



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели, вы держите в руках 1-й номер журнала "Пульмонология" за 2008 год. Значительная часть вошедших в него материалов посвящена актуальной проблеме – различным аспектам хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Открывает номер передовая статья, написанная *С.Н.Авдеевым и Г.Е.Баймакановой*, – "ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации". В работе приведены убедительные данные многоцентровых исследований, доказывающие ассоциацию ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которая обусловлена общностью факторов риска, особенно табакокурения. Кроме того, большой вклад в повышение сердечно-сосудистой заболеваемости при ХОБЛ вносят такие факторы, как нарушение функциональных легочных показателей, системное воспаление, хронические инфекции, резистентность к инсулину, низкая физическая активность и др. Показано, что ХОБЛ, сопровождающаяся снижением ОФВ₁, также, как и табакокурение и артериальная гипертония, является сильным и независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Более того, сердечно-сосудистые события – это главная причина смерти пациентов с ХОБЛ.

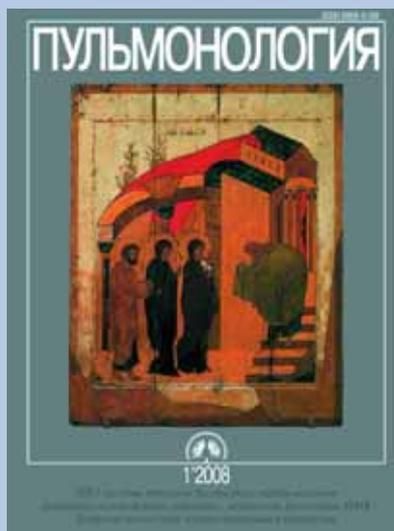
Предметом изучения для *Г.Ф.Корытиной и соавт.* "Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов матриксных металлопротеаз и антипротеаз с развитием и тяжестью течения хронической обструктивной болезни легких" стал генетический полиморфизм матриксных металлопротеаз, повышенная продукция которых лежит в основе процессов ремоделирования структуры легких, в частности развития эмфиземы при ХОБЛ.

Эпидемиологическим аспектам ХОБЛ посвящена статья *Т.М.Сооронбаева и соавт.* "Распространенность хронической обструктивной болезни легких и ее основных факторов риска среди жителей высокогорья". Эффективность терапии больных ХОБЛ исследуется в работах *Г.Е.Мироновой и соавт.* "Антиокислительная терапия хронической обструктивной болезни легких в условиях Крайнего Севера", *С.Н.Авдеева и соавт.* "Эффективность терапии препаратами ипратропия при обострении ХОБЛ у больных, регулярно принимающих тиотропий" и обзоре литературы *А.Н.Цой и Н.Б.Лазаревой* "Возможности влияния современной фармакотерапии на исход заболевания при хронической обструктивной болезни легких".

Журнал продолжает публикации клинических рекомендаций международных респираторных обществ по актуальным проблемам современной пульмонологии. Данный раздел представлен "Руководством по диагностике и ведению больных с дефицитом α_1 -антитрипсина" Испанского общества пульмологов и торакальных хирургов (SEPAR). Дефицит α_1 -антитрипсина (ААТ) – наиболее распространенное потенциально фатальное наследственно-обусловленное заболевание взрослых. Несмотря на это, по-прежнему имеет место гиподиагностика этого заболевания, и диагноз часто выставляется только на далеко зашедших стадиях. Испанский национальный регистр содержит сведения о 500 больных с фенотипом ZZ, что составляет лишь 4 % от 12 000 пациентов, которые, согласно расчетам, проживают в стране. Ранняя диагностика этого генетического нарушения важна потому, что позволяет предпринять интенсивные меры по прекращению табакокурения (это основной фактор, определяющий прогноз при данном заболевании) и лечению эмфиземы и обострений, включая проведение заместительной терапии, а также провести семейные исследования с целью выявить дефицит ААТ у других членов семей и генетического консультирования.

Зам. главного редактора журнала "Пульмонология"

Н.А.Дидковский



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

На обложке Сретение. XV-XVI вв.

Икона происходит из Воскресенского собора города Кашина. Собор не сохранился. Иконы из его иконостаса оказались в собраниях разных музеев.

Сретение – один из двенадцатых праздников. Отмечается на 40-й день после Рождества Христова. В этот день, согласно ветхозаветному закону, родители Христа, Мария и Иосиф, принесли младенца в храм, где их встретил (сретение значит "встреча") праведный старец Симеон, которому было предсказано, что он не умрет, пока не увидит Спасителя мира. При этом событии присутствовала также пророчица Анна.

На иконе изображен момент, когда Богородица с младенцем на руках, Анна, Иосиф с жертвенными голубями в клетке приближаются к храму. Их стройные фигуры развернуты в профиль. Иконописец поместил их на некотором расстоянии друг от друга, и этот простой повторяющийся ритм создает впечатление торжественно идущей процессии. Три персонажа объединены общим движением, которое уравнивается встречным жестом Симеона. Согнувшись в низком поклоне, он вытянул руки, готовясь с благоговением принять Божественного младенца.

Этот сюжет инсказательно представляет встречу Ветхого (Симеон) и Нового (Христос) заветов.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

- Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е.*
ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации5

Клинические рекомендации

- Видаль Р., Бланко И., Касас Ф., Жарди Р., Миравитлес М.,
Национальный регистрационный комитет дефицита α_1 -антитрипсина*
Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α_1 -антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR)14

Оригинальные исследования

- Фархутдинов У.Р., Абдрахманова Л.М., Фархутдинов Ш.У.*
Влияние галотерапии на свободнорадикальное окисление у пациентов с заболеваниями легких29
- Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Ямбаева Д.Г., Загидуллин Ш.З., Викторова Т.В.*
Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов матричных металлопротеаз и антипротеаз с развитием и тяжестью течения хронической обструктивной болезни легких33
- Миронова Г.Е., Васильев Е.П., Величковский Б.Т.*
Антиокислительная терапия хронической обструктивной болезни легких в условиях Крайнего Севера39
- Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А.*
Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких45
- Сооронбаев Т.М., Учкентипрова Б.К., Шабькеева С.Б., Мырзаахматова А.К.,
Кадыралиев Ж.К., Миррахимов М.М.*
Распространенность хронической обструктивной болезни легких и ее основных факторов риска среди жителей высокогорья51
- Тихонова И.В., Танканага А.В., Косякова Н.И., Чемерис Н.К.*
Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких57
- Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Чучалин А.Г.*
Эффективность терапии препаратами ипратропия при обострении хронической обструктивной болезни легких у больных, регулярно принимающих тиотропий62
- Приходько А.Г., Колосов А.В.*
Особенности холодовой реактивности дыхательных путей при болезнях органов дыхания69
- Шойхет Я.Н., Лепилов А.В., Мотин Ю.Г., Бочкарев А.П.*
Морфоструктурные варианты клеточно-стромальных взаимодействий в очаге деструкции при острых абсцессах и гангрене легкого в связи с процессами фибринообразования и фибриностабилизации75
- Игнатова Г.Л., Габбасова Л.А., Янина Л.И., Шуховцев М.И.*
Фармакоэкономический анализ эффективности лечения бронхиальной астмы тяжелой степени комбинированными ингаляционными глюкокортикостероидами81
- Соколов Е.И., Демидов Ю.И.*
Система газотранспорта у больных сахарным диабетом 1-го типа87

Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Исследование терапевтической эквивалентности дженерического препарата левофлоксацина при инфекционных заболеваниях нижних дыхательных путей	93
--	----

Обзоры

Лещенко И.В., Пономарева Н.Д. Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов при лечении больных бронхиальной астмой	101
Цой А.Н., Лазарева Н.Б. Возможности влияния современной фармакотерапии на исход заболевания при хронической обструктивной болезни легких	110
Байгозина Е.А., Совалкин В.И. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул и цитокинов при нозокомиальной пневмонии	116

Юбилейные даты

Колосов Виктор Павлович. К 55-летию со дня рождения	121
---	-----

Авторский указатель статей, опубликованных в журнале "Пульмонология" в 2007 году	122
--	-----

Новости ERS

	127
--	-----

Contents

Editorial

Avdeev S.N., Baymakanova G.E. COPD and cardiovascular diseases: mechanisms of association	5
---	---

Clinical guides

Vidal R., Blanco I., Casas F., Jordi R., Miravittles M., and the National Alpha-1 Antitrypsin Registry Committee Guidelines for the diagnosis and management of α_1 -antitrypsin deficiency	14
--	----

Original studies

Farkhutdinov U.R., Abdrakhmanova L.M., Farkhutdinov Sh.U. Effects of halotherapy on free radical oxidation in patients with lung diseases	29
Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Yanbaeva D.G., Zagidullin Sh.Z., Viktorova T.V. Association of polymorphic variants of matrix metalloproteinase and antiprotease genes with development and severity of chronic obstructive pulmonary disease	33
Mironova G.E., Vasiliev E.P., Velichkovsky B.T. Antioxidant therapy of chronic obstructive pulmonary disease at the Far North	39
Geltser B.I., Brodskaya T.A., Nevzorova V.A. Estimation of arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease	45
Sooronbaev T.M., Uchkempirova B.K., Shabykeeva S.B., Myrzaakhmatova A.K., Kadyraliev J.K., Mirrakchimov M.M. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and its major risk factors among the inhabitants of high-altitude regions	51

Редакционная коллегия журнала

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

О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе, И.С.Гущин, М.Н.Зубков, В.А.Игнатьев, М.М.Илькович, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров, Б.Л.Медников, С.И.Овчаренко, А.А.Овчинников, М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев, Н.Е.Чернеховская, А.Л.Черняев, Е.И.Шмелев

Редакционный совет

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

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

Представительство компании Voehringer Ingelheim Pharma GmbH (Австрия) в г. Москве

ЗАО "ГлаксосмитКляйн Трейдинг" (Россия)

Представительство компании AstraZeneca UK Ltd. (Великобритания) в г. Москве

Адрес редакции:

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

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

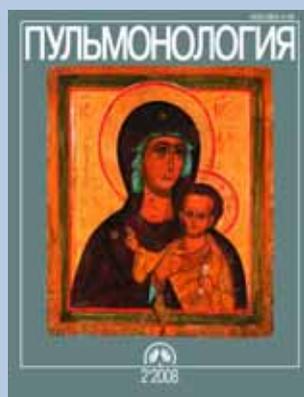
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

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

Подписано в печать 17.03.2008. Формат 60 x 90 1 / 8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 339
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"
© Пульмонология, 2008

Tikhonova I.V., Tankanag A.V., Kosyakova N.I., Chemeris N.K. Inflammatory marker levels and peripheral blood circulation in skin microvessels in patients with chronic obstructive pulmonary disease57
Avdeev S.N., Nuralieva G.S., Chuchalin A.G. Efficacy and safety of short-acting anticholinergics in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving maintenance therapy with tiotropium62
Prikhodko A.G., Kolosov A.V. The particularities of cold-induced bronchial hyperreactivity in patients with chronic respiratory diseases69
Shoikhet Ya.N., Lepilov A.V., Motin Yu.G., Bochkarev A.P. Morphological and structural variants of cellular and stromal interaction in a focus of destruction in acute lung abscess and lung gangrene in term of formation and stabilisation of fibrin-associated processes75
Ignatova G.L., Gabbasova L.A., Yanina L.I., Shukhovtsev M.I. Pharmacoeconomic analysis of efficacy of combined inhaled steroids in therapy of severe asthma81
Sokolov E.I., Demidov Yu.I. Gas delivery system in patients with type 1 diabetes mellitus87
Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Tsareva N.A., Baymakanova G.E., Zubairova P.A. Evaluation of therapeutic similarity of generic levofloxacin in lower respiratory tract infections93
Reviews	
Leshchenko I.V., Ponomareva N.D. Antagonists of leukotriene receptors in treatment of patients with bronchial asthma101
Tsoy A.N., Lazareva N.B. Modern pharmacotherapy: opportunities to effect outcomes of chronic obstructive pulmonary disease110
Baygozina E.A., Sovalkin V.I. Functional polymorphism of genes of regulatory molecules and cytokines in nosocomial pneumonia116
Anniversaries	
Kolosov Victor P. To the 55th birthday121
Author index of articles published in the "Pulmonology" journal in 2007122
ERS news127



Читайте в следующем номере:

Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания
Чучалин А.Г.

Сравнительная характеристика доплерографических исследований в оценке диастолической функции у больных бронхиальной астмой
Баранов В.Л., Харитонов М.А., Хрусталева М.И.

Особенности бронхиальной астмы у подростков мужского пола
Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Тотикова М.Ч., Шмелева Н.В.



С.Н.Авдеев, Г.Е.Баймаканова

ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

S.N.Avdeev, G.E.Baymakanova

COPD and cardiovascular diseases: mechanisms of association

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему, которая пока не имеет тенденции к улучшению [1]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1 % (11,8 % у мужчин и 8,5 % у женщин) [2]. ХОБЛ является причиной значительной части визитов к врачу, обращений в отделения неотложной помощи и госпитализаций. Это единственная болезнь, при которой смертность продолжает увеличиваться. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти, что составляет около 4 % в общей структуре [3]. В настоящее время ХОБЛ рассматривают как заболевание дыхательных путей и легких с системными последствиями [1]. К основным системным проявлениям ХОБЛ относятся: снижение питательного статуса, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, анемия и сердечно-сосудистые осложнения [4].

Среди лидирующих, но нераспознанных причин смерти у больных ХОБЛ – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность (СН) [5–8]. По данным крупных популяционных исследований, риск смерти от сердечно-сосудистых патологий у больных ХОБЛ повышен в 2-3 раза и составляет приблизительно 50 % от общего количества смертельных случаев [6, 9–12]. У пациентов с ХОБЛ частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выше, чем при обострении самой ХОБЛ [11, 13]. Наиболее частыми причинами госпитализации являются СН и ИБС [11], причем первая встречается в 3 раза чаще, чем в общей популяции [11].

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ

Частая распространенность ССЗ при ХОБЛ была доказана несколькими крупными эпидемиологическими исследованиями.

В поперечном исследовании *F.H.Rutten et al.* изучалась частота нераспознанной СН у больных пожилого возраста (средний возраст – 73,0 ± 5,3 года, 55 % мужчин) со стабильным течением ХОБЛ [14]. Анализировались данные 405 пациентов, которым диагноз ХОБЛ был выставлен врачами общей практики. Все они подверглись комплексному обследованию: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, ЭХО-КГ, легочные функциональные тесты. Постановка и ревизия диагнозов ХОБЛ и СН проводилась группой экспертов. Ранее не выявленная СН обнаружена в 20,5 % случаев (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 16,7–24,8), у 50 больных было сочетание ХОБЛ и СН. Из 83 пациентов с СН у 42 человек (50,6 %) была систолическая, а у 41 человек (49,4 %) – изолированная диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ). Отсутствие недостаточности правого желудочка (ПЖ) в этом исследовании авторы объясняют тем, что при ХОБЛ его размеры остаются относительно нормальными даже при наличии легочной гипертензии [15] и правожелудочковая дисфункция может возникать только на поздних стадиях ХОБЛ [16]. По мнению экспертов, ИБС была наиболее явной возможной причиной систолической дисфункции (СД) ЛЖ, тогда как гипертония, гипертрофия ЛЖ и мерцание предсердий были частой причиной изолированной диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ. Авторы показали, что при включении в исследование больных ХОБЛ с уже верифицированным диагнозом СН ее частота составила бы 26 % случаев [14]. Таким образом, распространенность СН при стабильном течении ХОБЛ в 4 раза выше, чем в целом в популяции у лиц старше 65 лет [17].

E.Kjoller et al. изучали развитие и прогноз застойной СН у 6 669 пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [18]. Диагноз ХОБЛ был верифицирован у 765 (11,5 %) больных, относительный риск смерти (ОР) у них был выше в 1,44 раза по сравнению с пациентами без легочной патологии. У больных ХОБЛ чаще развивалась застойная СН (65,9 %), по сравнению с пациентами без легочной патологии (52 %) [18].

В недавно опубликованном обзоре представлены данные о распространенности СН при ХОБЛ [19]. Все исследования были разделены на 2 группы: с уже известным анамнезом ИБС и без нее. В 12 исследованиях 2-й группы число участников было небольшим, средний возраст – 53–68 лет. В 9 из них были представлены данные, полученные при стабильном, преимущественно тяжелом течении ХОБЛ. В 4 из 9 этих исследований (98 больных с ХОБЛ) распространенность СД ЛЖ при фракции выброса (ФВ) < 40–50 % была равна 0 [20–23]. В 5 исследованиях (283 пациента с ХОБЛ) распространенность СД ЛЖ колебалась от 3,8 до 16 % [24–28]. В 3 исследованиях представлены результаты наблюдения пациентов с обострением ХОБЛ. В 1 из них у всех 10 участвовавших больных ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией не были обнаружены признаки СД ЛЖ [29]. В остальных 2 исследованиях (99 пациентов) частота СД ЛЖ составила 23 и 32 % соответственно [30, 31].

В 6 исследованиях участвовали пациенты с анамнезом ИБС в возрасте 59–74 лет. Частота СД ЛЖ, по данным 5 из них, у пациентов с более или менее стабильным течением ХОБЛ колебалась от 10 до 46 % [32–36]. В другом исследовании изучалась распространенность СН у больных с анамнезом ХОБЛ или бронхиальной астмы (БА), которые обратились за неотложной медицинской помощью по поводу острого диспноэ. Частота СД ЛЖ (ФВ < 45 %) составила 18 %, а ранее нераспознанной СН – 20,9 % [37]. Диагноз СН выставлялся по шкалам *Framingham* [38] и *NHANES* [39], подсчет в которых ведется на основании анамнеза, физикального исследования и рентгенографии грудной клетки. В случае если установить диагноз было затруднительно, дополнительную информацию получали посредством ЭКГ и других кардиальных тестов [37]. Следует отметить, что только у 29 % участников исследования имелись данные ЭХО-КГ, и диагноз СН был основан на мнении 2 кардиологов [37].

Механизмы ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ

Табакокурение

Главный фактор развития ХОБЛ – табакокурение [40, 41], которое также провоцирует развитие ИБС и СН [42]. Отказ от курения при ХОБЛ позволяет замедлить прогрессирование заболевания и уменьшить выраженность его симптомов [43, 44]. Исследование *Lung Health Study III* продемонстрировало, что у больных, бросивших курить и периодически курящих, смертность от всех причин снизилась, по сравнению с актуальными курильщиками, на 45 и 30 % соответственно, кардиальная смерть – на 65 и 54 % соответственно [45]. Эти сведения согласуются с данными метаанализа, в котором констатировалось снижение смертности от всех причин на 40 % и на 1/3 при остром инфаркте миокарда после отказа от курения [46]. Напротив, продолжение курения являлось 3-м по значимости предиктором смертности после ИБС,

ХОБЛ (отношение шансов (ОШ) – 1,29; 95%-ный ДИ – 1,08–1,55) [47].

Эпидемиологические исследования доказали, что не только активное, но и пассивное курение повышает риск развития коронарной болезни сердца [48, 49]. Метаанализ 19 эпидемиологических исследований, изучавших связь пассивного курения и ИБС, показал, что риск ее развития был на 30 % выше у некурящих, которые проживали с курильщиками, чем у некурящих, проживавших с некурящими [49]. При курении 1 сигареты в день риск ИБС возрастал на 39 %. Таким образом, развитие фатальных кардиальных заболеваний у пациентов с ХОБЛ может быть обусловлено статусом бывшего или актуального курения. В то же время прекращение курения способствует быстрому снижению риска острых кардиальных событий и удлинению периодов стабильности атероматозной бляшки [50].

Несмотря на множество исследований роли сигаретного дыма, механизмы, посредством которых его компоненты оказывают свое воздействие, до конца не изучены [51, 52]. В некоторых публикациях выдвинуто предположение, что существуют общие пути воздействия сигаретного дыма: воспаление, оксидативный стресс и дисфункция артериального эндотелия как при ХОБЛ, так и при ССЗ [51–55]. Действие на эндотелиальную функцию может иметь особое значение, т. к. сигаретный дым, по данным немногочисленных исследований, негативно влияет на ангиогенез эндотелия артерий при ХОБЛ [55], что приводит к повреждению клеток и развитию кардиальной патологии [54, 56], предрасположенности к развитию атерогенных и тромботических осложнений.

Другой фактор риска развития ХОБЛ – атмосферное загрязнение поллютантами – существенно влияет на развитие кардиальных событий [57, 58]. В течение периодов повышенной загрязненности воздуха поллютантами возрастал уровень смертности, большей частью связанной с сердечными событиями [59–61].

Легочная функция

Снижение ОФВ₁ обычно связано с респираторной патологией (ХОБЛ, БА, легочный фиброз), которая характеризуется слабо выраженным персистирующим системным воспалением. Поскольку такой же процесс наблюдается при атеросклерозе, снижение ОФВ₁ может быть важным фактором риска заболеваемости и смертности в результате сердечно-сосудистой патологии независимо от статуса курения. Так, в поперечном исследовании *M.Zureik et al.* анализировались показатели ОФВ₁ и скорость пульсовой волны у 194 практически здоровых мужчин среднего возраста без наличия коронарной болезни сердца [62]. По скорости пульсовой волны судили о выраженности центральной артериальной эластичности, дисфункции эндотелия и наличии атеросклероза. Авторы показали, что независимое от всех установленных факторов риска атеросклероза снижение ОФВ₁ связано с увеличением скорости

пульсовой волны. С каждым падением ОФВ₁ на 193 мл скорость пульсовой волны увеличивалась на 2,5 м/с. Снижение ОФВ₁ / ФЖЕЛ было также обратно пропорционально скорости пульсовой волны, что позволяет считать этот показатель независимым фактором риска эндотелиальной дисфункции.

Зависимости между снижением ОФВ₁ и смертностью от ССЗ посвящено несколько популяционных исследований. Так, в проспективном исследовании *T.H.Beatty et al.* больные с наиболее высоким квинтилем ОФВ₁ имели ОР летальности от ССЗ 1,93 (95%-ный ДИ – 1,46–2,54) по сравнению с самым низким квинтилем ОФВ₁ [63]. *M.W.Higgins* и *J.B.Keller* в когортном исследовании *Tecumseh Cohort*, сравнив группы пациентов с ОФВ₁ ≥ 2 л и с ОФВ₁ < 2 л, выявили 5-кратное увеличение относительного риска смертности от ССЗ у больных со значениями ОФВ₁ < 2 л (ОР – 5,03; 95%-ный ДИ – 3,07–8,22) [64]. В исследовании *Harvard Six Cities Study* при самом высоком квинтиле ОФВ₁ ОР летальности у женщин составил 2,74 (95%-ный ДИ – 1,93–3,90), у мужчин – 1,42 (95%-ный ДИ – 1,07–1,90), по сравнению с самым низким квинтилем ОФВ₁ [65]. В таблице представлены результаты исследований, в которых изучалась взаимосвязь между снижением ОФВ₁ и смертностью в результате сердечно-сосудистой патологии [66–69].

В обзоре литературы, опубликованном *D.D.Sin et al.*, собраны данные 12 крупных продолжительных популяционных исследований, опубликованных до 2004 г., в которых анализировали зависимость риска кардиальной смерти от ОФВ₁. Общее число участников составило 83 880 человек, суммарный ОР – 1,99 (95%-ный ДИ – 1,71–2,29). После поправок на анамнез курения у некурящих получены аналогичные данные (суммарный ОР – 1,67, 95%-ный ДИ – 0,35–2,01) [70].

Скорость снижения ОФВ₁

Быстрое снижение ОФВ₁ является характерной особенностью ХОБЛ [71]. В исследовании *Men Born in 1914 Study* частота кардиоваскулярных событий среди курильщиков со снижением ОФВ₁ в 2 раза, на 2/3 и 1/3 составила 56,0; 41,0 и 22,7 событий на 1 000 человек в год соответственно ($p = 0,01$) [72]. В другом исследовании у больных с наиболее быстрым снижением ОФВ₁ за 16 лет риск развития фатальных кардиальных событий возрастал в 3–5 раз по сравнению с пациентами с замедленным снижением ОФВ₁. Статистический анализ проводился с учетом поправок на возраст, статус курения, ИМТ, первоначальный ОФВ₁, артериальную гипертензию, уровень сывороточного холестерина [73]. Даже у никогда не куривших выраженное снижение ОФВ₁ связано с 5–10-кратным ростом риска кардиальной смерти.

ОФВ₁ / ФЖЕЛ

Учитывая, что ОФВ₁ может снижаться при различных обструктивных и рестриктивных заболеваниях легких, важна оценка ОФВ₁ / ФЖЕЛ для характеристики обструкции дыхательных путей. В проспективном исследовании, длившемся 13 лет, был обследован 621 мужчина в возрасте 68 лет [10]. Были выявлены все коронарные события, определенные как фатальный или нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), или случаи смерти, обусловленные ИБС. Почти 60 % летальных исходов были подтверждены результатами аутопсий. После внесения поправок в статистическую модель с учетом статуса курения, потребления алкоголя, наличия стенокардии, сахарного диабета и физической активности риск развития коронарных событий у больных с наиболее высоким квинтилем ОФВ₁ / ФЖЕЛ (≥ 77,3 %) увеличивался в среднем на 73 % ($p = 0,01$) по сравнению

Таблица
Исследования взаимосвязи между снижением ОФВ₁ и сердечно-сосудистой смертностью

Исследование	Популяция	Размер выборки	Возраст, лет	Средний ОФВ ₁ , л или % _{долж.}	Курильщики, %	Разделение по ОФВ ₁ , л или % _{долж.}	Наблюдение, лет	ОР сердечно-сосудистой летальности (95%-ный ДИ)	Поправка с учетом факторов
<i>D.J.Hole et al.</i> , 1996 г. [66]	Великобритания	15–411	45–64	2,83* 1,99**	36	Квинтили (≤ 73–75 % vs ≥ 108–113 %)	15	1,56 (1,26–1,92)* 1,88 (1,44–2,47)**	Возраст, курение, АД, холестерин, ИМТ, социальный класс
<i>H.J.Schunemann et al.</i> , 1989 г. [67]	США	1–195	47	2,8	58	Квинтили (< 80 % vs ≥ 109–114 %)	29	2,11 (1,20–3,71)* 1,96 (0,99–3,88)**	Возраст, курение, АД, ИМТ
<i>J.J.Hospers et al.</i> , 2000 г. [68]	Нидерланды	5–382	36	98 %	55	< 80 % vs ≥ 100 %	25	1,82 (1,42–2,34)	Пол, возраст, курение, ИМТ
<i>M.W.Knuiman et al.</i> , 1999 г. [69]	Австралия	4–277	49	95 %* 100 %**	45* 24**	Снижение ОФВ ₁ на каждые 10 % _{долж.}	20–26	1,10 (1,03–1,18)* 1,07 (1,00–1,24)**	Возраст, курение, симптомы, ИБС, кардиоваскулярные факторы риска

Примечание: * – мужчины, ** – женщины. АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела.

с пациентами с самым низким квинтилем ($\leq 66,3\%$). Риск развития комбинированных желудочковых аритмий был на 83% чаще при самом низком квинтиле ОФВ₁ / ФЖЕЛ по отношению к наиболее высокому квинтилю ОФВ₁ / ФЖЕЛ. При сочетании снижения ОФВ₁ / ФЖЕЛ и аритмий риск развития коронарных событий увеличивался в 2 раза (ОР – 2,43; 95%-ный ДИ – 1,36–4,32) [10]. D.D.Sin и S.F.Man [74] в крупном когортном исследовании (6 629 человек) показали, что при тяжелой степени легочной обструкции (ОФВ₁ – $< 50\%$ долж., ОФВ₁ / ФЖЕЛ – $\leq 70\%$ долж.) на ЭКГ регистрировали в 2,1 раза больше признаков, характерных для вероятного или предшествующего ИМ. При средней степени обструкции дыхательных путей (ОФВ₁ – 50–80% долж.) риск развития кардиальных событий также оставался высоким (ОШ – 1,4), но меньше, чем при тяжелой обструкции.

Таким образом, все исследования демонстрируют четкую взаимосвязь между снижением ОФВ₁ и риском кардиальной смерти, независимо от статуса курения. Снижение ОФВ₁ является независимым установленным фактором риска смертности от ССЗ, как и табакокурение, артериальная гипертензия, что позволяет считать его адекватным параметром для ХОБЛ в популяционных исследованиях. Снижение показателя ОФВ₁ / ФЖЕЛ само по себе обуславливало рост риска развития коронарных событий на 30%, при сочетании с желудочковыми аритмиями риск коронарных событий возрастал в 2 раза. Анализ приведенных данных показал, что ХОБЛ является мощным независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Функциональные взаимосвязи

Очевидно, что сердце и легкие объединены общей физиологией. У пациентов с ХОБЛ существует несколько путей влияния на сердечную функцию как в состоянии покоя, так и во время физической нагрузки. Во-первых, у них повышена работа дыхания, что происходит в состоянии покоя и при тахипноэ. Потребность в кислороде может повышаться в > 2 раза при добровольной гипервентиляции, тогда как у здоровых лиц при 8–10-кратном ее увеличении потребность в кислороде повышается только на 25% [75]. Повышенная работа дыхания сопровождается повышением потребления кислорода до 50%, что является фактором риска у больных с сердечной недостаточностью [76].

