, обычно в таблетках) добавляют иГКС и пролонгированный симпатомиметик, оптимально – в одном ингаляторе.

Из иГКС наиболее высокой местной противовоспалительной активностью, превосходящей все остальные препараты иГКС по этому параметру в 2 раза, обладает флутиказон. Этот момент принципиально важен, потому что при снятии больного с сГКС назначаются высокие (до 2 000 мкг в пересчете на беклометазон) дозы иГКС. Соответственно, для получения аналогичного эффекта применяют дозировку флутиказона в 2 раза ниже, чем остальных иГКС.

3-й этап. *Через 2–4 нед. после начала 2-го этапа – снижение дозы сГКС.*

Снижение дозы следует начинать только после достижения контроля симптомов и восстановления показателей проходимости бронхов, как правило, не

ранее чем через 2–4 нед. после назначения заместительной терапии.

Схемы снижения дозы сГКС:

1. Больным, принимающим сГКС в дозе > 10 мг в сутки (по преднизолону), дозу снижают на 5 мг на каждом последующем визите; при достижении дозы 10 мг в сутки – на 2,5 мг на каждом последующем визите; а при достижении дозы 5 мг – на 1,25 мг на каждом последующем визите.
2. Больным, принимающим сГКС в дозе < 10 мг в сутки (по преднизолону), дозу снижают на 2,5 мг на каждом последующем визите; при достижении дозы 5 мг – на 1,25 мг на каждом последующем визите.
3. Пациентам, получающим < 20 мг преднизолона, дозу снижают на 2,5 мг через день.

Схемы снижения дозы являются ориентировочными, темп снижения индивидуальный. Визиты в клинику – каждые 2 нед.

При отсутствии контроля, в зависимости от конкретной ситуации, доза сГКС может быть либо увеличена, либо снижение дозы переносится на следующий визит.

В процессе снижения дозировки сГКС пациент должен ежедневно заполнять дневник самоконтроля, фиксируя количество дневных и ночных симптомов, потребность в β_2-агонистах короткого действия, утреннюю и вечернюю пиковую скорость выдоха (ПСВ) и нежелательные явления. Обязательным условием является мониторирование ПСВ (пикфлоуметрия) с занесением в дневник самоконтроля лучшего утреннего и вечернего показателей. Для выявления обострений БА в дневнике должны отмечаться предупреждающие значения пиковой объемной скорости выдоха (ПОСВ), отражающие снижение показателя > 20 % (среднетяжелое обострение) и > 40 % (тяжелое обострение) от персонального лучшего значения ПОСВ. Персональное лучшее значение ПОСВ может изменяться, в таких случаях необходимо изменять предупреждающие значения.

Любое уменьшение дозы проводится только после визита к врачу, оценки функции внешнего дыхания и при отсутствии клинических и пикфлоуметрических признаков ухудшения состояния больного. В амбулаторной карте должна быть сделана запись, что начата терапия, имеющая целью снижение дозы сГКС, и даны рекомендации для других специалистов, с которыми пациент может контактировать в случае возникновения проблем, о необходимости увеличения дозы сГКС, связанных, например, с необходимостью оперативного вмешательства, травмами, стрессовыми ситуациями и др. Пациенту на руки необходимо выдать памятку, содержащую данные рекомендации. Очередное снижение дозы не проводится, если в течение предшествующих 2 нед. имелся ≥ 1 из ниже перечисленных признаков:

1) увеличение потребности в быстродействующем β_2-агонисте > 3 ингаляций в течение 3 последовательных дней;
2) умеренное обострение БА;
3) снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) на ≥ 15 % по сравнению с предшествующим визитом.

Пациентам с умеренным обострением должна быть увеличена доза сГКС до 0,5–1 мг / кг преднизолона в сутки (или эквивалент) в течение 7 дней до достижения уровня ПОСВ ≥ 80 % по сравнению с персональным лучшим значением.

Особенно осторожно следует снижать сГКС при достижении дозировки < 1 таблетки в сутки. У пациентов, получавших высокие суточные дозы (или средние суточные дозы, но в течение длительного времени), могут появиться признаки "синдрома отмены" в виде общей слабости, субфебрилитета и других симптомов – помимо обострения БА. Как правило, с такими явлениями приходится сталкиваться у больных стероидозависимой БА, получающих депонированные инъекционные формы ГКС. В таких случаях пациент продолжает получать 0,5–1 таблетку в сутки по альтернирующей схеме (через день), подключая терапевтические мероприятия, направленные на стимуляцию надпочечников. В этих случаях для полной отмены сГКС требуется более длительное время.

У больных стероидозависимой БА после перевода с таблеток на иГКС нередко рецидивирует ринит, в т. ч. полипозной формы. Хороший эффект дает превентивное назначение назального спрея ГКС.

Необходимо проводить профилактику и лечение глюкокортикоид-индуцированного остеопороза.

К факторам риска остеопороза и обусловленных им переломов относятся следующие факторы [16]:

- низкая костная масса (МПК);
- возраст ≥ 65 лет;
- предшествующие переломы;
- склонность к падениям;
- наличие остеопороза и / или переломов семейном анамнезе, при минимальной травме у родственников в возрасте ≥ 50 лет;
- низкий индекс массы тела (< 20 кг / м^2);
- гипогонадизм у мужчин и женщин;
- низкий уровень физической активности и длительная иммобилизация;
- курение;
- недостаточное потребление кальция и витамина D.

К группе высокого риска относятся пациенты > 65 лет, имеющие остеопоротические переломы в анамнезе и склонность к частым падениям, принимающие сГКС (> 20 мг в сутки в пересчете на преднизолон). Если имеется хотя бы 1 из выше перечисленных факторов, то для решения вопроса о назначении лечения не требуется проведения денситометрии. Лечение остеопороза назначается вне зависимости от длительности терапии сГКС.

У остальных пациентов решение о назначении лечения принимается на основании данных рентгеновской абсорбциометрии позвоночника и шейки бедра. Если пациент принимает сГКС > 3 мес., обязательно проводится двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, исследование рекомендуется повторять с интервалом в 6–12 мес. на фоне

лечения сГКС. При снижении МПК на ≥ 1,5 SD, по Т-критерию, показано назначение антиостеопоротических препаратов [16].

4-й этап. *Подбор оптимальной дозы базисной терапии.*

После полной отмены сГКС проводится постепенное уменьшение дозы иГКС, не снижая дозу ДДБА.

Заключение

В настоящее время имеются возможности достижения контроля над стероидозависимой БА, не прибегая к постоянному приему сГКС, а у больных, уже получающих эти препараты, можно существенно снизить их дозу либо отменить полностью. Комплексный подход, основанный на выявлении и устранении причин стероидной зависимости и адекватной базисной терапии с помощью комбинации иГКС и ДДБА, позволяет добиться желаемого результата у подавляющего большинства больных стероидозависимой БА.

Подавляющее большинство больных стероидзависимой БА получают сГКС вследствие ошибок в диагностике и лечении БА; в 9 из 10 случаев у больных стероидозависимой БА можно добиться полной отмены либо существенного снижения дозы сГКС.

При "снятии" больного БА с сГКС наиболее эффективна технология "замещения" комбинацией высоких доз иГКС и ДДБА.

Сочетание этих препаратов в одном ингаляторе (Серетид) повышает эффективность, снижает дозу иГКС, повышает комплайентность.

Предлагаемые рекомендации по ведению пациентов и принципы снижения дозы сГКС основаны на проведенном в России сравнительном рандомизированном многоцентровом открытом исследовании в параллельных группах ГРОЗА (ГоРмональнО-Зависимая бронхиальная Астма), целью которого явилось изучение эффективности и безопасности терапии флутиказона пропионатом (Фликсотид) и комбинацией сальметерол / флутиказона пропионат (Серетид) в снижении дозы сГКС у больных стероидозависимой БА. Результатами исследований [26–28] явились следующие выводы:

1. До включения в исследование применение сГКС в течение длительного времени не приводило к достижению контроля над заболеванием, что проявлялось в ежедневном наличии симптомов и связанной с этим потребности в короткодействующих бронходилататорах, ограничении повседневной активности, низких значениях показателей проходимости бронхов, необходимости в обращении за экстренной помощью и госпитализации в связи с обострением БА в течение предшествующего года, наличии осложнений сГКС-терапии у подавляющего числа пациентов.
2. Назначение больным стероидозависимой БА Фликсотида или Серетида в дозированном аэрозольном ингаляторе (ДАИ) в течение 6 мес. позволило снизить дозу сГКС в среднем в 6 раз по сравнению с исходной.
3. К концу 6 мес. терапии у каждого 2-го пациента, получавшего комбинацию сальметерол / флутиказона пропионат, и каждого третьего, получавшего флутиказона пропионат, удалось полностью отменить сГКС.
4. Комбинация сальметерол / флутиказона пропионат достоверно превосходила флутиказона пропионат по влиянию на основной показатель проходимости бронхов ($ОФВ_1$), а также в отношении снижения выраженности ночных приступов БА. На фоне терапии сальметеролом / флутиказона пропионатом достоверно реже развивались среднетяжелые обострения БА.

Литература

1. *Чучалин А.Г.* (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Изд. дом "Атмосфера"; 2007.
2. *Авдеев С.Н., Карчевская Н.А,. Зубаирова П.А.* Синдром Черджа-Стросс как причина рефрактерной бронхиальной астмы. Атмосфера. Пульмонол. и аллергол. 2009; 1: 42–46.
3. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". 3-е изд. М.: Изд. дом "Атмосфера"; 2008.
4. *Pearce N., Pekkanen J., Beasley R.* How much asthma is really attributable to atopy? Thorax 1999; 54: 268–272.
5. *Novak N., Bieber T.* Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 112: 252–262.
6. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. Eur. Respir. J. 2003; 22: 470–477
7. *Haselkorn T., Borish L., Miller D.P. et al.* High prevalence of skin test positivity in severe or difficult-to-treat asthma. J. Asthma 2006; 43: 745–752.
8. *Israel E.* Aspirin-induced asthma. UpToDate 2000; 8: 3.
9. *Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al.* European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps EPOS. Rhinol. Suppl. 2007; 20: 1.
10. *Рязанцев С.В.* Современные взгляды на терапию полипозных риносинуситов. Атмосфера. Пульмонол. и аллергол. 2007; 4: 22–26.
11. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. Am. J. Respir. Crit. Care Med.2000; 162: 2341.
12. NHBLI Guidelines for diagnostic and management of asthma, EPR3. Full Report; 2007.
13. *Corren J.* The link between allergic rhinitis and asthma, otitis media, inusitis, and nasal polyps. Immunol. Allergy Clin. N. Am. 2000; 20: 52–61.
14. *Field S.K.* Asthma and gastroesophageal reflux: another piece in the puzzle. Chest 2002; 121: 1024–1027.
15. *Плешко Р.И., Огородова Л.М, Суходоло И.В. и др.* Тяжелая бронхиальная астма и гастроэзофагеальный рефлюкс: морфофункциональные аспекты сопряженности. Пульмонология 2006; 1: 60–63.
16. *Баранова И.А.* Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз. Атмосфера. Пульмонол. и аллергол. 2008; 1: 3–10.
17. *van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C.* The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos. Int. 2002; 13: 777–787.

18. *Angeli A., Guglielmi G., Dovio A. et al.* High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. Bone 2006; 39: 253–259.
19. *Chung K.F.* The complementary role of glucocorticosteroids and long-acting β_2-adrenergic agonists. Allergy 1998; 53 (42): 7–13.
20. *Фассахов Р.С.* Ксолар (омализумаб): новые возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы. Пульмонология 2007; 4: 100–105.
21. *Randhawa I., Klaustermeyer W.B.* Oral corticosteroid-dependent asthma: a 30-year review. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007; 99 (4): 291–302.
22. *Corrigan C.J., Shiner R.J., Shakur B.H., Ind P.W.* Methotrexate therapy of oral corticosteroid-dependent asthmatics reduces serum immunoglobulins: correlation with clinical response to therapy. Clin. Exp. Allergy 2005; 35 (5): 579–584.
23. *Dean T., Dewey A., Bara A. et al.* Azathioprine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma.Cochrane Database Syst. Rev. 2004; 1: CD003270.
24. *Evans D.J., Cullinan P., Geddes D.M.* Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. Cochrane Database Syst. Rev. 2001; 2: CD002993.
25. *Evans D.J., Cullinan P., Geddes D.M.* Gold as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. Cochrane Database Syst. Rev. 2001; 2: CD002985.
26. *Фассахов Р.С., Ильина Н.И., Решетникова И.Д. и др.* Эффективность и безопасность применения серетида и флутиказона пропионата в снижении дозы системных глюкокортикостероидов у больных гормонозависимой бронхиальной астмой. (Результаты российского многоцентрового исследования "ГРОЗА"). Аллергология 2005; 3: 3–8.
27. *Фассахов Р.С., Ильина Н.И., Решетникова И.Д. и др.* Гормонозависимая бронхиальная астма: эффективный подход к снижению дозы системных глюкокортикостероидов (результаты российского многоцентрового исследования ГРОЗА). Атмосфера 2005; 2: 56–59.
28. *Фассахов Р.С., Решетникова И.Д., Ильина Н.И. и др.* Возможности контроля гормонозависимой бронхиальной астмы флутиказона пропионатом и сальметеролом / флутиказона пропионатом: по материалам российского многоцентрового исследования ГРОЗА. Пульмонология 2005; 5: 87–92.

Информация об авторах

Фассахов Рустэм Салахович – д. м. н., проф., директор ФГУН КНИИЭМ Роспотребнадзора, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ГОУ ДПО КГМА Росздрава; тел.: (843) 236-67-21, факс: (843) 236-67-41, e-mail: farrus@mail.ru

Решетникова Ирина Дмитриевна – к. м. н., зам. директора по научной и лечебной работе ФГУН КНИИЭМ Роспотребнадзора, доцент кафедры аллергологии и иммунологии ГОУ ДПО КГМА Росздрава; тел.: (843) 236-67-21; факс: (843) 236-67-41, e-mail: reshira@mail.ru

Поступила 09.02.10
© Фассахов Р.С., Решетникова И.Д., 2010
УДК 616.248-085.234

А.А.Визель, И.Ю.Визель

Современные аспекты эпидемиологии саркоидоза

ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет", кафедра фтизиопульмонологии: 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 40

A.A.Visel, I.Yu.Visel

Current aspects of epidemiology of sarcoidosis

Key words: sarcoidosis, epidemiology.
Ключевые слова: саркоидоз, эпидемиология.

Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли-α (TNF-α). Диагностика этого заболевания предполагает сочетание клинико-лабораторных и лучевых признаков с наличием эпителиоидноклеточной неказеифицирующейся гранулемы в биоптате того или иного органа. Саркоидоз не является инфекционным или социально значимым заболеванием, поэтому на государственном уровне практически нет программ, направленных на исследование этого гранулематоза. Изучение его распространенности – результат работы подвижников, занимающихся этим заболеванием в разных странах мира. Материал в данной работе представлен по географическим регионам.

В России до 2003 г. пациентов с саркоидозом наблюдали во фтизиатрических учреждениях, где велся их учет и статистическая отчетность. Больных выявляли чаще всего при флюорографии, что определяло преобладание ранних бессимптомных форм саркоидоза легочной локализации. Различия в частоте выявления саркоидоза при профосмотрах были значительными: от 78 % (в Ленинграде) [1] до 33 % (в Челябинске) [2]. По данным Центрального НИИ туберкулеза РАМН, в 66,3 % случаев саркоидоз был выявлен при самостоятельном обращении к врачу [3]. Была отмечена вариабельность показателей, взаимосвязанная с интенсивностью профилактических обследований: снижение заболеваемости саркоидозом в 1992–1993 гг. происходило вместе со снижением доли выявленных при профилактических осмотрах [4]. Применение интегральной модели выявления и диагностики саркоидоза в Республике Татарстан привело к увеличению частоты верификации диагноза саркоидоз и учащению случаев внелегочных проявлений заболевания [5].