Во-вторых, сама ХОБЛ является угрозой сердечной деятельности. Как известно, легочная гипертензия может развиваться у пациентов с ХОБЛ как в результате потери альвеолярно-капиллярного русла, так и вследствие хронической альвеолярной гипоксии с вторичной констрикцией сосудов. Легочное сердце, которое характеризуется гипертрофией и дилатацией ПЖ и правожелудочковой недостаточностью, классически развивается в результате хронической легочной гипертензии [77]. Рутинное использование длительной кислородотерапии у пациентов с гипоксической ХОБЛ улучшает их выжи-

ваемость [78, 79] и тем самым предотвращает вероятность развития легочного сердца за счет снижения легочной гипертензии при умеренном ее повышении [80, 81]. Эпизоды гипоксемии и гиперкапнии при ХОБЛ могут повышать давление в ПЖ, увеличивать давление на межжелудочковую перегородку и способны привести к СН [14].

Водно-электролитный баланс также страдает у пациентов ХОБЛ с легочным сердцем. Это объясняется патологической продукцией натрий-уретических гормонов в результате гипоксии и растяжением легочных сосудов и правых отделов сердца [77]. Однако даже при отсутствии легочной гипертензии у больных ХОБЛ может наблюдаться нарушение водного баланса. Факторы, которые способствуют развитию водно-электролитного дисбаланса при ХОБЛ, полностью не определены. Предполагается, что в развитии таких нарушений играют роль системные эффекты [82]. Поскольку легкое обычно приспосабливается к увеличению минутного сердечного объема за счет вовлечения дополнительных сосудов, при нагрузке у больных ХОБЛ нарастает легочная гипертензия [83]. Кроме того, при нагрузке и повышении частоты дыхания сокращается время выдоха, что ведет к выраженному ограничению экспираторного воздушного потока и прогрессированию динамической гиперинфляции [84]. Динамическая гиперинфляция – главная причина диспноэ при физической нагрузке у больных ХОБЛ, которая обуславливает в дальнейшем повышенную работу дыхания. Легочной гиперинфляции также сопутствует повышенное внутригрудное давление, которое ограничивает венозную возврат крови и уменьшает сердечный выброс [76]. Кроме того, при ХОБЛ происходит активация нейрогуморальной регуляции, нарушающая стабильность парасимпатической и симпатической нервной системы [85, 86], что провоцирует риск развития аритмий и внезапной смерти при ХОБЛ.

Системное воспаление

В настоящее время ХОБЛ определяют как заболевание, характеризующееся локальным и системным воспалением [87, 88]. Предполагается, что усиление локального воспаления в бронхах, легочной паренхиме и сосудах оказывает системное воздействие и способствует прогрессированию ХОБЛ, развитию атеросклероза и сердечной патологии у данных пациентов [66, 67, 89–91]. Подробно описанное воспаление при ХОБЛ и ССЗ способно объяснить этиологическую связь между этими патологиями.

Биомаркерами системного воспаления при ХОБЛ являются С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, нейтрофилы периферической крови, провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, TNF- α , хемокин IL-8 и др. [92]. 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 [4]. Системные маркеры воспаления,

в частности СРБ, фибриноген и $\text{TNF-}\alpha$, значительно повышаются при стабильной ХОБЛ, по сравнению со здоровыми лицами [88, 89]. *W.Q. Gan et al.* отметили повышение уровня сывороточного СРБ у пациентов с ХОБЛ и его связь с риском развития сердечно-сосудистых событий [93]. *D.D. Sin* и *S.F. Man*, используя данные крупного популяционного исследования (6 629 человек), показали, что у лиц с тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ < 50 %) в 2,18 раз чаще встречался повышенный уровень СРБ ($\geq 2,2$ мг/л) и в 2,74 раза чаще – высокий уровень СРБ (> 10 мг/л), по сравнению с лицами без бронхиальной обструкции (с учетом поправки на возраст, пол, курение, индекс массы тела, сопутствующие заболевания) [89]. При умеренной обструкции (ОФВ₁ – 50–80 %) повышенный и высокий уровень СРБ обнаруживали в 1,41 и 1,56 раз чаще, чем у лиц с нормальными функциональными показателями [89]. Имеются сведения о выраженном повышении сывороточного фибриногена, важного маркера сердечно-сосудистого риска, и IL-6 при обострении ХОБЛ, особенно при усилении кашля и гиперпродукции гнойной мокроты [94]. Продукция провоспалительных цитокинов в легочной ткани, например IL-6, может привести к гиперкоагуляции, предрасполагая к тромбозам [94, 95]. Наконец, воспаление в легких посредством синтеза циркулирующих цитокинов, таких как макрофагальный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, вызывает мобилизацию лейкоцитов в периферической крови и / или их активацию, что может приводить к разрыву атеросклеротической бляшки [96–98].

Повышение концентрации циркулирующих провоспалительных медиаторов также происходит при ССЗ. СРБ, IL-6, IL-18, $\text{TNF-}\alpha$, сывороточный амилоид А, липопротеин-связанная фосфолипаза признаны независимыми факторами риска сердечно-сосудистой патологии, особенно острого коронарного синдрома, и смертности [99–105]. Высокая концентрация различных системных маркеров воспаления ассоциирована с атеросклерозом и его осложнениями [101, 106]. Наиболее изученным фактором риска является СРБ. Несколько крупномасштабных проспективных исследований изучали СРБ как фактор риска сердечно-сосудистой патологии и смертности у практически здоровых людей после операций ревазуляризации, при остром коронарном синдроме и тропонин-негативном коронарном синдроме [100, 101]. Исследование с участием почти 28 000 практически здоровых американских женщин показало, что относительный риск развития кардиальных событий был выше у обследуемых с высокой концентрацией СРБ и низким уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) по сравнению с теми, у которых отмечался низкий уровень СРБ и высокие уровни ЛПНП [107]. По данным *J. Danesh et al.*, повышение уровня СРБ было связано с умеренным риском развития ССЗ [108].

В некоторых исследованиях было выдвинуто предположение, что СРБ является активным участником развития атеросклероза [101, 109, 110]. Одна-

ко остается неясным, играет ли СРБ опосредованную или непосредственную роль, хотя в некоторых исследованиях предполагалась активная роль СРБ в прогрессировании атеросклероза [101]. СРБ как центральный белок острой фазы воспаления может усиливать продукцию других цитокинов, активировать систему комплемента, стимулировать захват ЛПНП макрофагами, усиливать адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием, т. е. увеличивать воспалительный каскад [111]. При взаимодействии с другими провоспалительными медиаторами СРБ участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки посредством связывания со специфическими рецепторами для СРБ на них, кроме того, за счет усиления захвата ЛПНП макрофагами он участвует в образовании "пенистых" клеток [112]. Действительно, было показано, что СРБ индуцирует синтез провоспалительных медиаторов IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и $\text{TNF-}\alpha$ периферическими мононуклеарными клетками и альвеолярными макрофагами [113], молекулами сосудистой адгезии типа I (VCAM-1), внутриклеточными молекулами адгезии типа I (ICAM-1) и ингибитора плазминогена типа I в эндотелиальных клетках [114, 115]. Все вместе эти воспалительные изменения ведут к воспалению, нестабильности атеромы, вазоконстрикции и тромбообразованию [101].

Таким образом, информативность показателя СРБ, определенного высокочувствительными методами, оказалась выше, чем у холестерина и ЛПНП. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с повышением уровня СРБ возрастает по мере увеличения показателей других факторов риска (холестерин, фибриноген, гомоцистеин и др.). По данным *Framingham Study*, уровни СРБ < 1 мг/л, 1–3 мг/л и ≥ 3 мг/л соответствовали низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых событий [116]. В исследовании *V.M. Pinto-Plata et al.*, если бы авторы использовали данную стратификацию СРБ у больных со стабильным течением ХОБЛ, почти 60 % из них оказались бы в категории высокого риска развития сердечно-сосудистых событий [117]. Следовательно, рост СРБ, маркера системного воспаления, особенно у больных ХОБЛ тяжелого течения, ассоциирован с повышенным риском развития кардиальных событий.

Хронические инфекции

Обострения ХОБЛ сопровождаются выраженным оксидативным стрессом [118], хотя взаимосвязь этого обстоятельства с бактериальной или вирусной инфекцией остается не совсем ясной. Кроме того, до конца не определена роль постоянной колонизации микроорганизмами респираторного тракта. Предполагается, что это фактор, который способствует инициации обострений и прогрессивному снижению легочной функции [94, 119]. Данные о роли инфекции при ССЗ немногочисленны. Описано участие вирусов (*Cytomegalovirus*, *Herpes simplex* типа I) и бактерий (*Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*), в патогенезе атеросклероза [120, 121]. Однако в недавно

проведенном рандомизированном клиническом исследовании роль *Ch. pneumoniae* в атерогенезе подвергнута сомнению. В исследовании участвовало 2 012 пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца, которые были разделены на 2 группы: 1-я получала азитромицин (600 мг), а 2-я — плацебо ежедневно в течение 1 года (в среднем 3,9 года). Конечными точками были смертность от ИБС, нефатальный ИМ, потребность в реваскуляризации коронарных артерий, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии. Оказалось, что риск кардиальных событий не различался в основной группе и группе плацебо (446 и 449 пациентов соответственно). Кроме того, не было существенных различий в группах, где пациенты были стратифицированы по пороговым уровням титра антител *Ch. pneumoniae* [122].

Исследование *S.Kiechl et al.* продемонстрировало, что у актуальных и бывших курильщиков риск развития атеросклероза увеличивался при наличии хронической инфекции [123]. Кроме того, пассивное курение при наличии хронической инфекции может также повысить риск атеросклероза у лиц с предрасполагающими факторами [123].

Резистентность к инсулину

Обзор исследований метаболизма глюкозы при ХОБЛ показал, что, возможно, интермиттирующая гипоксия, характерная особенность в частности тяжелой ХОБЛ, может изменять метаболизм глюкозы посредством влияния на периферическую чувствительность к инсулину [124]. В то же время исследования по хронической СН продемонстрировали, что инсулинорезистентность часто встречается при ИБС, идиопатической дилатационной кардиомиопатии. Это может быть обусловлено снижением поглощения глюкозы скелетными мышцами, которое, в свою очередь, стимулируется инсулином [125]. Результаты этих исследований позволяют предположить, что инсулинорезистентность является потенциальным механизмом формирования сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ. Чтобы оценить важность этого механизма, необходимы дальнейшие исследования.

Низкая физическая активность

У пациентов с ХОБЛ очень часто значительно снижена физическая активность, что препятствует регулярным тренировкам. Предполагается, что снижение физической активности является потенциальной причиной повышения распространенности ИБС у данной категории больных [126].

Заключение

Таким образом, в настоящее время имеются данные, убедительно доказывающие ассоциацию ХОБЛ с ССЗ. Сердечно-сосудистые события являются главной причиной смерти пациентов с ХОБЛ независимо от ее стадии. Эти ассоциации возникают из-за общности факторов риска, особенно табакокурения.

Кроме того, большой вклад в повышение уровня сердечно-сосудистой заболеваемости при ХОБЛ вносят такие факторы, как нарушение функциональных легочных показателей, системное воспаление, хронические инфекции, резистентность к инсулину, низкая физическая активность и другие.

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 2006. www.goldcopd.org/.
2. 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: 741–50.
3. 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.
4. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 347–360.
5. Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 809–814.
6. Camilli A.E., Robbins D.R., Lebowitz M.D. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 795–800.
7. Janssens J.P., Herrmann F., MacGee W., Michel J.P. Cause of death in older patients with anatomo-pathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001; 49: 571–576.
8. 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.
9. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet* 1996; 348: 567–572.
10. Engstrom G., Wollmer P., Hedblad B. et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914", Malmö, Sweden. *Circulation* 2001; 103: 3086–3091.
11. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005; 128: 2640–2646.
12. Rosengren A., Wilhelmsen L. Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men. *Int. J. Epidemiol.* 1998; 27: 962–969.
13. Sidney S., Sorel M., Quesenberry C.P. Jr. et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005; 128: 2068–2075.
14. Rutten F.H., Cramer M.J., Grobbee D.E. et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1887–1894.
15. Biernacki W., Flenley D.C., Muir A.L., MacNee W. Pulmonary hypertension and right ventricular function in patients with COPD. *Chest* 1988; 94: 1169–1175.
16. Kohama A., Tanouchi J., Hori M. et al. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale. *Chest* 1990; 98: 794–800.

17. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709–721.
18. Kjoller E., Kober L., Iversen K. et al. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Eur. J. Heart. Fail.* 2004; 6: 71–77.
19. 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.
20. Olvey S.K., Reduto L.A., Stevens P.M. et al. First pass radionuclide assessment of right and left ventricular ejection fraction in chronic pulmonary disease. Effect of oxygen upon exercise response. *Chest* 1980; 78: 4–9.
21. Yamaoka S., Yonekura Y., Koide H. et al. Noninvasive method to assess cor pulmonale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987; 92: 10–17.
22. Schena M., Clini E., Errera D., Quadri A. Echo-Doppler evaluation of left ventricular impairment in chronic cor pulmonale. *Chest* 1996; 109: 1446–1451.
23. Boussuges A., Pinet C., Molenat F. et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2000; 162: 670–675.
24. Christianson L.C., Shah A., Fisher V.J. Quantitative left ventricular cineangiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1979; 66: 399–404.
25. Matthay R.A., Berger H.J., Davies R.A. et al. Right and left ventricular exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: radionuclide assessment. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 234–239.
26. Slutsky R.A., Ackerman W., Karliner J.S. et al. Right and left ventricular dysfunction in patients with chronic obstructive lung disease. Assessment by first-pass radionuclide angiography. *Am. J. Med.* 1980; 68: 197–205.
27. Song G.J., Oldershaw P.J. Left ventricular dysfunction in obstructive lung disease: an echocardiographic and angiographic study of cor pulmonale patients with decreased mitral E-F slope. *Int. J. Cardiol.* 1989; 25: 47–53.
28. 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.
29. Jardin F., Gueret P., Prost J.F. et al. Twodimensional echocardiographic assessment of left ventricular function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 135–142.
30. Incalzi R.A., Pistelli R., Fuso L. et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 1092–1097.
31. Render M.L., Weinstein A.S., Blaustein A.S. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995; 107: 162–168.
32. Kline L.E., Crawford M.H., MacDonald W.J. et al. Noninvasive assessment of left ventricular performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1977; 72: 558–564.
33. Zema M.J., Masters A.P., Margouleff D. Dyspnea: the heart or the lungs? Differentiation at bedside by use of the simple Valsalva maneuver. *Chest* 1984; 85: 59–64.
34. Steele P., Ellis J.H., Van D. et al. Left ventricular ejection fraction in severe chronic obstructive airways disease. *Am. J. Med.* 1975; 59: 21–28.
35. Berger H.J., Matthay R.A., Loke J. et al. Assessment of cardiac performance with quantitative radionuclide angiocardiology: right ventricular ejection fraction with reference to findings in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Cardiol.* 1978; 41: 897–905.
36. MacNee W., Xue Q.F., Hannan W.J. et al. Assessment by radionuclide angiography of right and left ventricular function in chronic bronchitis and emphysema. *Thorax* 1983; 38: 494–500.
37. McCullough P.A., Hollander J.E., Nowak R.M. et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad. Emerg. Med.* 2003; 10: 198–204.
38. McKee P.A., Castelli W.P., McNamara P.M., Kannel W.B. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285: 1441–1446.
39. Schocken D.D., Arrieta M.I., Leaverton P.E., Ross E.A. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 301–306.
40. Flecher C., Peto R., Tinker C., Speizer F.E. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. New York: Oxford University Press; 1976.
41. Mannino D.M., Gagnon R.C., Petty T.L., Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1683–1689.
42. U.S. Surgeon General. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Washington, DC: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004.
43. Liao J.K. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol* 2002; 86: 5–18.
44. Gotto A.M. Jr., Farmer J.A. Pleiotropic effects of statins: do they matter? *Curr. Opin. Lipidol.* 2001; 12: 391–394.
45. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
46. Critchley J.A., Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *J. A. M. A.* 2003; 290: 86–97.
47. Dankner R., Goldbourt U., Boyko V., Reicher-Reiss H. Predictors of cardiac and non-cardiac mortality among 14,697 patients with coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 121–127.
48. He J., Vupputuri S., Allen K. et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease. A meta-analysis of epidemiological studies. *N. Eng. J. Med.* 1999; 340: 920–926.
49. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Environmental tobacco smoke exposure and ischemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br. Med. J.* 1997; 315: 973–980.
50. Liao J.K. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int. J. Cardiol.* 2002; 86: 5–18.
51. Ambrose J.A., Barua R.S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1731–1737.
52. Bohadana A., Tecluscu D., Martinet Y. Mechanisms of chronic airway obstruction. *Respir. Med.* 2004; 98: 139–151.
53. Burke A., Fitzgerald G.A. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 2003; 46: 79–90.
54. Puranik R., Celermajer D.S. Smoking and endothelial function. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 2003; 45: 443–458.
55. Su Y., Cao W., Han Z., Block E.R. Cigarette smoke extract inhibits angiogenesis of pulmonary artery endothelial cells:

- The role of calpain. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 287: L794–L800.
56. Pittilo M.R. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *Int. J. Exp. Pathol.* 2000; 81: 219–230.
 57. De Leon S.F., Thurston G.D., Ito K. Contribution of respiratory disease to nonrespiratory mortality associations with air pollution. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1117–1123.
 58. Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for heart disease in eight U.S. counties. *Epidemiology* 1999; 10: 17–22.
 59. Katsouyanni K., Zmirou D., Spix C. et al. Shortterm effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data. The APHEA Project. *Air Pollution Health Effects-A European Approach. Publ. Hlth Rev.* 1997; 25: 7–18 [discuss.: 19–28].
 60. Samet J.M., Dominici F., Currier F.C. et al. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987–1994. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1742–1749.
 61. Calverley P.M.A., Scott S. Is airway inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) a risk factor for cardiovascular events? *J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2006, 3: 233–242.
 62. Zureik M., Benetos A., Neukirch C. et al. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 2181–2185.
 63. Beaty T.H., Newill C.A., Cohen B.H. et al. Effects of pulmonary function on mortality. *J. Chronic. Dis.* 1985; 38: 703–710.
 64. Higgins M.W., Keller J.B. Predictors of mortality in the adult population of Tecumseh. *Arch. Environ. Hlth* 1970; 21: 418–424.
 65. Speizer F.E., Fay M.E., Dockery D.W., Ferris B.G.Jr. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U.S. cities. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: S49–S55.
 66. 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.
 67. Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656–664.
 68. Hospers J.J., Postma D.S., Rijcken B. et al. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1313–1317.
 69. Knuiman M.W., James A.L., Divitini M.L. et al. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. *Ann. Epidemiol.* 1999; 9: 297–306.
 70. Sin D.D., Wu L., Anderson J.A. et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992–997.
 71. Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1256–1276.
 72. Engstrom G., Hedblad B., Janzon L., Valind S. Respiratory decline in smokers and ex-smokers-an independent risk factor for cardiovascular disease and death. *J. Cardiovasc. Risk.* 2000; 7: 267–272.
 73. Tockman M.S., Pearson J.D., Fleg J.L. et al. Rapid decline in FEV₁: a new risk factor for coronary heart disease mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 390–398.
 74. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation* 2003; 107: 1514–1519.
 75. Cherniack R.M., Cherniack L., Naimark A. *Respiration in health and disease.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1972. 323–324.
 76. Aliverti A., Macklem P.T. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration (Herrlisheim)* 2001; 68: 229–239.
 77. Rappaport E. *Cor pulmonale.* In: Murray J.J., Nadel J.A., Mason R.M., Boushey H., eds. *Textbook of respiratory medicine.* Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. 1631–1648.
 78. Medical Research Council. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1 (8222): 681–686.
 79. Kvale P.A., Cugell D.W., Anthonisen N.R. et al. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxic chronic obstructive lung disease. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
 80. Timms R.M., Khaja F.U., Williams G.W. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 1985; 102: 29–36.
 81. Weitzenblum E., Sautegeau A., Ehrhart M. et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 493–498.
 82. de Leeuw P.W., Dees A. Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease. *Eur Respir J* 2003; Suppl. 46: 33s–40s.
 83. Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H. et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286: 912–918.
 84. O'Donnell D.E., Revill S.M., Webb K.A. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 770–777.
 85. Andreas S., Anker S.D., Scanlon P.D. et al. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest* 2005; 128: 3618–3624.
 86. Newton G.E., Azevedo E.R., Parker J.D. Inotropic and sympathetic responses to the intracoronary infusion of a beta2-receptor agonist: a human in vivo study. *Circulation* 1999; 99: 2402–2407.
 87. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2645–2653.
 88. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
 89. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–1519.
 90. Bang K.M., Gergen P.J., Kramer R. et al. The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort. *Chest* 1993; 103: 536–540.
 91. Wellenius G.A., Saldiva P.H., Batalha J.R. et al. Electrocardiographic changes during exposure to residual oil fly ash (ROFA) particles in a rat model of myocardial infarction. *Toxicol. Sci.* 2002; 66: 327–335.
 92. Wouters E.F.M. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 877–879.

93. Gan W.Q., Paul Man S.F., Sin D.D. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; 127: 558–564.
94. Wedzicha J.A., Seemungal T.A., MacCallum P.K. et al. Acute exacerbations of COPD are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 210–215.
95. Gong H. Jr., Sioutas C., Linn W.S. Controlled exposures of healthy and asthmatic volunteers to concentrated ambient particles in metropolitan Los Angeles. *Res. Rep. Hlth Eff. Inst.* 2003; 118: 1–36 [discuss.: 37–47].
96. van Eeden S.F., Tan W.C., Suwa T. et al. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM10). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 826–830.
97. Suwa T., Hogg J.C., Quinlan K.B. et al. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 935–942.
98. Tan W.C., Qiu D., Liam B.L. et al. The human bone marrow response to acute air pollution caused by forest fires. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1213–1217.
99. Ballantyne C.M., Hoogeveen R.C., Bang H. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2004; 109: 837–842.
100. Blake G.J., Ridker P.M. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (4, suppl. S): 37S–42S.
101. Blake G.J. Inflammatory biomarkers of the patient with myocardial insufficiency. *Curr. Opin. Crit. Care* 2003; 9: 369–374.
102. Blankenberg S., Tiret L., Bickel C. et al. AtheroGene Investigators. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002; 106: 24–30.
103. Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. *Br. Med. J.* 2000; 321: 199–204.
104. Koukkunen H., Penttila K., Kempainen A. et al. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann. Med.* 2001; 33: 37–47.
105. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M. et al. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149–2153.
106. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 169: 203–214.
107. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1557–1565.
108. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M. et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the production of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1387–1397.
109. Kinlay S., Selwyn A.P. Effects of statins on inflammation in patients with acute and chronic coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91 (suppl. 4A): 9B–13B.
110. Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88 (suppl. 8A): 10K–15K.
111. 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.
112. Zwaka T.P., Homback V., Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194–1197.
113. Wewers M.D. Cytokines and macrophages, In: Remick D.G., Friedland J.S., eds. *Cytokines in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1997: 339–356.
114. Devaraj S., Xu D.Y., Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398–404.
115. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165–2168.
116. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397.
117. Pinto Plata V.M., Mullerova H., Toso J.F. et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers, and non-smokers. *Thorax* 2006; 61: 23–28.
118. Drost E.M., Skwarski K.M., Sauleda J. et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax* 2005; 60: 293–300.
119. Wedzicha J.A., Donaldson G.C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care* 2003; 48: 1204–1214.
120. Grimes D.S., Hindle E., Dyer T. Respiratory infection and coronary heart disease: progression of a paradigm. *Quart. J. Med.* 2000; 93: 375–383.
121. Leinonen M., Saikku P. Infections and atherosclerosis. *Scand. Cardiovasc. J.* 2000; 34: 12–20.
122. Grayston J.T., Kronmal R.A., Jackson L.A. et al. ACES Investigators. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1637–1645.
123. Kiechl S., Werner P., Egger G. et al. Active and passive smoking, chronic infections, and the risk of carotid atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck study. *Stroke* 2002; 33: 2170–2176.
124. Sauerwein H.P., Schols A.M. Glucose metabolism in chronic lung disease. *Clin. Nutr.* 2002; 21: 367–371.
125. Kempainen J., Tsuchida H., Stolen K. et al. Insulin signalling and resistance with chronic heart failure. *J. Physiol.* 2003; 550: 305–315.
126. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1245–1257.

Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α_1 -антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR)

1 – отделение пульмонологии Университетской клиники Vall d'Herbon, Барселона;

2 – отделение пульмонологии клиники Valle de Nalyn, Астуриас;

3 – отделение пульмонологии клиники San Cecilio, Гранада;

4 – отделение биохимии Университетской клиники Vall d'Herbon, Барселона;

5 – отделение пульмонологии клинического торакального института, Барселона

Опубликовано в Arch. Bronconeumol. 2006; 42 (12): 645–659.

R. Vidal, I. Blanco, F. Casas, R. Jardi, M. Miravittles, and the National Alpha-1 Antitrypsin Registry Committee

Guidelines for the diagnosis and management of α_1 -antitrypsin deficiency

Дефицит α_1 -антитрипсина (ААТ) – наиболее распространенное потенциально фатальное наследственно-обусловленное заболевание взрослых. Несмотря на это, по-прежнему имеет место гиподиагностика этого заболевания, и диагноз часто выставляется только на далеко зашедших стадиях, поэтому важно обратить внимание врачей, занимающихся лечением пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), как на рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), так и на стандарты, опубликованные совместно Американским торакальным обществом (ATS) и Европейским респираторным обществом (ERS). В обоих документах категорически утверждается, что у всех больных ХОБЛ измерение сывороточной концентрации ААТ должно быть частью рутинного диагностического алгоритма. Другой важный вопрос заключается в том, когда и как необходимо применять дополнительные лабораторные тесты и диагностические процедуры, такие как фено- и генотипирование. Наконец, существующие сегодня данные о внутривенной заместительной терапии нуждаются в обновлении и должны быть доступны врачам, занимающимся лечением таких больных. Учитывая эти цели, Испанское общество пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR) создало рабочую группу для составления рекомендаций по диагностике и ведению больных с дефицитом ААТ. В данном документе отражены эпидемиологическая значимость этого заболевания (со ссылками на результаты исследований, проведенных в Испании), клиническая характеристика больных с дефицитом ААТ, существующий в настоящее время протокол клинической и лабораторной диагностики и показания к заместительной терапии. Авторы надеются, что эти рекомендации будут полезны врачам, занятым в лечении больных

ХОБЛ, и дадут ответы на наиболее частые вопросы ведения пациентов с предполагаемым или подтвержденным дефицитом ААТ.

Характеристика и последствия дефицита ААТ

Молекулярная характеристика

ААТ – гликопротеид весом в 52 кД, состоящий из одной цепочки из 394 аминокислот и 3 боковых гидрокарбонатных цепей. Ген, кодирующий ААТ, исходно экспрессируется в гепатоцитах [1]. ААТ является ингибитором протеаз. Наибольшие количества ААТ содержатся в сыворотке крови, его нормальная концентрация, по данным нефелометрии, составляет 120–220 мг/дл. В норме печень секретирует 34 мг/кг ААТ в сутки, но при наличии воспаления, опухоли или инфекции продукция может возрастать в 2–5 раз. Сывороточный ААТ составляет только 40 % его общего содержания в организме, остальные 60 % находятся во внеклеточном пространстве.

Помимо способности ингибировать трипсин [2], ААТ также ингибирует большинство нейтрофильных сериновых протеаз. Однако его специфической целью является нейтрофильная эластаза – фермент, расщепляющий эластин, базальную мембрану и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Кроме антипротеазной активности, ААТ также нейтрализует α_1 -дефензины нейтрофилов, лейкотриен В4 и интерлейкин-8 (IL-8), которые являются мощными хемоаттрактантами нейтрофилов в очаг воспаления [3]. Более того, ААТ регулирует адгезию нейтрофильной эластазы к фосфатидилсериновым рецепторам на мембране нейтрофилов – необходимый компонент инициации апоптоза – и, следовательно, может играть важную роль в разрешении воспаления. Кроме вышеперечисленных свойств,

АТТ имеет 9 метиониновых радикалов, что делает его мощным антиоксидантом. АТТ также способен подавлять или замедлять репликацию и вирулентность вирусов и бактерий, в том числе вирусов иммунодефицита человека. В целом все эти факты указывают на то, что вероятная функция АТТ, природной противовоспалительной молекулы широкого спектра действия, — регуляция воспалительных реакций, которые непрерывно возникают в организме человека [3, 4].

Ген АТТ наследуется аутосомно-доминантным менделевским путем в 2 аллелях, по 1 от каждого родителя; у 50 % потомков он экспрессируется самостоятельно [1]. Ген АТТ отличается высокой полиморфностью. С помощью методов изоэлектрической фокусировки было выделено > 70 вариантов АТТ, и это число растет по мере развития идентификационных технологий. Все аллели, несущие ген АТТ, получили название системы ингибиторов протеаз (Pi-системы). Большинство генетических вариантов АТТ не имеют клинического значения, но около 30 из них вызывают патологические проявления [1]. Варианты классифицируются по скорости электрофоретической миграции в магнитном поле при разных градиентах рН. Первые исследователи для обозначения вариантов средней подвижности использовали букву М (*medium*), высокой подвижности — F (*fast*) и медленной — S (*slow*). По мере открытия новых вариантов те из них, которые мигрировали к аноду, были обозначены первыми буквами алфавита, а те, которые мигрировали к катоду, — последними буквами. Нормальные аллели, присутствующие у 90 % здоровых людей, названы PiM. Наиболее часто встречающимися дефицитными аллелями являются PiS (которые экспрессируют примерно 50–60 % ААТ) и PiZ (которые экспрессируют примерно 10–20 % ААТ) [1]. Аллели S и Z экспрессируют патологический белок, полимеризующийся в печени. У лиц с таким фенотипом от 80 до 90 % молекул ААТ-Z и от 40 до 50 % молекул ААТ-S остаются в гепатоцитах, полимеризуются и в норме разрушаются протеазами.

Заболевания, связанные с дефицитом ААТ

Поскольку лица с дефицитом ААТ имеют риск развития заболеваний в течение всей жизни, первичная легочная эмфизема и несколько видов патологий пе-

чени (в том числе неонатальный холестаза, ювенильный гепатит, цирроз у детей и взрослых и рак печени), расцениваются как системные заболевания [5, 6]. Причина поражения печени заключается во внутрипеченочном накоплении полимеров, а эмфизема легких развивается в результате недостаточной концентрации ААТ в плазме и тканях, слишком низкой для защиты соединительной ткани легких от деструктивного воздействия протеаз (табл. 1). Существующие в настоящее время доказательства недостаточны для того, чтобы говорить о влиянии дефектного ААТ на частоту либо тяжесть бронхиальной астмы (БА) [7]. Также предполагается, что дефицит ААТ может повышать риск развития неопластических заболеваний (лимфом, рака мочевого пузыря, желчного пузыря, легкого) и способствовать их более активному прогрессированию. Канцерогенный механизм, вероятно, заключается в избытке протеаз, не нейтрализованных ААТ, которые вызывают повреждение тканей и деградацию интрацеллюлярного барьера, что облегчает развитие и диссеминацию рака благодаря фактору некроза опухоли.

Существуют доказательства связи между дефицитом ААТ, системным васкулитом и некротизирующим панникулитом [1]. В настоящее время получено только одно слабое доказательство взаимосвязи между дефицитом ААТ и другими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, фибромиалгия, аневризмы, панкреатит, рак, системный склероз и т. д. [1, 4], но для окончательного решения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

В клинической практике риск заболевания ограничен в основном фенотипом ZZ (96 %). Остальные 4 % лиц с повышенным риском имеют редкие дефицитные варианты или крайне редкий нулевой фенотип [1]. Имеющиеся сегодня сведения о распространенности этих вариантов (процент пациентов с клиническими проявлениями дефицита ААТ) весьма скудны, хотя установлено, что почти у всех лиц с нулевым фенотипом развивается эмфизема легких. Однако эти варианты не связаны с заболеваниями печени, т. к. при таких фенотипах АТТ не синтезируется и, следовательно, не накапливается в печени [8]. До 60 % лиц с фенотипом ZZ имеют хроническую бронхиальную обструкцию [1], и основным фактором риска при этом является воздействие табачного дыма. Это доказывает, что дефицит ААТ сам

Таблица 1
Фенотипы и концентрация ААТ в плазме и связанный с ними риск развития патологии легких и печени*

Фенотип	Концентрация ААТ в плазме		Риск эмфиземы	Риск заболеваний печени
	мкмоль*	мг/дл*		
MM	20–39	103–200	Не повышен	Не повышен
MS	19–35	100–180	Не повышен	Не повышен
SS	14–20	70–105	Не повышен	Не повышен
MZ	13–23	66–120	Возможно, слегка повышен	Слегка повышен
SZ	9–15	45–80	Слегка повышен (20–50 %)	Слегка повышен
ZZ	2–8	10–40	Высокий риск (80–100 %)	Высокий риск
Нулевой	0	0	Высокий риск	Не повышен

Примечание: уровень ААТ < 15 мкмоль (80 мг/дл) связан с повышенным риском развития эмфиземы легких. * – результаты нефелометрии.

по себе при отсутствии других генетических факторов риска и внешних воздействий, как правило, не вызывает респираторной патологии [9].

Эпидемиология

Согласно результатам недавно выполненного мета-анализа [10], частота встречаемости аллелей S и Z в Испании составляет 104 случая на 1 000 человек для PiS и 17 случаев на 100 человек для PiZ. Экстраполируя эти цифры на население Испании в целом, общее число лиц, гетерозиготных по AAT, составляет 9 173 181 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 9 167 966–9 178 398), которое распределяется следующим образом: MS – 7 358 263, MZ – 1 222 041, SS – 463 023, SZ – 144 827 и ZZ – 12 026 человек. Соответственно этим цифрам, общая распространенность гетерозиготного фенотипа в Испании составляет 1 на каждые 4,4 индивида, распределяясь следующим образом: MS – 1 : 5, MZ – 1 : 33, SZ – 1 : 278 и ZZ – 1 : 3,344 (95%-ный ДИ – 2 175–5 164) (табл. 2). На рис. 1 показано число лиц с фенотипом ZZ в ряде европейских стран. Рассчитанное число людей с дефицитным фенотипом ZZ в Испании составляет примерно 12 000, что ставит эту страну на 2-е место после Италии, где популяция лиц с серьезным дефицитом AAT самая большая в Европе [11, 12].

Клинические и функциональные изменения

Возраст появления респираторных симптомов в значительной степени варьирует, хотя они редко возникают у лиц моложе 25 лет. Эта вариабельность зависит от курения табака, наличия бронхиальной гиперреактивности и повторных респираторных инфекций. У курильщиков с тяжелым дефицитом AAT симптомы появляются между 35 и 40 годами, тогда как у некурящих заболевание начинается примерно на 10 лет позже [13]. Наиболее частым симптомом является одышка, которая присутствует у 80–90 % больных; 65–75 % жалуются на хрипы, иногда хронические, иногда на фоне респираторных инфекций; до 40 % больных беспокоит продуктивный или непродуктивный кашель, связанный с бронхоэктазами. В исследовании, выполненном на основе регистра Национального института сердца, легких и крови (NHLBI), 35 % участников имели БА в анамнезе и свыше 50 % – положительный бронходилатационный ответ [14]. Это исследование оценивало наличие хрипов, атопии, повышенного уровня сывороточного иммуноглобулина E (IgE) и положительного бронходилатационного ответа как маркеров БА и

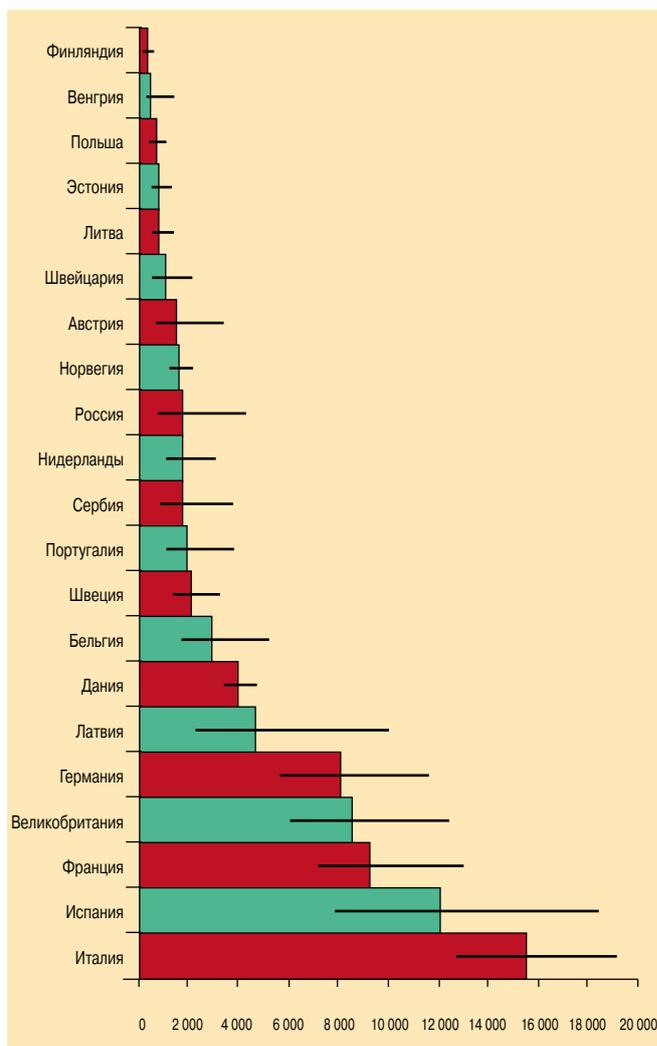


Рис. 1. Рассчитанное число лиц с фенотипом ZZ в 21 стране Европы (по I. Blanco et al. [10])

выявило присутствие ≥ 3 этих маркеров у 22 % больных с дефицитом AAT и только у 5 % больных ХОБЛ с нормальным уровнем AAT [15].

Несмотря на то, что наши знания о патогенезе этого заболевания пополнились благодаря изучению и наблюдению лиц, гомозиготных по PiZZ, многие аспекты по-прежнему требуют уточнения. В детстве единственной угрозой здоровью этих людей является вероятное развитие заболеваний печени. В одном исследовании не были получены различия в легочной функции 103 подростков с фенотипом PiZZ, выявленным при неонатальном скрининге, и контрольной группы того же возраста [17]. Меньше известно о патогенезе дефицита AAT у взрослых лиц

Таблица 2
Рассчитанное число лиц с дефицитным фенотипом Pi в Испании

	MS	MZ	SS	SZ	ZZ
Население Испании (40 217 413 человек).	7 358 263	1 222 041	436 023	144 827	12 026
Рассчитанное число лиц с дефицитными фенотипами	(6 696 222 – 8 072 328)	(972 767 – 1 539 805)	(369 057 – 514 244)	(107 227 – 195 038)	(7 788 – 18 493)

Примечание: в Испании, стране с населением в 40 217 413 человек, проживают более 9 млн лиц с дефицитом AAT. Большинство из них имеют фенотипы MS или SS, которые не несут риска развития заболеваний. Рассчитанное число лиц с фенотипом PiZZ составляет 12 000. Эти лица имеют повышенный риск развития заболеваний в течение всей жизни. Остальные 14,6 % имеют фенотипы MZ или SZ, которые связаны с гораздо более низким риском развития патологии, чем фенотип PiZZ.

старше 20 лет. Одной из причин является трудность обобщения результатов исследований с различным дизайном и / или изучаемыми популяциями. Так, в большинстве из них участвуют как курильщики, так и бывшие курильщики и некурящие, и курение может маскировать влияние других факторов на легочную функцию. Недавно выполненные исследования среди некурящих лиц с фенотипом PiZZ показали, что воздействие домашних керосиновых обогревателей, занятость в сельском хозяйстве, профессиональное воздействие респираторных раздражителей в анамнезе, наличие хрипов, повторных респираторных инфекций и пневмоний гораздо сильнее ухудшают легочную функцию [18, 19].

В табл. 3 представлено снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) в группах больных с фенотипом PiZZ, не получавших заместительную терапию (как симптомные, так и бессимптомные случаи). Во всех этих исследованиях ежегодное падение ОФВ₁ намного выше среди курящих, чем среди некурящих [16, 20–22]. Однако эти данные не совпадают с результатами, полученными у бывших курильщиков с ХОБЛ, полноценных по ААТ, у которых снижение ОФВ₁ было так же мало, как и у некурящих (30 мл в год). Эта закономерность меняется, ес-

ли анализировать данные с учетом исходных величин ОФВ₁ [23–26].

Несколько исследований показали, что ОФВ₁ является главным признаком, прогнозирующим выживаемость больных с тяжелым дефицитом ААТ [16, 20, 27]. Выживаемость в течение 2 лет составляет практически 100 %, пока ОФВ₁ не падает до 33 %_{долж.}, и с этого момента выживаемость снижается экспоненциально, достигая 50 % при ОФВ₁ 15 %_{долж.} [27]. Одним из факторов, вносящих противоречия в результаты разных исследований, является включение в анализ как больных с клиническими проявлениями заболевания (симптомные случаи), так и лиц, выявленных в ходе семейных исследований или скрининговых программ (бессимптомные случаи). В исследовании 52 человек с фенотипом PiZZ (20 из них – без клинических проявлений) получена высокая вариабельность показателей легочной функции и выявлены 3 фактора риска прогрессирования эмфиземы: бронхиальная гиперреактивность, повторные респираторные инфекции и семейный фактор. Родители пациентов с фенотипом PiZZ и низким ОФВ₁ чаще имели эмфизему, чем родители лиц с фенотипом PiZZ и нормальным ОФВ₁ [13]. В недавно проведенном исследовании было выдвинуто

Таблица 3
Снижение ОФВ₁ в группе лиц с фенотипом PiZZ, не получавших заместительную терапию (симптомные и бессимптомные случаи)

Популяция	Ссылка	Год	Группы	Число лиц	Длительность наблюдения, месяцев	Снижение ОФВ ₁ , мл/год*
PiZZ симптомные и бессимптомные	A.S.Buist et al. [26]	1983	ОФВ ₁ – 30 %	52	NR	45 (8)
			30–65 %	30	NR	111 (102)
			> 65 %	22	NR	45 (52)
PiZZ симптомные и бессимптомные	E.D.Janus et al. [20]	1985	Курильщики	7	12–144	317 (80)
			Бывшие курильщики	6	12–144	61 (43)
			Некурящие	7	12–144	80 (38)
PiZZ симптомные	M.L.Brantly et al. [23]	1988	Все	24	32	51 (82)
			ОФВ ₁ < 30 %	17	35	51 (81)
			30–65 %	5	25	40 (109)
			> 65 %	2	23	71 (5)
PiZZ симптомные и бессимптомные	M.C.Wu, S.Eriksson [16]	1988	Курильщики	40	36	61 (170)
			Бывшие курильщики	22	36	81 (70)
			Некурящие	18	36	61 (100)
PiZZ симптомные и бессимптомные	N.Seersholm et al. [21]	1995	Все	161	NR	81 (94)
			Симптомные	113	NR	88 (99)
			Бессимптомные	48	NR	63 (87)
			Курильщики	43	NR	132 (105)
			Бывшие курильщики	100	NR	58 (80)
			Некурящие	18	NR	86 (107)
PiZZ симптомные	N.Seersholm et al. [24]	1998	Все	97	70	74 (59)
			ОФВ ₁ < 30 %	27	70	31 (36)
			30–65 %	58	70	83 (49)
			> 65 %	12	70	140 (83)
PiZZ симптомные и бессимптомные	NHLBI (Исследовательская группа регистра дефицита ААТ) [25]	1998	Все	277	12–82	56 (86)
			ОФВ ₁ < 35 %	99	12–82	44 (99)
			35–49 %	26	12–82	94 (79)
			50–79 %	40	12–82	84 (93)
			> 80 %	152	12–82	39 (75)
PiZZ симптомные и бессимптомные	E.Piitulainen et al. [22]	1999	Курильщики	46	66	70 (58 – 82)*
			Бывшие курильщики	351	66	41 (36 – 48)*
			Некурящие	211	66	47 (41 – 53)*

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; NR – незарегистрированные; NHLBI – Национальный институт сердца, легких и крови; * – данные представлены как средняя (стандартное отклонение), кроме данных из работы E.Piitulainen et al.

предположение о существовании генетических мутаций, которые могут изменять течение заболевания у больных с фенотипом PiZZ. В одной работе выявлена значительно более высокая частота полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (C774T) у лиц с фенотипом PiZZ и ОФВ₁ < 35 %_{долж.} [28]. *F.Rodriguez et al.* [29] выявили более высокую частоту полиморфизма гена P1 глутатион-S-трансферазы (GST P1-105Val) у больных с дефицитом ААТ. Эти данные наряду с возрастом и стажем курения объясняют 41 % вариабельности ОФВ₁, наблюдаемой у этих пациентов. В качестве прогностического маркера также используется плотность легочной ткани, измеренная при компьютерной томографии (КТ) легких. Снижение этого показателя значительно коррелирует с ростом летальности в течение 5 лет [30]. Другим фактором, самостоятельно связанным с выживаемостью, является индекс массы тела (ИМТ): более высокая летальность наблюдается среди лиц с ИМТ < 20 [31].

Таким образом, курение является ключевым элементом в патогенезе дефицита ААТ. От количества потребляемого табака напрямую зависят летальность и снижение ОФВ₁. Несмотря на то, что при прекращении курения скорость падения ОФВ₁ замедляется, этот показатель остается ниже нормальных значений, свойственных лицам, полноценным по ААТ. Другими факторами, влияющими на развитие легочной патологии, являются производственное влияние ирритантов, определенные профессии с высоким риском поражения легких, наличие хрипов, респираторных инфекций (особенно пневмоний) и ИМТ < 20. Существуют также генетические факторы, увеличивающие частоту симптомных случаев в некоторых семьях. Продолжительность жизни некурящих лиц с дефицитом ААТ при отсутствии клинических проявлений и других факторов риска может быть такой же, как в популяции в целом [1, 32].

Умеренный дефицит ААТ: риск, связанный с гетерозиготностью и другими фенотипами

Аллели S и Z чаще других ассоциируются с умеренным дефицитом ААТ. Фенотипы MS и MZ, встречающиеся в европейской популяции с частотой 10 и 3 % соответственно [33], наиболее часто вызывают умеренный дефицит ААТ. Однако утверждение, что лица с этими фенотипами более предрасположены к развитию ХОБЛ и эмфиземы, чем с фенотипом MM, по-прежнему остается предметом споров [34]. Хотя многие исследователи не смогли продемонстрировать более высокую частоту респираторных симптомов и ХОБЛ у некурящих лиц с фенотипом PiMZ, в 2 работах, выполненных в обычной популяции, показано, что этот фенотип связан с более быстрым снижением ОФВ₁, чем фенотип MM [35, 36]. В ходе исследований типа «случай–контроль» обнаружено, что фенотип PiMZ чаще встречается среди больных ХОБЛ, чем в контрольных группах, а в исследовании здоровья легких NHLBI выявлено более быстрое снижение ОФВ₁ среди курильщиков с фенотипом MZ, у которых риск развития ХОБЛ был повышен-

ным [36, 37]. Фенотип SS, который в 60 % случаев сопровождается нормальным уровнем ААТ, не связан с ХОБЛ [38]. Гетерозиготный фенотип SZ, при котором уровень ААТ составляет около 40 % от нормального, встречается редко (< 1 %) и сопровождается более частым развитием ХОБЛ на фоне курения. Однако функциональное ухудшение у этих больных происходит медленнее, чем у лиц с фенотипом PiZZ [39, 40]. В табл. 1 представлены уровни ААТ при каждом фенотипе и связанный с ними риск развития эмфиземы.

Клиническая диагностика

Предполагаемый диагноз

Дефицит ААТ следует заподозрить при наличии нескольких клинических симптомов. Его классические проявления – прогрессирующая одышка и ярко выраженная эмфизема у взрослых молодых людей, курящих или некурящих, но часто диагноз устанавливается в гораздо более старшем возрасте у лиц, страдающих ХОБЛ с эмфиземой в течение многих лет. У части больных клинические проявления заболевания отсутствуют, и диагноз ставится в результате семейных исследований или скрининговых программ либо при развитии патологии печени в раннем детском возрасте.

Несмотря на то, что дефицит ААТ является наиболее частой наследственной патологией взрослых, в целом знания у врачей об этом заболевании явно недостаточны. Врачи не исследуют уровень ААТ у многих больных с ХОБЛ и не имеют информации о том, как диагностировать это состояние или как и где проконсультировать пациента для подтверждения диагноза. Причины такой ситуации заключаются в том, что возраст первых проявлений заболевания значительно варьирует и дефицит ААТ выявляется только у 1–2 % больных с эмфиземой. В результате значительная гиподиагностика этих генетических нарушений существует во всем мире. В Испании проходит в среднем 10 лет между постановкой диагноза ХОБЛ и последующим выявлением дефицита ААТ [41]. В США этот интервал составляет 7,2 года, и до установления диагноза 43 % больных осматриваются 3 врачами, а 12 % – более чем 6 врачами [42].

Испанский национальный регистр содержит сведения о 500 пациентах с фенотипом ZZ в стране. Это составляет 4 % от 12 000 больных, которые, согласно расчетам, проживают в Испании [10, 43]. Аналогичные соотношения получены в США и Великобритании, и только в Дании диагноз выставлен 28 % от рассчитанного числа больных.

Ранняя диагностика этого генетического нарушения важна потому, что позволяет своевременно предпринять интенсивные меры по прекращению курения (которое является основным фактором, определяющим прогноз при этом заболевании) и лечению эмфиземы и обострений, а также провести семейные исследования с целью ранней диагностики дефицита ААТ у других членов семей и генетическо-

го консультирования. При наличии показаний назначается заместительная терапия.

Клинические проявления и диагностические исследования

Для взрослых с дефицитом ААТ характерно раннее появление типичных симптомов ХОБЛ: кашля, продукции мокроты, одышки и частых обострений. Однако основным признаком является прогрессирующая одышка. Примерно у 60 % некурящих лиц с фенотипом ZZ первые симптомы появляются к 40 годам, а у 90 % – к 50 годам, хотя у курильщиков начало заболевания более раннее. Таким образом, во многих случаях трудно дифференцировать ХОБЛ, вторичную по отношению к дефициту ААТ, и ХОБЛ, связанную с другими причинами, если врач не направил пациента на исследование уровня ААТ.

Рентгенограмма и КТ легких выявляют панлобулярную эмфизему преимущественно в базальных отделах. Буллы больших размеров встречаются нечасто. Бронхоэктазы обнаруживаются примерно у 25 % больных – в таком же проценте, как и у больных ХОБЛ [44]. Состояние легочной функции может быть различным, но у большинства пациентов выявляются обструктивные нарушения с наиболее выраженным снижением $ОФВ_1$ и соотношения $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), что можно объяснить и одним курением. К другим характерным изменениям относятся увеличение остаточного объема, гиперинфляция и снижение диффузионной способности легких. У некоторых больных возможен положительный бронходилатационный ответ, что иногда связано с клинической картиной БА. Бронхиальная гиперреактивность у больных с фенотипом ZZ является плохим прогностическим признаком.

При обострениях ХОБЛ у больных с дефицитом ААТ уровни воспалительных маркеров интерлейкина-8 и лейкотриена В4 выше, чем у других пациентов. Это объясняет, почему у больных ХОБЛ с дефицитом ААТ обострения более частые, более продолжительные и более тяжелые [45].

Первым симптомом у некоторых пациентов, гомозиготных по ZZ, является нарушение функции печени в раннем возрасте. У таких детей развивается холестаз разной выраженности, сопровождаемый желтухой и повышением уровня печеночных ферментов. В некоторых случаях это состояние прогрессирует до развития цирроза и печеночной недостаточности с летальным исходом, если не провести трансплантацию печени. Такая патология наблюдается при накоплении Z-типа ААТ в гепатоцитах, хотя остается неясным, почему болезнь развивается только у небольшого числа гомозиготных лиц. У большинства взрослых больных функция печени не нарушена.

Другой мало распространенной клинической формой является панникулит, который протекает в генерализованной болевой форме с эритематозными подкожными узлами, которые могут изъязвляться. На рис. 2 представлен диагностический алгоритм, применяемый при подозрении на дефицит ААТ.



Рис. 2. Диагностический алгоритм при дефиците ААТ
Примечание: * – см. табл. 4; ** – процент относительно нижней границы должной величины.

Семейные генетические исследования и популяционный скрининг

При клиническом подозрении на дефицит ААТ необходимо генетическое обследование больного. Прежде всего, подозрительными в отношении дефицита ААТ являются некурящие пациенты, не имеющие БА, с одышкой и нарушениями легочной функции, а также курильщики в возрасте до 40 лет со снижением легочной функции. Однако использование только этих критериев не позволит поставить диагноз многим другим пациентам с менее типичными проявлениями, поэтому в согласительном документе, опубликованном в 1997 г., ВОЗ рекомендовала измерять концентрацию ААТ хотя бы однократно всем больным ХОБЛ. Эта рекомендация также включена в стандарты ATS / ERS [1, 46]. Однократное измерение сывороточной концентрации ААТ, таким образом, показано всем больным, у которых помимо ХОБЛ имеются другие заболевания, указанные в табл. 4. Фенотипирование показано больным с низким уровнем ААТ; генотипирование следует проводить только при противоречиях между уровнем ААТ и фенотипом (табл. 5.).

До проведения популяционных генетических исследований следует взвесить все преимущества

Таблица 4
Кандидаты на измерение уровня ААТ

1. Больные с ХОБЛ
2. Взрослые с бронхоэктазами
3. Больные с частично обратимой астмой взрослых
4. Кровные родственники с выявленным дефицитом ААТ
5. Одышка и хронический кашель у многих членов одной семьи
6. Заболевания печени с невыясненной причиной
7. Снижение пика α_1 -белка на протеинограмме

Таблица 5
Кандидаты на определение фенотипа и генотипа

Фенотип
1. Лица с концентрацией ААТ ниже нормы
2. Кровные родственники лиц с дефицитом ААТ
3. Супруги лиц, имеющих одну или две аллели Z, до рождения ребенка
Генотип
1. Несовпадение низкого уровня ААТ теоретически нормальному фенотипу

и потенциальные недостатки. Преимущества включают раннюю диагностику, возможность профилактических мероприятий, генетическое консультирование и специфическое лечение. Потенциальные недостатки подразделяются на психологические, социальные и профессиональные. Кроме того, данные исследования отличаются высокой стоимостью и научным характером.

У здоровых лиц определение сывороточного уровня ААТ проводят в следующих ситуациях.

- Исследование предрасположенности.** Предрасположенными считаются лица без специфических симптомов, которые, тем не менее, имеют высокий риск этой генетической аномалии, — главным образом кровные родственники пациентов с диагностированным дефицитом ААТ. Дети гетерозиготных родителей, каждый из которых имеет одну аллель Z, с вероятностью 25 % могут получить гомозиготный фенотип PiZZ. Дети от одного гомозиготного (ZZ) и одного гетерозиготного родителя могут иметь либо фенотип PiZZ, либо одну аллель Z. При появлении у таких пациентов признаков поражения печени или эмфиземы диагноз должен быть установлен незамедлительно. Более того, все кровные родственники гомозиготных (ZZ) или гетерозиготных (MZ или SZ) лиц либо носителей редких дефектных аллелей также должны пройти тестирование [47].
- Общий популяционный скрининг.** Популяционные скрининговые исследования следует проводить для определения распространенности дефицита ААТ в различных популяциях. Скрининг среди новорожденных или в популяции в целом следует предпринимать только для получения эпидемиологических данных в специфической популяции или географической области при наличии следующих условий: подозревается высокая распространенность заболевания или его гиподиагностика либо имеется значительная распространенность курения.

Скрининговое тестирование должно выполняться только в рамках регистров или научных обществ. Исследование необходимо планировать под наблюдением экспертов, и всех участников следует проинформировать как до начала исследования, так и после получения результатов [1, 48].

После определения концентрации ААТ лицам с уровнем ААТ ниже установленной нормы следует провести фенотипирование.

Лицам с дефицитом ААТ и конкордантным фенотипом, выявленными в ходе семейного исследова-

ния или популяционного скрининга, следует выполнить рентгенограмму легких, исследование легочной функции и функции печени. Кровные родственники лиц с дефицитом ААТ также должны обследоваться. Все диагностированные случаи необходимо занести в национальный регистр.

Всегда следует помнить, что существует важная разница — как в клиническом течении, так и в прогнозе — между случаями с клиническими проявлениями (установление диагноза в результате клинического подозрения) и бессимптомными случаями (пациенты, выявленные в результате семейных исследований или общего популяционного скрининга). У последних долговременный прогноз, как правило, более благоприятный, особенно при проведении профилактических мероприятий [49].