Заболеваемость саркоидозом в России невысока. В г. Жуковском Московской обл. она достигала 5,4 на 100 тыс. населения. В Челябинской обл., по данным противотуберкулезных диспансеров, заболеваемость саркоидозом зависела от природно-географических условий: в горно-лесной зоне – 3,9 на 100 тыс., в лесостепной – 2,0 на 100 тыс., в степной – 0,9 на 100 тыс. населения [2]. При ретроспективном анализе дубль-картотек противотуберкулезных диспансеров Москвы за 1995–2002 гг. было установлено, что показатель заболеваемости в 1995–1996 гг. составлял 3,3, а в 2000–2001 гг. – 4,8 на 100 тыс. взрослого населения. Было отмечено увеличение заболеваемости саркоидозом на 46,2 %, средне-годовой темп роста составлял 9,2 %. В 2002 г. заболеваемость уменьшилась до 4,1 на 100 тыс. населения. По округам Москвы отмечались значительные колебания показателя заболеваемости: от 1,8 до 6,3 на 100 тыс. населения [6]. В Самарской обл. этот показатель составлял 1,6 на 100 тыс. населения [7]. В Татарстане в 80-е гг. XX в. был отмечен прирост заболеваемости за 15 лет в 8–10 раз, при этом женщин было в 2 раза больше, чем мужчин, 75 % пациентов были в возрасте 30–49 лет, 50 % имели I стадию саркоидоза, 30 % – II, 20 % – III стадию [8]. Проведенный анализ свидетельствовал о постепенном увеличении выявления новых случаев саркоидоза и дальнейшем росте заболеваемости в 2000–2002 гг. по сравнению с 1987–1991 гг. Заболеваемость саркоидозом взрослого населения жителей Казани за 2002 г. составила 5,97 на 100 тыс. населения [9]. В Оренбургской обл. заболеваемость саркоидозом за 12 лет увеличилась почти вдвое – с 3,9 на 100 тыс. в 1995–2000 гг. до 7,1 на 100 тыс. населения в 2001–2006 гг. [10].

Распространенность саркоидоза в Ленинградской обл. составляла 22,2 на 100 тыс. населения [11], а в Ивановской обл. достигала 47 на 100 тыс. [12]. По данным Центрального НИИ туберкулеза РАМН, показатель распространенности саркоидоза в 2001 г. составил 11,5 на 100 тыс. населения. За период 1995–2001 гг. было отмечено увеличение показателя распространенности саркоидоза на 100 % (в 1995 он был 5,8 на 100 тыс. населения). Тенденция роста показателя распространенности наблюдается по всем округам Московской обл. (колебания темпа роста – от 32 до 176 %) [6]. В структуре диссеминированных заболеваний на юге Кемеровской обл. наиболее часто встречался саркоидоз, составлявший 25,7 % всех диссеминаций [13]. В Центре саркоидоза г. Екатеринбурга под наблюдением находились 2 345 пациентов [14]. Анализ случаев заболевания саркоидозом, зарегистрированных противотуберкулезной службой Республ-

лики Татарстан, показал, что распространенность заболевания в 2000-м составляла 15,22, в 2001-м – 15,30, в 2002-м – 17,85 на 100 тыс. населения. На 1 января 2003 г. в учреждениях противотуберкулезной службы Республики Татарстан были зарегистрированы 637 больных. Активный скрининг выявил к той же дате 832 пациента с саркоидозом, находившихся в лечебно-профилактических учреждениях за период с 1999 по 2002 г. Среди больных преобладали женщины (74,8 %), мужчин было почти в 3 раза меньше (25,2 %). Возраст больных колебался от 16 до 82 лет, но чаще возраст пациентов составлял 30–50 лет (61,8 % от всех выявленных больных), средний возраст – 40,4 года. Больные из столицы Республики Татарстан составили 561 человек (67,5 %), из сельской местности и рабочих поселков – 99 (11,9 %), из городов Республики Татарстан – 172 (20,6 %). По социальному составу служащие и рабочие составили примерно одинаковое количество (39,9 % и 38,5 % соответственно). Среди них профессиональная вредность была отмечена у 22,2 % работавших пациентов, а количество медицинских работников составило 8,6 %; не работавших, в т. ч. пенсионеров и инвалидов, было 19,3 %, учащихся – 2,3 %. 72 (8,6 %) пациента курили, а у 82 (9,9 %) больных саркоидоз был выявлен непосредственно после простудных заболеваний. Среди всех женщин 20 (3,2 %) были на 1-м году декретного отпуска, а у 8 женщин беременность нормально протекала на фоне саркоидоза. Согласно международной классификации, 0 стадия была выявлена у 2 (0,2 %) пациентов, I стадия – у 516 (62 %), II стадия – у 262 (31,5 %), III стадия – у 51 (6,1 %), IV стадия – у 1 (0,1 %) больного. Наибольшее количество – 63,8 % – больных с I, II и III рентгенологическими стадиями было выявлено при профилактическом осмотре, тогда как на долю больных, выявленных при обращении к врачу, приходится всего 36,2 %. Пациенты с 0 и IV стадией болезни чаще были выявлены в связи с наличием жалоб. Распространенность саркоидоза среди взрослого населения жителей Казани на 2002 г. составила 64,41 на 100 тыс. населения [9].

В 80-е гг. прошлого столетия наибольшая заболеваемость была отмечена в ГДР (12,0), наименьшая – в Польше (1,26). Доступны данные заболеваемости в Венгрии (4,3), Чехословакии (3,5) и Югославии (2,5), тогда как в Советском Союзе, Румынии, Турции, Болгарии и Греции имелись данные только по отдельным регионам, а по Албании вообще не было никаких сведений. Во всех странах Восточной Европы саркоидоз возникает у людей в возрасте 29–50 лет, особенно – 29–40 лет. Чаще заболевание возникает у женщин: от 53 % (в Литве) до 69,5 % (в Венгрии). Острая форма (синдром Лефгрена) встречалась в 9 % случаев в Польше и в 24 % – в Югославии [15]. Распространенность саркоидоза наиболее высока в скандинавских странах – до 64 на 100 тыс. населения, в Швеции он встречался с частотой 20 на 100 тыс. населения. По данным мультицентрового исследования, проведенного в 1992–1994 гг. в Бельгии и фламандских странах, саркоидоз составляет 27 % среди всех интерстициальных заболеваний органов дыхания. При изучении регистров интерстициальных заболеваний легких в Бельгии, Германии и Италии было установлено, что наиболее часто встречающимися в этой группе заболеваниями являются саркоидоз, идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА), гиперчувствительный пневмонит и интерстициальные поражения вследствие болезней соединительной ткани [16].

В 2001 г. заболеваемость саркоидозом в Белоруссии стабилизировалась на уровне 3,5–4,3 на 100 тыс. населения (в городах – 5,4, в селах – 1,9). В 2002 г. распространенность саркоидоза в Республике Беларусь достигла уровня 36,1 на 100 тыс. населения, по сравнению с 28,7 на 100 тыс. в 1997 г. [17].

Заболеваемость саркоидозом в Литве в 1970–1971 гг. была 2,4 на 100 тыс. населения, а в 1978–1979 гг. – 5,36 на 100 тыс. (рост в 2,5 раза) [18]. В Латвии в 1993–1999 гг. этот показатель составлял 2,21, а в 2000 г. – 2,51 [19]. В Великобритании за период с 1991 по 2003 г. заболеваемость саркоидозом составила 5,0 на 100 тыс. населения. Самой высокой она была в Лондоне, Уэст-Мидлендсе и Северной Ирландии и не менялась год от года [20].

Распространенность саркоидоза в ГДР в 1976–1980 гг. составляла 10,2 на 100 тыс. (39,3 % мужчин и 60,7 % женщин), пик заболеваемости – 20–30 лет. Заболеваемость в 1971–1980 гг. была 52,3 на 100 тыс. населения, а смертность – 2,85 % (из них смертность вследствие саркоидоза – 0,25 %). В Западной Германии и Швейцарии для прояснения клинической картины легочного саркоидоза было проведено исследование большой популяции больных саркоидозом легких (715 вновь выявленных больных в течение 1982–1984 гг.). Среди них мужчин было 366, женщин – 249; возраст – от 14 до 76 лет (в среднем – 33 года). У 35 % была I стадия болезни, у 51 % – II и у 14 % – III стадия. Внелегочные проявления саркоидоза были обнаружены в 16 % случаев. 66 % больных имели клинические симптомы, что не совпадало с данными по Восточной Германии – стране, где в то время проводились массовые рентгенологические исследования, симптомы выявлялись в 18–35 % случаев и до 74 % больных имели I стадию саркоидоза. Вместе с этим отмечено, что клинические проявления болезни связаны с методами и сроками ее выявления [21].

Заболеваемость саркоидозом в Испании в начале 90-х гг. XX в. составляла 1,36 на 100 тыс. населения. Особенности саркоидоза в Испании состояли в высокой частоте синдрома Лефгрена (48 %) и низком проценте выявления саркоидоза при рутинной рентгенографии (9 %). Заболеваемость в 1979 г. была 1,2 на 100 тыс., в 1988 – 1,5 на 100 тыс. населения [22]. За период с января 2000 по декабрь 2001 г. среднегодовая заболеваемость составила 3,7 на 100 тыс. (возраст – от 15 до 64 лет) [23]. В течение 2004 г. в Греции было зарегистрировано 967 случаев интерстициальных заболеваний легких (17,3 на 100 тыс.), заболеваемость составила 4,63 случая на 100 тыс. населения. Наиболее часто (в 34,1 % случаев) встречался саркоидоз [24].

В Японии в конце прошлого века заболеваемость саркоидозом составляла 1,3 на 100 тыс. населения. Двустороннее поражение внутригрудных лимфати-

ческих узлов встречалось в 95,5 % случаев при саркоидозе. Кривая распределения вновь выявленных случаев саркоидоза имела 2 возрастных пика и была выше на севере Японии [25]. В Израиле заболеваемость саркоидозом в период с 1980 по 1996 г. составляла 0,8 на 100 тыс. населения. Торакальные и экстраторакальные проявления были выявлены у 90 % и 47 % пациентов соответственно [26]. В китайской популяции саркоидоз встречается редко, и в большинстве случаев он проявляется бессимптомной медиастинальной лимфаденопатией. В период с марта 1988 по февраль 2002 г. было выявлено всего 12 случаев (3 мужчины и 9 женщин), клиническая и лучевая картина, с точки зрения специалистов, была типичной [27]. В Корее саркоидоз также встречается очень редко. Заболеваемость в 1993 г. составила 0,027 на 100 тыс., а в 1998 г. – 0,125 на 100 тыс. населения [28].

По данным на конец 1998 г., в различных штатах США распространенность саркоидоза колебалась от 5 до 100 на 100 тыс. населения. Риск саркоидоза у женщин выше, чем у мужчин, в ≥ 2 раза. Для лиц с черным цветом кожи было характерно более тяжелое течение заболевания [29].

В отличие от результатов этих исследований, в странах Африки не установлено более тяжелого течения саркоидоза среди чернокожего населения [30]. Гипотеза о том, что среди чернокожих африканцев встречается больше острых и тяжелых форм саркоидоза (отмечено для людей, проживающих в Европе и Северной Америке), для Африки неверна [31]. В Австралии распространенность саркоидоза низка. Интересно, что редко болеют саркоидозом коренные австралийцы, тогда как он характерен для лиц кельтского происхождения [32].

Сезонные вариации времени возникновения саркоидоза отмечены в обоих полушариях. Пик возникновения болезни в Лондоне приходится на март–май, в Афинах – на март–апрель, в северных городах Финляндии – на январь–июнь, в Барселоне – на апрель–июнь, в Японии – на апрель–август, в Новой Зеландии и в Южном полушарии – на весенние месяцы – август–декабрь. С точки зрения сезонных климатических условий наибольшая распространенность отмечена при холодном лете, холодной или умеренной зиме, как это бывает в Европе, затем – при полном лете и умеренной зиме, как на юге США.

Описания случаев семейного саркоидоза неоднократно публиковались с 1920 г. Распространенность семейного саркоидоза составляла 1,7 % в Великобритании, 9,6 % в Ирландии и до 14 % в других странах. Несмотря на то, что саркоидоз в Финляндии встречается в 8 раз чаще, чем в Хоккайдо, частота случаев семейного саркоидоза не различалась: 3,6 % – в Финляндии, 4,3 % – в Хоккайдо [33]. Наибольший риск развития саркоидоза был установлен у братьев и сестер, за которыми следовали дяди, далее – бабушки и дедушки, затем – родители. В Татарстане случаи семейного саркоидоза составляли 3 %.

Имеется несколько сообщений, в которых отмечена высокая заболеваемость среди работников системы здравоохранения, хотя позднее такие работы не встречались. Для интерпретации причинных связей, выявления тенденций следует принять во внимание, что медработники более подвержены медицинским обследованиям. Среди 832 больных саркоидозом в Республике Татарстан медицинские работники в 2002 г. составляли 8,6 %.

В Литве среди заболевших саркоидозом больше всего было пациентов с О (I) группой крови (39,06 %), меньше – с АВ (IV) – 9,37 % [34]. Имеется зависимость частоты встречаемости групп крови В (III) и А (II) от этнического происхождения человека. Так, В (III) группа крови чаще встречается в Азии, А (II) – в Европе и Европейской части России. Накладывая на эти данные распространенность саркоидозом в мире (часто болеют в странах Скандинавии, Англии, Германии; редко – в Южной Америке, единичные случаи регистрируются в Восточной и Юго-Восточной Индии, Африке), получается, что саркоидоз преимущественно распространен в странах, где преобладают лица с А (II) группой крови; его практически нет в странах, где проживают лица с В (III) группой крови. В Санкт-Петербурге среди 240 больных саркоидозом легких различной стадии чаще (в 45 % случаев) встречались лица с А (II) группой крови. У больных саркоидозом с А (II) группой крови преобладали II (60 %) и III (37,5 %) стадии заболевания; при О (I) группе крови – I стадия (36,4 %) [35]. В Казани больные саркоидозом распределились по группам крови следующим образом: О (I) – 26,7 %, А (II) – 36,2 %, В (III) – 28,4 %, АВ (IV) – 8,6 %. Резус-фактор был отрицательным у 19 % и положительным – у 81 % пациентов. Среди больных саркоидозом наиболее часто встречалась А (II) группа крови. Среди больных саркоидозом I стадии группы крови распределились следующим образом: О (I) – 22,2 %, А (II) – 33,3 %, В (III) – 36,1 %, АВ (IV) – у 8,3 %; при II стадии: О (I) – 26,8 %, А (II) – 39,4 %, В (III) – 23,9 % и АВ (IV) – 9,9 %; при III стадии: О (I) – 37,5 %, А (II) – 25,0 %, В (III) – 37,5 % и АВ (IV) – 0 %; с IV стадией заболевания был 1 пациент с группой крови О (I).

Российские исследователи отмечали, что случаи летального исхода вследствие саркоидоза сравнительно редки (0,5–2 %). Их причиной в основном является легочно-сердечная недостаточность при присоединении неспецифической инфекции или туберкулеза [36]. По данным исследователей из Санкт-Петербургского медицинского университета, среди наблюдавшихся 6 800 больных саркоидозом летальный исход был зафиксирован в 21 случае (0,3 % от всех наблюдавшихся, или 7,4 % от хронически болевших) [37]. По данным из Башкортостана, летальный исход наступил у 8 (2,2 %) больных: у 4 (1,1 %) – вследствие неуклонного прогрессирования основного процесса и у 4 (1,1 %) – из-за резко выраженных постсаркоидозных склеротических изменений в легких и в паренхиматозных органах с развитием легочно-сердечной и почечной недостаточности [38]. Согласно результатам наблюдения за больными в г. Саратове, смерть от активно прогрессирующего саркоидоза была отмечена только в 2 случаях – при генерализованном саркоидозе с поражением ЦНС,

когда больная 45 лет самостоятельно прекратила прием преднизолона, и при генерализованном саркоидозе с поражением гортани, потребовавшем экстирпации гортани вследствие тяжелого стеноза [39]. В Челябинской медицинской академии при анализе результатов 5 аутопсий пациентов, страдавших саркоидозом, ни в одном случае саркоидоз не был непосредственной причиной смерти [40].