Лабораторное тестирование

Лабораторный диагноз дефицита ААТ основан на количественном измерении уровня ААТ в сыворотке и идентификации фенотипа ААТ. Молекулярный анализ гена ААТ или генотипа является золотым стандартом в выявлении редких аллельных вариантов. Концентрация ААТ измеряется в цельной крови с использованием в качестве антикоагулянта этилендиаминтетрауксусной кислоты.

Измерение сывороточной концентрации ААТ

Для определения уровня ААТ в сыворотке крови наиболее часто используют метод кинетической иммунной нефелометрии. Он основан на образовании нерастворимых иммунных комплексов в результате соединения белка с антителами к ААТ. Когда в ходе исследования мощный световой луч проходит через образец, он рассеивается частицами преципитата. Интенсивность рассеянного света пропорциональна количеству антигена в сыворотке образца. По возможности сыворотка должна быть свежей или замороженной при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Следует избегать ее повторного замораживания и размораживания (табл. 6).

Для правильной интерпретации результатов каждая лаборатория должна определить нормальный уровень ААТ в сыворотке здорового населения. Должны быть определены величины концентрации ААТ в сыворотке

Таблица 6
Стандарты получения образцов для фенотипирования и измерения ААТ

5 мл крови без антикоагулянта центрифугировать и получить сыворотку
Разделить сыворотку на аликвоты 500 мкл (пластиковые пробирки)
Анализ должен по возможности выполняться со свежей сывороткой. Если образцы анализируются не сразу, они могут храниться максимум в течение 1 недели при температуре $4-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ или замораживаться при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$
Избегайте повторного размораживания и замораживания
Образцы, направляемые в центральную лабораторию Регистра, должны замораживаться в герметичных пластиковых пробирках

Примечание: на результат влияют условия хранения образцов, в частности на идентификацию α_1 -антитрипсина PiZ, который может разрушаться.

находятся в пределах от 103 до 200 мг/дл [50]. Концентрация ААТ у детей ниже, чем у взрослых. Результаты количественного определения также могут выражаться в микромолях; для перевода в мкмоль концентрация в мг/дл умножается на 0,1923.

Измерение уровня АТТ в сыворотке является ключевым методом в диагностике наследственного дефицита ААТ. Величины ниже 35 % от нормы указывают на вероятный гомозиготный фенотип PiZZ.

При интерпретации результатов отдельных количественных исследований важно помнить, что ААТ является острофазовым белком, и инфекционный или воспалительный процесс может искажать результаты и создавать нормальную или высокую концентрацию у больных с умеренным дефицитом ААТ. Высокие концентрации ААТ также отмечаются во время беременности и после употребления пероральных контрацептивов. Таким образом, диагноз дефицита ААТ должен основываться как на измерении концентрации ААТ, так и на идентификации фенотипа пациента.

Определение фенотипов ААТ

Высокая степень полиморфизма гена ААТ объясняет большое количество вариантов белка, или фенотипов, ААТ. Эти варианты в основном обусловлены мутациями одного основания в цепи ДНК, которые выражаются в замещении одной аминокислоты на другую и в изменении структуры белка.

Для идентификации белкового варианта наиболее широко применяется метод изоэлектрической фокусировки. Он использует электрофорез для разделения белков по их изоэлектрическим точкам в акриламидном / бисакриламидном геле при рН от 4,2 до 4,5. Если возможно, анализируют свежие или замороженные при -20°C образцы сыворотки; следует избегать повторного размораживания и замораживания. Чрезвычайно важны условия хранения, поскольку они могут влиять на результат, особенно при идентификации PiZ фенотипа ААТ, который является весьма лабильным и легко разрушаемым антигеном.

Определение фенотипа требуется для подтверждения диагноза дефицита ААТ и показано больным, у которых концентрация ААТ в сыворотке ниже нормы или близка к ее нижней границе. Лица с низкими, но нормальными концентрациями ААТ могут иметь фенотипы MS, SS или MZ. Как упоминалось выше, следует установить должные величины ААТ, соответствующие каждому фенотипу. Очень важно определить, какие фенотипы преобладают в той географической области, где проводится тестирование. В табл. 1 показана зависимость концентрации ААТ и фенотипа. Максимальная концентрация ААТ – в сыворотке у лиц с фенотипами PiMM или PiMS, и отсутствует перекрест между уровнем ААТ при фенотипах PiMM, PiMS и PiSS (только слабый дефицит) и при фенотипах PiSZ и PiZZ. Единственный перекрест существует между концентрацией ААТ при фенотипах PiSZ и PiZZ, сопровождающихся дефицитом ААТ.

Таблица 7
Стандарты получения образцов
для определения генотипа ААТ

К 1 мл крови добавить этилендиаминтетрауксусную кислоту в качестве антикоагулянта
Не центрифугировать
Разделить сыворотку на аликвоты 500 мкл (пластиковые пробирки)
Образцы могут храниться при температуре $4-8^{\circ}\text{C}$. Если исследование проводится не сразу, образцы должны храниться при температуре $4-8^{\circ}\text{C}$ или замораживаться при температуре -20°C
Образцы, направляемые в центральную лабораторию Регистра, должны замораживаться в герметичных пластиковых пробирках

Определение генотипа ААТ

Молекулярный анализ гена ААТ является золотым стандартом для идентификации редких аллельных вариантов, связанных с наследственным дефицитом ААТ, и для описания новых вариантов [51–53]. Это наиболее предпочтительный способ определения нулевых вариантов. Генотипирование также применяется при несоответствии между уровнем ААТ у пациента и его фенотипом, например у человека с дефицитом ААТ при нормальном фенотипе PiMM. Это может быть связано с присутствием варианта белка ААТ с изоэлектрической точкой, аналогичной таковой для варианта PiMM, что не позволяет идентифицировать его при фенотипировании.

Генотипирование выполняется в образцах цельной крови с добавлением этилендиаминтетрауксусной кислоты в качестве антикоагулянта. Образцы могут храниться при температуре 4°C в течение 48 ч после взятия либо замораживаться при температуре -20°C , если невозможно провести анализ сразу (табл. 7). Чаще всего применяется метод, заключающийся в амплификации ДНК, выделенной из мононуклеаров методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), и в последующем циклическом секвенировании продуктов ПЦР. Идентификация требует полного анализа последовательности ДНК в 4 экзонах и соответствующих интронах гена ААТ [54].

Другие исследования

Определение способности ААТ ингибировать нейтрофильную эластазу

Ингибиторная активность в отношении эластазы коррелирует с концентрацией ААТ: более высокий уровень ААТ в крови соответствует более выраженному ингибирующему эффекту. Но антиэластазная активность может быть низкой у некоторых больных с нормальным или повышенным уровнем ААТ, поскольку не весь белок одинаково активен. Такие случаи связаны с окислением, разрушением ААТ или с низкой способностью ААТ связываться с нейтрофилами.

Определение антиэластазной активности показано в первую очередь при обследовании больных с ХОБЛ с явно нормальным уровнем ААТ и подозрением на дефицит ААТ. В этих случаях цель исследования, с точки зрения разрешения несоответствия между полученной концентрацией ААТ и клинической картиной, – установить, пропорционально ли повышение

концентрации ААТ при обострении ХОБЛ антиэластазной активности, и оценить в целом влияние дефицита ААТ на тяжесть легочной патологии.

Способность ингибировать эластазу анализируется при инкубации образцов сыворотки с избытком эластазы и количественном измерении остаточной эластазы; чем ниже остаточная концентрация эластазы, тем выше антиэластазная активность.

Оценка печеночной функции

Функция печени оценивается у больных с дефицитом ААТ по уровню аланинаминотрансферазы (АлТ), аспаратаминотрансферазы (АсТ) и альбумина, а также в коагуляционном тесте.

Диагностика дефицита ААТ по сывороточной протеинограмме

Диагностика дефицита ААТ по снижению или отсутствию α_1 -глобулина в сывороточной протеинограмме больше не используется. Этот метод, который был недостаточно специфичным и чувствительным, всегда требовал подтверждения результатов с помощью количественного и качественного анализа концентрации ААТ [55].

Скрининг дефицита ААТ с использованием высушенного на бумаге образца крови

Образцы крови, высушенные на бумаге, особенно ценны при диагностике и скрининге генетических заболеваний. Процедура получения такого образца минимально инвазивна, образцы легко хранятся и транспортируются.

Анализ проводится в капиллярной крови, полученной при пункции подушечки дистальной фаланги пальца. Капли крови помещают на диск фильтровальной бумаги и оставляют высохнуть при комнатной температуре, а затем пересылают в центральную лабораторию (табл. 8) [56]. По установленному протоколу концентрация ААТ обычно измеряется методом кинетической нефелометрии [57], а наиболее частые дефицитные генотипы S и Z – методом ПЦР в реальном времени [54]. Следует помнить, что анализ высушенной крови является скрининговым методом и что во всех случаях выявления дефицита ААТ следует повторно оценить концентрацию ААТ в сыворотке и провести фенотипирование [48].

Таблица 8

Стандарты получения образцов высушенной крови

Вымыть и высушить руку пациента. Обработать дистальную фалангу пальца пациента стерильным тампоном, пропитанным спиртом, и дать высохнуть в течение 15 с, а затем произвести прокол мягких тканей подушечки пальца

После появления крови дать капле стечь на каждый из 3 дисков, напечатанных на фильтровальной бумаге, чтобы кровь хорошо пропитала бумагу (округлое пятно крови должно быть хорошо видно на обратной стороне). Очень важно тщательно высушить образцы при комнатной температуре, а затем поместить бумагу в непромокаемый конверт и отправить как можно быстрее в центральную лабораторию по почте

Выполнение этих рекомендаций позволит сохранить образцы крови в оптимальном состоянии как для определения количества ААТ, так и для генотипирования

Испанский и Международный регистры дефицита ААТ

Важность регистрации больных с дефицитом ААТ обусловлена низкой распространенностью этого заболевания и необходимостью сбора информации о больших группах пациентов. Датский регистр, созданный в 1978 г., к 1994 г. насчитывал свыше 500 человек. В Швеции, стране, первой начавшей изучать это заболевание, регистр был создан в 1991 г., а к декабрю 1994 г. в нем состояло 665 пациентов. Интерес к регистрам возрос с появлением заместительной терапии, поскольку вначале считалось, что невозможно провести клинические исследования долговременной эффективности такого лечения. В связи с этим регистры стали создаваться как альтернатива таким исследованиям, чтобы дать возможность сравнивать большие когорты больных, получавших либо не получавших заместительную терапию. Основными регистрами, разработанными с этой целью, были Германский национальный регистр (1989 г.), содержащий к 1995 г. данные о 443 больных в 23 учреждениях здравоохранения, и регистр Института сердца, легких и крови (NHLBI), созданный в 1988 г. и насчитывавший к октябрю 1992 г. 1 129 больных из 37 учреждений здравоохранения в США и Канаде [25].

Испанский регистр основан в 1993 г. [58], и, учитывая небольшое число больных, его первоначальными целями были: а) сбор данных о характеристиках и частоте дефицита ААТ в Испании; б) разработка и адаптация в Испании клинических рекомендаций по лечению и наблюдению больных с дефицитом ААТ; в) информированность врачей, занятых в лечении таких больных в Испании; г) совершенствование знаний об этой не очень редкой болезни, снижение уровня гиподиагностики и поздней диагностики; д) техническая поддержка в выявлении фенотипа Pi и при показаниях – генотипа лиц с подозрением на дефицит ААТ.

Международный регистр дефицита ААТ (*the International Registry for AAT Deficiency – AIR*) создан в 1997 г. как европейская инициатива под эгидой ERS. Помимо европейских стран, таких как Великобритания, Швеция, Дания, Нидерланды, Испания, Италия, Швейцария и Германия, он охватывает Новую Зеландию, Австралию, Южную Африку, Аргентину, Бразилию и Канаду [59]. В будущем он может стать базой для более мощных программ с целью углубленного изучения патогенеза дефицита ААТ и, возможно, для клинических исследований по эффективности заместительной терапии. Очевидно, что такие инициативы, как национальные и международные регистры, представляют собой единственный способ объединения достаточного количества больных и расширения знаний о данной патологии [60].

Больные с дефицитом ААТ (фенотипы PiZZ, редкие дефицитные аллели и PiSZ) могут быть внесены в этот регистр через сайт SEPAR (www.separ.es/air). Испанский регистр больных с дефицитом ААТ находится в ведении Ассамблеи по дыхательной недостаточности и нарушениям сна и доступен на веб-стра-

нице Ассамблеи (*Áreas de Trabajo, Sueño – ventilación mecánica – CRC*). Здесь содержится общая информация об Испанском регистре и его координаторах, людях, ответственных за каждую автономную область Испании, а также контакты с центральной лабораторией регистра и публикации. Страница также включает ссылки на другие медицинские веб-страницы и ассоциацию больных. Для доступа в базу данных пользователи должны зарегистрироваться, и в течение нескольких дней посетитель получит пароль и ключ для персонального доступа в регистр (табл. 9).

Обследование больных должно проводиться регулярно (табл. 10). Каждые 6 месяцев врач должен входить в базу данных и обновлять информацию о зарегистрированных больных, заполняя электронную форму наблюдения за пациентом.

Заместительная терапия

Фундаментальные аспекты биохимической эффективности заместительной терапии

Лечение больных с эмфиземой на фоне дефицита ААТ должно включать те же фармакологические и нефармакологические средства, что и при ведении больных с ХОБЛ, полноценных по ААТ [61, 62]. Очищенный препарат ААТ, полученный из донорской плазмы, в форме для внутривенного введения доступен в клинической практике с 1987 г. Было показано, что ферментная активность препарата сохраняется как в плазме, так и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Более того, поскольку существует прямая корреляция между концентрацией ААТ в плазме и его активностью в легких, лечение можно мониторировать по измерению минимальной концентрации в плазме в стабильном состоянии (C_{\min}), так называемой базовой концентрации. C_{\min} получают после достижения стабильного состояния и перед очередным введением препарата [63]. На основании результатов эпидемиологических исследований сделано заключение, что C_{\min} 0,8 г/л, опреде-

ляемая при лучевой иммунодиффузии, или 0,5 г/л, определяемая при нефелометрии, является уровнем, обеспечивающим адекватную защиту легких, сравнимую с таковой у здоровых некурящих лиц [1]. Поскольку период полужизни внутривенного ААТ составляет 4–5 дней, первоначально препарат вводили еженедельно [63]. Режим дозирования, рекомендованный производителем и указанный в аннотации, по-прежнему составляет 60 мг/кг в неделю. Однако, учитывая явное неудобство еженедельных вливаний в течение всей жизни пациента, препарат пытаются назначать через 14, 21 либо 28 дней. В табл. 11 показаны биохимические результаты, полученные при разных режимах введения.

Клиническая эффективность

Только в 1 рандомизированном, двойном слепом клиническом исследовании сравнивали лечение человеческим ААТ и плацебо. Режим дозирования составлял 250 мг/кг / 28 дней. В этом исследовании с участием 58 больных, которые получали лечение в течение 3 лет, не выявлено значительной динамики легочной функции, но у пациентов, получавших ААТ, ежегодные потери плотности легочной ткани, измеренные при КТ, составили 1,50 г/л по сравнению с 2,57 г/л у пациентов в группе плацебо ($p = 0,07$) [64].

Все остальные сведения об эффективности заместительной терапии относятся к сравнительным когортным исследованиям. В них достигнуто значительное замедление падения ОФВ₁ у больных с ОФВ₁ 30–60 %_{долж.} [65, 66]. Более того, данные NHLBI по 1 048 больным, наблюдаемым от 3,5 до 7 лет, свидетельствуют о снижении смертности на 36 % среди тех, кто получал заместительную терапию постоянно или периодически, по сравнению с пациентами, не получавшими такого лечения ($p = 0,02$) [25].

Интересным эффектом заместительной терапии является ее вероятное протективное действие против бронхиальной инфекции, что весьма важно, учитывая высокую распространенность бронхоэктазов среди этих больных [67]. По результатам одного обсервационного исследования, у пациентов, получавших заместительную терапию, реже развиваются обострения [68]. Такой эффект можно объяснить восстановлением баланса между протеазами и антипротеазами и снижением воспаления в дыхательных путях [69].

Таблица 9

Пациенты, которые должны быть внесены в регистр

ZZ
SZ
Редкие дефицитные аллели

Таблица 10

Ведение больных, получающих заместительную терапию β_1 -антитрипсином

Исследование	Время проведения
Спирометрия + бронходилатационный тест	Каждые 3 месяца
Измерение статических легочных объемов	Ежегодно
Легочная диффузия по СО	Ежегодно
Анализ газов артериальной крови и нагрузочное тестирование	В зависимости от клинической картины и результатов других исследований
Печеночная функция	Ежегодно
Рентгенограмма легких	Каждые 6 месяцев или при появлении новых симптомов
Компьютерная томография грудной клетки высокого разрешения	Как часть первичной диагностики, а затем только по клиническим показаниям
Серологическое определение вирусов гепатита В и С и ВИЧ	Если отсутствуют данные о заражении вирусом, рутинное использование этих тестов не рекомендуется

Таблица 11

Биохимическая эффективность ААТ при различных режимах внутривенного введения

Автор	Число больных	Сывороточный ААТ, М (SD), мг/дл*	Методы	Дозирование	Результаты
M.D. Wewers et al. [63]	21	30 (1)	ЛИД	60 мг/кг / 7 дней	C_{\min} = 126 мг/дл (SD = 1) при повышении антиэластазной активности в сыворотке и БАЛ
M. Schwaiblmair et al. [77]	20	43 (4)	ЛИД	60 мг/кг / 7 дней	C_{\min} > 100 мг/дл в течение 36 месяцев > 3 000 доз
E.W. Schmidt et al. [78]	20	18 (3,2)	ЛИД	60 мг/кг / 7 дней	Через 6 месяцев для всех больных C_{\min} > 80 мг/дл
M. Wencker et al. [66]	443	33 (22)	НФ	60 мг/кг / 7 дней, > 58 000 вливаний	C_{\min} всегда > 80 мг/дл, средняя – 95 мг/дл
A.F. Barker et al. [79]	21	67 (15)	НФ	120 мг/кг/14 дней	После 9 доз C_{\min} > 80 мг/дл до 8-го дня и > 70 мг/дл до 10-го дня у всех больных. C_{\min} > 70 мг/дл на 14-й день только в 1 случае
M. Miravittles et al. [41]	6	25 (4)	НФ	240 мг/кг / 28 дней, > 250 вливаний	В 3 случаях C_{\min} – 45-46 мг/дл. У 3 других больных C_{\min} – 35-36 мг/дл
R.C. Hubbard et al. [70]	9	35 (10)	ЛИД	250 мг/кг / 28 дней	После 1 введения C_{\min} > 80 мг/дл в течение 21 дня. Через 12 мес C_{\min} > 80 мг/дл в течение 25 дней. Средняя (SD) C_{\min} через 28 дней – 67 (10) мг/дл
A. Dirksen et al. [64]	26	32 (8)	НФ	250 мг/кг / 28 дней	C_{\min} > 80 мг/дл 23-24 дня
C. de la Roza et al. [74]	7 (ПК)	24 (1)	НФ	Различные режимы	C_{\min} > 50 мг/дл при дозах 50 и 60 мг/кг / 7 дней и 120 мг/кг / 14 дней. Доза 250 мг/кг / 28 дней создавала C_{\min} > 50 мг/дл только в течение 22 дней. Доза 180 мг/кг / 21 день может поддерживать C_{\min} > 50 мг/дл в течение 85 % времени
R. Vidal et al. [75]	7 (ПК)	36 (3)	НФ	Различные режимы	Режим 60 мг/кг / неделя и 120 мг/кг / 14 дней создает C_{\min} > 50 мг/дл у 100 % больных. Доза 180 мг/кг / 21 день создает C_{\min} > 50 мг/дл у 76 % больных

Примечание: М – среднее; SD – стандартное отклонение; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; C_{\min} – минимальная концентрация в сыворотке крови в состоянии покоя; ЛИД – лучевая иммунодиффузия; НФ – нефелометрия; ПК – фармакокинетическая модель внутривенного ААТ. * – все представленные концентрации являются базовыми, измеренными перед введением очередной дозы. Протективной пороговой концентрацией является 80 г/л при лучевой иммунодиффузии и 50 г/л при нефелометрии [1].

У больных с тяжелым течением заболевания (ОФВ₁ < 30 %) эффективность заместительной терапии проследить трудно, поскольку длительность заместительной терапии у них невелика из-за частых летальных исходов либо проведения трансплантации легких. Также нельзя оценить эффективность лечения у пациентов с легким течением болезни (ОФВ₁ > 60 %) из-за сложности в определении показаний.

Несколько больных, получавших заместительную терапию на ранних стадиях заболевания, имели серьезные клинические проявления либо прогрессирующее снижение легочной функции, в то время как пациенты контрольной группы, не получавшие заместительную терапию, как правило, характеризовались бессимптомным течением болезни и стабильной легочной функцией и, таким образом, не имели показаний к назначению ААТ [25, 66].

Результаты основных исследований, оценивавших эффективность заместительной терапии, представлены в табл. 12.

Безопасность

Доказано, что внутривенное введение человеческого ААТ в качестве постоянной терапии эмфиземы, вызванной дефицитом ААТ, очень безопасно. Такое лечение впервые было назначено в 1987 г., при этом не наблюдалось острых нежелательных реакций [63]. Следует заметить, что при регулярном ежемесячном введении высоких доз ААТ в течение длительного времени побочные эффекты, связанные с белковой перегрузкой, также отсутствовали [41, 64, 70]. В самой

крупной базе данных (регистр NHLBI) частота побочных эффектов составляет 0,02 на одного пациента в месяц, но только 9 % из них расценены как серьезные и только 1,7 % потребовали неотложных мер или госпитализации. До 85 % больных не испытывали побочных эффектов лечения. Наиболее часто наблюдались головная боль (47 %), головокружение (17 %), тошнота (9 %) и одышка (9 %). Не выявлены случаи передачи вируса иммунодефицита человека, прионных заболеваний, вирусов гепатитов А, В, С и дельта. При еженедельных введениях частота побочных эффектов и серьезных побочных эффектов выше [71].

Препараты для внутривенного введения

В Испании в настоящее время имеются два препарата ААТ для внутривенного введения, полученные из человеческой плазмы:

- проластин (*QF Bayer, S.A.*), который поставляется во флаконах 50 мл в форме порошка для приготовления раствора. После разведения каждый флакон содержит не менее 20 мг/мл, или суммарно 1 000 мг ААТ;
- трипсон (*Instituto Grifols, S.A.*), который поставляется во флаконах 25 и 50 мл в форме порошка для приготовления раствора. После разведения каждый флакон содержит не менее 20 мг/мл, или суммарно 500 либо 1 000 мг ААТ соответственно.

В единственном проведенном исследовании сывороточная C_{\min} трипсона была эквивалентна уровням, полученным для проластина. Антиэластазная активность ААТ в БАЛ также была одинакова для обоих препаратов [72].

Таблица 12
Эффективность заместительной терапии ААТ
(по J.K.Stoller [81])

Автор	Доза	Дизайн исследования	Показатель результата	Результаты
M.Wencker et al. [66]	60 мг/кг / 7 дней	Обсервационное когортное без контрольной группы	Снижение ОФВ ₁	У больных с ОФВ ₁ < 30 % – снижение на 35,6 мл в год, при ОФВ ₁ = 30–65 % снижение на 64 мл в год
N.Seersholm et al. [65]	60 мг/кг / 7 дней	Обсервационное когортное с контрольной группой	Снижение ОФВ ₁	У больных с ОФВ ₁ = 31–65% – лечение замедляло падение ОФВ ₁ на 21 мл в год
M.Schwaiblmair et al. [77]	60 мг/кг / 7 дней	Обсервационное когортное без контрольной группы	Снижение ОФВ ₁	Снижение ОФВ ₁ на 35,6 мл в год в течение 36 месяцев ниже, чем в историческом контроле
Регистр NHLBI [25]	33 % – еженедельно, 43 % – каждые 14 дней, 24 % – ежемесячно	Обсервационное когортное с группой, получавшей лечение, и нелеченной контрольной группой	Снижение ОФВ ₁	У больных с ОФВ ₁ = 35–49 % лечение замедляло падение ОФВ ₁ на 27 мл в год, относительный риск смерти на фоне лечения – 0,64
A.Dirksen et al. [64]	250 мг/кг / 28 дней	Двойное слепое рандомизированное контролируемое	Снижение ОФВ ₁ и выживаемость	Потеря легочной ткани на 2,6 г/л/год в группе плацебо и 1,5 г/л/год в группе лечения (p = 0,07)
D.J.Gottlieb et al. [80]	60 мг/кг / 7 дней	Описательное	Десмозин мочи	Лечение не снизило экскрецию десмозина с мочой
J.Lieberman [68]	55 % еженедельно, 37 % каждые 2 недели, 8 % ежемесячно	Обсервационное (через интернет)	Частота бронхиальных инфекций	Число бронхиальных инфекций снизилось с 3–5 в год до лечения до 0-1 в год после лечения
M.Wencker et al. [66]	60 мг/кг / 7 дней	Обсервационное (до и после лечения)	Снижение ОФВ ₁	Снижение ОФВ ₁ уменьшилось с 49,2 мл в год до лечения до 34,2 мл в год после лечения
R.A.Stockley et al. [69]	60 мг/кг / 7 дней	Описательное	Воспалительные маркеры в мокроте	После лечения LT B4 достоверно снизился, IL-8 также снизился, но недостоверно

Примечание: LT B4 – лейкотриен B4; IL-8 – интерлейкин-8.

Лечение проводят в дневных стационарах. Препарат для введения готовится фармацевтической службой стационара после прибытия пациента и должен вводиться как можно быстрее, поскольку период активности после разведения составляет от 3 до 4 ч. Скорость непрерывного введения препарата – не более 0,08 мл/кг/мин.

Критерии лечения

Заместительная терапия показана только больным с эмфиземой, вызванной дефицитом ААТ. Она не влияет на патологию печени той же этиологии. Эффективность такой терапии при ведении больных с другими, менее распространенными проявлениями дефицита ААТ, такими как панникулит, не доказана.

Заместительная терапия должна назначаться только пациентам с тяжелым дефицитом ААТ – фенотипом PiZZ либо с редкими дефицитными вари-

антами – и с функционально подтвержденной эмфиземой легких [32]. В бессимптомных случаях (которые выявлены при семейном скрининге, а не в результате появления респираторных симптомов заболевания) показанием к лечению является прогрессирующее снижение легочной функции (как минимум в течение 1 года).

Заместительная терапия не показана при гетерозиготных фенотипах PiMZ или PiSZ. Учитывая, что препараты крови могут содержать следы IgA и что больные с дефицитом IgA могут иметь циркулирующие антитела к IgA, следует исключить дефицит IgA у больного до начала заместительной терапии. Критерии терапии приведены в табл. 13.

В настоящее время в повседневной практике не рекомендуется вакцинация против гепатитов А и В перед началом лечения (табл. 14) [1].

Рекомендуемые режимы дозирования

Не существует единого режима дозирования ААТ при заместительной терапии. В аннотациях к препаратам – при отсутствии других медицинских ситуаций – рекомендуемая доза составляет 60 мг/кг в неделю, так как это наиболее хорошо изученный

Таблица 13
Критерии начала заместительной терапии

1. Возраст старше 18 лет
2. Дефицит ААТ подтвержден сывороточной концентрацией ААТ < 35 % от нормы
3. Дефектный фенотип PiZZ или редкие дефектные варианты
4. Отказ от курения как минимум в последние 6 месяцев
5. Легочная эмфизема с клиническими проявлениями, ОФВ ₁ / ФЖЕЛ – < 70 % и ОФВ ₁ – < 80 %
6. В бессимптомных случаях – прогрессирующее снижение легочной функции в течение как минимум 1 года у больного с ОФВ ₁ 70–80 %
7. Исключение дефицита IgA
8. Пациенты должны быть согласны проходить регулярное лечение в дневном стационаре

Таблица 14
Исследования, необходимые до начала заместительной терапии

Иммуноглобулины
Легочная функция
Компьютерная томография легких высокого разрешения
Полный анализ функции печени

режим дозирования. Однако в нескольких исследованиях продемонстрирована безопасность и эффективность других режимов. В целом 67 % больных в США, занесенных в регистр NHLBI, получали лечение не еженедельно, а с другими интервалами времени. В свете этой информации, с учетом проблем, связанных с еженедельным режимом дозирования в течение всей жизни больного, доказательств того, что ежемесячное дозирование создает очень низкую C_{\min} [41, 64, 70], обычной рекомендацией в Испании является дозировка 180 мг/кг 1 раз в 21 день [32, 41]. Этот режим используется в большинстве испанских стационаров более 10 последних лет [73].

Современные фармакокинетические исследования представили данные о превращениях ААТ, введенного через разные интервалы времени, что позволило расширить спектр режимов дозирования [74, 75]. Новые режимы приведены в табл. 15.