Зарубежные авторы отмечали, что летальность от нелеченного саркоидоза составляет не более чем 5–8 %. При анализе 1 090 случаев саркоидоза в период с 1960 по 1977 г. была отмечена 41 смерть. Непосредственно с саркоидозом было связано 28 (2,57 %) случаев. У 22 пациентов, по данным аутопсии, было обширное поражение легких с различными поздними осложнениями: легочно-сердечная недостаточность (ЛСН), грамотрицательная пневмония, грибковая инфекция. Среди умерших средняя продолжительность заболевания составляла 10 лет, а средний возраст – 39 лет. Пациенты, умершие от саркоидоза ЦНС и сердца, были моложе, и длительность болезни у них была меньше. Аутопсия, проведенная в 25 случаях, выявила системный саркоидоз во всех случаях, включая бессимптомные случаи и изолированные клинические проявления со стороны ЦНС и сердца. Разнообразие проявлений заболевания обусловливает трудность в постановке диагноза и требует интенсивной диагностики. Совершенствование лечения, контроль над инфекциями и терапия ЛСН могут улучшить прогноз заболевания и повлиять на причину смерти при саркоидозе [41]. При ретроспективном анализе 298 больных саркоидозом в течение 10–20 лет после постановки диагноза летальный исход от саркоидоза наблюдался у 2 больных с прогрессированием процесса, несмотря на применение системных кортикостероидов, 8 умерли от злокачественных новообразований, у 6 развились аутоиммунные заболевания [42].

В США для оценки смертности от саркоидоза был проведен анализ свидетельств о смерти за период с 1979 по 1991 г. Среди мужчин смертность от саркоидоза увеличилась с 0,13 до 0,16 на 100 тыс. населения, а среди женщин – с 0,19 до 0,25 соответственно. Смертность в целом была выше среди темнокожего населения. Среди белого населения самая высокая смертность отмечалась в северных штатах [43]. Во Франции при летальных исходах вследствие саркоидоза (5 %) дыхательные осложнения составляли половину. Наиболее часто осложнения со стороны дыхательной системы встречаются при III и IV стадии. Саркоидоз сердца являлся причиной смерти в ≥ 50 % летальных случаев. Причинами смерти были желудочковая аритмия и нарушение проводимости [44].

На основании анализа библиографических источников начиная с 1960 г. было сделано заключение о том, что летальность от саркоидоза в референтной выборке составила 4,8 %, и была более чем в 10 раз выше, чем в популяционной выборке (0,5 %). Величина этих различий не могла быть обусловлена только критериями выбора по стадиям или этносу. В референтной выборке кортикостероиды назначались в 7 раз чаще, чем в популяционной, и этот фактор имел высокую степень корреляции со смертностью. На основании чего был сделан вывод о том, что смертность от саркоидоза мало связана с этническими факторами, тогда как чрезмерное увлечение стероидами при саркоидозе может неблагоприятно влиять на прогноз течения заболевания [45].

Анализ литературы и собственные исследования показывают, что истинная распространенность саркоидоза, особенно его экстраторакальных форм, остается малоизученной. Достижение достоверных значений затруднено тем, что точная постановка диагноза требует инвазивных процедур, от которых вправе отказаться любой пациент, и, следовательно, он может не попасть в официальную статистику. Тем не менее крайне важно продолжать работу по активному изучению распространенности саркоидоза и выявлению различий этого заболевания в разных популяциях как одного из путей оценки причин возникновения и многообразия течения саркоидоза.

Литература

1. *Греймер М.С., Костина З.И.* Организация диспансерного наблюдения за больными саркоидозом органов дыхания. Пробл. туб. 1982; 4: 8–10.
2. *Нестеровский Я.И., Костенко А.Д.* Некоторые итоги работы по диагностике и лечению больных саркоидозом. В кн.: Адамович В.Н. (ред.). Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза легких. М.; 1988. 77–79.
3. *Озерова Л.В., Рыбакова Н.П., Михеева Л.П.* Диспансерное наблюдение больных саркоидозом. Пробл. туб. 1998; 3: 24–27.
4. *Борисов С.Е.* Дифференциальная диагностика саркоидоза. Вестн. НИИ фтизиопульмонол. ММА им. И.М.Сеченова 1999; 1: 34–39.
5. *Визель А.А., Булашова О.В., Амиров Н.Б. и др.* Интегральная модель диагностики и наблюдения больных саркоидозом в современных условиях. Пульмонология 2003; 3: 74–79.
6. *Гармаш Ю.Ю., Колосовская В.П.* Диспансерно-клинические особенности хронических форм саркоидоза у больных и пути их формирования. В кн.: Туберкулез сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. М.: Изд-во "Бином"; 2003: 342.
7. *Богданова Ю.В., Мищенко О.В., Артамонов И.Д. и др.* Проблемы диагностики и лечения саркоидоза в Самарской области. Практ. мед. 2004; 2 (7): 34–35.
8. *Слепова Р.И., Галиаскарова Э.Р., Домрачева О.В.* Роль фтизиатрической службы в выявлении и лечении больных саркоидозом. В кн.: Адамович В.Н. (ред.). Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза легких. М.; 1988. 16–19.
9. *Насретдинова Г.Р.* Особенности клинических проявлений саркоидоза в Республике Татарстан: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2005.
10. *Башаева З.Р., Саликова Н.А., Межебовский А.В., Межебовский В.Р.* Заболеваемость саркоидозом в Оренбургской области. В кн.: Сборник трудов XVII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Казань; 2007; Реф. 390: 219.
11. *Баранова О.П., Илькович М.М., Новикова Л.Н. и др.* Особенности современной тактики лечения и диспансерного наблюдения больных саркоидозом легких. Пульмонология 1998. Прил.: 8-й Национальный конгресс по

болезням органов дыхания: Сборник резюме: Реф. № XLVIII.1.: 386.
12. *Облогина Л.И., Назарычева Р.А., Быкова Н.Н. и др.* Саркоидоз органов дыхания: эпидемиология, клиника, течение. Пульмонология 2000; Прил. 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме: Реф. № 445: 122.
13. *Викторова И.Б., Ханин А.Л., Куликов Ю.В. и др.* Структура диссеминированных заболеваний легких в Кемеровской области. В кн.: Эффективность противотуберкулезных мероприятий: Сборник науч.-практ. работ. Кемерово; 2005. 25–26.
14. *Теряева М.В., Иконникова С.И., Федорова О.К. и др.* 40-летний опыт работы центра по саркоидозу в г. Екатеринбурге. В кн.: Сборник трудов XVII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Казань; 2007; Реф. 393: 220.
15. *Djuric B.* Sarcoidosis in Eastern Europe. Sarcoidosis 1985; 2 (1): 35–37.
16. *Thomeer M., Demedts M., Vandeurzen K. et al.* Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. Acta Clin. Belg. 2001; 56 (3): 163–172.
17. *Бородина Г.Л.* Саркоидоз органов дыхания в республике Беларусь. В кн.: Туберкулез сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. М.: Изд-во "Бином"; 2003. 340.
18. *Gaidamoniene D., Krikstopaityte R., Davidaviciene E. et al.* Permanent of sarcoidosis supervision in Lithuania. In: Abstract book of 7th WASOG congress in Stockholm June 16–19 2002. Stockholm; 2002. Abstr. № 26.
19. *Bratkovskis M., Barzdina I., Melgaile M.* Epidemiology of Sarcoidosis and Tuberculosis in Latvia, common parallels. In: Abstract book of 7th WASOG congress in Stockholm June 16–19 2002. Stockholm; 2002. Abstr. N 19.
20. *Gribbin J., Hubbard R.B., Le Jeune I. et al.* Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. Thorax 2006; 61 (11): 980–985.
21. *Loddenkemper R., Kloppenborg A., Schoenfeld N. et al.* Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis – results of a cooperative study in former West Germany and Switzerland: WATL Study Group. Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis. 1998; 15 (2): 178–182.
22. *Pujol Olivares X., Vilamu Talavera M., Esquerra Alibes M.T.,* Deniel Rosanas J. Sarcoidosis and hypopituitarism. Aten. Primaria 2003; 32 (2): 122–123.
23. *Fite E., Alsina J.M., Oriol J. et al.* Registry of sarcoidosis in an area from Catalonia (Spain): 2000–2001. In: Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19 2002. Stockholm; 2002. Abstr. № 28.
24. *Karakatsani A., Papakosta D., Rapti A. et al.* Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. Respir Med. 2009; 103 (8): 1122–1129.
25. *Hosoda Y., Sasagawa S., Yamaguchi T.* Sarcoidosis and tuberculosis: epidemiological similarities and dissimilarities. A review of a series of studies in a Japanese work population (1941–1996) and the general population (1959–1984). Sarcoidos. Vasc Diffuse Lung Dis. 2004; 21 (2): 85–93.
26. *Yigla M., Badarna-Abu-Ria N., Tov N. et al.* Sarcoidosis in northern Israel; clinical characteristics of 120 patients. Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis. 2002; 19 (3): 220–226.
27. *Wu J.J., Schiff K.R.* Sarcoidosis. Am. Fam. Physician. 2004; 70 (2): 312–322.
28. *Kim D.S.* Sarcoidosis in Korea: report of the second nationwide survey. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2001; 18 (2): 176–180.
29. *Baughman R.P., Teirstein A.S., Judson M.A. et al.* Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164 (10): 1885–1889.
30. *Morgenthau A.S., Padilla M.L.* Spectrum of fibrosing diffuse parenchymal lung disease. Mt Sinai J. Med. 2009; 76 (1): 2–23.
31. *Ainslie G.M., Bateman E.D.* The clinical spectrum and natural history of pulmonary sarcoidosis in Southern Africa. In: Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19, 2002. Stockholm; 2002. Abstr. № 20.
32. *MacGinley R.J., Allen R.K.* Sarcoidosis in an Australian aborigine and a Torres Strait Islander. Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis. 1997; 14 (1): 83–85.
33. *Pietinalho A., Ohmichi M., Hirasawa M. et al.* Familial sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan – a comparative study. Respir. Med. 1999; 93 (6): 408–412.
34. *Гамперис Ю.Л., Гайдамонене Д.* Эпидемиологические исследования при саркоидозе органов дыхания. Пробл. туб. 1982; 4: 6–7.
35. *Волкова К.И., Годес Ю.Э.* Генетические маркеры крови системы АВ0 у больных саркоидозом легких в зависимости от этнической принадлежности. Клин. мед. 1996; 8: 44–46.
36. Саркоидоз как системный гранулематоз / Хоменко А.Г., Ерохин В.В., Филиппов В.П. и др. М.: Медицина; 1999.
37. *Костина З.И., Браженко Н.А., Герасимов Е.В. и др.* Причины летальных исходов у больных саркоидозом. Пробл. туб. 1999; 5: 34–36.
38. *Аминева Л.Х.* Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение больных саркоидозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 1999.
39. *Синева С.Г.* Летальные исходы при саркоидозе. Пульмонология. 2001; Прил.: 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме: Реф. № XLIII.8: 227.
40. *Коваленко В.Л., Еловских И.В.* Саркоидоз. Клинико-патолого-анатомические, патогенетические и танатологические аспекты. Изв. Челябинск. науч. центра 2002; 2 (11): 107–111.
41. *Huang C.T., Heurich A.E., Sutton A.L., Lyons H.A.* Mortality in sarcoidosis. A changing pattern of the causes of death. Eur. J. Respir. Dis. 1981; 62 (4): 231–238.
42. *Johnston R.N.* Pulmonary sarcoidosis after ten to twenty years. Scott. Med. J. 1986; 31 (2): 72–78.
43. *Gideon N.M., Mannino D.M.* Sarcoidosis mortality in the United States 1979–1991: an analysis of multiple-cause mortality data. Am. J. Med. 1996; 100 (4): 423–427.
44. *Paule P., Braem L., Heno P. et al.* Diagnosis of cardiac sarcoidosis and follow-up of 24 consecutive patients. Rev. Med. Interne 2004; 25 (5): 357–362.
45. *Reich J.M.* Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral *vs* population-based settings: influence of stage, ethnicity, and corticosteroid therapy. Chest 2002; 121 (1): 32–39.

Информация об авторах

Визель Александр Андреевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет"; тел.: (843) 272-16-61; e-mail: lordara@mail.ru
Визель Ирина Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет"; тел.: (843) 272-16-61; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Поступила 09.02.10
© Визель А.А.. Визель И.Ю., 2010
УДК 616.24-002.28

С.Н.Авдеев

Ингаляционные глюкокортикостероиды при хронической обструктивной болезни легких

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

S.N.Avdeev

Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, combined drugs.
Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, комбинированные препараты.

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 (ДП) на повреждающие частицы или газы [1, 2]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1 % (11,8 % – у мужчин, 8,5 % – у женщин) [3]. ХОБЛ является причиной значительной части визитов к врачу, обращений в отделения неотложной помощи и госпитализации. Сегодня ХОБЛ представляет собой значительную экономическую и социальную проблему и является единственной болезнью, при которой смертность продолжает увеличиваться [4, 5].

К доказанным факторам риска неблагоприятного прогноза ХОБЛ относятся продолжающееся курение, пожилой возраст, женский пол, гиперреактивность ДП, гиперпродукция мокроты, кахексия и частые обострения [1]. Логично предположить, что терапия, способная воздействовать на данные факторы риска, способна также улучшить прогноз больных ХОБЛ.

Подходы к терапии у больных ХОБЛ

Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для облегчения симптомов заболевания, повышения качества жизни (КЖ) больных, уменьшения частоты и тяжести обострений и снижения летальности [1, 2, 6, 7].

Спектр лекарственных средств (ЛС), которые в настоящее время рекомендованы для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, относительно невелик: коротко и длительно действующие (ДД) бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), антиоксиданты и вакцины [1, 2]. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали, что ДД бронходилататоры (тиотропий, салметерол и формотерол) у больных ХОБЛ приводят к уменьшению одышки, повышению КЖ больных, снижению частоты обострений ХОБЛ, и, кроме того, снижают летальность [8–12].

Предпосылками использования иГКС при ХОБЛ являются данные о доказанной роли воспалительного процесса в прогрессировании заболевания [13]. Согласно современным руководствам, терапия иГКС рекомендована больным с тяжелыми и крайне тяжелыми стадиями ХОБЛ при наличии частых обострений; терапия иГКС добавляется к терапии ДД бронходилататорами [1]. В ряде клинических исследований было показано, что иГКС могут значительно улучшить клинические симптомы ХОБЛ, а также уменьшить число обострений ХОБЛ [14–16].

Важное место среди ЛС, использующихся для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, занимают комбинированные препараты – иГКС плюс длительно действующие β_2-агонисты (ДДБА) [17–19]. Также как иГКС, комбинированная терапия иГКС / ДДБА в настоящее время рекомендована для применения пациентам с III–IV стадиями ХОБЛ (по классификации GOLD) и с частыми обострениями [1]. Научное обоснование комбинации иГКС и ДДБА вытекает из комплиментарных эффектов препаратов: иГКС повышают экспрессию гена β_2-рецептора и уменьшают потенциал для развития десенситизации β_2-рецептора, в то время как β_2-агонисты активируют неактивные ГКС-рецепторы, делая их более чувствительными для стероидозависимой активации [20–22]. Высокая эффективность комбинированной терапии иГКС / ДДБА послужила предпосылкой к созданию фиксированных комбинаций препаратов, таких как салметерол / флутиказон (Серетид), будесонид / формотерол (Симбикорт) и беклометазон / формотерол (Фостер).

Роль воспаления в патогенезе ХОБЛ

Как подчеркивается в определении, центральное место в патогенезе ХОБЛ занимает хроническое воспаление ДП, которое инициируется ингаляцией патогенных частиц или газов (чаще всего – табачным

дымом) [23]. ХОБЛ характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов (особенно $CD8^+$) и тучных клеток в различных частях легких – центральных и периферических ДП, легочной паренхиме и легочных сосудах [23]. Нейтрофилы секретируют различные протеиназы, которые могут вызывать деструкцию легочной паренхимы и хроническую гиперсекрецию слизи [24,25]. Вероятно, макрофаги играют регулирующую роль в воспалении при ХОБЛ путем выброса таких медиаторов, как TNF-α, IL-8 и LTB4, которые способствуют нейтрофильному воспалению [26]. Эпителиальные клетки ДП и альвеол также являются важным источником медиаторов воспаления при ХОБЛ [27]. При обострении ХОБЛ у некоторых больных может наблюдаться увеличение числа эозинофилов ДП [28].

При ХОБЛ частой находкой является повышение уровня маркеров воспаления не только "на территории легких", но и в периферической крови, что свидетельствует о наличии системной воспалительной реакции или системного воспаления у больных ХОБЛ [29]. Биомаркерами системного воспаления при ХОБЛ являются С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, нейтрофилы периферической крови, провоспалительные цитокины IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-8 и др. [30]. Предполагается, что системная воспалительная реакция способствует прогрессированию ХОБЛ, развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых событий у данных пациентов [31].