Назначение 50 мг/кг 1 раз в 7 дней и 120 мг/кг 1 раз в 14 дней создают C_{\min} выше протективного порогового уровня более чем у 90 % больных. Назначение 180 мг/кг 1 раз в 21 день создает протективную C_{\min} примерно в течение 85 % времени между введениями. При отсутствии окончательных исследований по взаимосвязи между клинической эффективностью и фармакокинетическими параметрами режим дозирования подбирается индивидуально у каждого больного как компромисс между биохимической эффективностью, приемлемостью для пациента и возможностями стационара.

Не рекомендуется измерять C_{\min} в повседневной практике, т. к. интерпретация результатов сложна, а последующая корректировка режима дозирования потребует индивидуальных фармакокинетических исследований. При необходимости корректировки дозы следует проводить требуемые анализы в учреждении с опытом фармакокинетических исследований.

Другие виды лечения

Рекомендации по ведению больных с эмфиземой, вызванной дефицитом ААТ, аналогичны таковым для больных с ХОБЛ и нормальным уровнем ААТ. Эти больные должны получить повседневную терапию ингаляционными бронходилататорами и при показаниях — ингаляционными кортикостероидами. Рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа и пневмококковая вакцинация, т. к. было показано, что у этих больных формируется хороший специфический иммунный ответ [67].

Обострения у пациентов, дефицитных по ААТ, характеризуются избыточной эластазной активностью,

гораздо более выраженной, чем у больных ХОБЛ, полноценных по ААТ [45]. По этой причине обострения должны лечиться активно и как можно раньше путем увеличения доз бронходилататоров, назначения коротких курсов пероральных стероидов, а при изменении свойств мокроты — антибиотиков.

Кислородотерапия применяется при появлении традиционных для этого вида лечения показаний. При ухудшении функционального статуса рекомендуется легочная реабилитация.

В отдельных случаях при тяжелом течении заболевания следует рассмотреть вопрос о трансплантации легких. Результаты хирургического уменьшения объема легких у больных с дефицитом ААТ пока не являются окончательными, и такие пациенты не считаются идеальными кандидатами для подобного лечения, учитывая морфологические характеристики их легочной патологии [76].

Общим правилом являются ежеквартальные посещения лечащего врача с проведением обычной спирометрии. Исследование статических легочных объемов и диффузионной способности легких рекомендуется проводить 1 раз в год. Исследование газового состава артериальной крови и КТ легких выполняются по клиническим показаниям (табл. 10).

Литература

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Clin. Care Med.* 2003; 168: 818–900.
2. *Laurell C.B., Eriksson S.* The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Invest.* 1963; 15: 132–140.
3. *Brantly M.* Alpha-1-antitrypsin: not just an antiprotease. Extending the half-life of a natural antiinflammatory molecule by conjugation with polyethylene glycol. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2002; 27: 652–654.
4. *Blanco I.E., de Serres F.J., Fernández-Bustillo E. et al.* Alpha-1-antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia. *Medical Hypotheses.* 2005; 64:7 59–769.
5. *Sveger T.* Liver disease in α_1 -antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 1316–1321.
6. *Stockley R.A.* α_1 -antitrypsin: more than just deficiency. *Thorax* 2004; 59: 363–364.
7. *Miravittles M., Vila S., Torrella M. et al.* Influence of deficient alpha-1-antitrypsin phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults. *Respir. Med.* 2002; 96: 186–192.
8. *Cox D., Levison H.* Emphysema of early onset associated with a complete deficiency of alpha-1-antitrypsin (null homozygotes). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 371–375.
9. *DeMeo D.L., Silverman E.K.* α_1 -antitrypsin deficiency 2: genetic aspects of α_1 -antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax* 2004; 59: 259–264.
10. *Blanco I., De Serres F.J., Fernández-Bustillo E. et al.* Déficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PiS y PiZ): prevalencia estimada y número de sujetos deficientes calculados para cada fenotipo. *Med. Clin. (Barc.)* 2004; 123: 761–765.
11. *Blanco I., de Serres F.J., Fernández-Bustillo E. et al.* Estimates of the prevalence of alpha-1-antitrypsin deficiency Pi*S and

Таблица 15
Рекомендуемые режимы дозирования при заместительной терапии

1. 120 мг/кг / 14 дней
2. 180 мг/кг / 21 день
3. 60 мг/кг / 7 дней*
4. 50 мг/кг / 7 дней

Примечание: * - режим, рекомендованный производителем препарата в аннотации.

- Pi*Z alleles and the numbers at risk in Europe countries. *Eur. Respir. J.* 2006 (in press).
12. Blanco I., Fernández E., Bustillo E.F. et al. Alpha-1-antitrypsin Pi phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published surveys. *Clin. Genet.* 2001; 60: 31–41.
 13. Silverman E.K., Pierce J.A., Province M.A. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 982–991.
 14. McElvaney N.G., Stoller J.K., Buist A.S. et al. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest* 1997; 111: 394–403.
 15. Eden E., Mitchell D., Mehlman B. et al. Atopy, asthma, and emphysema in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 68–74.
 16. Wu M.C., Eriksson S. Lung function, smoking and survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency, PiZZ. *J Clin Epidemiol.* 1988;41:1157–65.
 17. Sveger T., Piitulainen E., Arborelius M. Lung function in adolescents with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 1170–1173.
 18. Piitulainen E., Tornling G., Eriksson S. Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in nonsmoking individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1997; 52: 244–248.
 19. Piitulainen E., Tornling G., Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1998; 53: 939–943.
 20. Janus E.D., Phillips N.T., Carrell R.W. Smoking, lung function, and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 1985; 1: 152–154.
 21. Seersholm N., Kok-Jensen A., Dirksen A. Decline in FEV₁ among patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency type PiZ. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1922–1925.
 22. Piitulainen E., Eriksson S. Decline in FEV₁ related to smoking status in individuals with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 247–251.
 23. Brantly M.L., Paul L.D., Miller B.H. et al. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency in adults with pulmonary symptoms. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 327–336.
 24. Seersholm N., Kok-Jensen A. Clinical features and prognosis of life time non-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 1998; 53: 265–268.
 25. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV₁ decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 49–59.
 26. Buist A.S., Burrows B., Eriksson S. et al. The natural history of air-flow obstruction in PiZ emphysema. Report of a NHLBI workshop. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127 (suppl.): 43–45.
 27. Seersholm N., Dirksen A., Kok-Jensen A. Airways obstruction and two-year survival in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1985–1987.
 28. Novoradovsky A., Brantly M.L., Waclawiw M.A. et al. Endothelial nitric oxide synthase as a potential susceptibility gene in the pathogenesis of emphysema in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1999; 20: 441–447.
 29. Rodríguez F., de la Roza C., Jardi R. et al. Glutathione S-transferase P1 and lung function in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency and COPD. *Chest* 2005; 127: 1537–1543.
 30. Dawkins P.A., Dowson L.J., Guest P.J., Stockley R.A. Predictors of mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2003; 58: 1020–1026.
 31. Seersholm N. Body mass index and mortality in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir. Med.* 1997; 91: 77–82.
 32. Miravittles M., Vidal R., Barros-Tizón J.C. et al. Estado actual del tratamiento sustitutivo en el enfisema congénito por déficit de alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Nacional. *Arch. Bronconeumol.* 1999; 35: 446–454.
 33. Blanco I, Fernández E. Alpha-1-antitrypsin Pi phenotypes S and Z in Spain: an analysis of the published surveys. *Respir. Med.* 2001; 95: 109–114.
 34. Needham M., Stockley R.A. Alfa-1-antitrypsin deficiency: Clinical manifestations and natural history. *Thorax* 2004; 59: 441–445.
 35. Dahl M., Tybjaerg-Hansen A., Lange P. et al. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin MZ heterozygotes: a longitudinal study of the general population. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 270–279.
 36. Sandford A.J., Chagani T., Weir T.D. et al. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 469–473.
 37. Sandford A.J., Weir T.D., Pare P.D. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1380–1391.
 38. Dahl M., Hersh C.P., Ly N.P. et al. The protease inhibitor PiS allele and COPD: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 67–76.
 39. Turino G.M., Barker A.F., Brantly M.L. et al. Clinical features of individuals with PiSZ phenotype of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1718–1725.
 40. Álvarez-Granda L., Cabero-Pérez M.J., Bustamante-Ruiz A. et al. PiSZ phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 659–661.
 41. Miravittles M., Vidal R., Torrella M. et al. Evaluación del tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch. Bronconeumol.* 1994; 30: 479–484.
 42. Stoller J.K. Clinical features and natural history of severe alpha-1-antitrypsin deficiency. Roger S. Mitchell Lecture. *Chest* 1997; 111 (suppl. 6): 123S–128S.
 43. Miravittles M. Enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina: ¿es realmente una enfermedad infrecuente? *Med. Clin. (Barc.)* 2004; 123: 778–779.
 44. Dawson L.J., Guest P.J., Stockley R.A. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic and health status characteristics in alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZ). *Chest* 2002; 122: 1247–1255.
 45. Hill A.T., Campbell E.J., Bayley D.L. et al. Evidence for excessive bronchial inflammation during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZ). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1968–1975.
 46. Alpha-1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the WHO.* 1997; 75: 397–415.
 47. Miravittles M., Vila S., Jardi R. et al. Emphysema due to alpha-antitrypsin deficiency: familial study of the YBARCELONA variant. *Chest* 2003;124: 404–406.
 48. de la Roza C., Rodríguez-Frías F., Lara B. et al. Results of a case-detection programme for alpha-1-antitrypsin deficiency in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 616–622.

49. *Seersholm N., Kok-Jensen A., Dirksen A.* Survival of patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency with special reference to nonindex cases. *Thorax* 1994; 94: 695–698.
50. *Vidal R., Miravittles M., Jardí R. et al.* Estudio de la frecuencia de los diferentes fenotipos de la alfa-1-antitripsina en una población de Barcelona. *Med. Clin. (Barc.)* 1996; 107: 211–214.
51. *Jardí R., Rodríguez-Frias F., Casas F. et al.* Molecular characterization of two variants of alpha-1-antitrypsin deficiency: Pi Mpalermo and Pi Plovel. *Med. Clin. (Barc.)* 1997; 109: 463–466.
52. *Jardí R., Rodríguez-Frias F., López-Talavera J.C. et al.* Characterization of the new alfa1antitrypsin deficient PiM type allele, PiM Vall d'Hebron (Pro369Ser). *Hum. Hered.* 2000; 50: 320–321.
53. *Jardí R., Rodríguez F., Miravittles M. et al.* Identification and molecular characterization of the new alpha-1-antitrypsin deficient allele PI Y barcelona (Asp256—>Val and Pro391—>His). *Hum. Mutat.* 1998; 12: 213.
54. *Rodríguez F., Jardí R., Costa X. et al.* Rapid screening for alpha-1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease using dried blood specimens. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 814–817.
55. *Miravittles M., Jardí R., Rodríguez-Frias F. et al.* Utilidad de la cuantificación de la banda alfa-1 del proteinogramasérico en el cribado del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch. Bronconeumol.* 1998; 34: 536–540.
56. *de la Roza C., Costa X., Vidal R. et al.* Programa de cribado para el déficit de alfa-1-antitripsina en pacientes con EPOC mediante el uso de gota de sangre en papel secante. *Arch. Bronconeumol.* 2003; 39: 8–12.
57. *Costa X., Jardí R., Rodríguez F. et al.* Easy method for screening dried blood spot specimens on filter paper for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 1111–1115.
58. *Vidal R., Miravittles M., y Grupo de Estudio del Déficit de Alfa-1-anti-tripsina.* Informe del Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. *Arch. Bronconeumol.* 1995; 31: 299–302.
59. *Wencker M.,* for the International Registry on alpha-1-antitrypsin deficiency. New formation of the International Registry on alpha-1antitrypsin deficiency as a joint database of multiple national registries. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (suppl. 28): 382.
60. *Luisetti M., Miravittles M., Stockley R.A.* Alpha-1-antitrypsin deficiency: a report from the 2nd meeting of the Alpha One International Registry, Rapallo (Genoa, Italy), 2001. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1050–1056.
61. *Barberí J.A., Peces-Barba G., Agustí A.G.N. et al.* Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch. Bronconeumol.* 2001; 37: 297–316.
62. *Miravittles M.* Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med. Clin. (Barc.)* 2005; 125: 65–74.
63. *Wewers M.D., Casolaro M.A., Sellers S.E. et al.* Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1055–1062.
64. *Dirksen A., Dijkman J.H., Madsen F. et al.* A randomized clinical trial of alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1468–1472.
65. *Seersholm N., Wencker M., Banik N. et al.* Does alpha-1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV₁ in patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency? *Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group.* *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2260–2263.
66. *Wencker M., Fuhrmann B., Banik N. et al.* Longitudinal follow-up of patients with alpha-1-protease inhibitor deficiency before and during therapy with alpha-1-protease inhibitor. *Chest* 2001; 119: 737–744.
67. *Miravittles M., de Gracia J., Rodrigo M.J. et al.* Specific antibody response against the 23-valent pneumococcal vaccine in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency with and without bronchiectasis. *Chest* 1999; 116: 946–952.
68. *Lieberman J.* Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000; 118: 1480–1485.
69. *Stockley R.A., Bayley D.L., Unsal I., Dowson L.J.* The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1494–1498.
70. *Hubbard R.C., Sellers S., Czernski D. et al.* Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *J. A. M. A.* 1988; 260: 1259–1264.
71. *Stoller J.K., Fallat R., Schluchter M.D. et al.* Augmentation therapy with alpha-1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest* 2003; 123: 1425–1434.
72. *Stoller J.K., Rouhani F., Brantly M. et al.* Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha-1-antitrypsin, Respitin. *Chest* 2002; 122: 66–74.
73. *Miravittles M., Vidal R., Barros-Tizón J.C. et al.* Usefulness of a national Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. *Respir. Med.* 1998; 92: 1181–1187.
74. *de la Roza C., Soy D., Lara B. et al.* Can the intervals of exogenous alpha-1-antitrypsin (AAT) administration be lengthened? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 2 (abstr. issue): A809.
75. *Vidal R., Drobnic M.E., Sala F. et al.* Farmacocinética de la alfa-1-antitripsina utilizada en el tratamiento sustitutivo del enfisema congénito grave. *Arch. Bronconeumol.* 2006 (in press).
76. *Cassina P.C., Teschler H., Konietzko N. et al.* Two-year results after lung volume reduction surgery in alpha-1-antitrypsin deficiency versus smoker's emphysema. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1028–1032.
77. *Schwaiblmair M., Vogelmeier C., Fruhmant G.* Long-term augmentation therapy in twenty patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency—three-year follow-up. *Respiration.* 1997; 64: 10–15.
78. *Schmidt E.W., Rasche B., Ulmer W.T. et al.* Replacement therapy for alpha-1-protease inhibitor deficiency in PiZ subjects with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Med.* 1988; 84 (suppl. 6A): 63–69.
79. *Barker A.F., Siemsen F., Pasley D. et al.* Replacement therapy for hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. A program for long-term administration. *Chest* 1994; 105: 1406–1410.
80. *Gottlieb D.J., Luisetti M., Stone P.J. et al.* Short-term supplementation therapy does not affect elastin degradation in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. The American-Italian AATD Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2069–2072.
81. *Stoller J.K., Aboussonan L.S.* Alpha-1-antitrypsin deficiency. 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax* 2004; 59: 708–712.

Поступила 13.09.07

© Коллектив авторов, 2008

УДК [616-008.831:577.152.3]-008.64-07(035)

У.Р.Фархутдинов^{1, 2}, Л.М.Абдрахманова², Ш.У.Фархутдинов²

Влияние галотерапии на свободнорадикальное окисление у пациентов с заболеваниями легких

1 – Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа;

2 – Больница № 21, г. Уфа

U.R.Farkhutdinov, L.M.Abrakhmanova, Sh.U.Farkhutdinov

Effects of halotherapy on free radical oxidation in patients with lung diseases

Summary

Generation of active oxygen forms (AOF) in whole blood was studied in 32 patients with bronchial asthma (BA) and 39 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by luminol-dependent chemiluminescence (ChL). ChL intensity of blood was decreased in all patients. Halotherapy (HT) was used in 15 patients with BA and 19 patients with COPD. Standard treatment was administered to 17 patients with BA and 20 patients with COPD. Abnormal AOF production and symptoms of disease persisted in patients after standard treatment. HT increased AOF production and improved treatment efficiency in patients with BA and COPD.

Резюме

Методом регистрации люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) у 32 больных бронхиальной астмой (БА) и 39 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) исследовали генерацию активных форм кислорода (АФК) в цельной крови. Интенсивность ХЛ цельной крови у больных была снижена. В комплексном лечении у 15 пациентов с БА и 19 – с ХОБЛ применяли галотерапию (ГТ). Общепринятую терапию получали 17 больных БА и 20 пациентов с ХОБЛ. После общепринятой терапии у большинства обследованных сохранялись симптомы заболевания, оставалась низкой продукция АФК в крови. Использование ГТ повышало генерацию АФК и улучшало результаты лечения.

Важное значение в патогенезе хронических заболеваний легких придается активным формам кислорода (АФК), продуцируемым фагоцитирующими клетками [1, 2]. Метаболиты кислорода определяют микробицидный потенциал фагоцитов, и пониженное образование АФК может привести к развитию персистирующего воспаления [3, 4]. В связи с этим у больных с хроническими воспалительными заболеваниями легких целесообразно использовать методы лечения, повышающие кислородозависимый метаболизм фагоцитов. Способностью увеличивать количество фагоцитирующих клеток и повышать их функциональную активность обладает аэрозоль хлорида натрия [5, 6]. Использование высокодисперсного аэрозоля хлорида натрия является основным лечебным фактором галотерапии (ГТ) [7]. Механизмы действия ГТ на состояние кислородзависимого метаболизма клеток у пациентов с хроническими заболеваниями легких изучены недостаточно и требуют дополнительного анализа.

Целью данной работы явилось исследование продукции активных форм кислорода в крови у больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), изучение характера влияния ГТ на этот процесс.

Материал и методы

В исследовании участвовали 32 больных БА и 39 больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения. Среди больных БА было 20 женщин (62,5 %) и

12 мужчин (37,5 %), среди больных ХОБЛ – 32 мужчины (82,1 %) и 7 женщин (17,9 %). Средний возраст больных БА составил $40,3 \pm 2,4$ года, а ХОБЛ – $52,7 \pm 4,2$ года. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Ко всем пациентам в процессе лечения применялись клинико-лабораторные, рентгенологические, инструментальные методы исследования, оценивалась функция внешнего дыхания (ФВД). В сыворотке крови больных определяли содержание молекул средней массы (МСМ) [8], циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [9]. Люминолзависимую хемилюминесценцию (ХЛ) цельной крови, отражающую интенсивность генерации АФК [10], выявляли посредством аппарата "Хемилюминомер-003" (УГАТУ, Россия). Кровь из локтевой вены пациентов 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 люминола 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 –209 в концентрации 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) СПХЛ и ИНХЛ. Полученные результаты выражали в относительных единицах по отношению к эталону свечения, суммарный световой поток которого составил $5,1 \times 10^5$ квант/с.

Для количественной оценки состояния больных ХНЗЛ проводили расчет клинического индекса тяжести заболевания (ПК) [11].

В группу сравнения вошли 17 больных БА и 20 больных ХОБЛ, получавших общепринятую терапию (ОТ), в которой использовались базисные, антибактериальные и муколитические препараты. Основную группу составили 15 пациентов с БА и 19 – с ХОБЛ, прошедшие в комплексе лечебных мероприятий курс ГТ. Лечебный микроклимат ГТ обеспечивался галокомплексом (АО "Аэромед", г. Санкт-Петербург). ГТ проводилась в основном режиме при стабильной температуре среды 18–23 °С и влажности 45–55 %. Курс лечения ГТ состоял из 10 процедур длительностью 60 мин.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы *Statistica for Windows 2000* с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У пациентов с БА показатели СПХЛ цельной крови были снижены по сравнению с группой контроля (табл. 1): СпС – до $0,23 \pm 0,02$ отн. ед. ($p < 0,05$), МС – до $1,02 \pm 0,03$ отн. ед. ($p < 0,05$), а СС – до $4,91 \pm 0,3$ отн. ед. ($p < 0,05$). СпС ИНХЛ у них также было ниже, чем у здоровых, и составило $1,07 \pm 0,06$ отн. ед. ($p < 0,05$). У больных ХОБЛ показатели СПХЛ цельной крови были снижены в 1,6–2,3 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Интенсивность СпС индуцированной культурой стафилококка ХЛ крови у этих пациентов была также ниже, чем у здоровых и составила $1,32 \pm 0,05$ отн. ед. ($p < 0,05$). Таким образом, в данном исследовании

у больных ХОБЛ и БА отмечалось снижение продукции АФК в цельной крови.

При госпитализации все пациенты с БА предъявляли жалобы на кашель и приступы удушья, у 9,4 % из них отмечался субфебрилитет. При анализе крови умеренный лейкоцитоз выявлялся у 25,0 %, эозинофилия – у 12,5 %, повышенное СОЭ – у 21,9 % больных БА. Значительные нарушения показателей легочной вентиляции регистрировались у 56,2 % обследованных. ПК у больных БА составил $1,24 \pm 0,04$.

При анализе клинической картины заболевания у пациентов с ХОБЛ были установлены следующие особенности. При госпитализации у всех из них отмечались кашель и одышка, у 97,4 % выслушивались сухие хрипы в легких, у 23,1 % отмечалась субфебрильная температура тела, у 33,3 % – лейкоцитоз и повышенное СОЭ в периферической крови. Показатели ФВД были значительно снижены у 87,2 % пациентов. ПК у этих больных составил $1,89 \pm 0,08$.

Результаты лечения больных БА и ХОБЛ представлены в табл. 2. Применение ГТ у больных БА привело к повышению исходно пониженных показателей СПХЛ цельной крови в 1,5–1,9 раза ($p < 0,05$). СпС и СС ИНХЛ у этих пациентов возросли соответственно с $1,08 \pm 0,06$ отн. ед. до $1,50 \pm 0,12$ отн. ед. ($p < 0,05$) и с $30,7 \pm 2,6$ отн. ед. до $42,63 \pm 3,3$ отн. ед. ($p < 0,05$). После проведенного лечения кашель и катаральные явления в легких сохранялись у 20,0 % больных БА, приступы удушья отмечались у 6,6 %, нарушения вентиляционных показателей регистрировались у 13,3 % таких пациентов.

При ОТ у больных БА интенсивность СПХЛ клеток крови оставалась низкой, что свидетельствовало о сохраняющейся депрессии микробицидной активности клеток. После лечения приступы удушья отмечались у 23,5 % больных, кашель и хрипы в легких сохранялись у 41,2 %, показатели ФВД были снижены у 29,1 % обследованных. ПК у этих больных оказался выше, чем у получавших ГТ ($0,65 \pm 0,02$ против $0,50 \pm 0,03$; $p < 0,05$).

Следовательно, применение ГТ у больных БА усиливало экспрессию АФК клетками крови, повышало их микробицидную активность, что положительным образом отразилось на клинической картине заболевания. При использовании ГТ у больных ХОБЛ отмечалось повышение сниженных показателей СПХЛ цельной крови в 1,5–2,6 раза ($p < 0,05$). Аналогичные показатели ИНХЛ клеток крови у этих больных повысились в 1,2–1,9 раза ($p < 0,05$). По окончании курса ГТ у 47,3 % больных ХОБЛ отмечались кашель, одышка и хрипы в легких, у 42,1 % – нарушения показателей легочной вентиляции.

Напротив, на фоне ОТ большинство показателей ХЛ крови у больных были ниже контрольных значений. Жалобы на кашель и одышку сохранялись у 70,0 % больных, хрипы в легких выслушивались у 65,0 %, значительные нарушения легочной вентиляции регистрировались у 75,0 % обследованных. После лечения ПК у этих больных оказался выше, чем у получавших ГТ, и составил $1,08 \pm 0,04$ против $0,93 \pm 0,03$ соответственно ($p < 0,05$). Таким образом,

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

Показатели ХЛ	Группа контроля (n = 30)	Больные БА (n = 32)	Больные ХОБЛ (n = 39)
СПХЛ:			
СпС	$0,43 \pm 0,06$	$0,23 \pm 0,02^*$	$0,19 \pm 0,02^*$
МС	$1,49 \pm 0,09$	$1,02 \pm 0,03^*$	$0,91 \pm 0,04^*$
СС	$8,8 \pm 0,62$	$4,91 \pm 0,3^*$	$4,1 \pm 0,28^*$
ИНХЛ:			
СпС	$1,54 \pm 0,13$	$1,07 \pm 0,06^*$	$1,32 \pm 0,05^*$
МС	$2,73 \pm 0,18$	$4,6 \pm 0,23^*$	$4,27 \pm 0,36^*$
СС	$22,17 \pm 1,08$	$30,2 \pm 2,63$	$28,1 \pm 2,65$

Примечание: здесь и далее СПХЛ – спонтанная хемилюминесценция; ИНХЛ – индуцированная хемилюминесценция; СпС – спонтанное свечение; МС – максимальная светимость; СС – светосумма свечения; * – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

Таблица 2

Влияние галотерапии на показатели хемилюминесценции крови у больных ХНЗЛ (отн. ед.)

Показатели ХЛ	Группа контроля (n = 30)	Больные БА (n = 32)				Больные ХОБЛ (n = 39)			
		ГТ (n = 15)		ОТ (n = 17)		ГТ (n = 19)		ОТ (n = 20)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СПХЛ:									
СпС	0,43 ± 0,06	0,24 ± 0,02*	0,38 ± 0,02**	0,23 ± 0,01*	0,24 ± 0,03*	0,19 ± 0,01*	0,5 ± 0,13**	0,2 ± 0,02*	0,23 ± 0,05*
МС	1,49 ± 0,09	1,01 ± 0,03*	1,5 ± 0,2**	1,03 ± 0,03*	1,03 ± 0,04*	0,90 ± 0,04*	1,34 ± 0,17**	0,92 ± 0,03*	0,84 ± 0,01*
СС	8,8 ± 0,62	4,92 ± 0,02*	9,4 ± 0,8**	4,9 ± 0,3*	5,28 ± 0,4*	4,0 ± 0,25*	9,2 ± 1,33**	4,2 ± 0,28*	4,2 ± 1,023*
ИНХЛ:									
СпС	1,54 ± 0,13	1,08 ± 0,06*	1,5 ± 0,12**	1,06 ± 0,052*	1,23 ± 0,11*	1,32 ± 0,04*	2,03 ± 0,03**	1,33 ± 0,05*	1,1 ± 0,04**
МС	2,73 ± 0,18	4,6 ± 0,2*	5,0 ± 0,5**	4,61 ± 0,21*	3,6 ± 0,4*	4,26 ± 0,32*	5,28 ± 0,6**	4,28 ± 0,38*	2,8 ± 0,21**
СС	22,17 ± 1,1	30,7 ± 2,6	42,6 ± 3,3**	29,8 ± 2,58	33,3 ± 3,21	28,01 ± 2,6	53,6 ± 6,4**	29,2 ± 2,6	19,8 ± 1,2**

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля; ** – $p < 0,05$ по сравнению с периодом до лечения.

использование ГТ у больных ХОБЛ способствовало повышению интенсивности генерации АФК клетками цельной крови, улучшению течения заболевания.

Анализируя полученные результаты, следует принимать во внимание, что характер свечения цельной крови зависит от многих факторов. ХЛ гранулоцитов в присутствии люминола преимущественно определяется активностью фермента миелопероксидазы (МПО) [4, 12]. Недостаточное образование МПО в фагоцитах является одним из ведущих факторов формирования вялотекущего воспалительного процесса [4]. Повышение же ХЛ цельной крови, наблюдаемое у больных ХНЗЛ, при ГТ может быть обусловлено стимуляцией реакций, протекающих в клетках с участием данного фермента. Имеются данные относительно повышения содержания МПО в нейтрофилах крови и уменьшения бактериальной сенсibilизации у больных БА на фоне спелеотерапии [13], лечебным фактором которой является соль хлорида натрия. Напротив, эндотоксины и ЦИК способны подавлять бактерицидную и поглотительную активность фагоцитов, блокировать рецепторный аппарат клеток [14, 15], что создает условия для развития персистирующего воспаления.

Как показали наши исследования, для больных ХНЗЛ было характерным повышенное содержание в сыворотке крови МСМ, являющихся маркерами эндотоксикоза, и ЦИК (табл. 3).