Влияние терапии иГКС на воспаление в ДП при ХОБЛ

Данные об эффективности иГКС у больных ХОБЛ довольно противоречивы. В некоторых краткосрочных исследованиях, особенно где для оценки воспаления использовалась индуцированная мокрота, терапия иГКС не приводила к модификации воспалительной реакции у больных ХОБЛ [32–37]. Однако в ряде работ показано, что терапия иГКС в сочетании с ДДБА и без них может не оказать влияния на маркеры воспаления в мокроте, но повлиять на воспаление в стенке бронха (по данным биопсий) [38]. Краткосрочная терапия иГКС (в течение 2–3 мес.) у больных со среднетяжелой ХОБЛ приводила к уменьшению числа тучных клеток, не влияла на $CD8^+$-лимфоциты, нейтрофилы и макрофаги [36]. Комбинированная терапия иГКС / ДДБА в течение 3 мес. оказалась более эффективной по влиянию на бронхиальное воспаление, по сравнению с плацебо [39], и, по сравнению с иГКС, приводила к снижению числа $CD8^+$-клеток и макрофагов слизистой бронхов (рис. 1) [37].

По данным исследования GLUCOLD, терапия флутиказоном в течение 30 мес. приводила к стойкому уменьшению числа Т-лимфоцитов и тучных клеток в слизистой бронхов, однако после прекращения терапии иГКС в течение 6 мес. вновь наблюдалось усиление воспалительной реакции [38], т. е. данные этого исследования указывают на то, что противовоспалительные эффекты терапии иГКС "не закрепляются" надолго [38].

Менее выраженная эффективность иГКС при ХОБЛ, по сравнению с бронхиальной астмой (БА), может быть объяснена с позиции снижения экспрессии и активности одного из ключевых ядерных ферментов – деацетилазы гистонов-2 (HDAC-2), который необходим для "выключения" активированных воспалительных генов [40, 41]. Снижение активности HDAC-2 и относительная резистентность воспаления к иГКС являются следствием выраженного

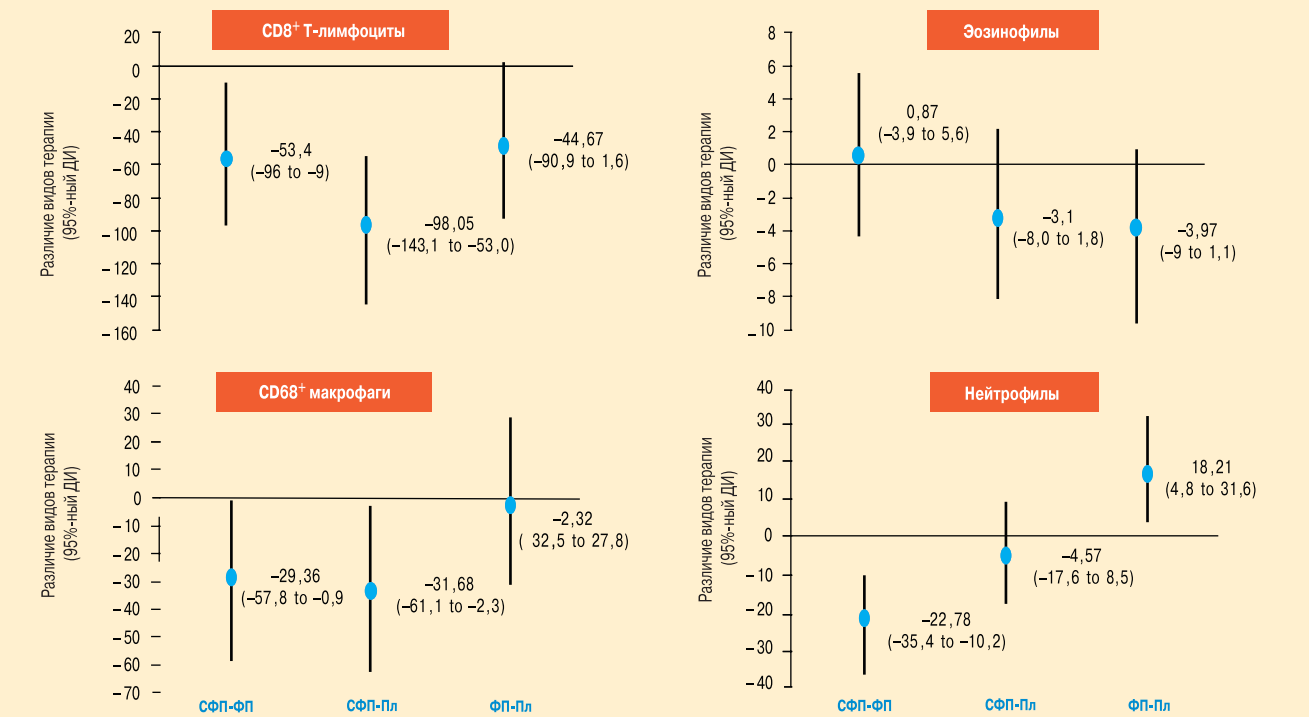


Рис. 1. Влияние терапии на иГКС и иГКС / ДДБА на клетки воспаления в дыхательных путях больных ХОБЛ (по данным бронхобиопсии) [37]
Примечание: СФП-ФП = салметерол / флутиказон *vs* флутиказон; СФП-Пл = салметерол / флутиказон *vs* плацебо; ФП-Пл = флутиказон *vs* плацебо.

окислительного и нитративного стресса в ДП пациентов с ХОБЛ [41].

Влияние терапии иГКС на системное воспаление у больных ХОБЛ

Определенный интерес представляет способность иГКС уменьшать выраженность системного воспаления у больных ХОБЛ.

D.D.Sin et al. продемонстрировали снижение концентрации сывороточного СРБ при приеме флутиказона (1 000 мкг в сутки) и перорального преднизона (30 мг в сутки) в течение 2 нед. на 50 % и 63 % соответственно, по сравнению с группой плацебо [42]. Кроме того, при использовании флутиказона концентрация цитокина IL-6 уменьшалась на 26 % по сравнению с базовым уровнем. Однако в более крупном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), проведенном той же исследовательской группой, ни терапия флутиказоном (1 000 мкг в сутки), ни терапия салметеролом / флутиказоном (100 / 1000 мкг в сутки) в течение 4 нед., не сопровождались достоверным снижением сывороточных концентраций СРБ или IL-6, но привели к снижению другого, пока мало изученного биомаркера – SP-D ($p = 0{,}002$) [43].

В еще одном исследовании терапия флутиказоном (1 000 мкг в сутки) в течение 4 нед. у пациентов с ХОБЛ приводила к достоверному снижению концентрации других сывороточных биомаркеров: растворимых рецепторов sTNF-R2 – на 24 %, протеина хемоатрактанта моноцитов-1 – на 20 %, CXCL10 (IP-10) – на 43 % и растворимого L-селектина – на 15 %) [44].

Предполагается, что иГКС могут снизить число сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ. Результаты нескольких открытых исследований показали сокращение кардиальной смерти на 27–40 % у больных ХОБЛ при применении иГКС [45–48]. *C.G.Lofdahl et al.* провели *post-hoc*-анализ крупного исследования EUROSCOP, в котором в течение 3 лет проводилось сравнение эффективности терапии больных ХОБЛ ингаляционным будесонидом и плацебо [48]. Оказалось, что сердечно-сосудистые события достоверно реже наблюдались у больных ХОБЛ, принимавших иГКС, по сравнению с пациентами группы плацебо (3,0 % *vs* 5,3 %; $p < 0{,}05$). Однако протективное влияние иГКС на сердечно-сосудистые события у больных ХОБЛ, показанное в открытых наблюдательных исследованиях, было поставлено под сомнение недавно проведенным крупным мета-анализом, основанном на 23 РКИ [49]. По результатам данного анализа, терапия иГКС не оказывает никакого влияния на развитие острого инфаркта миокарда (относительный риск (ОР) – 0,95; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,73–1,23), развитие смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР – 1,02; 95%-ный ДИ – 0,81–1,279) и летальность от всех причин (ОР – 0,96; 95%-ный ДИ – 0,86–1,07). По мнению авторов этого мета-анализа, в предыдущих публикациях имелись явные методологические нарушения в интерпретации изучаемых событий [49].

Представляется интересным, что, по данным крупного ретроспективного исследования, включавшего в себя 7 079 пациентов с ХОБЛ, терапия иГКС / ДДБА приводит к снижению риска развития рака легкого на 50 % (ОР – 0,50; 95%-ный ДИ – 0,27–0,90), а монотерапия иГКС – на 36 % (ОР – 0,64; 95%-ный ДИ – 0,42–0,98) [50].

Основные данные о клинической эффективности терапии иГКС при ХОБЛ

Согласно ряду исследований, регулярная противовоспалительная терапия иГКС улучшает симптомы, функциональные показатели, КЖ и снижает число обострений у пациентов с ХОБЛ [14–16, 51]. Отмена иГКС (под прикрытием ДДБА) приводит к снижению $ОФВ_1$, нарастанию симптомов, ухудшению КЖ и повышению числа обострений [52–53].

В недавно проведенном исследовании GLUCOLD (114 больных ХОБЛ) получены новые данные о терапии иГКС пациентов, никогда ранее не принимавших ГКС [38]. В этом исследовании у больных со среднетяжелым течением ХОБЛ длительная поддерживающая терапия флутиказоном в сочетании с ДДБА или без них в течение 30 мес. оказывала большее положительное влияние, по сравнению с плацебо, на снижение одышки (–0,2 балла / год [ДИ – –0,3 – –0,06 балла / год]), улучшение КЖ по шкале SGRQ (–3,1 балла / год [ДИ – –5,5 – –0,7 балла / год]) и по шкале CCQ (–0,1 балла / год [ДИ –0,2 – –0,01 балла / год]), улучшение шкалы симптомов (–0,1 балла / год [ДИ –0,3 – –0,02 балла / год]) и функциональной шкалы (–0,1 балла / год [ДИ –0,2 – –0,01 балла / год]).

Комбинация иГКС / ДДБА, по сравнению с монотерапией иГКС, приводит к еще большему положительному влиянию на клинические и функциональные показатели, число обострений и КЖ больных ХОБЛ [54]. В крупном исследовании TRISTAN (1 465 пациентов с ХОБЛ) комбинированная терапия приводила к более выраженному улучшению легочной функции, по сравнению с монотерапией иГКС и ДДБА: к концу 1-го года у больных, получавших терапию салметеролом / флутиказоном, прирост $ОФВ_1$ составил 133 мл, терапию салметеролом – 73 мл, и терапию флутиказоном – 95 мл [55].

В настоящее время ведется широкая дискуссия о способности иГКС в виде монотерапии или в виде комбинации с ДДБА замедлить прогрессирующее падение $ОФВ_1$ у больных ХОБЛ [56, 57]. В конце 90-х гг. были проведены 4 крупных плацебо-контролируемых исследования, посвященные эффекту долгосрочной терапии иГКС (около 3 лет) на прогрессирование ХОБЛ: EUROSCOP, *Lung Heath Study II*, ISOLDE и *Copenhagen City Lung Study* [14–16, 51]. Ни в одном из этих исследований не удалось показать, что прием иГКС способен замедлить прогрессирование ХОБЛ, т. е. скорость ежегодного снижения показателя $ОФВ_1$ была практически одинаковой в группах иГКС и плацебо.

Однако в одном из самых масштабных исследований, проведенных в последнее время (наблюдение за 6 000 больными ХОБЛ на протяжении 3 лет), – TO*wards a* R*evolution in* COPD H*ealth* (TORCH) – было продемонстрировано, что длительная поддерживающая терапия иГКС (флутиказоном), ДДБА (салметеролом) и иГКС / ДДБА (салметеролом / флутиказоном) приводит к замедлению скорости снижения $ОФВ_1$ на 13, 13 и 16 мл / год соответственно [54, 58].

В исследовании GLUCOLD долгосрочная терапия иГКС и иГКС / ДДБА у пациентов с ХОБЛ также приводила к замедлению скорости ежегодного падения $ОФВ_1$ [38]. Скорость снижения $ОФВ_1$ в группе плацебо за период исследования составила 79 мл / год (ДИ – –112 – –46 мл / год); 7,3 мл / год (ДИ – –21–35 мл / год) – в группе флутиказона, и 16 мл / год (ДИ – –46–15 мл / год) – в группе салметерола / флутиказона. Таким образом, флутиказон по сравнению с плацебо значительно замедлил ежегодное падение $ОФВ_1$ (различие – 86 мл / год [ДИ – 43–129 мл / год]) (рис. 2).

Влияние терапии иГКС и иГКС / ДДБА на число обострений ХОБЛ также является предметом научных споров [56, 57]. В исследовании ISOLDE (751 пациент с ХОБЛ) среднее число обострений заболевания было значительно ниже (на 25 %) у больных, принимавших иГКС (0,99 в год – на 1 пациента), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (1,32 обострения в год) [15]. В исследовании TORCH комбинация иГКС / ДДБА снижала частоту обострений ХОБЛ на 25 % по сравнению с плацебо, и это снижение было статистически более значимым, чем при монотерапии теми же препаратами (снижение на 15 % – при терапии салметеролом и на 18 % – при терапии флутиказоном) [54]. Анализ, проведенный на основании 2 исследований, изучавших эффективность терапии комбинацией будесонид / формотерол у больных ХОБЛ [59, 60], показал, что число больных, которых необходимо пролечить для предупреждения 1 обострения (*number needed to treat* – NNT), по сравнению с плацебо, составляет 2,2–2,4 [61]. В то же время, по данным ряда РКИ, когортных исследований и мета-анализов, терапия иГКС не сопровождалась снижением риска развития обострений ХОБЛ [62–65].

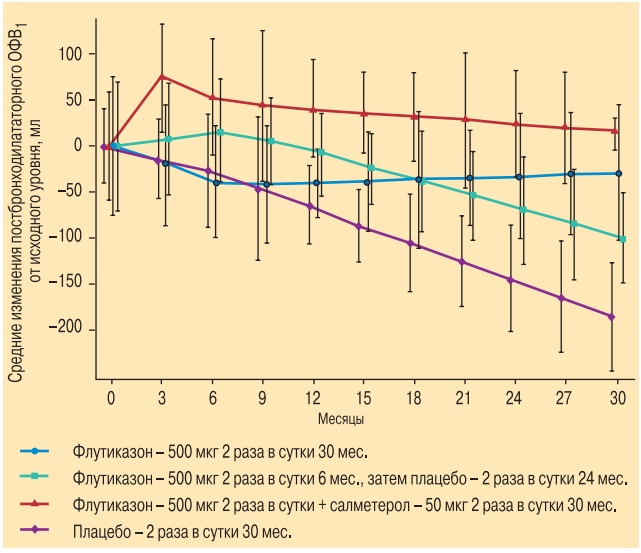


Рис. 2. Влияние различных режимов терапии на скорость ежегодного снижения $ОФВ_1$ [38]

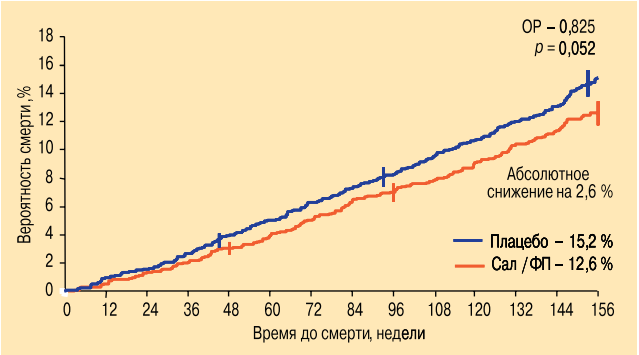


Рис. 3. Выживаемость больных ХОБЛ в течение 3 лет на фоне терапии салметеролом / флутиказоном и плацебо [54]

Что касается влияния терапии иГКС или иГКС / ДДБА на прогноз больных ХОБЛ, то и здесь результаты исследований довольно противоречивы. Согласно результатам недавно выполненного мета-анализа, основанного на 27 исследованиях (30 495 пациентов с ХОБЛ), комбинированная терапия иГКС / ДДБА приводит к снижению общей летальности больных ХОБЛ на 20 % (ОР – 0,80; $p = 0,005$) [66].