В процессе ГТ у больных БА и ХОБЛ происходило снижение содержания МСМ и ЦИК в сыворотке крови. У пациентов с БА содержание МСМ снизи-

лось с $0,24 \pm 0,003$ усл. опт. ед. до $0,21 \pm 0,004$ усл. опт. ед. ($p < 0,05$), а ЦИК – с $149,5 \pm 4,3$ усл. опт. ед. до $130,3 \pm 4,0$ усл. опт. ед. ($p < 0,05$). У больных ХОБЛ уровень МСМ снизился с $0,24 \pm 0,003$ усл. опт. ед. до $0,21 \pm 0,003$ усл. опт. ед. ($p < 0,05$), а ЦИК – с $153,5 \pm 7,6$ усл. опт. ед. до $132,7 \pm 5,2$ усл. опт. ед. ($p < 0,05$). При ОТ у больных ХНЗЛ уровень ЦИК и МСМ в сыворотке крови оставался повышенным. Представляется вероятным, что высокий уровень МСМ в сыворотке крови у таких пациентов является следствием снижения элиминации эндотоксинов в результате дисфункции фагоцитоза. И напротив, снижение содержания МСМ в процессе ГТ может быть обусловлено повышением активности фагоцитирующих клеток.

Таким образом, проведенные исследования выявили у больных БА и ХОБЛ пониженную генерацию АФК в цельной крови. Благодаря использованию ГТ у пациентов с БА и ХОБЛ повысилась микробицидная активность клеток крови, уменьшились проявления эндотоксикоза, улучшились результаты проводимого лечения.

Заключение

1. У больных БА и ХОБЛ методом регистрации люминолзависимой ХЛ выявлена пониженная продукция АФК в цельной крови.
2. Применение ГТ у пациентов с заболеваниями легких повышало генерацию АФК в цельной крови, уменьшало проявления эндотоксикоза и улучшало клиническое течение заболевания.

Таблица 3

Влияние галотерапии на содержание МСМ и ЦИК в сыворотке крови у больных ХНЗЛ (усл. опт. ед.)

Показатели ХЛ	Группа контроля (n = 30)	Больные БА (n = 32)				Больные ХОБЛ (n = 39)			
		ГТ (n = 15)		ОТ (n = 17)		ГТ (n = 19)		ОТ (n = 20)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МСМ	0,207 ± 0,002	0,24 ± 0,003*	0,21 ± 0,004**	0,24 ± 0,004*	0,23 ± 0,005*	0,24 ± 0,003*	0,21 ± 0,003**	0,24 ± 0,005*	0,25 ± 0,007*
ЦИК	130,75 ± 4,11	149,5 ± 4,3*	130,3 ± 4,0**	150,6 ± 5,2*	145,1 ± 4,8*	153,5 ± 7,6*	132,7 ± 5,2**	155,4 ± 7,2*	185,5 ± 9,4**

Примечание: МСМ – молекулы средней массы; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; * – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля; ** – $p < 0,05$ по сравнению с периодом до лечения.

Литература

1. Коган А.Х. Фагоцитзависимые кислородные — свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней. Вестн. РАМН 1999; 2: 3–10.
2. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в генезе ХОБЛ. Атмосфера 2002; 4: 24–25.
3. 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.
4. Маянский А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. Казань: Магариф; 1993.
5. Гончарук С.Ф., Бахолдина Е.И., Федорчук Т.И. Роль макрофагально-лейкоцитарного звена иммунной системы в механизме десенсибилизирующего действия спелеотерапии. Вопр. курортол. 1992; 3: 59–61.
6. Коновалов С.И., Дубовинская А.В., Пчелинцев С.Ю. и др. Экспериментальная оценка влияния сухого солевого аэрозоля на альвеолярные макрофаги. В кн.: Клинико-эпидемиологические аспекты проблемы неспецифических заболеваний легких и актуальные вопросы их вторичной профилактики. СПб.; 1993. 109–113.
7. Червинская А.В., Коновалов С.И., Страшнова О.В., Степанова Н.Г. Применение медтехнологии галотерапии в комплексном лечении и реабилитации заболеваний органов дыхания. М.; 1995.
8. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. и др. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях. Клини. мед. 1981; 10: 38–42.
9. Меньшиков В.В. (ред.). Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина; 1987.
10. Фархутдинов Р.Р. Методы исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминере ХЛ — 003. В кн. Методы оценки антиоксидантной активности веществ лечебного и профилактического назначения. М.: РУДН; 2005. 147–155.
11. Марчук Г.И., Бербенцова Э.П. Результаты применения количественного метода для оценки тяжести и динамики острой пневмонии, хронического бронхита и бронхиальной астмы. Тер. арх. 1986; 3: 63–71.
12. Говорова Н.Ю., Лызлова С.И., Шаронов Б.П., Янковский О.Ю. Особенности хемилюминесценции люминола, возбуждаемой при каталитическом действии миелопероксидазы. Биохимия 1987; 10: 1670–1676.
13. Ефимова Л.К., Женеваляк Л.П., Дворщина Л.И. и др. Влияние спелеотерапии на иммунологическую реактивность детей, больных бронхолегочными заболеваниями. В кн. Современные методы иммунокоррекции при бронхолегочной патологии. Л.; 1990. 86–91.
14. Пермяков И.К., Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н. Эндотоксин и система полиморфноядерного лейкоцита. Арх. пат. 1989; 5: 3–11.
15. Яхонтова О.И., Дудинова О.П. Роль иммунных комплексов при хронических заболеваниях печени и их динамика в процессе лечения. Тер. арх. 1992; 2: 10–15.

Поступила 12.11.07
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-085.31-092

Г.Ф.Корытина¹, Л.З.Ахмадишина¹, Д.Г.Янбаева¹, Ш.З.Загидуллин², Т.В.Викторова^{1,2}

Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов матричных металлопротеаз и антипротеаз с развитием и тяжестью течения хронической обструктивной болезни легких

1 – Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, г. Уфа;

2 – Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

G.F.Korytina, L.Z.Akhmadishina, D.G.Yanbaeva, Sh.Z.Zagidullin, T.V.Viktorova

Association of polymorphic variants of matrix metalloproteinase and antiprotease genes with development and severity of chronic obstructive pulmonary disease

Summary

To evaluate a role of polymorphic variants of metalloproteinase and protease genes for hereditary susceptibility to COPD and its severity, we analyzed polymorphic loci of MMP1, MMP9, MMP12, PI, and AACT genes in COPD patients ($n = 318$) and healthy persons ($n = 319$) living at the Bashkortostan Republic. Results showed that frequency of genotypes and alleles of G(-1607)GG gene MMP1, C(-1562)T gene MMP9, A(-82)G gene MMP12, and Ala 15 Thr gene AACT did not differ in COPD patients and healthy subjects. The Z- and S-mutations of the PI gene were also similar in both the groups. The heterozygous GA genotype of G1237A locus in the 3'-non-translated region of PI gene was associated with COPD occurrence (OR = 2.09; 95 % CI: 1.15–3.81). To determine polymorphic variants associated with severity of clinical course and age of the disease manifestation, a comparative analysis of rates of genotypes and alleles was performed in patients with different COPD stages and of different age. The stage IV COPD patients significantly more often carried rare T allele in C(-1562)T locus of the MMP9 gene (15.89 % vs 8.38 %; $\chi^2 = 7.804$; $df = 1$; $p = 0.005$; OR = 2.06; 95 % CI: 1.22–3.49). Individuals with rare TT genotype of MMP9 gene were found only among the stage IV COPD patients (3.97 % vs 0 %; $\chi^2 = 4.78$; $p = 0.029$; $p_{cor} = 0.058$). Moreover, analysis of this locus in patients with early manifestation of COPD (younger the 55 yrs) revealed significantly more frequent rate of T allele in patients with stage IV COPD compared to patients of the same age but less severe COPD ($\chi^2 = 5.26$; $df = 1$; $p = 0.022$).

Резюме

С целью оценки роли полиморфных вариантов генов матричных металлопротеаз и антипротеаз в формировании наследственной предрасположенности к развитию ХОБЛ и тяжести течения заболевания был проведен анализ полиморфных локусов генов MMP1, MMP9, MMP12, PI и ААСТ в группах больных ХОБЛ ($n = 318$) и здоровых индивидов ($n = 319$), проживающих в Республике Башкортостан. Анализ полученных результатов показал, что частоты генотипов и аллелей локусов G(-1607)GG гена MMP1, C(-1562)T гена MMP9, A(-82)G гена MMP12, Ala 15 Thr гена ААСТ статистически достоверно не различаются в группах больных ХОБЛ и здоровых индивидов. Частоты Z и S мутаций гена PI также сходны в обеих группах. Выявлена ассоциация гетерозиготного генотипа GA локуса G1237A в 3'-нетранслируемой области гена PI с развитием ХОБЛ (отношение риска (ОР) = 2,09, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,15–3,81). С целью выявления полиморфных вариантов, ассоциированных с тяжестью клинического течения и возрастом манифестации заболевания был проведен сравнительный анализ частот генотипов и аллелей изученных локусов у больных с разными стадиями ХОБЛ и в разных возрастных группах. Показано, что среди больных с 4-й стадией ХОБЛ достоверно чаще встречаются носители редкого аллеля T локуса C(-1562)T гена MMP9 (15,89 % против 8,38 %; $\chi^2 = 7,804$; $df = 1$; $p = 0,005$; ОР = 2,06; 95%-ный ДИ – 1,22–3,49). Только среди больных с 4-й стадией ХОБЛ были выявлены индивиды с редким генотипом TT гена MMP9 (3,97 % против 0 %; $\chi^2 = 4,78$; $p = 0,029$; $p_{cor} = 0,058$). Кроме того, анализ данного локуса у больных с ранней манифестацией ХОБЛ (до 55 лет) показал статистически достоверное увеличение частоты аллеля T в группе пациентов с тяжелой 4-й стадией ХОБЛ по сравнению с больными в той же возрастной группе, но с более легкими стадиями ХОБЛ ($\chi^2 = 5,26$; $df = 1$; $p = 0,022$).

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – многофакторное заболевание дыхательной системы, характеризующееся прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока, вызванное обструкцией периферических дыхательных путей (хроническим бронхитом) и деструкцией легочной паренхимы (эмфиземой). ХОБЛ является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности во всем мире и приводит к значительному экономическому и социальному ущербу [1, 2].

Главным фактором риска развития ХОБЛ считается курение. Существует прямая связь между коли-

чеством выкуриваемых сигарет, манифестацией ХОБЛ и тяжестью течения заболевания. Однако не у всех курильщиков развивается ХОБЛ. Факторами риска ХОБЛ также считаются производственное пылевое и химическое загрязнение, высокий уровень загрязнения городского воздуха, частые инфекции дыхательных путей в детстве и некоторые другие. Исследования семейных случаев ХОБЛ и близнецовый метод позволили показать, что в манифестации заболевания важную роль играет комплексное взаимодействие генетических и внешнесредовых факторов [1–4].

Дефицит α_1 -антитрипсина, обусловленный несколькими мутациями в гене PI (*protease inhibitor*), до сих пор считается единственным хорошо изученным генетическим фактором риска ранней ХОБЛ, однако мутации в этом гене настолько редки, что являются причиной только 2 % случаев данного заболевания. В генетике ХОБЛ к сегодняшнему дню сформировалась гипотеза вовлеченности нескольких генов, каждый из которых вносит незначительный вклад в развитие симптомов заболевания [4–6]. Во 2-й половине XX в. широкое распространение получила концепция нарушения баланса в системе протеолиза–антипротеолиза как одной из причин формирования эмфиземы легких. Нарушение равновесия между протеолитическими ферментами и их ингибиторами, обусловленное врожденным дефицитом антипротеаз, окислительным стрессом или влиянием табачного дыма, может при определенных условиях привести к избыточному действию протеолитических ферментов, разрушению тончайших межальвеолярных перегородок и слиянию отдельных альвеол в более крупные эмфизематозные полости с постепенным уменьшением общей дыхательной поверхности легких [1–5].

Альвеолярные макрофаги, эпителиальные клетки и нейтрофилы выделяют целый спектр протеиназ. К классу протеолитических ферментов относятся семейство матричных металлопротеаз (ММР), нейтрофильная эластаза, трипсин и некоторые другие [5–7]. Матричные металлопротеазы – семейство протеолитических ферментов, играющих важную роль в процессах ремодуляции и репарации легочной ткани при воспалительных реакциях. Металлопротеазы являются нормальными компонентами соединительной ткани и клеточных мембран. Характер экспрессии матричных металлопротеаз имеет много общего с экспрессией классических реактантов острой фазы воспаления. Их активность возрастает во время воспалительной реакции. Многие из них принимают непосредственное участие в воспалении, регулируя секрецию цитокинов, шеддинг рецепторов, миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [7, 8]. В организме активность металлопротеаз контролируется естественными тканевыми ингибиторами металлопротеаз (ТИМР), которые часто продуцируются одновременно и рядом с самими металлопротеазами. Одной из главных причин развития склероза и фиброза является нарушение баланса между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса, который, в свою очередь, зависит от равновесия между металлопротеазами и их тканевыми ингибиторами [8–10]. В некоторых исследованиях клеток животных и человека было показано, что ММР1 (интерстициальная коллагеназа), ММР12 (эластаза макрофагов) и ММР9 (желатиназа В, коллагеназа IV типа) играют важную роль в воспалении дыхательных путей и развитии эмфиземы легких [11, 12].

С целью выявления аллелей и генотипов, ассоциированных с предрасположенностью к формированию ХОБЛ, проанализирован ряд мутаций и поли-

морфизмов генов, кодирующих протеолитические (ММР1, ММР9, ММР12) и антипротеолитические (PI и ААСТ) ферменты в группах больных ХОБЛ и здоровых лиц, проживающих в Республике Башкортостан.

Материалы и методы

В работе использованы образцы ДНК 318 больных ХОБЛ, из них 258 мужчин (81,13 %) и 60 женщин (18,87 %), находившихся на стационарном лечении в больницах г. Уфы в период 2002–2005 гг. Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с международной классификацией *Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD)* пересмотра 2003 г. [1]. Средний возраст больных – $61,98 \pm 11,65$ года, индекс курения (ИК) – $33,85 \pm 21,35$ пачки / лет. Внутри общей выборки больных ХОБЛ выделяли группы с различными стадиями заболевания (согласно GOLD, 2003 г.) [1]. В контрольную группу вошли образцы ДНК 319 здоровых индивидов, не состоящих в родстве, жителей г. Уфы, отобранных по полу (256 мужчин (80,25 %) и 63 женщины (19,75 %)), возрасту ($56,12 \pm 8,57$ года), статусу курения (ИК = $31,45 \pm 13,51$ пачки / лет), без хронических заболеваний в анамнезе, включая патологию дыхательной системы и аллергические заболевания.

Проведение ПЦР-ПДРФ-анализа

ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенольно-хлороформной экстракции. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) изучали полиморфные локусы промоторных областей генов металлопротеаз: G(-1607)GG гена ММР1, C(-1562)T гена ММР9, A(-82)G гена ММР12, а также полиморфных локусов гена локуса α_1 -антитрипсина (PI) Glu342Lys, Glu264Val, G1237A в 3'-области гена и локуса Ala 15 Thr гена антихимотрипсина (ААСТ). ПЦР проводили на амплификаторе производства компании "ДНК-технология" в стандартных условиях с использованием ДНК-полимеразы *Thermus aquaticus* ("Сибэнзим", Россия). Последовательности олигонуклеотидных праймеров и методы идентификации полиморфных аллелей изученных локусов были опубликованы ранее [5, 6, 11]. Гидролиз амплифицированных фрагментов ДНК проводили соответствующей рестриктазой фирмы "Сибэнзим" (MroXI, SphI, PvuI, TaqI, HinfI) в стандартных условиях. Результаты амплификации и рестрикции оценивали при помощи вертикального электрофореза в 7%-ном полиакриламидном геле. По окончании электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия (0,1 мкг/мл) в течение 15 мин и фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете. Для идентификации аллелей использовали 100 bp DNA ladder – маркер молекулярного веса с шагом 100 п. н. ("Сибэнзим").

Статистическая обработка результатов

Частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов, соответствие распределения частот генотипов

равновесию Харди-Вайнберга (χ^2) определяли по стандартным формулам. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами больных и здоровых индивидов оценивали по тесту χ^2 при помощи программы BIOSTAT (*Primer of Biostatistics version 4.03*). Ассоциацию определенных генотипов изученных генов с развитием ХОБЛ выявляли, сравнивая выборки больных и здоровых индивидов по частоте 1 признака с использованием критерия χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для исключения ошибки 1-го типа вводили поправку на множественность сравнений: значение p умножали на количество попарных сравнений и получали новое значение p_{cor} . Относительный риск заболевания по конкретному признаку вычисляли как отношение шансов (ОШ):

$$\text{ОШ} = (a \times d) / (b \times c),$$

где a – частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b – частота аллеля (генотипа) в контрольной выборке, c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. Доверительный интервал для относительного риска рассчитывали по стандартным формулам посредством компьютерных программ *Statistica 6.0* и *BIOSTAT*.

Результаты

Результаты анализа полиморфных локусов генов MMP1, MMP9 и MMP12 в группах больных ХОБЛ и здоровых индивидов представлены в табл. 1.

Распределение частот генотипов и аллелей гена MMP1 достоверно не отличалось между выборками

больных ХОБЛ и здоровых индивидов ($\chi^2 = 0,312$; $df = 1$; $p = 0,576$ и $\chi^2 = 2,809$; $df = 2$; $p = 0,246$ соответственно). В обеих группах преобладал гетерозиготный генотип G/GG (44,34 и 49,84 % соответственно). Сравнительный анализ частот генотипов в зависимости от клинической стадии заболевания не выявил статистически достоверных различий между исследуемыми группами.

Частоты аллелей и генотипов полиморфного локуса C(-1562)T гена MMP9 в группах больных ХОБЛ и здоровых индивидов были сходными ($\chi^2 = 0,163$; $df = 1$; $p = 0,686$ и $\chi^2 = 1,223$; $df = 2$; $p = 0,542$ соответственно). В группах больных ХОБЛ и здоровых жителей частота гомозиготного генотипа CC достигала 77,99 и 75,55 % соответственно.

С целью выявления полиморфных вариантов, ассоциированных с тяжестью клинического течения и возрастом манифестации заболевания, был проведен сравнительный анализ частот генотипов и аллелей изученных локусов у больных с разными стадиями ХОБЛ и в разных возрастных группах. Выявлены статистически достоверные различия в характере распределения частот генотипов локуса C(-1562)T между больными с различной тяжестью ХОБЛ ($\chi^2 = 9,849$; $df = 2$; $p = 0,007$). Только у больных с 4-й стадией ХОБЛ был выявлен генотип TT (3,97 % против 0 %; $\chi^2 = 4,78$; $p = 0,029$; $p_{\text{cor}} = 0,058$). С другой стороны, частота генотипа CC у пациентов с 4-й стадией ХОБЛ была ниже (72,19 % против 83,23 %; $\chi^2 = 5,01$; $p = 0,025$; $p_{\text{cor}} = 0,05$). Показано, что при 4-й стадии ХОБЛ достоверно чаще встречаются носители редкого аллеля T локуса C(-1562)T гена MMP9 (15,89 % против 8,38 %; $\chi^2 = 7,804$; $df = 1$; $p = 0,005$; ОШ = 2,06; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,22–3,49).

Таблица 1
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов матриксных металлопротеаз в группах больных ХОБЛ и здоровых индивидов

Генотипы. Аллели	Больные ХОБЛ			Здоровые индивиды (n = 319), %
	ХОБЛ в целом (n = 318), %	ХОБЛ 2-й и 3-й стадий (n = 167), %	ХОБЛ 4-й стадии (n = 151), %	
Ген MMP1 (G-1607GG)				
G/G	20,44	22,75	17,88	15,99
G/GG	44,34	43,71	45,03	49,84
GG/GG	35,22	33,53	37,09	34,17
G	42,61	44,61	40,40	40,91
GG	57,39	55,39	59,60	59,09
Ген MMP9 (C-1562T)				
CC	77,99	83,23	72,19	75,55
CT	20,13	16,77	23,84	23,20
TT	1,89	0	3,97*	1,25
C	88,05	91,62	84,11	87,15
T	11,95	8,38	15,89**	12,85
Ген MMP12 (A-82G)				
AA	78,30	79,64	76,82	81,50
AG	21,70	20,36	23,18	18,50
GG	0	0	0	0
A	89,15	89,82	88,41	90,75
G	10,85	10,18	11,59	9,25

Примечание: * – достоверные различия между группами больных с различной тяжестью ХОБЛ по распределению частот генотипов ($\chi^2 = 9,849$; $df = 2$; $p = 0,007$); ** – по распределению частот аллелей ($\chi^2 = 7,804$; $df = 1$; $p = 0,005$); для аллеля T гена MMP9 ОШ = 2,06, 95%-ный ДИ – 1,22–3,49.

Таблица 2
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса C-1562T гена MMP9 в зависимости от стадии ХОБЛ и возраста манифестации заболевания

Группы	n	Генотипы, %			Аллели (%)	
		СС	СТ	ТТ	С	Т
Больные с ранней манифестацией ХОБЛ (возраст – от 38 до 55 лет)						
ХОБЛ 2-й и 3-й стадий (30% ≤ ОФВ ₁ < 80%)	55	89,09	10,91	0	94,55	5,45
ХОБЛ 4-й стадии (ОФВ ₁ < 30%)	35	68,57	28,57	2,86	82,86	17,14
		$\chi^2 = 6,435; df = 2; p = 0,04$			$\chi^2 = 5,26; df = 1; p = 0,022$	
Больные ХОБЛ (возраст – от 55 до 89 лет)						
ХОБЛ 2-й и 3-й стадий (30% ≤ ОФВ ₁ < 80%)	112	80,36	19,64	0	90,18	9,82
ХОБЛ 4-й стадии (ОФВ ₁ < 30%)	116	73,28	22,41	4,31	84,48	15,52
		$\chi^2 = 5,408; df = 2; p = 0,07$			$\chi^2 = 2,637; df = 1; p = 0,092$	

Примечание: * – достоверные различия между больными с различной тяжестью ХОБЛ одной возрастной группы.

Анализ данного локуса у больных с ранней манифестацией ХОБЛ (возраст пациентов в данной группе колебался от 39 до 55 лет) показал, что частота аллеля Т гена MMP9 была достоверно выше в группе пациентов с тяжелой IV стадией ХОБЛ, возраст которых не превышает 55 лет по сравнению с больными ХОБЛ той же возрастной группы, но с более легкими стадиями ($\chi^2 = 5,26; df = 1; p = 0,022$), как показано в табл. 2.

В группах больных ХОБЛ и здоровых жителей был изучен полиморфизм A(-82)G гена MMP12. По-

казано, что частоты аллелей и генотипов в группах были сходными ($\chi^2 = 0,735; df = 1; p = 0,391$ и $\chi^2 = 0,828; df = 2; p = 0,363$ соответственно). Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфного локуса A(-82)G гена MMP12 в зависимости от клинической стадии ХОБЛ не выявил различий между группами больных с разными стадиями заболевания.

Результаты анализа полиморфных локусов генов α₁-антитрипсина и антихимотрипсина представлены в табл. 3. Частота аллеля Lys (Z-мутация) локуса

Таблица 3
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов α₁-антитрипсина и антихимотрипсина в группах больных ХОБЛ и здоровых индивидов

Генотипы, аллели	Больные ХОБЛ			Здоровые индивиды (n = 319), %
	ХОБЛ в целом (n = 318), %	ХОБЛ 2-й и 3-й стадий (n = 167), %	ХОБЛ 4-й стадии (n = 151), %	
Локус Glu342Lys гена PI				
Glu/Glu	99,37	99,4	99,34	97,49
Glu/Lys	0,63	0,6	0,66	2,51
Lys/Lys	0	0	0	0
Glu	99,69	99,7	99,67	98,72
Lys	0,31	0,3	0,33	1,25
Локус Glu264Val гена PI				
Glu/Glu	98,74	98,8	98,68	99,69
Glu/Val	1,26	1,2	1,32	0,31
Val/Val	0	0	0	0
Val	99,37	99,4	99,34	99,84
Val	0,67	0,6	0,66	0,16
Локус G1237A в 3'-нетранслируемой области гена PI				
G/G	87,74	88,62	86,75	93,42
G/A	12,26*	11,38	13,25	6,27
A/A	0	0	0	0,31
G	93,87**	94,31	93,38	96,55
A	6,13	5,69	6,62	3,45
Ala 15 Thr гена ААСТ				
Ala/Ala	29,56	33,53	25,17	29,47
Ala/Thr	50,31	48,50	52,32	47,65
Thr/Thr	20,13	17,90	22,52	22,88
Ala	54,72	57,78	51,32	53,29
Thr	45,28	42,22	48,68	46,71

Примечание: * – достоверные различия между группой больных ХОБЛ и здоровыми индивидами по распределению частот генотипов локуса G1237A гена PI ($\chi^2 = 7,743; df = 2; p = 0,021$); ** – по распределению частот аллелей ($\chi^2 = 4,461; df = 1; p = 0,035$).

Glu342Lys гена PI в группах больных ХОБЛ и здоровых индивидов составила 0,31 и 1,25 % соответственно. Частота встречаемости аллеля Val (S-мутация) также была низкой как в группе ХОБЛ, так и у здоровых индивидов (0,67 и 0,16 % соответственно). Ни в одной из выборок не были обнаружены индивиды, гомозиготные по мутациям, приводящим к тяжелому дефициту α_1 -антитрипсина.

При изучении распределения частот мутаций гена PI в группах с разной тяжестью ХОБЛ достоверные различия выявлены не были. Кроме того, в гене PI нами был изучен полиморфизм G1237A в 3'-нетранслируемой области гена, не связанный напрямую со снижением сывороточного уровня α_1 -антитрипсина, но влияющий на функциональные свойства белка. Доминирующим в обеих группах был генотип GG (87,74 и 93,42 % соответственно). В группе больных наблюдалось статистически достоверное увеличение частоты генотипа GA (12,26 % против 6,27 % в группе контроля; $\chi^2 = 7,743$; $p = 0,021$) и аллеля A (6,13 % против 3,45 % в группе контроля; $\chi^2 = 4,461$; $p = 0,035$). Риск развития ХОБЛ у индивидов с гетерозиготным генотипом GA по локусу G1237A гена PI повышен в 2 раза ($\chi^2 = 6,11$; $p = 0,041$; $p_{\text{cor}} = 0,082$; ОШ = 2,09, 95%-ный ДИ – 1,15–3,81). Сравнительный анализ частот генотипов данного локуса в зависимости от стадии заболевания не выявил достоверных различий между группами. Анализ полиморфизма Ala-15Thr гена ААСТ показал сходство в распределении частот генотипов и аллелей между группой больных ХОБЛ и группой здоровых индивидов. Гетерозиготы Ala/Thr преобладали в обеих группах (50,31 и 47,65 % соответственно). Сравнительный анализ частот генотипов полиморфизма Ala-15Thr гена ААСТ в зависимости от стадии заболевания не выявил достоверных различий между группами.

Обсуждение

В данной работе нами исследованы полиморфные локусы генов металлопротеаз и антипротеаз у больных ХОБЛ и здоровых индивидов, проживающих в Республике Башкортостан. Анализ полученных результатов показал, что частоты генотипов и аллелей полиморфных локусов генов MMP1, MMP9, MMP12, ААСТ, а также частоты Z и S мутаций гена PI достоверно не различаются в группах больных ХОБЛ и здоровых жителей. С другой стороны, наблюдалось статистически достоверное увеличение частоты гетерозиготного генотипа GA локуса G1237A в 3'-нетранслируемой области гена PI с развитием ХОБЛ (ОШ = 2,09, 95%-ный ДИ – 1,15–3,81). Нами выявлена ассоциация локуса C(-1562)T гена MMP9 с тяжестью ХОБЛ. У больных ХОБЛ с 4-й стадией частота аллеля T была достоверно выше (ОШ = 2,06, 95%-ный ДИ – 1,22–3,49). Только среди пациентов с 4-й стадией ХОБЛ были выявлены индивиды с редким генотипом TT. Кроме того, аллель T гена MMP9 достоверно чаще встречается среди пациентов с тяжелой 4-й стадией ХОБЛ

с ранней манифестацией заболевания (до 55 лет) ($\chi^2 = 5,26$; $df = 1$; $p = 0,022$). Можно предположить, что повышенная экспрессия гена MMP9, обусловленная генетическим полиморфизмом в промоторе данного гена, играет важную роль в раннем развитии тяжелых осложнений ХОБЛ. Ранее анализ данного полиморфизма в гене MMP9 был проведен у больных с эмфиземой легких и у здоровых курильщиков в Японии. Было показано, что частота аллеля T значительно выше в группе больных с эмфиземой легких (24,4 % против 12,3 % у здоровых курильщиков; $p = 0,02$) [9]. В работе *M.Zhou et al.* была выявлена ассоциация аллеля T локуса C(-1562)T гена MMP9 с развитием ХОБЛ у жителей Южного Китая (7 % у больных против 1 % у здоровых жителей; $p < 0,01$) [13]. В то же время *L.Joos et al.* не обнаружили ассоциаций показателей функции внешнего дыхания (ФВД) с полиморфизмом C(-1562)T гена MMP9 у жителей Канады. Частота аллеля T у обследованных с быстрым падением показателей ФВД и у здоровых лиц была практически одинаковой (16 и 14 % соответственно) [11]. Процессы ремоделирования структуры легких являются ведущим звеном многих заболеваний легких: эмфиземы при ХОБЛ, субэпителиального фиброза при астме, внутриальвеолярного фиброза при идиопатическом легочном фиброзе, бронхоэктазов при муковисцидозе. Все эти патологические изменения связаны с повреждением легочного экстрацеллюлярного матрикса. Матриксные металлопротеазы являются ключевыми элементами в этих изменениях [8, 10]. В работе *L.Segura-Valdez et al.* показано, что при ХОБЛ в легких значительно повышена продукция матриксных металлопротеаз, прежде всего желатиназы А и В (MMP2 и MMP9), а также коллагеназы MMP1, присутствуют множественные очаги деструкции эндотелиальных и эпителиальных клеток легочной паренхимы, что приводит к ремоделированию воздухоносных путей и разрушению альвеолярных структур [12]. Принимая во внимание данные, полученные в нашем исследовании, можно предположить, что в развитии такого осложнения ХОБЛ, как эмфизема легких, немаловажную роль играет повышенная экспрессия гена MMP9, обусловленная полиморфизмом в промоторе гена.