По данным крупного канадского исследования "случай–контроль" (проанализировано 5 996 случаев смерти пациентов с ХОБЛ и 54 750 случаев выживших больных), монотерапия иГКС, по сравнению с монотерапией ДДБА, ассоциирована со снижением летальности больных ХОБЛ на 31 % (отношение шансов (ОШ) – 0,69; 95%-ный ДИ – 0,53–0,88), а комбинированная терапия иГКС / ДДБА приводит к снижению летальности на 27 % (ОШ – 0,73; 95%-ный ДИ – 0,56–0,96) [67]. При этом не было выявлено никакого заметного различия между монотерапией иГКС и комбинацией иГКС / ДДБА по влиянию на летальность больных ХОБЛ (ОШ – 1,07; 95%-ный ДИ – 0,93–1,23).

Совокупный анализ исследований *W.Szafranski et. al.* [59] и *P.M.Calverley et. al.* [60] продемонстрировал значительное снижение летальности больных ХОБЛ на фоне терапии будесонидом / формотеролом, по сравнению с монотерапией формотеролом (ОШ – 0,80; 95%-ный ДИ – 0,71–0,90), и также не было выявлено различий между терапией иГКС / ДДБА и монотерапией иГКС по влиянию на прогноз у пациентов с ХОБЛ (ОШ – 0,90; 95%-ный ДИ – 0,80–1,02) [68].

В исследовании TORCH терапия препаратами иГКС или иГКС / ДДБА не приводила к улучшению прогноза больных (на фоне комбинированной терапии салметеролом / флутиказоном было отмечено почти достоверное уменьшение риска смерти среди больных ХОБЛ от любых причин на 17,5 %) (рис. 3) [54]. Особенностью данного исследования является статистический анализ, уровень достовер-

ности различий (*p*) по выживаемости между больными групп иГКС / ДДБА и плацебо составил 0,052, что, возможно, отражает менее высокую, чем ожидалось, летальность пациентов в ходе исследования, а также достаточно высокий уровень выбывания из исследования больных в группе плацебо [57].

Недостатки проведенных исследований, посвященных эффективности иГКС у больных ХОБЛ

По мнению некоторых ведущих экспертов в области ХОБЛ, большинство РКИ, посвященных изучению роли иГКС у больных ХОБЛ, имели серьезные методологические недостатки [56, 69]. Первым недостатком этих исследований являлось требование к больным о прекращении ими приема иГКС перед рандомизацией, в том случае, если они уже принимали эти препараты. Вследствие этого на самом деле результаты исследований отражали сочетание эффектов инициации терапии иГКС и прекращения терапии иГКС.

Недавно проведенный повторный анализ одного из таких исследований показал, что влияние иГКС на вероятность развития первого обострения ХОБЛ было положительным только у тех больных, которые до вступления в исследование использовали иГКС, а перед рандомизацией, по требованию протокола, прекратили их прием (ОР – 0,7; $p = 0,03$) [69]. В противоположность этому, у тех пациентов, которые до исследования не использовали иГКС, такой протективный эффект иГКС в ходе самого исследования не был показан (ОР – 1,1; $p = 0,68$) [69]. Таким образом, в исследованиях, показавших снижение риска обострений ХОБЛ на фоне приема иГКС, возможно, просто был продемонстрирован эффект внезапного прекращения высоких доз иГКС, что приводило к развитию побочных эффектов, таких, например, как надпочечниковая недостаточность и другие эффекты отмены ГКС.

Вторым недостатком анализируемых исследований являлся недостаточный период наблюдения за пациентами, судьба которых обычно прослеживалась до момента прекращения приема изучаемого препарата, но не до конца периода исследования. Такой подход нарушал фундаментальный принцип клинических исследований – анализ "с намерением лечить" (*intention-to-treat*), т. е. больной, получивший хотя бы 1 дозу препарата, должен находиться под наблюдением до завершения исследования. Данный недостаток очень важен, т. к. в ходе исследований, включавших в себя больных ХОБЛ, доля пациентов, досрочно выбывших из исследования, очень высока. Результатом является системная ошибка, так, по данным мета-анализа, объединившего исследования с неполным наблюдением больных ХОБЛ, терапия иГКС снизила летальность пациентов от всех причин на 27 % ($p = 0,04$) [47], в то время как в исследовании TORCH, в котором был проведен адекватный анализ "с намерением лечить" и судьба всех больных отлеживалась до конца 3-го года наблюдения, на фоне монотерапии флутиказоном было выявлено небольшое, но недостоверное повышение летальности больных (на 6 %, $p = 0,53$) [54].

Влиянием использования анализа "с намерением лечить" можно объяснить и результаты исследования TORCH, касающиеся эффектов терапии иГКС на скорость ежегодного снижения $ОФВ_1$. В этом исследовании [54, 58] в анализ по изучению снижения $ОФВ_1$ не были внесены данные от 18 % пациентов из группы плацебо и от 9 % пациентов из группы комбинированной терапии [58]. Так как эти выбывшие больные, вероятно, имели худшие показатели $ОФВ_1$ на их первоначальном визите, то наклон кривой падения $ОФВ_1$ у оставшихся пациентов с более высокими показателями $ОФВ_1$ изменен из-за "регрессии к среднему" [70].

Еще одним спорным вопросом при использовании комбинации иГКС / ДДБА является вклад каждого из компонентов препарата в эффекты терапии. Так, при повторном анализе данных исследования TORCH с помощью факториального дизайна 2 × 2 полных данных было показано, что снижение летальности при терапии салметеролом / флутиказоном, было связано практически только с терапией салметеролом (снижение летальности на 17 %), но не с компонентом иГКС (снижение на 0 %) [69, 71].

Поиск оптимального фенотипа для терапии иГКС

Существует значительная вариабельность ответа больных ХОБЛ на терапию иГКС. Одной из причин различия результатов проведенных исследований, посвященных изучению эффективности иГКС при ХОБЛ, может быть различие в популяции пациентов, включенных в эти исследования. ХОБЛ – гетерогенное заболевание со многими различными патофизиологическими механизмами, включая эмфизему, заболевание малых ДП и гиперпродукцию секрета, поэтому возможно, что иГКС более эффективны по влиянию на какой-нибудь отдельный компонент заболевания, но это пока мало изучено в клинических исследованиях. Больные ХОБЛ с чертами БА, т. е. с большей обратимостью бронхиальной обструкции, гиперреактивностью ДП и эозинофилией мокроты могут иметь больший ответ на терапию иГКС [72].

В исследование GLUCOLD были включены больные, ранее не получавшие терапии иГКС, со средневыраженной бронхиальной обструкцией, и у большинства из них имелась гиперреактивность ДП и / или умеренный ответ на бронходилататоры [38]. В недавно выполненных исследованиях было показано, что подобные признаки, которые обычно считались атрибутами астмы, могут также присутствовать и у ряда пациентов с ХОБЛ [8, 16]. Возможно, подобный фенотип больных ХОБЛ является наиболее подходящим для терапии иГКС, так же как и для отказа от курения [73]. Результаты исследования GLUCOLD поднимают вопрос о том, что терапия иГКС, назначенная в первый раз "наивным" пациентам с ХОБЛ среднетяжелого течения на довольно длительный срок, может модифицировать клиническое течение ХОБЛ.

Сегодня огромный интерес представляет задача определить фенотипические маркеры заболевания (клинические или патофизиологические), позволяющие выделить пациентов, у которых терапия иГКС принесет наибольшую пользу. В ранее проведенных исследованиях было продемонстрировано, что такие факторы, как прекращение курения [14, 55, 74], выраженный ответ на бронхолитики [14, 15, 75], гиперреактивность ДП [43–45], эозинофилия мокроты [72, 75–79] и повышение концентрации выдыхаемого оксида азота [80] помогают предсказать положительный ответ больных ХОБЛ на терапию ГКС. Однако необходимо проведение дальнейших исследований для получения доказательств, что подобные маркеры могут предсказать замедление ежегодного снижения $ОФВ_1$ на фоне терапии иГКС.

Проблемы безопасности терапии иГКС и иГКС / ДДБА

При терапии больных ХОБЛ необходимо помнить о возможных нежелательных реакциях при терапии иГКС. Относительно частыми осложнениями приема иГКС являются истончение кожных покровов, ломкость кожных капилляров, петехии, которые чаще всего встречаются у пожилых пациентов, принимающих высокие дозы иГКС [81].

В нескольких наблюдательных исследованиях был отмечен повышенный риск развития остеопороза и переломов костей у больных ХОБЛ, длительное время принимавших поддерживающую терапию иГКС, однако эти данные опять же достаточно спорны [82–86]. Необходимо признать, что в открытых исследованиях существует значительный риск систематической ошибки по оценке осложнений терапии вследствие того, что более тяжелым больным обычно назначают более высокие дозы иГКС [87].

В исследовании TORCH, в котором у большой подгруппы пациентов с ХОБЛ регулярно оценивались показатели минеральной плотности костей, не было получено данных о существенном влиянии терапии флутиказоном или салметеролом / флутиказоном на развитие остеопении или остеопороза [88]. Систематический обзор и мета-анализ, включавшие в себя 13 наблюдательных исследований, посвященных терапии иГКС у пожилых больных ХОБЛ и БА, не обнаружили доказательств повышенного риска переломов костей (ОР – 1,02; 95%-ный ДИ – 0,96–1,08), за исключением такого побочного явления у больных, принимавших очень высокие дозы иГКС (ОР – 1,32; 95%-ный ДИ – 0,90–1,92) [82].

В открытых исследованиях показан умеренный риск развития катаракты при терапии иГКС, особенно при использовании высоких доз иГКС в течение длительного времени [89]. По данным одного из мета-анализов, для получения одного такого нежелательного явления (*number needed to harm*) необходимо пролечить 16 человек (95%-ный ДИ – 13–19) [90].

Согласно данным недавно проведенного исследования "случай–контроль", терапия иГКС у пожилых пациентов (средний возраст – 75 лет) не является фактором риска развития глаукомы (ОР – 1,05; 95%-ный ДИ – 0,91–1,20) [91]. Также не было обнаружено взаимосвязи между дозой иГКС и риском развития глаукомы или повышением внутриглазного давления.

По данным крупного когортного исследования (около 400 000 пациентов), терапия иГКС была ассоциирована с повышением на 34 % риска развития сахарного диабета (ОШ – 1,34; 95%-ный ДИ – 1,29–1,39) и риском прогрессирования диабета (ОШ – 1,34; 95%-ный ДИ – 1,17–1,53) [92]. Риск повышался по мере увеличения дозы иГКС и был максимальным у больных, принимавших дозы иГКС, эквивалентные дозе флутиказона, – ≥ 1 000 мкг в сутки (ОШ – 1,64; 95%-ный ДИ – 1,52–1,76 и ОШ – 1,54; 95%-ный ДИ – 1,18–2,02 соответственно).

Относительно недавно в исследовании TORCH и в других РКИ было показано, что прием иГКС и иГКС / ДДБА приводит к повышенному риску развития пневмонии у больных ХОБЛ [54, 93–96]. Такой нежелательный эффект иГКС был также подтвержден и в когортных исследованиях: в канадском исследовании, основанном на анализе когорты 175 000 пациентов с ХОБЛ, был показан дозозависимый эффект терапии иГКС на вероятность развития пневмонии [97]. (Более подробный анализ о риске развития пневмонии у больных ХОБЛ во время терапии иГКС опубликован в предыдущем номере журнала [98]).

Перспективные направления терапии иГКС и иГКС / ДДБА

Механизмы благоприятного действия иГКС на течение ХОБЛ остаются до конца невыясненными, т. е. их эффективность может быть связана как с прямым влиянием препаратов на клетки воспаления, так и с непрямым их влиянием на восстановление эпителия или улучшением механизмов восстановления экстрацеллюлярного матрикса [99]. Воспаление при ХОБЛ более выражено в дистальных ДП, по сравнению с центральными [13, 100], поэтому терапия экстрамелкодисперсными формами иГКС может быть более эффективна, чем терапия обычными препаратами иГКС. В двойном слепом исследовании *M.John et al.* снижение легочной гиперинфляции было более выраженным при терапии экстрамелкодисперсным иГКС, по сравнению с иГКС с традиционными размерами аэрозольных частиц [101].

В недавно проведенном исследовании *P.M.Calverley et al.* (718 больных ХОБЛ) терапия экстрамелкодисперсной комбинацией беклометазон / формотерол в дозе 400 / 24 мкг в сутки в течение 48 нед. оказалась сравнимой с терапией будесонидом / формотеролом в дозе 800 / 24 мкг в сутки по положительному влиянию на клинические и функциональные показатели [102]. Однако только в группе экстрамелкодисперсного препарата прирост форсированной жизненной емкости легких достиг статистической достоверности, что, возможно, отражает уменьшение "воздушных ловушек" на фоне улучшения проходимости малых ДП.

Еще одной сложной проблемой является гетерогенность ХОБЛ, в т. ч. различная степень сочетания эмфиземы и поражения ДП у различных больных. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения эффективности иГКС при различных фенотипах ХОБЛ. Существует реальная возможность улучшить персонализированный подход к терапии больных ХОБЛ, т. к. терапия иГКС подавляет воспаление и замедляет ежегодное падение $ОФВ_1$ у пациентов, никогда ранее не принимавших иГКС, с признаками гиперреактивности ДП. Данные эффекты иГКС выглядят намного скромнее, чем те эффекты, которые достигаются у больных БА, но и они являются клинически значимыми.

Учитывая значимый риск, с которым сопряжена терапия иГКС, и огромную популяцию пациентов с ХОБЛ, в основном пожилого возраста, у которых используется эта терапия, необходимо вновь вернуться к анализу исследований и клинических рекомендаций для того, чтобы не нанести вред этим больным [103]. Более того, чтобы иметь информацию, нужную в клинической практике, необходимо проведение новых РКИ у больных ХОБЛ, с учетом различных фенотипов пациентов, с использованием наиболее полных возможностей наблюдения за больными, особенно если исследуемые ЛС должны модифицировать течение заболевания, которое развивается в течение десятилетий.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании *GlaxoSmithKline*. Мнение автора может не совпадать с мнением компании *GlaxoSmithKline*.

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 2009. *www.goldcopd.org*.
2. *Celli B.R., MacNee W.* ATS / ERS Task Force. 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.
3. *Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al.* International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 2007; 370: 741–750.
4. *Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. Morbid. Mortal. Wkly Rep. Surveill Summ. 2002; 51: 1–16.
5. *Murray C.J., Lopez A.D.* Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1498–1504.
6. *Wise R.A., Tashkin D.P.* Optimizing treatment of chronic obstructive pulmonary disease: An assessment of current therapies. Am. J. Med. 2007; 120: 4–13.
7. *Celli B.R.* Update on the management of COPD. Chest 2008; 133: 1451–1462.
8. *Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al.* for the UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 1543–1554.
9. *Decramer M., Celli B., Kesten S. et al.* for the UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 1171–1178.
10. *Rennard S.I., Anderson W., ZuWallack R. et al.* Use of a long-acting inhaled β_2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1087–1092.
11. *Dahl R., Greefhorst L.A., Nowak D. et al.* Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 778–784.
12. *Rossi A., Kristufek P., Levine B.E. et al.* Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. Chest 2002; 121: 1058–1069.
13. *Hogg J.C.* Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2004; 364: 709–721.
14. *Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al.* Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1948–1953.
15. *Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al.* on behalf of the ISOLDE study investigators. Randomised, double blind, placebo controled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. Br. Med. J. 2000; 320: 1297–1303.
16. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1902–1909.
17. *Cazzola M., Dahl R.* Inhaled combination therapy with long-acting β_2-agonists and corticosteroids in stable COPD. Chest 2004; 126: 220–237.
18. *Hanania N.A.* The impact of inhaled corticosteroid and long-acting β-agonist combination therapy on outcomes in COPD. Pulmon. Pharmacol. Ther. 2008; 21: 540–550.
19. *Welte T.* Optimising treatment for COPD – new strategies for combination therapy. Int. J. Clin. Pract. 2009; 63: 1136–1149.
20. *Barnes P.J.* Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. Eur. Respir. J. 2002; 19: 182–191.
21. *Finney P.A., Donnelly L.E., Belvisi M.G. et al.* Chronic systemic administration of salmeterol to rats promotes pulmonary beta(2)-adrenoceptor desensitization and down-regulation of G(s alpha). Br. J. Pharmacol. 2001; 132: 1261–1270.
22. *Giembycz M.A., Kaur M., Leigh R., Newton R.* A Holy Grail of asthma management: toward understanding how long-acting β_2-adrenoceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. Br. J. Pharmacol. 2008; 153: 1090–1104.
23. *Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A.* Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur. Respir. J. 2003; 22: 672–688.
24. *Stockley R.A.* Neutrophils and the pathogenesis of COPD. Chest 2002; 121 (Suppl. 5): 151S–155S.
25. *Barnes P.J.* Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol. Rev. 2004; 56: 515–548.

26. *Barnes P.J.* Macrophages as orchestrators of COPD. J. COPD 2004; 1: 59–70.
27. *Burgel P.R., Nadel J.A.* Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. Thorax 2004; 59: 992–996.
28. *Saetta M., Turato G., Maestrelli P. et al.* Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1304–1309.
29. *Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax 2004; 59: 574–580.
30. *Agusti A.G., Noguera A., Sauleda J. et al.* Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2003; 21: 347–360.
31. *Wouters E.F., Creutzberg E.C., Schols A.M.* Systemic effects in COPD. Chest 2002; 121 (Suppl. 5): 127S–130S.
32. *Keatings V.M., Jatakanon A., Worsdell Y.M. et al.* Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155: 542–548.
33. *Culpitt S.V., Maziak W., Loukidis S. et al.* Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 1635–1639.
34. *Loppow D., Schleiss M.B., Kanniess F. et al.* In patients with chronic bronchitis a four week trial with inhaled steroids does not attenuate airway inflammation. Respir. Med. 2001; 95: 115–121.
35. *Gan W.Q., Man S.F., Sin D.D.* Effects of inhaled corticosteroids on sputum cell counts in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and a meta-analysis. BMC Pulm. Med. 2005; 5: 3.
36. *Hattotuwa K.L., Gizycki M.J., Ansari T.W. et al.* The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: 1592–1596.
37. *Bourbeau J., Christodoulopoulos P., Maltais F. et al.* Effect of salmeterol / fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. Thorax 2007; 62: 938–943.
38. *Lapperre T.S., Snoeck-Stroband J.B., Gosman M.M. et al.* Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann. Intern. Med. 2009; 151: 517–527.
39. *Barnes N.C., Qiu Y.-S., Pavord I.D. et al.* Antiinflammatory effects of salmeterol / fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 173: 736–743.
40. *Barnes P.J., Adcock I.M., Ito K.* Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. Eur. Respir. J. 2005; 25: 552–563.
41. *Ito K., Ito M., Elliott W.M. et al.* Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1967–1976.
42. *Sin D.D., Lacy P., York E., Man S.F.* Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 760–765.
43. *Sin D.D., Man S.F., Marciniuk D.D. et al.* The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177: 1207–1214.
44. *Man P.S.F., Zhang X., Vessey R. et al.* The effects of inhaled and oral corticosteroids on serum inflammatory biomarkers in COPD: an exploratory study. Ther. Adv. Respir. Dis. 2009; 3: 73–80.
45. *Huiart L., Ernst P., Ranouil X., Suissa S.* Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. Eur. Respir. J. 2005; 25: 634–639.
46. *Macie C., Wooldrage K., Manfred J. et al.* Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. Proc. Am. Thorac. Soc. 2005; 2: A91.
47. *Sin D.D., Wu L., Anderson J.A. et al.* Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60: 992–997.
48. *Lofdahl C.G., Postma D.S., Pride N.B. et al.* Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. Eur. Respir. J. 2007; 29: 1115–1159.
49. *Loke Y.K., Kwok C.S., Singh S.* Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD: a systematic review and meta-analysis. Eur. Respir. J. 2010; 35: 1003–1021.
50. *Kiri V.A., Fabbri L.M., Davis K.J., Soriano J.B.* Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among COPD patients who quit smoking. Respir. Med. 2009; 103: 85–90.
51. *Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al.* Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353: 1819–1823.
52. *van der Valk P., Monninkhof E., van der Palen J. et al.* Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 1358–1363.
53. *Wouters E.F., Postma D.S., Fokkens B. et al.* Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol / fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. Thorax 2005; 60: 480–487.
54. *Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al.* Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 775–789.
55. *Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al.* Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of COPD: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361 (9356): 449–456.
56. *Suissa S., Barnes P.J.* Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. Eur. Respir. J. 2009; 34: 13–16.
57. *Postma D.S., Calverley P.* Inhaled corticosteroids in COPD – a case in favour. Eur. Respir. J. 2009; 34: 10–12.
58. *Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al.* Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 178: 332–338.
59. *Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al.* Efficacy and safety of budesonide / formoterol in the management of chronic obstructive disease. Eur. Respir. J. 2003; 21: 74–81.
60. *Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al.* Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2003; 22: 912–919.
61. *Halpin D.M.G.* Evaluating the effectiveness of combination therapy to prevent COPD exacerbations: the value of NNT analysis. Int. J. Clin. Pract. 2005; 59: 1187–1194.

62. *Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al.* Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann. Intern. Med. 2007; 146: 545–555.
63. *Schermer T., Chavannes N., Dekhuijzen R. et al.* Fluticasone and N-acetylcysteine in primary care patients with COPD or chronic bronchitis. Respir. Med. 2009; 103: 542–551.
64. *de Melo M.N., Ernst P., Suissa S.* Inhaled corticosteroids and the risk of a first exacerbation in COPD patients. Eur. Respir. J. 2004; 23: 692–697.
65. *Agarwal R., Aggarwal A.N., Gupta D, Jindal S.K.* Inhaled corticosteroids *vs* placebo for preventing COPD exacerbations. A systematic review and metaregression of randomized controlled trials. Chest 2010; 137; 318–325.
66. *Cyr M.-C., Beauchesne M.-F., Lemière C. et al.* Effects of inhaled corticosteroids in monotherapy or combined with long-acting β_2-agonists on mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Pharmacotherapy 2010; 44: 613–622.
67. *Kliber A., Lynd L.D., Sin D.D.* The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Res. 2010; 11: 56.
68. *Sin D.D., McAlister F.A., Man S.F., Anthonisen N.R.* Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. J.A.M.A. 2003; 290: 2301–2312.
69. *Suissa S., Ernst P., Vandemheen K.L. et al.* Methodological issues in therapeutic trials of COPD. Eur. Respir. J. 2008; 31: 927–933.
70. *Suissa S.* Lung function decline in COPD trials: bias from regression to the mean. Eur. Respir. J. 2008; 32: 829–831.
71. *La Vecchia C., Fabbri L.M.* Prevention of death in COPD. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 2211–2212.
72. *Brightling C.E., Monteiro W., Ward R. et al.* Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 2000; 356: 1480–1485.
73. *Tashkin D.P., Altose M.D., Connett J.E. et al.* Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 1802–1811.
74. *Kerstjens H.A.M., Brand P.L.P., Hughes M.D. et al.* A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1413–1419.
75. *Kerstjens H.A.M., Overbeek S.E., Schouten J.P. et al.* Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV_1 during long-term inhaled corticosteroid treatment. Eur. Respir. J. 1993; 6: 868–876.
76. *Verhoeven G.T., Hegmans J.P., Mulder P.G. et al.* Effects of fluticasone propionate in COPD patients with bronchial hyperresponsiveness. Thorax 2002; 57: 694–700.
77. *Leuppi J.D., Tandjung R., Anderson S.D. et al.* Prediction of treatment-response to inhaled corticosteroids by mannitol-challenge test in COPD. A proof of concept. Pulm. Pharmacol. Ther. 2005; 18: 83–88.
78. *Leigh R., Pizzichini M.M.M., Morris M.M. et al.* Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. Eur. Respir. J. 2006; 27: 964–971.
79. *Brightling C.E., McKenna S., Hargadon B. et al.* Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60: 193–198.
80. *Lehtimaki L., Kankaanranta H., Saarelainen S. et al.* Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD. Eur. Respir. J. 2010; 35: 72–78.
81. *Tashkin D.P., Murray H.E., Skeans M. et al.* Skin manifestations of inhaled corticosteroids in COPD patients. Results from Lung Health Study II. Chest 2004; 126: 1123–1133.
82. *Etminan M., Sadatsafavi M., Ganjizade Zavareh S. et al.* Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis. Drug. Saf. 2008; 31: 409–414.
83. *Hubbard R.F., Tattersfield A.F., Smith C.F. et al.* Use of inhaled corticosteroids and the risk of fracture. Chest 2006; 130: 1687–1688.
84. *Hubbard R.B., Smith C.J., Smeeth L. et al.* Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 1563–1566.
85. *Lee T.A., Weiss K.B.* Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 169: 855–859.
86. *Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L.* Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. Chest 2007; 13: 1599–1560.
87. *Israel E., Banerjee T.R., Fitzmaurice G.M. et al.* Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 941–947.
88. *Ferguson G.T., Calverley P.M., Anderson J.A. et al.* Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the towards a revolution in COPD health study. Chest 2009; 136: 1456–1465.
89. *Weatherall M., Clay J., James K. et al.* Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. Respirology 2009; 14: 983–990.
90. *Uboweja A., Malhotra S., Pandhi P.* Effect of inhaled corticosteroids on risk of development of cataract: a meta-analysis development of cataract: a meta-analysis. Fundam. Clin. Pharmacol. 2006; 20: 305–309.
91. *Gonzalez A.V., Li G., Suissa S., Ernst P.* Risk of glaucoma in elderly patients treated with inhaled corticosteroids for chronic airflow obstruction. Pulm. Pharmacol. Ther. 2010; 23: 65–70.
92. *Suissa S., Kezouh A., Ernst P.* Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. Am. J. Med. 2010; 123: 1001–1006.
93. *Kardos P., Wencker M., Glaab T., Vogelmeier C.* Impact of salmeterol / fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175: 144–149.
94. *Wedzicha J.A., Calverley P.M.A., Seemungal T.A. et al.* The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol / fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177: 19–26.
95. *Ferguson G.T., Anzueto A., Fei R. et al.* Effect of fluticasone propionate / salmeterol (250 / 50 mg) or salmeterol (50 mg) on COPD exacerbations. Respir. Med. 2008; 102: 1099–1108.
96. *Anzueto A., Ferguson G.T., Feldman G. et al.* Effect of fluticasone propionate / salmeterol (250 / 50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. COPD 2009; 6: 320–329.

97. *Ernst P., Gonzalez A.V., Brassard P. et al.* Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176: 162–166.
98. *Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е.* Ингаляционные глюкокортикостероиды и риск развития пневмонии у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2010; 5: 101–109.
99. *Lapperre T.S.* Airway pathology in COPD: smoking cessation and pharmacological treatment intervention. Results from the GLUCOLD study. D.Sc. Thesis. Printed by: Pasmans Offsetdrukkerij B.V., Den Haag. 2009: 1–167.
100. *Grashoff W.F., Sont J.K., Sterk P.J. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: role of bronchiolar mast cells and macrophages. Am. J. Pathol. 1997; 151: 1785–1790.
101. *John M., Bosse S., Oltmanns U. et al.* Effects of inhaled HFA beclomethasone on pulmonary function and symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Med. 2005; 99: 1418–1424.
102. *Calverley P.M., Kuna P., Monsó E. et al.* Beclomethasone / formoterol in the management of COPD: A randomised controlled trial. Respir. Med. 2010; 104: 1858–1868.
103. *Drummond M.B., Dasenbrook E.C., Pitz M.W. et al.* Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. J.A.M.A. 2008; 300: 2407–2416.

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Поступила 23.12.10
© Авдеев С.Н., 2010
УДК 616.24-036.12-085.234.032.23

Больше хороших дней для Ваших пациентов с ХОБЛ* с начала терапии и надолго[1, 2]

Серетид – единственный ИГКС/ДДБА**, эффективность которого доказана у пациентов как при тяжелой, так и при среднетяжелой ХОБЛ. TORCH, крупнейшее проспективное исследование фармакотерапии ХОБЛ, показало, что в сравнении с контрольной группой Серетид обеспечивает улучшение качества жизни пациентов в течение 3-х и более лет[2]. Серетид снижает скорость падения функции легких у пациентов с ХОБЛ[3]. Назначая Серетид, Вы поможете пациентам чувствовать себя лучше на протяжении большего времени.

СЕРЕТИД

сальметерол/флутиказона пропионат

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СЕРЕТИД (сальметерол/флутиказона пропионат)

Поддерживающая терапия при ХОБЛ с значением ОФВ1 <60% от должных величин (до ингаляции бронходилататора) и повторными обострениями в анамнезе, у которых выраженные симптомы заболевания сохраняются, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами.

*ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

GlaxoSmithKline

В.В.Архипов

Хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность: особенности совместной терапии

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней: 109240, Москва, ул. Яузская, 11, к. 5

V.V.Arkhipov

Chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: particularities of co-treatment

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure.
Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; хроническая сердечная недостаточность.

Сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) представляет собой серьезную проблему для диагностики и лечения. Эти заболевания объединяют общие факторы риска и схожие черты клинической картины. Прогрессирование ХОБЛ способно обусловить развитие легочной гипертензии, а выраженное системное воспаление, характерное для части больных ХОБЛ, может усиливать эндотелиальную дисфункцию и усугублять течение ХСН. Кроме того, некоторые препараты, без которых трудно представить терапию ХСН, традиционно противопоказаны больным ХОБЛ, а бронхолитики, в свою очередь, могут оказывать неблагоприятное действие на сердечно-сосудистую систему.

В последние годы некоторые вопросы, связанные с фармакотерапией сочетанной респираторной и сердечно-сосудистой патологии были пересмотрены, в частности, обсуждалась возможность назначения β-блокаторов больным ХОБЛ, были обнаружены кардиопротективные эффекты ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) и положительное влияние статинов на течение ХОБЛ.

Целью настоящего обзора является обобщение имеющейся информации по вопросам диагностики и лечения ХСН у больных ХОБЛ.

Эпидемиология

Распространенность ХСН у больных ХОБЛ составляет от 10 до 46 % [1]. При этом сочетание ХОБЛ и ХСН сопровождается более высокой смертностью от сердечно-сосудистых причин и более частой госпитализацией [2]. У больных ХСН ХОБЛ также диагностируется чаще, чем у больных с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [3]. Среди больных ХСН, принимавших участие в когортных или рандомизированных клинических исследованиях ХСН, доля больных ХОБЛ составляла от 11 до 52 % [4]. Сочетание ХОБЛ и ХСН чаще отмечается у мужчин и среди жителей городов. Интересно отметить, что кардиологи наблюдают таких пациентов на 6–11 % реже, чем врачи общей практики. Возможно, это объясняется тем, что "узкие" специалисты менее ориентированы на диагностику "непрофильной" патологии.

Клиническая картина

Диагностика сочетанных случаев ХОБЛ и ХСН и определение "удельного веса" каждого из заболеваний в тяжести состояния больного порой представляют значительные сложности для врача. Во-первых, ХСН и ХОБЛ имеют несколько общих симптомов, типичных для обоих заболеваний, – одышка и кашель, которые усиливаются в положении лежа. И для ХОБЛ и для ХСН характерны увеличение частоты дыхания, отек голеней, гепатомегалия и вздутие яремных вен.

Рентгенологические симптомы – обеднение легочного сосудистого рисунка на периферии – также свойственно и для ХОБЛ (эмфизема) и для ХСН (легочная гипертензия). В ряде случаев рентгенологические признаки ХОБЛ и ХСН могут маскировать друг друга. Так, для ХСН свойственно увеличение кардиоторакального индекса (отношение поперечника сердца к максимальной ширине грудной клетки), однако при ХОБЛ гиперинфляция, напротив, снижает кардиоторакальный индекс [5]. Диффузные изменения паренхимы легкого у больных ХОБЛ затрудняют выявление рентгенологических признаков отека легких [6].

Повышенная воздушность легких может снижать информативность эхокардиографии (ЭхоКГ) у 10,4 % больных ХОБЛ [7], но среди больных с очень тяжелым течением заболевания ЭхоКГ неинформативна у половины пациентов [8]. В таких случаях для измерения размеров камер сердца и оценки сократительной способности миокарда лучше использовать магнитно-резонансную томографию сердца [9].

В проведении дифференциального диагноза между ХОБЛ и ХСН может оказаться полезным исследование натрийуретического пептида: низкие

(< 100 пг / мл) значения натрийуретического пептида делают диагноз ХСН маловероятным [10].