Одной из целей медицинской генетики является идентификация генов, которые оказывают влияние на развитие многофакторных заболеваний. Многочисленные исследования доказывают, что матриксные металлопротеазы играют важную роль при ХОБЛ, а генетические варианты, влияющие на экспрессию и активность металлопротеаз, вносят вклад в индивидуальные различия, проявляющиеся в особенностях развития заболевания. Таким образом, матриксные металлопротеазы, в частности MMP9, могут оказаться важными мишенями при терапии ХОБЛ. Если лечение, направленное на специфическое снижение уровня матриксных металлопротеаз окажется эффективным для уменьшения прогрессирования эмфиземы легких, то индивидуальные различия в экспрессии MMP9 могут оказаться важным определяющим фактором успеха такой терапии. Индивиды,

несущие в своем геноме аллели, приводящие к увеличению уровня или активности ММР9 (рисковые аллели) являются целевой группой для проведения антиметаллоротеазного лечения, и именно у таких больных лечение может оказаться достаточно успешным. Таким образом, генетические маркеры могут служить критерием дифференциации больных для адекватного выбора терапевтических мероприятий, в том числе при лечении эмфиземы легких.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (04-04-48318а), а также грантов Президента Российской Федерации (МК-5143.2006.4) и Российского гуманитарного научного фонда (04-06-00016а).

Литература

1. www.goldcopd.com. GOLD Workshop Report: Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2003.
2. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ; 1999.
3. Sandford A.J., Silverman E.K. Chronic obstructive pulmonary disease. 1: Susceptibility factors for COPD the genotype-environment interaction. *Thorax* 2002; 57:736–741.
4. DeMeo D.L., Silverman E.K. Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha (1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax* 2004; 59: 259–264.
5. Sandford A.J., Spinelli J.J., Weir T.D. et al. Mutation in the 3' region of the α_1 -antitrypsin gene and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Med. Genet.* 1997; 34: 874–875.
6. Sandford A.J., Weir T.D., Spinelli J.J. et al. Z and S mutations of the α_1 -antitrypsin gene and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1999; 20: 287–291.
7. Elkington P.T.G., Friedland J.S. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. *Thorax* 2006; 61: 259–266.
8. Parks W.C., Shapiro S.D. Matrix metalloproteinases in lung biology. *Respir. Res.* 2001; 2 (1): 10–19.
9. Wallace A.M., Sandford A.J. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases: functional importance in the development of chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Pharmacogenom.* 2002; 2 (3): 167–175.
10. Atkinson J.J., Senior R.M. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2003; 28 (1): 12–24.
11. Joos L., He J.Q., Shepherdson M.B. et al. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function. *Hum. Mol. Genet.* 2002; 11 (5): 569–576.
12. Segura-Valdez L., Pardo A., Gaxiola M. et al. Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2, and increased parenchymal cell death in COPD. *Chest* 2000; 117 (3): 684–694.
13. Zhou M., Huang Sh., Wan H.-Y. et al. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and the susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Han population of south China. *Chin. Med. J.* 2004; 117 (10): 1481–1484.

Поступила 27.09.06
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-036.12-092

Г.Е.Миронова¹, Е.П.Васильев², Б.Т.Величковский³

Антиокислительная терапия хронической обструктивной болезни легких в условиях Крайнего Севера

1 – Якутский государственный университет им. М.К. Амосова, г. Якутск;

2 – Якутский научный центр РАМН и Правительства Республики Саха (Якутия), г. Якутск;

3 – Российский государственный медицинский университет, Москва

G.E.Mironova, E.P.Vasiliev, B.T.Velichkovsky

Antioxidant therapy of chronic obstructive pulmonary disease at the Far North

Summary

The aim of this study was to investigate human antioxidant defense at various COPD stages and to substantiate administration of vitamins C and E as a part of complex treatment of COPD at the Far North. We followed-up 92 COPD patients aged 20 to 50 yrs (of them, 42 males). The control group consisted of 58 healthy persons of 20 to 45 yrs of age. A total blood antioxidant activity (TAA) was detected using *G.I. Klebanov's* method. Superoxide dismutase (SOD) and catalase levels in erythrocyte membrane were assessed with chemiluminescent methods. Lipid peroxide (LPO) activity was measured by malone dialdehyde (MDA) plasma concentration. We also investigated hepatic and renal functions, protein, lipid, and carbohydrate metabolism. Patients with exacerbation of stage II COPD had increased LPO activity (2.97 ± 0.12 nmol/ml compared to 1.86 ± 0.09 nmol/ml in stable phase and 1.36 ± 0.06 nmol/ml in controls) with TAA increased by 40 %. The stage III COPD patients demonstrated more significant growth of LPO activity (2.04 ± 0.08 nmol/ml in stable phase and 3.44 ± 0.15 nmol/ml in exacerbation; $p < 0.05$) accompanied by less prominent increase in TAA. Early stages of COPD were characterized by increased levels of antioxidant enzymes (2.44 ± 0.06 μ g/g of Hb for SOD and 8.30 ± 0.15 μ g/g of Hb for catalase compared to 1.56 ± 0.02 and 7.36 ± 0.10 μ g/g Hb in controls). At the later COPD stages, the SOD level was less high and catalase concentration even decreased. COPD patients had increased concentrations of oxypoline (1.76 ± 0.48 g/ml to 2.80 ± 0.50 g/ml; $p < 0.05$ for both when compared to the controls) and α_1 -antitripsin (for stage II COPD, 284 ± 47 μ g/ml in stable phase and 240 ± 20 μ g/ml in exacerbation, for stage III COPD, 245 ± 18 μ g/ml and 223 ± 15 μ g/ml, respectively). Administration of vitamins C and E 25 mg/kg and 5 mg/kg of body weight, respectively, as a part of a complex therapy of the disease exacerbation resulted in shortening of exacerbation, improvement in clinical status and lung function, TAA activation, and lowering of LPO activity. Therefore, COPD is accompanied by significant activation of oxidative processes, which depend on the stage and phase of the disease. The results allow including antioxidant vitamins in programs of treatment of COPD to be recommended.

Резюме

Целью работы было изучение состояния антиокислительной защиты организма на различных стадиях хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и патогенетическое обоснование применения витаминов С и Е в комплексной терапии больных в условиях Крайнего Севера. Под наблюдением находились 92 больных ХОБЛ в возрасте от 20 до 50 лет (42 мужчины и 50 женщин). Контрольную группу составили 58 практических здоровых лиц в возрасте от 20 до 45 лет. Общую антиоксидантную активность (АОА) крови определяли по методу *Г.И. Клебанова и др.* Содержание супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в мембранах эритроцитов выявляли хемилуминесцентными методами. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивалась по содержанию в крови малонового диальдегида (МДА). Также исследовали биохимические показатели функции печени и почек, белкового, липидного и углеводного обмена. У больных с обострением ХОБЛ 2-й стадии повышение интенсивности ПОЛ ($2,97 \pm 0,12$ нмоль/мл по сравнению с $1,86 \pm 0,09$ нмоль/мл в фазе ремиссии и $1,36 \pm 0,06$ нмоль/мл у здоровых) сочеталось с повышением АОА крови на 40 %. У больных с ХОБЛ 3-й стадии более выраженное увеличение интенсивности ПОЛ ($2,04 \pm 0,08$ нмоль/мл в фазе ремиссии и $3,44 \pm 0,15$ нмоль/мл при обострении; $p < 0,05$) сочеталось с меньшим нарастанием общей АОА крови. На ранних стадиях ХОБЛ при обострении отмечено повышение уровня антиоксидантных ферментов ($2,44 \pm 0,06$ мкг/г Нб для СОД и $8,30 \pm 0,15$ мкг/г Нб для каталазы по сравнению с $1,56 \pm 0,02$ и $7,36 \pm 0,10$ мкг/г Нб у здоровых). На поздних стадиях ХОБЛ уровень СОД нарастает в меньшей степени, а содержание каталазы даже понижается. У средне-тяжелых больных в период ремиссии концентрация свободного оксипролина в крови составила $1,76 \pm 0,48$ мкг/мл, у тяжелых больных – $2,80 \pm 0,50$ мкг/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми). Среднее содержание α_1 -антитрипсина при 2-й стадии ХОБЛ в фазе ремиссии составило 284 ± 47 мкг/мл, при 3-й стадии – 245 ± 18 мкг/мл, при обострении – 240 ± 20 и 223 ± 15 мкг/мл соответственно. Включение витаминов С и Е в дозах 25 и 5 мг на кг массы тела соответственно в комплексную терапию обострения ХОБЛ приводило к укорочению периода обострения, улучшению клинического состояния и вентиляционной функции легких, активации АОА, снижению интенсивности ПОЛ. Таким образом, ХОБЛ сопровождается значительной активацией свободнорадикальных процессов, степень которой зависит от стадии и фазы заболевания. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение витаминов-антиоксидантов в программу лечения больных ХОБЛ.

Эпидемиологические исследования показали, что в Республике Саха (Якутия) распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) выше, чем в Российской Федерации [1]. В условиях Крайнего Севера развитие ХОБЛ характеризуется высоким удельным весом осложненных и быстро прогрессирующих форм, нередко сочетающихся с бронхоспастическим компонентом, пневмонией и туберкулезом [2].

Целью настоящей работы было изучение состояния антиокислительной защиты организма на различных стадиях ХОБЛ и патогенетическое обоснование применения витаминов С и Е в комплексной терапии больных в условиях Крайнего Севера.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 92 больных ХОБЛ в возрасте от 20 до 50 лет, из них 42 мужчины

и 50 женщин. В соответствии с клиническими рекомендациями Российского респираторного общества [3] по степени тяжести ХОБЛ ко 2-й стадии, средне-тяжелой ($50\%_{\text{долж.}} \leq \text{объем форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ}_1) < 80\%_{\text{долж.}}$), были отнесены 48 больных, к 3-й стадии, тяжелой ($30\%_{\text{долж.}} \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%_{\text{долж.}}$), – 44 пациента. Контрольную группу составили 58 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 45 лет (25 мужчин и 33 женщины).

Суммарную антиоксидантную активность крови определяли по методу Г.И.Клебанова и др. [4]. Для изучения ферментативной системы антиоксидантной защиты организма использовались хемилюминесцентные методы определения содержания супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в мембранах эритроцитов [5].

Свободные аминокислоты сыворотки крови определяли методом ионообменной хроматографии на автоматическом анализаторе Hitachi (Япония). Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивалась по содержанию в крови малонового диальдегида (МДА), концентрацию которого определяли колориметрическим методом с использованием тиобарбитуровой кислоты [6].

Клинико-биохимические анализы – определение активности аспарагиновой и аланиновой аминоксидотрансфераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамил-трансферазы, уровня общего белка, билирубина, холестерина, триглицеридов, глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, креатинина – производились на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas mira plus (La Roche, Франция). Соотношение белковых фракций сыворотки крови определяли методом электрофореза на бумаге, соотношение липопротеидных фракций – методом электрофореза в полиакриламидном геле [6].

Результаты и обсуждение

Интенсивность ПОЛ у больных ХОБЛ оказалась статистически достоверно повышенной (табл. 1).

В фазе ремиссии у больных 2-й стадии ХОБЛ содержание МДА увеличилось почти в 1,4 раза по сравнению с группой контроля и соответствовало $1,86 \pm 0,09$ нмоль/мл. В период обострения содержание МДА статистически достоверно превышало его уровень в период ремиссии и достигло $2,97 \pm 0,12$ нмоль/мл, что почти в 2,18 раз превышает аналогичный показатель у здоровых людей. У пациентов с ХОБЛ 3-й стадии в фазе ремиссии этот показате-

тель в среднем равнялся $2,04 \pm 0,08$ нмоль/мл, что в 1,5 раза выше, чем в группе контроля. В фазе рецидива содержание МДА повышалось до $3,44 \pm 0,15$ нмоль/мл, что в 1,7 раза превосходило его уровень в фазе ремиссии и было в 2,5 раза выше, чем в группе контроля (табл. 1).

Общая антиоксидантная активность (АОА) плазмы крови у больных ХОБЛ 2-й стадии в фазе ремиссии достоверно снижалась ($41,2 \pm 0,5\%$) по сравнению с группой контроля ($51,3 \pm 0,7\%$). Обострение заболевания сопровождалось достоверным повышением АОА сыворотки крови до $57,8 \pm 0,8\%$. У больных ХОБЛ 3-й стадии в фазе ремиссии АОА сыворотки крови была ниже, чем при 2-й стадии, – $38,6 \pm 0,9\%$. В фазе обострения этот показатель достоверно повышался по сравнению с таковым в фазе ремиссии, но вместе с тем был более низким, чем у здоровых ($51,3 \pm 0,7\%$).

Следовательно, увеличение интенсивности ПОЛ у больных со среднетяжелым течением заболевания в фазе рецидива сочеталось с повышением общей АОА крови на 40%. У пациентов с тяжелым ХОБЛ более выраженное увеличение интенсивности ПОЛ в период обострения сочеталось с меньшим нарастанием общей АОА крови (на 20%).

Таким образом, ХОБЛ, как и другие заболевания органов дыхания, сопровождается усилением свободно-радикального окисления [7–9].

Последнее положение подтверждается и изменением активности антиокислительных ферментов (табл. 2). Уровень СОД в эритроцитах больных ХОБЛ 2-й стадии в фазе ремиссии был несколько выше, чем у здоровых, и соответствовал $1,60 \pm 0,04$ мкг/г Нб. Но у мужчин этот показатель равнялся в среднем $1,57 \pm 0,05$ мкг/г Нб, т. е. фактически не отличался от такового у здоровых лиц. У женщин он был выше, достигая $1,65 \pm 0,05$ мкг/г Нб. В фазе рецидива отмечено достоверное повышение содержания СОД как у мужчин – $2,63 \pm 0,07$ мкг/г Нб, так и у женщин – $2,32 \pm 0,06$ мкг/г Нб. У больных ХОБЛ 3-й стадии в период ремиссии среднее значение уровня СОД в эритроцитах было несколько ниже, чем у здоровых ($1,52 \pm 0,07$ мкг/г Нб), особенно у мужчин – $1,47 \pm 0,07$ мкг/г Нб. В период рецидива содержание СОД достоверно увеличивалось как у мужчин, так и у женщин.

Уровень каталазы в период ремиссии у пациентов со среднетяжелой ХОБЛ не отличался достоверно от показателей в группе контроля и соответствовал $7,80 \pm 0,16$ мкг/г Нб при незначительной разнице в

Таблица 1
Показатели свободнорадикального окисления у больных ХОБЛ

Стадия	Фаза заболевания	n	МДА, нмоль/мл	АОА, отн. %	МДА × 100 / АОА
2-я	ремиссия	26	$1,86 \pm 0,09^{**}$	$41,2 \pm 0,5$	4,51
	рецидив	22	$2,97 \pm 0,12^{*,**}$	$57,8 \pm 0,8^*$	5,14
3-я	ремиссия	24	$2,04 \pm 0,08^{**}$	$38,6 \pm 0,9^{**}$	5,28
	рецидив	20	$3,44 \pm 0,15^{*,**}$	$46,4 \pm 1,2^*$	7,41
здоровые		30	$1,36 \pm 0,06$	$51,3 \pm 0,7$	2,65

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с фазой ремиссии; ** – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами.

Таблица 2
Содержание СОД и каталазы в мембранах эритроцитов больных ХОБЛ

Стадия	Фаза заболевания	СОД			Каталаза		
		$M \pm m$	пол	$M \pm m$	$M \pm m$	пол	$M \pm m$
2-я	ремиссия	1,60 ± 0,04	муж.	1,57 ± 0,05	7,80 ± 0,16	муж.	7,76 ± 0,14
			жен.	1,65 ± 0,05		жен.	7,89 ± 0,12
	рецидив	2,44 ± 0,06*	муж.	2,63 ± 0,07*	8,30 ± 0,15*	муж.	8,65 ± 0,16*
			жен.	2,32 ± 0,06**		жен.	8,12 ± 0,18
3-я	ремиссия	1,52 ± 0,07	муж.	1,47 ± 0,07	6,72 ± 0,12	муж.	6,78 ± 0,17
			жен.	1,60 ± 0,06		жен.	6,90 ± 0,15
	рецидив	1,80 ± 0,08	муж.	1,81 ± 0,08	6,11 ± 0,13*	муж.	6,10 ± 0,14
			жен.	1,80 ± 0,08		жен.	6,16 ± 0,14
здоровые			1,56 ± 0,02		7,36 ± 0,10		

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с фазой ремиссии; ** – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми.

зависимости от пола: у мужчин – $7,76 \pm 0,14$ мкг/г Нб, у женщин – $7,89 \pm 0,12$ мкг/г Нб. В период обострения наблюдалось достоверное повышение уровня каталазы в среднем до $8,30 \pm 0,15$ мкг/г Нб, более выраженное у мужчин – $8,65 \pm 0,16$ мкг/г Нб, чем у женщин – $8,12 \pm 0,18$ мкг/г Нб. У тяжелых больных ХОБЛ содержание этого фермента в фазе ремиссии достигало в среднем $6,72 \pm 0,12$ мкг/г Нб, не отличаясь достоверно от показателей в группе контроля. В фазе рецидива содержание каталазы в эритроцитах больных уменьшалось и было достоверно ниже, чем у здоровых лиц.

Таким образом, на относительно ранних стадиях ХОБЛ в период рецидива отмечено более выраженное повышение уровня антиоксидантных ферментов. На поздних стадиях заболевания, когда интенсивность ПОЛ увеличивается, уровень СОД нарастает менее выраженно, а содержание каталазы даже понижается. Это свидетельствует об ослаблении компенсаторной реакции ферментативного звена АОА. Возможно, это связано с инактивацией свободными радикалами конститутивного пула этих ферментов и значительным временем, необходимым для индукции их синтеза [5].

В таких условиях повышается роль низкомолекулярных эндогенных и экзогенных антиоксидантов, относительная свобода миграции которых в клетки и в тканевой среде выступают на передний план [10].

Анализ состояния обеспеченности организма больных ХОБЛ витаминами А, Е, С и каротиноидами показал отчетливо выраженное понижение их уровня при развитии патологического процесса (табл. 3). Формирование ХОБЛ сопровождалось 100%-ной недостаточностью витамина С и каротиноидов. Степень дефицита аскорбиновой кислоты в крови больных возрастала с тяжестью заболевания. С повышением дыхательной недостаточности коэффициент МДА / витамин С увеличивался более выраженно по сравнению с другими. Так, у средне-тяжелых больных в фазе ремиссии коэффициент МДА / витамин С соответствовал 3,9; в фазе рецидива – 8,3; у тяжелых больных в фазе ремиссии он составил 4,8; в фазе рецидива – 10,1. Для сравнения коэффициент МДА / витамин Е у больных ХОБЛ 2-й стадии в фазе ремиссии соответствовал 2,6; в фазе рецидива – 4,4; у пациентов с 3-й стадией заболевания этот показатель в фазе ремиссии соответствовал 2,8; в фазе рецидива – 5,1.

Таблица 3
Зависимость содержания экзогенных антиоксидантов и показателей ФВД от стадии заболевания

Показатель	Здоровые	Больные ХОБЛ (2-я стадия)		Больные ХОБЛ (3-я стадия)	
		ремиссия	рецидив	ремиссия	рецидив
ЖЕЛ, %	94,1 ± 2,1	72,2 ± 5,4*	67,8 ± 1,3*	62,0 ± 3,7*	54,8 ± 2,2*
ОФВ ₁ , %	80,3 ± 3,4	54,2 ± 6,4*	45,5 ± 4,3*	41,3 ± 6,5*	30,6 ± 4,7*
Индекс Тиффно, %	85,2 ± 1,9	70,5 ± 3,8*	58,4 ± 1,2*	56,0 ± 4,0*	45,4 ± 2,6*
МДА, нмоль/мл	1,36 ± 0,06	1,86 ± 0,09	2,97 ± 0,12*	2,04 ± 0,08*	3,44 ± 0,15*
КИО ₂	27,7 ± 2,2	15,6 ± 3,4*	10,2 ± 2,4*	10,5 ± 2,5*	8,9 ± 3,1*
Витамины:					
С, мг/дл	0,57 ± 0,07	0,48 ± 0,07	0,36 ± 0,08*	0,42 ± 0,09	0,34 ± 0,12*
Е, мг/дл	0,78 ± 0,06	0,72 ± 0,08	0,68 ± 0,10	0,72 ± 0,09	0,67 ± 0,11
А, мкг/дл	27,18 ± 2,50	25,86 ± 2,56	24,02 ± 3,17	24,53 ± 2,40	23,51 ± 2,70
β-каротин, мкг/дл	58,60 ± 3,70	60,96 ± 5,08	48,10 ± 3,40	56,43 ± 2,70	47,26 ± 3,12
МДА / витамин С	2,4	3,9	8,3	4,9	10,1
МДА / витамин Е	1,7	2,6	4,4	2,8	5,1
(МДА / витамин А) × 100	5,7	7,2	12,4	8,3	14,6
(МДА / β-каротин) × 100	2,3	3,1	6,2	3,6	7,3

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами. ЖЕЛ – жизненная емкость легких; КИО₂ – коэффициент использования О₂.

Наличие постоянной дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ не только при обострении, но и в период ремиссии было сопряжено с низким коэффициентом использования кислорода (КИО₂). У здоровых лиц этот показатель соответствовал $27,7 \pm 2,2$ мл/л, а у пациентов с ХОБЛ 2-й и 3-й стадии в период ремиссии — $15,6 \pm 3,4$ и $10,5 \pm 2,5$ мл/л ($p < 0,05$) соответственно; при обострении заболевания он, естественно, снижался еще больше.

При ХОБЛ представляет большой интерес исследование биохимических маркеров нарушения стромы легких. Концентрация свободного оксипролина в крови оказалось повышенной. У больных средней тяжести ХОБЛ в период ремиссии она соответствовала $1,76 \pm 0,48$ мкг/мл, у тяжелых больных — $2,80 \pm 0,50$ мкг/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами). Среднее содержание α_1 -антитрипсина, наоборот, было пониженным: у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии в фазе ремиссии — 284 ± 47 мкг/мл, при ХОБЛ 3-й стадии — 245 ± 18 мкг/мл. В фазе рецидива этот показатель снижался еще больше — до 240 ± 20 и 223 ± 15 мкг/мл соответственно.

Повышение содержания свободного и пептидосвязанного оксипролина в крови больных на фоне снижения уровня α_1 -антитрипсина является свидетельством деструкции легочной ткани под действием эластазы [9]. В результате происходит сужение просвета бронхиол и возникает обструктивный синдром, выражающийся в достоверном ухудшении всех показателей ФВД. Это, в свою очередь, ведет к гипоксии. Таким образом, гипоксия как следствие хронической легочной недостаточности сопряжена с высоким уровнем свободно-радикального окисления у больных ХОБЛ.

Снижение вентиляционной функции легких у больных сопровождалось повышением уровня МДА, понижением активности СОД и каталазы и снижением уровня витаминов-антиоксидантов в организме.

Поскольку в развитии ХОБЛ существенная роль принадлежит цитотоксическому действию свободных радикалов и продуктов свободно-радикального окисления липидов, для лечения заболевания могут представлять интерес препараты, регулирующие свободно-радикальные процессы и предотвращающие избыточное образование в респираторном тракте радикальных продуктов [5, 9, 11, 12]. Важнейшая роль в укреплении системы антиокислительной защиты организма принадлежит аскорбиновой кислоте. Известно, что в легких ее концентрация во много раз выше, чем в крови [13]. Она является главным внеклеточным водорастворимым антиоксидантом человеческого организма, содержащимся в бронхиальной слизи и защищающим поверхность воздухопроводящих путей от разрушительного влияния радикальных продуктов, выделяемых альвеолярными макрофагами.

По-видимому, очень важным в реализации антиокислительного действия аскорбиновой кислоты является ее способность восстанавливать и продукты окисления α -токоферола, регенируя его антиокислительную активность. Этим обусловлен синергичес-

кий эффект аскорбиновой кислоты и α -токоферола при реакциях окисления полиненасыщенных жирных кислот [14].

Токоферолы способны реагировать с продуктами перекисного окисления в низких концентрациях, т. е. обладают высокими константами взаимодействия с алкилперекисными радикалами [13]. Благодаря этой реакции α -токоферол защищает и тиоловые группы глутатиона, белков и ферментов. Известна также способность витамина Е стабилизировать липидный бислой клеточных мембран за счет образования устойчивых комплексов с остатками полиненасыщенных жирных кислот и ослабления действия фосфолипазы А [15].

В Якутии использование аскорбиновой кислоты входит в схему лечения больных ХОБЛ, но в низких дозах — 0,25 г ежедневно в течение 10 дней только в период обострения заболевания. При этом клинико-лабораторные исследования эффективности применения антиоксидантов при лечении больных ХОБЛ в условиях Якутии ранее не проводились. Поэтому 25 больным ХОБЛ в фазе обострения, наряду с противовоспалительными, бронхорасширяющими и отхаркивающими препаратами, назначалась аскорбиновая кислота в дозе 25 мг на 1 кг массы тела и α -токоферол в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. Эффективность комплексного лечения была оценена как по клиническим признакам, так и с помощью показателей ФВД и биохимических тестов, характеризующих состояние антиокислительной защиты организма и функциональное состояние печени.

Включение витаминов С и Е в комплексную терапию больных ХОБЛ в период обострения привело к повышению их уровня в плазме крови и позволило добиться как сокращения острого периода, так и улучшения клинического состояния пациентов (табл. 4). Концентрация аскорбиновой кислоты в крови больных возрастала через 15 дней с $0,34 \pm 0,06$ до $0,68 \pm 0,08$ мг/дл, а при выписке составила $0,80 \pm 0,06$ мг/дл. У больных, получавших витамины в обычной дозе, уровень аскорбиновой кислоты в крови возрастал с $0,37 \pm 0,12$ до $0,42 \pm 0,13$ мг/дл при выписке. Различия в содержании витамина С в крови больных опытной и контрольной группы при выписке оказались статистически значимым. В результате приема витамина Е больными ХОБЛ в период обострения заболевания его содержание в плазме крови повысилось с $0,67 \pm 0,05$ до $0,85 \pm 0,10$ мг/дл через 15 дней и до $0,80 \pm 0,07$ мг/дл при выписке.

Прием витаминов-антиоксидантов привел к активации АОА сыворотки крови больных, при этом активность каталазы нормализовалась в большей степени, чем СОД. Интенсивность ПОЛ под влиянием приема витаминов снижалась. Уровень МДА уменьшился статистически значимо с $3,14 \pm 0,13$ до $1,82 \pm 0,12$ нмоль/мл, т. е. на 41 %. У больных контрольной группы уровень МДА снизился на 27 % (с $3,44 \pm 0,15$ до $2,17 \pm 0,14$ нмоль/мл).

Сочетание противовоспалительной терапии с применением экзогенных антиоксидантов улучшило вентиляционную функцию легких. Так, значение

ЖЕЛ у больных, прошедших курс антиокислительной терапии, при выписке повысилось на 35 %, а у пациентов, не принимавших витамины, – на 28 %.

Об уменьшении воспалительно-деструктивного процесса свидетельствует нормализация показателей, характеризующих функциональное состояние печени. Лабораторные исследования показали статистически достоверное снижение активности аминотрансфераз и γ -глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы у больных, получавших витамины, снизилась на 36 % (с $118,6 \pm 4,4$ до $76,0 \pm 3,8$ Ед/л), тогда как в сопоставляемой группе – на 12 % (с $112,3 \pm 2,3$ до $98,5 \pm 4,7$ Ед/л). Статистически достоверно – на 40 % – снизилась и активность аланинаминотрансферазы ($42,3 \pm 3,4$ до $25,4 \pm 2,3$ Ед/л). Снижение активности аспаратаминотрансферазы было достоверным в обеих группах, но на фоне антиокислительной терапии нормализация активности этого фермента была более выраженной.