Бронхообструкция также не является симптомом, специфическим исключительно для ХОБЛ. Задержка жидкости у больных с декомпенсацией ХСН может вызывать значимую бронхообструкцию, вплоть до снижения объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) на 45 %, а применение диуретиков у таких больных, напротив, приводит к нормализации величины $ОФВ_1$ [11, 12].

Прогноз

В целом ряде исследований было показано отрицательное влияние ХОБЛ на прогноз у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Например, в исследовании VALIANT у 1 258 (8,6 %) больных, перенесших инфаркт миокарда, имелись признаки ХОБЛ. Летальность среди таких больных за 2 года исследования составила 30 %, в то время как у больных без обструктивных заболеваний летальность не превышала 19 %. Исследование VALIANT выявило еще одну интересную закономерность: у больных, получавших β-блокаторы, смертность оказалась ниже, независимо от наличия ХОБЛ.

Представляют интерес результаты мета-анализа *D.Sin et al.* [13], в котором было показано, что у больных с наиболее низкими показателями $ОФВ_1$ риск смерти от сердечно-сосудистых причин на 77 % выше (отношение рисков (ОР) – 1,77 [1,56–1,97]), чем у больных с более высокими значениями $ОФВ_1$.

Роль системного воспаления в патогенезе ХСН и ХОБЛ

Воспаление дыхательных путей у больных ХОБЛ нередко приобретает системный характер. При этом в крови больных обнаруживаются высокая концентрация интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и С-реактивного белка (CRP), который синтезируется гепатоцитами под влиянием IL-6. Наличие системного воспаления существенно увеличивает тяжесть заболевания и повышает риск обострения ХОБЛ. Например, в когорте из 1 302 больных с бронхообструкцией, принимавших участие в *Copenhagen City Heart Study,* при уровне CRP > 3 мг / л риск госпитализации по поводу ХОБЛ оказался на 40 % выше, а риск смерти от ХОБЛ – в 2,2 раза выше, чем у больных с уровнем CRP < 3 мг / л [14]. В другом исследовании максимальный уровень CRB отмечался у наиболее тяжелых больных ХОБЛ и у пациентов, продолжающих курить [15]. У больных с ранним (до 50 лет) развитием ХОБЛ отмечается более высокий уровень системного воспаления (оценивался по IL-8 и CRP) и более высокий риск летального исхода [16]. Более выраженное системное воспаление у больных ХОБЛ ассоциировано с наиболее быстрыми темпами снижения $ОФВ_1$ и прогрессирования заболевания [17]. Быстрое снижение $ОФВ_1$ особенно связано с высокими значениями IL-6 [18]. Системное воспаление имеет значение уже на ранних стадиях формирования ХОБЛ, так у "бессимптомных" лиц, у которых при спирометрии было отмечено снижение $ОФВ_1$ < 80 % от должного, отмечался более высокий уровень CRP, чем у лиц с нормальными показателями $ОФВ_1$ [19].

Системное воспаление у больных ХОБЛ оказывает неблагоприятное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. В ряде исследований было показано, что TNF-α, CRB и IL-6, воздействуя на эндотелий сосудов, могут облегчать депозицию компонентов атеросклеротических бляшек и способствовать прогрессированию атеросклероза [20].

Исследование маркеров системного воспаления у 6 629 больных ХОБЛ, принимавших участие в *Third National Health and Nutrition Examination Survey* показало, что у больных с выраженной бронхообструкцией в 2,18 (1,46–3,27) раза чаще отмечается повышенный уровень CRP. Высокий уровень CRP в этом исследовании коррелировал с риском появления ишемических изменений на ЭКГ [21]. Однако системное действие CRB, по-видимому, не ограничивается неблагоприятным влиянием только на механизмы атерогенности. Так, в опытах *in vitro* CRB ингибировал активность эндотелиальной NO-синтетазы, нарушая синтез оксида азота[1] и вызывая тем самым эндотелиальную дисфункцию [22, 23].

Исследование маркеров воспаления у 732 пожилых участников Фрамингемского исследования показало, что у лиц без инфаркта миокарда и без признаков ХСН повышение уровней TNF-α и IL-6 на 1 порядок[2] увеличивает риск развития ХСН (на 60 % и 68 % соответственно, независимо от факторов риска ХСН). В этом исследовании у лиц с повышенным уровнем CRP (> 5 мг / л) риск последующего развития ХСН увеличивался в 2,8 раза, а при повышении уровня всех 3 маркеров системного воспаления (TNF-α, IL-6 и CRB) – в 4,07 раза (ОР = 4,07 [1,34–12,37]; $p = 0,01$), по сравнению с участниками исследования у которых уровень TNF-α, CRP и IL-6 оставался нормальным [24].

Существенная роль системного воспаления в патогенезе ХОБЛ, ХСН и ишемической болезни сердца (ИБС) делает актуальным изучение роли противовоспалительной терапии как механизма профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ХОБЛ.

Особенности фармакотерапии

β-блокаторы

Препараты из группы β-блокаторов являются средствами 1-й линии для терапии ХСН. Регулярное применение метопролола позволяет снизить летальность

[1] NO – ключевой ангиопротективный фактор, отвечающий за поддержание нормального базального тонуса сосудов, подавляет пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и препятствует прогрессированию атеросклероза.

[2] В этом исследовании были приняты 3 порядка для концентрации IL-6: < 3,12; от 3,13 до 5,27 и от 5,28 до 275 пг / мл. Уровень TNF-α был так же разделен на 3 порядка: 0,04–2,60; 2,61–5,00 и 5,01–40 нг / мл.

у больных ХСН на 34 % [25]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях карведилола [26] и бисопролола [27]. Кроме того, препараты этой группы занимают центральное место в терапии больных, перенесших инфаркт миокарда [28], у пациентов со стенокардией [29] и гипертиреозом [30]. Таким образом, большой терапевтический потенциал β-блокаторов является серьезным аргументом для их использования у больных ХОБЛ с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

С другой стороны, применение β-блокаторов при ХОБЛ вызывает обоснованные опасения. Более того, наличие ХОБЛ до сих пор рассматривается как относительное противопоказание для назначения β-блокаторов. В одном из немногих документов, описывающих принципы терапии сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ (Руководство по терапии артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ [31]), подготовленном *The American College of Chest Physicians*, указывается, что, несмотря на относительные противопоказания для больных ХОБЛ, β-блокаторы могут назначаться при этом заболевании с учетом ожидаемой пользы и возможного риска для больного. Однако сегодня многие эксперты полагают, что вопрос о возможности назначения селективных β_1-блокаторов у больных ХОБЛ следует пересмотреть в плане расширения показаний [32], т. к. безопасность этих препаратов у больных с бронхообструкцией была удовлетворительно доказана в ходе клинических исследований.

Так, опубликованный в 2005 г. Кохрейновский обзор исследований кардиоселективных β-блокаторов не выявил отрицательного влияния этих препаратов на симптомы и величину $ОФВ_1$ у больных ХОБЛ [33]. Кроме того, существует несколько наблюдательных исследований, которые показали, что прием β-блокаторов снижает летальность у больных ХОБЛ [34–36]. Например, в одном из последних когортных исследований с участием 2 230 больных ХОБЛ было показано, что регулярный прием β-блокаторов снижает число обострений ХОБЛ и риск летального исхода у пациентов с ХОБЛ на 27 % и 30 % соответственно [37]. Кроме того, имеются исследования, в которых β-блокаторы показали свою безопасность даже у больных, госпитализированных в стационар по поводу обострения ХОБЛ, причем назначение этих препаратов примерно на 60 % снижало риск гибели пациентов в условиях стационара [38].

Однако утверждать, что кардиоселективные β-блокаторы полностью безопасны для больных ХОБЛ, все же преждевременно.

Наиболее безопасным β-блокатором для применения у больных с бронхообструкцией принято считать бисопролол [39]. Тем не менее в недавно опубликованном исследовании 27 больных ХОБЛ с умеренным и тяжелым течением заболевания было показано, что этот препарат может достоверно снижать показатели $ОФВ_1$ у пациентов с ХОБЛ. В этом исследовании больные были рандомизированы в группы приема бисопролола и плацебо. За 4 мес. лечения $ОФВ_1$ в группе плацебо увеличился в среднем на 120 мл, а в группе бисопролола, напротив, уменьшился на 70 мл (p = 0,01). Однако число обострений ХОБЛ в группах бисопролола и плацебо значимо не отличалось (0,50 и 0,31 соответственно, p = 0,44) [40].

Следует помнить, что ХОБЛ является заболеванием, включающим в себя множество различных фенотипов [41], в т. ч. среди больных ХОБЛ имеются пациенты с бронхиальной гиперреактивностью, для которых применение β-блокаторов может представлять определенный риск.

Несомненно, что назначение селективных β-блокаторов у больных ХОБЛ в сочетании с ХСН или перенесенным инфарктом миокарда будет благоприятно влиять на течение сердечно-сосудистой патологии и в целом безопасно для большинства больных. Однако подобное решение требует от врача дополнительной оценки безопасности и проведения контрольного спирометрического исследования. Кроме того, следует помнить, что мы не обладаем достаточными данными о безопасности α-, β-блокаторов (карведилол), кроме того, любые β-блокаторы не следует назначать пациентам в период обострения ХОБЛ.

Ингибиторы АПФ

Активация симпатической иннервации и ренин-ангиотензиновой системы неизбежно сопровождает течение ХСН. У больных ХОБЛ это может приводить к дополнительному риску дисфункции скелетных мышц и мускулатуры респираторного тракта [42]. Кроме того, ангиотензин II может выступать в качестве провоспалительного медиатора [43].

Полиморфизм гена, кодирующего ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), может приводить у больных ХОБЛ (гомозигот DD) к высокой легочной гипертензии [44] и нарушениям тканевой оксигенации [45]. Таким образом, назначение ингибиторов АПФ не только снижает летальность у больных ХСН, но может оказывать положительное влияние на течение ХОБЛ.

При этом важно отметить, что на эффективность ингибитора АПФ 1-го поколения каптоприла у больных ХОБЛ влияет полиморфизм гена, кодирующего АПФ. Таким образом, эффективность каптоприла у гомозигот DD существенно ниже [46], однако для эналаприла не было выявлено вариабельности эффекта в зависимости от генетических факторов [47]. В исследованиях, проведенных у больных с сочетанной патологией, эналаприл, по сравнению с плацебо, увеличивал уровень сатурации и позволял больным выполнять более высокую нагрузку на велоэргометре. Кроме того, у больных ХОБЛ ингибиторы АПФ, по-видимому, не увеличивают выраженность кашля или одышки [48].

Диуретики

Диуретики показаны всем больным ХСН, имеющим признаки задержки жидкости. Следует помнить, что при совместном назначении диуретики увеличивают риск нежелательных эффектов β_2-агонистов [49]. Больные с сочетанием ХСН и ХОБЛ требуют регу-

лярного контроля уровня электролитов крови и, в первую очередь, уровня калия.

ГКС

В небольшом исследовании продолжительностью 2 нед. было показано, что ингаляционный флутиказон (1 000 мкг в сутки) и преднизолон (30 мг в сутки) по сравнению с плацебо снижают уровень циркулирующего CRB на 50 % и 63 % соответственно [50], что сопровождается снижением частоты сердечно-сосудистых симптомов. В другом аналогичном исследовании флутиказон и преднизолон через 2 нед. лечения достоверно снижали уровень растворимых рецепторов sTNF-R2 (на 24 % и 26 % соответсвенно) и фактор хемотаксиса моноцитов [51]. Однако положительное влияние ингаляционных ГКС на уровень CRB у больных ХОБЛ было выявлено не во всех исследованиях [52].

Различия в оценке влияние ГКС на системное воспаление у больных ХОБЛ, возможно, связаны с действием патологических механизмов, которые уменьшают ответ больных ХОБЛ на терапию кортикостероидами. В частности, было показано, что у курильщиков вообще, и у больных ХОБЛ в особенности, отмечается снижение активности гистондеацетилазы-2 [53]. Этот фермент необходим для того, что бы ГКС могли тормозить транскрипцию белков, поддерживающих системное воспаление [54]. В экспериментах *in vitro* было показано, что дексаметазон почти не уменьшает синтез провоспалительных цитокинов макрофагами, выделенными у больных ХОБЛ [55]. Однако активность гистондеацетилазы-2 можно восстановить при помощи теофиллина. Было показано, что макрофаги курильщиков в присутствии теофиллина отвечают на инкубацию дексаметазона выраженным снижением синтеза IL-8 [56].

Интересно рассмотреть имеющиеся доказательства положительного влияния ГКС на риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ. Например, в крупном популяционном исследовании с участием 5 648 больных ХОБЛ, включенных в канадскую базу данных *Saskatchewan health services databases*, было выявлено снижение риска инфаркта миокарда на 32 % при приеме низких (50–200 мкг в сутки) доз ингаляционных ГКС [57].

Дополнительный анализ результатов исследования EUROSCOP показал, что будесонид оказывает протективное действие на течение ИБС у больных ХОБЛ (рисунок). Число больных, у которых в ходе 3-летнего наблюдения были зафиксированы проявления ИБС, в группе будесонида было почти в 3 раза меньше, чем в группе плацебо (3,0 % и 5,3 % соответственно). Следует отметить, что различия между группами по числу проявлений ИБС стали очевидны уже в 1-е месяцы лечения [58].

Однако положительное влияние ГКС на риск острого инфаркта миокарда отмечалось далеко не во всех рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Так, обобщенные результаты 23 РКИ не выявили статистически значимого влияния ГКС-терапии на риск инфаркта миокарда. Но при этом

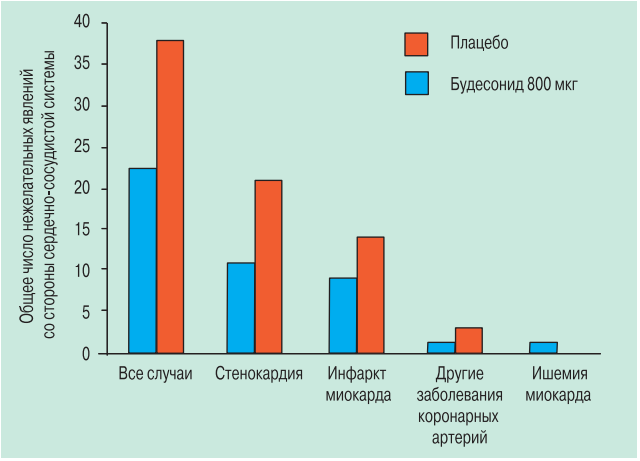


Рисунок. Проявления ИБС у больных ХОБЛ – участников исследования EUROSCOP [58]

результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что прием ГКС на 21 % снижает смертность от сердечно-сосудистых причин (снижение риска – 0,79 [0,72–0,86]; $p < 0,0001$). По мнению авторов, расхождение между данными РКИ и более крупными наблюдательными исследованиями требует дополнительного изучения [59].

В 10–16 % случаев респираторная инфекция вызывает не только обострение ХОБЛ, но и декомпенсацию ХСН, а гипоксия, сопровождающая обострения ХОБЛ, отрицательно сказывается на состоянии сердечно-сосудистой системы у больных с сочетанной ХСН или ИБС [60]. В этом плане может представлять интерес опыт применения ингаляционных ГКС (будесонид) для терапии обострений ХОБЛ. Имеющиеся исследования показывают, что ингаляции будесонида через небулайзер позволяют уменьшить выраженность гипоксии уже в 1-е минуты после ингаляции [61].

Статины

Статины также способны влиять на системное воспаление и снижать уровень CRP за счет уменьшения продукции IL-6 [62], что позволяет обсуждать место этих препаратов в терапии ХОБЛ. В экспериментальных исследованиях статины уменьшали воспалительную инфильтрацию в тканях легкого. Возможно, эти препараты могут ингибировать прогрессирование эмфиземы легких, вызванную курением [63]. Фармакоэпидемиологическое исследование показало, что статины у больных ХОБЛ могут уменьшать выраженность ИБС и снижать смертность не только от сердечно-сосудистой патологии, но и от респираторных заболеваний [64]. Причем статины в комбинации с ингаляционными ГКС оказывают лучшее влияние на прогноз у больных ХОБЛ: прием только ГКС снижал шансы летального исхода от сердечно-сосудистых причин на 25 %, прием только статинов – на 31 %, а обоих препаратов – на 61 % [65].

β-агонисты

Крупное когортное исследование, в котором приняли участие 12 090 больных ХОБЛ, не выявило статистически значимого увеличения риска инфаркта

миокарда у пациентов, получавших β-агонисты короткого действия. Отношение риска инфаркта миокарда у больных, использовавших β_2-агонисты, составило 1,12 (0,95–1,33), а у больных, которым эти препараты были назначены впервые, – 1,02 (0,52–2,00) [66]. В исследовании TORCH применение салметерола в качестве монотерапии или в составе комбинированного препарата, также не сопровождалось ростом числа сердечно-сосудистых нежелательных явлений [67].

С другой стороны, у больных ХОБЛ, исходно имеющих нарушение сердечного ритма или находящихся в состоянии гипоксии, применение β_2-агонистов может приводить к пароксизмальным нарушениям ритма и вызывать снижение уровня калия в плазме крови [68], в связи с этим таким больным β_2-агонисты следует назначать с осторожностью.

Применение длительно действующих β-агонистов в составе комбинированных препаратов представляется в целом достаточно безопасным. Данные 2 последних крупных исследований по применению комбинации будесонид / формотерол у больных ХОБЛ (SUN – 1 724 участников, SHINE – 1 974 участников [69]) дают наиболее точное представление о безопасности комбинированных препаратов у этих пациентов. Эти исследования предусматривали наиболее широкий набор тестов для оценки безопасности лечения, включая холтеровское ЭКГ-мониторирование, контроль уровня глюкозы и калия плазмы, офтальмологическое обследование, проведение остеоденситометрии. Данные этих исследований не выявили повышения риска нежелательных явлений при назначении будесонида / формотерола в суточных дозах 320 / 9 и 640 / 9 мкг по сравнению с плацебо.

М-холинолитики

Риск нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы при применении 1-го длительно действующего М-холинолитика тиотропия долгое время был предметом обсуждения. Однако наиболее крупное исследование этого препарата UPLIFT [70], продолжавшееся 4 года, и результаты опубликованного в 2010 г. мета-анализа [71] не выявили у этого препарата нежелательного влияния на риск прогрессирования ИБС, развития инфаркта или острых нарушений мозгового кровообращения.

Теофиллин

У больных ХОБЛ следует избегать назначения теофиллина в бронхолитических дозах, т. к. этот препарат на 17–31 % увеличивает риск летального исхода [72]. Вместе с тем применение этого препарата в низких, суббронхолитических дозах (100 мкг в сутки) может повышать у больных ХОБЛ чувствительность клеток к ГКС.

Заключение

Данные, полученные в последние годы, во многом расширили и уточнили наши представления о сочетанной респираторной и сердечно-сосудистой патологии. Однако ведение таких больных по-прежнему является трудной задачей, требующей от врача ответственных и взвешенных решений.

Литература

1. *Rutten F.H., Cramer M.J., Lammers J.W. et al.* Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? Eur. J. Heart Fail. 2006; 8: 706–711.
2. *Huiart L., Ernst P., Suissa S.* Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest 2005; 128:2640–2646.
3. *Kitzman D.W., Gardin J.M., Gottdiener J.S. et al.* Importance of heart failure with preserved systolic function in patients 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. Am. J. Cardiol. 2001; 87: 413–419.
4. *Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.C. et al.* Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. Eur. J. Heart Fail. 2009; 11: 130–139
5. *Milne E.N.* Correlation of physiologic findings with chest roentgenology. Radiol. Clin. North. Am. 1973; 11: 17–47.
6. *Hublitz U.F., Shapiro J.H.* Atypical pulmonary patterns of congestive heart failure in chronic lung disease. Radiology 1969; 93: 995–1006.
7. *Rutten F.H., Moons K.G., Cramer M.J. et al.* Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross-sectional diagnostic study. Br. Med. J. 2005; 331: 1379.
8. *Vizza C.D., Lynch J.P., Ochoa L.L. et al.* Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. Chest 1998; 113: 576–583.
9. *Marcu C.B., Beek A.M., van Rossum A.C.* Cardiovascular magnetic resonance imaging for the assessment of right heart involvement in cardiac and pulmonary disease. Heart Lung Circ. 2006; 15: 362–370.
10. *Silver M.A., Maisel A., Yancy C.W. et al.* BNP Consensus Panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. Congest. Heart Fail. 2004; 10 (Suppl. 3): 1–30.
11. *Light R.W., George R.B.* Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. Arch. Intern. Med. 1983; 143: 429–433.
12. *Petermann W., Barth J., Entzian P.* Heart failure and airway obstruction. Int. J. Cardiol. 1987; 17: 207–209.
13. *Sin D.D., LieLing Wu., Man S.F.P.* The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality. Chest 2005; 127 (6): 1952–1959.
14. *Dahl M., Vestbo J., Lange P. et al.* C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 2007: 250–255.
15. *Gan W.Q., Man S.F., Sin D.D.* The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. Chest 2005; 127: 558–564.
16. *Guerra S., Sherrill D.L., Venker C. et al.* Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. Thorax 2009; 64: 894–900.
17. *Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D.* The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation a systematic review and a meta-analysis. Thorax 2004; 59: 574–580.
18. *Walter R.E., Wilk J.B., Larson M.G. et al.* Systemic inflammation and COPD: the framingham heart study. Chest 2008; 133: 19–25.
19. *Aronson D., Roterman I., Yigla M. et al.* Inverse association between pulmonary function and C-reactive protein in

apparently healthy subjects. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006: 174: 626–632.
20. *Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. et al.* Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulation 2002; 105: 1890–1896.
21. *Sin D.D., Man S.F.P.* Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? Circulation 2003; 107:1 514–1519.
22. *Venugopal S.K., Devaraj S., Yuhanna I. et al.* Demonstration that C-reactive protein decrease eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. Circulation 2002; 106: 1439–1441.
23. *Torzewski M., Rist C., Mortensen R.F. et al.* C-reactive protein in the arterial intima. Role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000; 20: 2094–2099.
24. *Vasan R.S., Sullivan L.M., Roubenoff R. et al.* Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarctionthe framingham heart study. Circulation 2003; 107; 1486–1491.
25. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR / XL in chronic heart failure: Metoprolol CR / XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001–2007.
26. *Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. et al.* Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. Circulation 2002; 106: 2194–2187.
27. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9–13.
28. *Freemantle N., Cleland J., Young P. et al.* Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. Br. Med. J. 1999; 318: 1730–1737.
29. *Heidenreich P.A., McDonald K.M., Hastie T. et al.* Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. J.A.M.A. 1999; 281: 1927–1936.
30. *Kvetny J., Frederikesen P.K., Jacobsen J.G. et al.* Propranolol in the treatment of thyrotoxicosis. A randomized double-blind study. Act. Med. Scand. 1981; 209: 389–392.
31. *Dart R.A., Gollub S., Lazar J. et al.* Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary diseases: COPD and asthma. Chest 2003; 123: 222–243.
32. *Au D.H.* Use of beta-blockers in patients with COPD. Thorax 2008; 63: 296–298.
33. *Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E.* Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2005; (4): CD003566.
34. *Au D.H., Bryson C.L., Fan V.S. et al.* Beta-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Med. 2004; 117: 925–931.
35. *Andrus M.R., Holloway K.P., Clark D.B.* Use of beta-blockers in patients with COPD. Ann. Pharmacother. 2004; 38: 142–145.
36. *Chen J., Radford M.J., Wang Y. et al.* Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 37: 1950–1956.
37. *Rutten F.H.* Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch. Intern. Med. 2010; 170 (10): 880–887.
38. *Dransfield M.T., Rowe S.M., Johnson J.E. et al.* Use of blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. Thorax 2008; 63: 301–305.
39. *Цветкова, О. А.* Эффективность применения кардиоселективного бета1-адреноблокатора бисопролола у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Тер. арх. 2007; 79 (3): 25–29.
40. *Hawkins M.M., MacDonald M.R., Petrie M.C. et al.* Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Eur. J. Heart Fail. 2009: 11, 684–690.
41. *Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al.* COPD phenotypes: the future of COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010; 182: 598–604.
42. *Andreas S., Anker S.D., Scanlon P.D., Somers V.K.:* Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. Chest 2005; 128: 3618–3624.
43. *Dandona P., Dhindsa S., Ghanim H., Chaudhuri A.* Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. J. Hum. Hypertens 2007; 21: 20–27.
44. *Kanazawa H., Okamoto T., Hirata K., Yoshikawa J.* Deletion polymorphisms in the angiotensin converting enzyme gene are associated with pulmonary hypertension evoked by exercise challenge in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit Care. Med. 2000; 162: 1235–1238.
45. *Kanazawa H., Otsuka T., Hirata K.,* Yoshikawa Association between the angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and tissue oxygenation during exercise in patients with COPD. Chest 2002; 121: 697–701.
46. *Kanazawa H., Hirata K., Yoshikawa J.* Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study. Thorax 2003; 58: 629–631.
47. *Marco F.D., Guazzi M., Vicenzi M.* Effect of enalapril on exercise cardiopulmonary performance in chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2010; 23: 159–164.
48. *Anker S.D.* Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. Lancet 2003; 361:1077–1083.
49. *Lipworth B.J. et al.* Prior treatment with diuretic augments the hypokalaemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol. Am. J. Med. 1989; 86: 653–657.
50. *Sin D.D., Lacy P., York E., Man S.F.* Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 760–765.
51. *Man S.F. P., Zhang X.* The effects of inhaled and oral corticosteroids on serum inflammatory biomarkers in COPD: an exploratory study. Ther. Adv. Respir. Dis. 2009; 3 (2): 73–80.
52. *Sin D.D.* The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177: 1207–1214.
53. *Ito K., Ito M., Elliott W.M. et al.* Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. N. Eng. J. Med. 2005; 352: 1967–1976.
54. *Barnes P.J., Adcock I.M., Ito K.* Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. Eur. Respir. J. 2005; 25: 552–563.

55. *Culpitt S.V., de Matos C., Russell R.E. et al.* Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: 1371–1376.
56. *Cosio B.G., Tsaprouni L., Ito K. et al.* Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. J. Exp. Med. 2004; 200: 689–695.
57. *Huiart L., Ernst P., Panouil X., Suissa S.* Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. Eur. Respir. J. 2005; 25: 634–639.
58. *Lofdahl C.-G., Postma D.S., Pride N.B. et al.* Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. Eur. Respir. J. 2007; 29: 1115–1119.
59. *Loke Y.K., Kwok C.S., Singh S.* Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD. Eur. Respir. J. 2010; 35: 1003–1021.
60. *Nieminen M.S.* EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur. Heart J. 2006; 27: 2725–2736.
61. *Mirici A., Meral M., Akgun M.* Comparison of the efficacy of nebulised budesonide with parenteral corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Drug Invest. 2003; 23: 55–62.
62. *Hothersall E., McSharry C., Thomson N.C.* Potential therapeutic role for statins in respiratory disease. Thorax 2006; 61: 729–734.
63. *Lee J.-H., Lee D.-S., Kim E.-K. et al.* Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172: 987–993.
64. *Mancini G.B., Etminan M., Zhang B. et al.* Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 47: 2554–2560.
65. *Soyseth V., Brekke P.H., Smith P. et al.* Statin use is associated with reduced mortality in COPD. Eur. Respir. J. 2007; 29: 279–283.
66. *Suissa S., Assimes T., Ernst P.* Risk of acute myocardial infaction Inhaled short acting – agonistis use in COPD and the risk of acute myocardial infaction. Thorax 2003; 58: 43–46.
67. *Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B.* Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH Study results. Thorax 2010; 65: 719–725.
68. *Cazzola M., Imperatore F., Salzillo A.* Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. Chest 1998; 114: 411–415.
69. *Tashkin D.P., Rennard S.I., Martin P. et al.* Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. Drugs 2008; 68 (14): 1975–2000.
70. *Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al.* A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N. Eng. J. Med. 2008; 359: 1543–1554.
71. *Celli B., Cote C.G., Marin J.M. et al.* Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. Chest 2010; 137 (1): 20–30.
72. *Ford P.A.* Treatment effects of low-dose theophylline COPD combined with an inhaled corticosteroid. Chest 2010; 137 (6): 1338–1344.

Информация об авторе

Архипов Владимир Владимирович – д. м. н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова; тел. 966-54-14; e-mail: 9665414@gmail.com

Поступила 02.12.10
© Архипов В.В., 2010
УДК [616.24-036.12-06:616.12-008.46]-085

Пульмикорт®
Суспензия
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
НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ
Пульмикорт®
АстраЗенека
Имеет противопоказания и побочные эффекты.
Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции

Работа сайта Европейского респираторного общества (ERS) постоянно совершенствуется. Теперь члены ERS получают рассылку, в которой сделаны акценты на последние события, планы, публикации. В одной из последних рассылок содержалась информация о том, что до 24 февраля 2011 г. можно направить рефераты своих работ (абстракты) в адрес конгресса ERS, который пройдет 24–28 сентября в Амстердаме (http://www.erscongress2011.org/). Материалы размещаются на сайте в режиме он-лайн, предусмотрена помощь молодым и начинающим авторам международных публикаций (*http://www.call4abstracts.com/ers/*).

В новостной части сайта ERS размещена информация о том, что в странах Евросоюза отмечен рост распространенности гриппа. Первой страной европейского региона стала Великобритания. Директор Европейского центра по предупреждению и контролю болезней (ECDC) *Марк Шпренгер* рекомендовал европейцам усилить меры личной гигиены и пройти вакцинацию против гриппа в кратчайшие сроки. На сайте этого центра (*http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/*) размещена информация по фактам гриппа в Англии.

Вышел в свет 1-й номер Европейского респираторного журнала [ERJ, 2011, 37 (1)], редакционная статья которого посвящена первым итогам 2010 года – Всемирного года легких. В ней лидеры ERS отметили, что современные политики и управленцы от здравоохранения по-прежнему не понимают значимости респираторной медицины. Финансирование исследований болезней легких неадекватно ситуации. Так, в Великобритании на это отводится 2,8 % от всего бюджета медицинских научных исследований в стране, тогда как смертность от заболеваний органов дыхания составляет 13 %. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) с недавнего времени ставит респираторную патологию на 2-е место среди причин смерти после сердечно-сосудистых заболеваний. По прогнозам ВОЗ, ХОБЛ в 2020 г. станет 3-й причиной летальных исходов в мире среди всех болезней (в 1990 году она занимала 6-е место). Курение табака остается в мире легальным явлением и ежегодно уносит более 5 млн жизней и создает проблемы с пассивным курением для некурящих людей. Туберкулез является растущей проблемой во всем мире: ежегодно более 1 млн людей заболевают и 1,7 млн умирают от этого заболевания. Ежегодно пневмония уносит более 2 млн детских жизней, несмотря на доказанную излечимость этой болезни. Более 250 тыс. смертей от бронхиальной астмы свидетельствуют о том, что не во всех странах доступно современное лечение этого заболевания. ВОЗ также констатирует тот факт, что примерно половина популяции людей на земле дышат загрязненным в той или иной степени воздухом. Несмотря на эти факты, организация помощи и финансирование респираторной медицины остаются неадекватными.

Год легких, проведенный по инициативе ведущих мировых сообществ специалистов в области респираторной медицины – ATS, ACCP, ALAT, APRS PATS, IUATLD и ERS, внес существенный вклад в понимание политиками и организаторами здравоохранения значимости патологии системы дыхания человека. Были проведены встречи с представителями Европарламента, направленные на усиление финансирования исследований в области респираторной медицины. Особое звучание во всем мире имел Всемирный День спирометрии. Посредством доступной и информативной методики на ранних стадиях были выявлены сотни больных. Более 72 стран в 700 точках провели более 85 тыс. исследований.

Содержание, рефераты и полные тексты статей всегда доступны (для членов ERS) на сайте *http://erj.ersjournals.com/content/current.*

ERS регулярно выпускает в свет монографии, последняя из которых посвящена обструктивному ночному апноэ. 24 главы этой книги ведут читателя от клинической физиологии к инструментальной диагностике, логично подводят к современным методам лечения, знакомят с проблемами сочетанной патологии, включая ожирение и сердечную недостаточность (*http://erm.ersjournals.com/content/ermsa/1.toc*).

ERS постоянно проводит курсы по совершенствованию знаний и навыков врачей в области респираторной медицины, среди которых вопросы рака легких (февраль 2011 г.), торакоскопия и плевральная техника (апрель 2011 г.), бронхоскопия в педиатрии (март 2011 г.) и др. Там же, на сайте ERS, можно получить информацию о возможности сдачи экзамена по респираторной медицине в Европе по программе "Гермес".