Кроме того, у больных, получавших витамины, коэффициент МДА / СОД при выписке уменьшался на 32 %, а у больных контрольной группы – на 20 %. Коэффициент МДА / витамин С уменьшился соответственно в 3,8 и в 1,8 раз. Подобные изменения

коэффициентов указывают на более выраженное снижение интенсивности свободнорадикального окисления под влиянием антиоксидантных витаминов.

Таким образом, включение в комплексную терапию больных ХОБЛ высоких доз витаминов С и Е в период обострения заболевания оказалось совершенно оправданным, т. к. при этом достигался более ранний и / или выраженный клинический эффект.

В период ремиссии заболевания антиокислительная терапия также определяла положительную динамику показателей, отражающих вентиляционную функцию легких, состояния антиоксидантного статуса, снижала уровень ПОЛ, улучшала функциональное состояние печени (табл. 5). Уровень витамина С в крови увеличился почти в 2 раза с $0,48 \pm 0,05$ мг/дл до $0,90 \pm 0,06$ мг/дл, витамина Е – с $0,70 \pm 0,04$ мг/дл до $0,87 \pm 0,06$ мг/дл. ЖЕЛ возросла с $66,8 \pm 5,4$ % до $69,3 \pm 4,6$ %. Индекс Тиффно изменился с $60,5 \pm 3,8$ % до $65,7 \pm 4,3$ %. Содержание СОД в эритроцитах повысилось с $1,19 \pm 0,02$ мкг/г Нб до $1,38 \pm 0,04$ мкг/г Нб ($p < 0,05$). Концентрация МДА в крови снизилась с $1,97 \pm 0,07$ нмоль/мл до $1,66 \pm 0,08$ нмоль/мл ($p < 0,05$). Активность ферментов, отражающих функциональное состояние печени, также имела тенденцию к снижению.

Таблица 4
Влияние витаминов С и Е на показатели ФВД и антиокислительной защиты у больных ХОБЛ в период обострения

Показатель	Здоровые	1-й день	15-й день	При выписке
ЖЕЛ, %	$94,1 \pm 2,1$	$54,8 \pm 2,2$ ^{а)} $58,0 \pm 4,2$ ^{б)}	$62,3 \pm 4,5$ $70,2 \pm 4,8$	$70,2 \pm 4,2$ $78,5 \pm 3,2$
Индекс Тиффно, %	$85,2 \pm 1,9$	$45,4 \pm 2,6$ $52,5 \pm 4,0$	$57,4 \pm 3,6$ $68,4 \pm 4,3$	$65,4 \pm 3,7$ $76,6 \pm 2,8$
ОФВ ₁ , %	$80 \pm 2,5$	$28,0 \pm 4,6$ $29,0 \pm 4,8$	$36,3 \pm 5,2$ $46,2 \pm 4,4$	$45,8 \pm 5,2$ $58,3 \pm 4,6$
МДА, нмоль/мл	$1,36 \pm 0,06$	$3,44 \pm 0,15$ $3,14 \pm 0,13$	$2,98 \pm 0,18$ $2,65 \pm 0,12$	$2,17 \pm 0,14$ $1,82 \pm 0,12^*$
СОД, мкг/г Нб	$1,56 \pm 0,03$	$1,82 \pm 0,08$ $1,76 \pm 0,08$	$1,69 \pm 0,12$ $1,60 \pm 0,08$	$1,44 \pm 0,08$ $1,52 \pm 0,10$
Каталаза, мкг/г Нб	$7,36 \pm 0,11$	$6,11 \pm 0,20$ $6,54 \pm 0,16$	$6,24 \pm 0,16$ $6,72 \pm 0,14$	$6,42 \pm 0,15$ $6,86 \pm 0,14$
Витамины:				
С, мг/дл	$0,52 \pm 0,07$	$0,37 \pm 0,10$ $0,34 \pm 0,06$	$0,38 \pm 0,11$ $0,68 \pm 0,08^*$	$0,42 \pm 0,09$ $0,78 \pm 0,06^*$
Е, мг/дл	$0,78 \pm 0,06$	$0,67 \pm 0,10$ $0,67 \pm 0,05$	$0,68 \pm 0,14$ $0,85 \pm 0,10$	$0,70 \pm 0,15$ $0,80 \pm 0,07$
Щелочная фосфатаза, Ед/л	$68,7 \pm 1,2$	$112,3 \pm 2,3$ $118,6 \pm 4,4$	$98,5 \pm 4,7$ $76,0 \pm 3,8^*$	$70,4 \pm 3,9$ $57,5 \pm 2,7^*$
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	$18,4 \pm 0,8$	$40,6 \pm 2,8$ $42,3 \pm 3,4$	$32,4 \pm 3,8$ $25,4 \pm 2,3$	$22,5 \pm 3,5$ $19,2 \pm 3,1$
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	$23,1 \pm 1,6$	$58,4 \pm 3,6$ $52,4 \pm 3,6$	$38,6 \pm 3,6$ $27,3 \pm 3,2^*$	$24,7 \pm 4,3$ $24,2 \pm 2,4$
γ -глутамилтрансфераза, Ед/л	$18,3 \pm 0,6$	$37,8 \pm 2,8$ $35,6 \pm 4,8$	$28,3 \pm 4,5$ $24,5 \pm 3,5$	$19,6 \pm 4,0$ $21,3 \pm 2,5$
МДА / СОД	0,87	1,89 1,78	1,76 1,65	1,51 1,21
МДА / витамин С	2,6	9,2 9,2	7,8 3,9	5,2 2,4
(МДА / ИТ) \times 100	1,6	7,6 6,0	5,2 3,9	3,3 2,4

Примечание: а) – больные, не принимавшие витамины; б) – больные, принимавшие витамины. * – $p < 0,05$ по сравнению с больными, не принимавшими витамины.

Таблица 5
Влияние витаминов С и Е на показатели ФВД и антиокислительной защиты у больных ХОБЛ в период ремиссии

Показатель	Здоровые	Больные до витаминотерапии	Больные после витаминотерапии
ЖЕЛ, %	94,1 ± 2,1	66,8 ± 5,4	69,3 ± 4,6
Индекс Тиффно, %	85,2 ± 1,9	60,5 ± 3,8	65,7 ± 4,3
МДА, нмоль/мл	1,36 ± 0,06	1,97 ± 0,07	1,66 ± 0,08
СОД, мкг/г Нб	1,56 ± 0,03	1,19 ± 0,02	1,38 ± 0,04
Каталаза, мкг/г Нб	7,36 ± 0,11	6,32 ± 0,12	6,54 ± 0,14
Витамины:			
С, мг/дл	0,52 ± 0,07	0,48 ± 0,06	0,920 ± 0,06
Е, мг/дл	0,78 ± 0,06	0,70 ± 0,04	0,87 ± 0,05
Щелочная фосфатаза, Ед/л	68,7 ± 1,2	87,3 ± 3,2*	75,4 ± 3,1
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	18,4 ± 0,8	28,5 ± 2,8*	21,3 ± 3,2
Аспаргатаминотрансфераза, Ед/л	23,1 ± 1,6	32,7 ± 3,2*	23,3 ± 4,3
γ-глутамилтрансфераза, Ед/л	18,3 ± 0,6	22,6 ± 3,5	19,7 ± 2,6
МДА / СОД	0,87	1,65	1,20
МДА / каталаза	0,18	0,31	0,25
МДА / витамин С	2,6	4,1	1,8
МДА / витамин Е	1,7	2,8	1,9

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми.

Таким образом, на фоне 15-дневного приема больными ХОБЛ повышенных доз витаминов С и Е наблюдалась положительная динамика показателей, отражающих состояние ФВД, антиоксидантного статуса и функционального состояния печени как в период обострения, так и ремиссии заболевания. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение витаминов-антиоксидантов в программу лечения и реабилитации больных ХОБЛ.

Заключение

Развитие ХОБЛ протекает со значительной активацией свободнорадикальных процессов. Состояние антиокислительного статуса пациентов сопряжено со стадией и фазой заболевания. У больных 2-й среднетяжелой стадии организм регулирует продукцию активных форм кислорода и уровень ПОЛ, увеличивая синтез ключевых ферментов антиокислительной системы и повышая общую АОА сыворотки крови. При еще более тяжелом течении ХОБЛ, когда ОФВ₁ падает ниже 50 %_{долж.}, антиокислительная защита организма истощается. Кратковременная 2-недельная интенсивная терапия повышенными дозами природных антиоксидантов – витаминов С и Е – оказывает положительный эффект как в период обострения, так и в период ремиссии заболевания.

Литература

- Макаров В.М. Эпидемиология хронических обструктивных болезней органов дыхания в условиях Республики Саха. Томск; 1995.
- Васильев Е.П., Безродных А.А. Эпидемиология и клиника хронических бронхитов в условиях Севера. В кн.: 3й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб.; 1992.
- Чучалин А.Г., Леценко И.В., Овчаренко С.И. Определение, классификация и диагностика ХОБЛ. В кн.: Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера; 2003. 7–21.
- Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В. и др. Антиоксидантная активность сыворотки крови. Вестн. РАМН 1999; 2: 15–22.
- Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология. (Роль свободнорадикальных процессов). Екатеринбург: МНЦ; 2001.
- Величковский Б.Т., Павловская Н.А., Пиктушанская И.Н., Горблянский Ю.Ю. Методы определения влияния фиброгенной пыли на организм в эксперименте и клинике. М.: РГМУ; 2003.
- Гольдберг Ю.М., Кокосов А.Н., Мищенко В.П., Редчиц И.В. Свободно-радикальное окисление в генезе болезни органов дыхания. Пульмонология 1991; 4: 50–55.
- Новоженков В.Г., Белоногов М.А., Теселкин Ю.О. и др. Хронический обструктивный бронхит: некоторые аспекты патогенеза и особенности клинического течения. Тер. арх. 1996; 3: 58–62.
- Bast A. Oxidants and antioxidants in the lung. In: van C.L.A. Hervaarden. et al., eds. COPD: diagnosis and treatment. Amsterdam: Excerpta Medica; 1996. 33–39.
- Кения М.В., Лукаш А.И., Гуськов Е.П. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окислительном стрессе. Успехи соврем. биол. 1993; 113 (4): 456–470.
- Миронова Г.Е., Васильев Е.П., Величковский Б.Т. Хронический обструктивный бронхит в условиях Крайнего Севера. (Значение антиоксидантного статуса и антиоксидантной терапии). Красноярск: ЯНЦ РАМН; 2003.
- Niki E., Noguchi N., Tsuchihashi G., Gotoh N. Interaction among vitamin C, vitamin E and β-carotene. Am. J. Clin. Nutr. 1995; 62: 1381–1385.
- Chan A.C. Partners in defense vitamin E and vitamin C. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1993; 71 (9): 725–731.
- Esterbauer H., Dieber-Rotheneder M., Striegl G., Waey G. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low density lipoprotein. Am. J. Clin. Nutr. 1991; 53: 314S–321S.
- Афонина Г.Б., Бордонос В.Г. Роль свободно-радикального окисления мембранных липидов в развитии иммунной недостаточности и ее коррекция α-токоферолом. Иммунология 1990; 5: 33–35.

Поступила 12.01.05
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-036.12-085

Б.И.Гельцер, Т.А.Бродская, В.А.Невзорова

Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких

Владивостокский государственный медицинский университет, г. Владивосток

B.I.Geltser, T.A.Brodskaya, V.A.Nevzorova

Estimation of arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

We examined 60 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by noninvasive arteriography (arteriograph *TensioClinic TL1* (*TensioMed*, Hungary) to evaluate a place of arterial stiffness in the pathogenesis of COPD. As a whole, central arterial stiffness in COPD patients is higher than in healthy persons and is expressed in increase in aortic pulse wave velocity (aPWV), augmentation index (IA), and the ratio of coronary perfusion indexes. Increase in the arterial stiffness is stable which could be important for pathogenesis of cardiovascular disturbances in such patients. The arterial stiffness does not progress according to severity of COPD. Aortic stiffness naturally raises in the stages I and II of the disease but it decreases in the stage III. The increase in the aortic stiffness in the early stages is thought to be due to influence of pathogenic factors of the disease; in the stage III, the aortic stiffness decreases because of progressive myocardial hypodynamia. According to findings of noninvasive arteriography, the most informative predictor of cardiovascular risk and COPD severity was the ratio of coronary perfusion indexes. It closely correlated with hypoxemia, and duration and severity of disease. Our results partly explain frequent combination of COPD and cardiovascular pathology. The further researches in this field will be needed to specify pathophysiological mechanisms of vascular dysfunction in COPD.

Резюме

С целью изучения роли артериальной ригидности в патогенезе сосудистой дисфункции при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) проведено обследование 60 пациентов методом неинвазивной артериографии (артериограф *TensioClinic TL1* (*TensioMed*, Венгрия)). В целом в группе больных ХОБЛ жесткость центральных артерий выше, чем у здоровых лиц, и характеризуется увеличением скорости пульсовой волны в аорте (СПВА), повышением индекса аугментации и относительных индексов коронарной перфузии (ИПС / ИПД). Нарушение артериальной ригидности носит устойчивый характер, свидетельствуя о важной роли этих изменений в патогенезе сердечно-сосудистых расстройств у больных ХОБЛ. Артериальная ригидность не нарастает синхронно с тяжестью ХОБЛ. Жесткость аорты закономерно повышается на 1-й и 2-й стадиях заболевания, но существенно снижается, приближаясь к нормальным значениям, на 3-й стадии. На первых этапах увеличение жесткости объясняется усилением "агрессивности" патогенетических факторов ХОБЛ, а снижение СПВА в 3-й стадии – нарастающей гиподинамией миокарда. По результатам неинвазивной артериографии индекс ИПС / ИПД является дополнительным информативным критерием тяжести ХОБЛ и сердечно-сосудистого риска, что подтверждается его тесной корреляционной связью со снижением сократительной способности миокарда, уровнем гипоксемии, тяжестью и длительностью заболевания. С учетом полученных данных и возрастающего интереса к исследованию жесткости артерий как надежному предиктору сердечно-сосудистого риска необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для уточнения механизмов сердечно-сосудистых нарушений при ХОБЛ.

В последние годы экстрапульмональные проявления хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) являются предметом особого внимания исследователей и практических врачей [1–3]. Наличие многообразных внелегочных эффектов ХОБЛ (остеопороз, мышечная дистрофия, эндокринопатия, расстройства кровообращения и др.) позволяют рассматривать ХОБЛ как системное заболевание. Особое место в ряду экстрапульмональных проявлений занимают сердечно-сосудистые нарушения, к которым традиционно относят формирование легочной гипертензии и легочного сердца, микроциркуляторные и гемореологические расстройства, отягощенное течение ишемической болезни сердца (ИБС), сердечных аритмий, системной артериальной гипертензии (АГ) [3–6]. Сердечно-сосудистые осложнения являются ведущими в танатогенезе ХОБЛ [1]. В основе сердечно-сосудистых расстройств при ХОБЛ лежит раннее формирование эндотелиальной дисфункции в малом и большом кругах кровообращения, изменение коллаген-эластинового обмена в стенках сосудов,

повышение симпатической активности с дисбалансом синтеза катехоламинов, нарушение роли легких в метаболизме вазоактивных веществ [1, 2, 4, 7, 8]. Развитие комплекса этих нарушений связывают, прежде всего, с гипоксемией, воздействием поллютантов сигаретного дыма, оксидативным стрессом, системным воспалением, дисбалансом в ренин-ангиотензин-альдостероновой оси и др. [2, 5, 9, 10].

В настоящее время доказано, что одним из надежных критериев стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений является показатель ригидности центральных артерий, имеющий самостоятельную прогностическую ценность для общей и сердечно-сосудистой смертности [11–14]. С одной стороны, избыточная ригидность отражает далеко зашедшие изменения геометрии и функции артерий, а с другой – существенно влияет на гемодинамику, увеличивая постнагрузку на миокард и ухудшая коронарную перфузию [15–17].

В традиционной клинической практике повышение артериальной ригидности ассоциируется прежде

всего с атеросклеротическим поражением сосудистых стенок и старением. Необратимое повышение ригидности сосудов связывают со структурно-анатомическими изменениями, характеризующимися диффузным фиброэластическим утолщением интимы с ремоделированием эндотелия, изменением экстрацеллюлярного матрикса, повышением содержания коллагена, фрагментацией эластической мембраны, инфильтрацией стенок гладкими миоцитами, фиброзом и кальцификацией [11–13, 15–17]. Значительная часть этих процессов генетически детерминирована [12, 16]. В формировании необратимых нарушений механических свойств сосудов определенное значение придается функциональным (транзиторным) факторам, к которым можно отнести увеличение напряжения сдвига на эндотелии, возрастание концентрации циркулирующих вазоактивных гормонов, медиаторов воспаления, продуктов оксидативного стресса [13, 17–19]. Сложная взаимосвязь этих компонентов приводит к повышению ригидности артерий не только во время непосредственного воздействия на сосудистую стенку, но и в течение длительного времени, провоцируя необратимое повышение ригидности [16]. Целью данного исследования было изучение артериальной ригидности у больных ХОБЛ на разных стадиях заболевания.

Материалы и методы

Обследованы 60 больных ХОБЛ, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении городской клинической больницы № 1 г. Владивостока, среди них 42 (70 %) мужчины и 18 (30 %) женщин, средний возраст – $58,8 \pm 1,6$ года. Согласно классификации GOLD (2003 г.) пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – 20 больных ХОБЛ 1-й стадии, 2-я – 26 пациентов с ХОБЛ 2-й стадии, 3-я – 14 пациентов с ХОБЛ 3-й стадии. Все пациенты получали стандартную терапию, соответствующую тяжести заболевания. В исследование не включали больных с подтвержденными ИБС, АГ, дислипидемиями, застойной сердечной недостаточностью, почечной и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями. По данным ультразвукового и / или рентгенологического исследований у обследованных были исключены выраженные признаки атеросклероза аорты. Программа обследования помимо традиционных клинико-лабораторных и инструментальных исследований включала неинвазивную артериографию и определение сатурации кислорода (SaO_2) крови. Больные ХОБЛ были обследованы дважды: при поступлении в стационар на фоне обострения и в фазе ремиссии. Контрольную группу составили 25 здоровых некурящих добровольцев соответствующего основной группе пола и возраста. От всех участников было получено информированное согласие на тестирование. Исследование проводилось в одно и то же время суток, после 20-минутного отдыха, в положении сидя. Накануне, минимум за 2 ч, были исключены прием всех препаратов, употребление кофе, курение.

Оценка ригидности центральных артерий проводилась при анализе характеристик пульсовой волны, зарегистрированной методом неинвазивной артериографии на артериографе *TensioClinic TL1* (*TensioMed*, Венгрия). Высокочувствительный осциллометрический пьезорезистивный датчик с частотой дискретизации сигнала 200 Гц регистрирует колебания плечевой артерии и аорты. Соответствующие сигналы визуализируются в виде графического изображения пульсовых волн. Оценивали форму пульсовой волны, ее амплитуду, длительность периода изгнания левого желудочка (ПИЛЖ), время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте, величину артериального давления (АД), пульсового давления (ПД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Определяли основные характеристики артериальной ригидности: скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВА) и индекс аугментации (ИА) [20].

СПВА рассчитывали по формуле:

$$\text{СПВА (м/с)} = S / T,$$

где S – анатомическое расстояние от дуги до бифуркации аорты, T – время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте.

ИА зависит от формы пульсовой волны (рис. 1) и определяется по формуле:

$$\text{ИА (\%)} = (P2 - P1) / \text{ПД} \times 100,$$

где $P1$ – 1-й систолический пик пульсовой волны, $P2$ – 2-й систолический пик, появляющийся в результате отражения прямой пульсовой волны.

На кривой диастолического давления определялись систолический и диастолический индексы площади (ИПС и ИПД, %) с учетом ПИЛЖ и ЧСС как показатели объемно-временного соотношения перфузии коронарных артерий в периоды систолы и диастолы по отношению друг к другу [18, 20]. Также выявляли соотношение ИПС / ИПД, демонстрирующее изменение значения систолической коронарной перфузии.

ПИЛЖ, скорректированный по ЧСС (индекс периода изгнания – ИПИ), характеризующий сократительную способность миокарда левого желудочка, рассчитывали по формуле [21]:

$$\text{ИПИ (мс)} = 1,65 \times \text{ЧСС} + \text{ПИЛЖ}.$$

Для измерения SaO_2 использовали пальцевой пульсоксиметр *9500 ONYX* (*Nonin Medical*, США).

Результаты обрабатывали с использованием программы *Statistica 6.0*. Значения представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Использовали критерий Манна–Уитни, ранговый критерий Спирмена, частотный критерий Фишера (χ^2). Для выявления связи между отдельными показателями применяли метод линейного корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Анализ качественных и количественных характеристик пульсовой волны показал, что в целом по группе

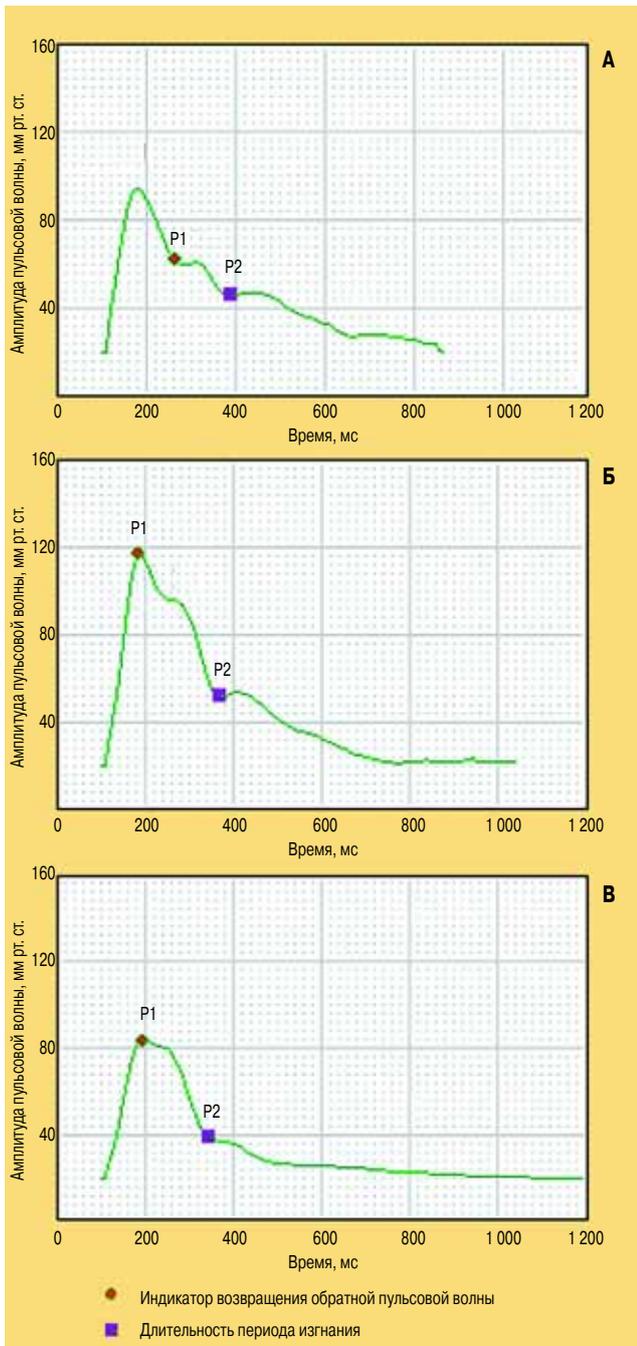


Рис. 1. Форма пульсовой волны в аорте по данным непрямой артериографии: А – у здоровых лиц, Б – при обострении тяжелой ХОБЛ, В – ремиссия тяжелой ХОБЛ
Примечание: P1 – пик прямой, P2 – пик обратной пульсовой волны.

ригидность аорты у больных ХОБЛ была достоверно большей, чем у здоровых лиц. Однако это увеличение не прогрессировало параллельно с нарастанием тяжести ХОБЛ (табл. 1). В фазе обострения у больных ХОБЛ 1-й стадии СПВА и соотношение ИПС / ИПД были сопоставимы с контрольной группой ($p > 0,05$). Изменения касались только ИА, который снижался более чем на 80 % ($p < 0,001$). Наиболее заметное ухудшение эластических свойств центральных артерий наблюдалось при обострении среднетяжелой ХОБЛ. Это проявлялось в повышении СПВА и ИА > 60 %, а также в нарушении соотношения индексов коронарной перфузии. При обострении

тяжелой ХОБЛ основные показатели артериальной ригидности (СПВА и ИА) существенно не отличались от контрольного уровня ($p > 0,05$), а индекс ИПС / ИПД превышал контрольные значения почти в 2 раза ($p < 0,001$), отражая неблагоприятные условия коронарного кровотока (рис. 1). В период ремиссии ХОБЛ, независимо от тяжести заболевания, наблюдалась тенденция к нормализации показателей артериальной ригидности, которые, однако, не достигали контрольных значений.

Одним из основных параметров ригидности центральных артерий является СПВА. Ригидность – понятие, тесно связанное с другими характеристиками механических свойств сосудов: она обратна растяжимости, эластичности и входит в комплекс, определяющий податливость артерий [22]. Увеличение СПВА прежде всего отражает ухудшение демпфирующих свойств аорты [15, 16]. ИА – другая важная характеристика артериальной ригидности, представляющая собой соотношение прямой и отраженной пульсовых волн, проходящих по сосудистой стенке. На уровень ИА влияют не только механические свойства аорты и работа сердца, но и интенсивность отражения волны, которая зависит от геометрии всего сосудистого русла и особенно от тонуа периферической артериальной системы [16, 17, 23]. Считается, что ИА отражает информацию о функциональной активности сосудистого эндотелия [12, 20, 23].

При легком течении ХОБЛ главный показатель ригидности центральных артерий (СПВА) не был нарушен, но существенно изменялся ИА, тесно связанный с функциональным состоянием эндотелия периферического артериального русла. ИА в отрицательном диапазоне свидетельствует о поглощении значительной части возвратной пульсовой волны за счет хороших эластических свойств сосудистой стенки [14], а степень его снижения отражает демпфирующую способность сосудистого русла. Низкие отрицательные значения ИА указывают на высокую функциональную активность эндотелия [20]. Снижение только ИА без иных достоверных изменений показателей ригидности артерий указывает на то, что сосудистая дисфункция у больных 1-й группы затрагивает главным образом периферические сосуды и связана с усилением функциональной активности эндотелия. Эти изменения можно истолковать как результат адаптационной реакции сосудистой системы (прежде всего эндотелия) на воздействие патогенетических факторов ХОБЛ [24]. Отсутствие же заметной флюктуации этого показателя в фазах обострения и ремиссии свидетельствует об устойчивости этой реакции, компенсирующей неблагоприятные сдвиги гемодинамики на начальных этапах ХОБЛ.

При обострении среднетяжелой ХОБЛ повышение СПВА ассоциируется прежде всего с повышением ригидности центральных артерий [12, 20]. В этих случаях резко возрастал ИА, характеризуя преждевременный возврат обратной пульсовой волны к сердцу и увеличение постнагрузки на миокард [14, 16–18, 22]. Кроме того, соотношение ИПС / ИПД было смещено в сторону ИПС, свидетельствуя об

Таблица 1

Некоторые показатели ригидности аорты у больных ХОБЛ, по данным непрямо́й артериографии

Показатели	ХОБЛ 1-й стадии	ХОБЛ 2-й стадии	ХОБЛ 3-й стадии	Контроль
СПВА, м/с	6,16 ± 0,7	10,24 ± 1,2**	7,5 ± 1,5	6,2 ± 1,1
	5,9 ± 0,5	8,2 ± 1,8*, **	7,7 ± 1,4	
ИА, %	-73,4 ± 6,7***	-15,2 ± 6,1***	-45,5 ± 6,5	-40,9 ± 8,1
	-62,7 ± 6,4***, ###	-25,9 ± 5,2***, ###	-36,7 ± 5,5**	
ИПС / ИПД	0,945 ± 0,05	0,984 ± 0,15*	1,51 ± 0,02***	0,862 ± 0,15
	0,964 ± 0,08	0,894 ± 0,12*	1,088 ± 0,1*, ###	
ИПИ, мс	416,5 ± 9,7	423,8 ± 11,6*	432,1 ± 12,8***	404,8 ± 9,1
	417,7 ± 10,5	413,9 ± 8,3	417 ± 10,8*, #	
SaO ₂ , %	92,5 ± 2,8*	83,2 ± 0,91***	72,5 ± 1,44***	96,3 ± 2,6
	95,8 ± 1,9	90,6 ± 1,3**, #	84,8 ± 2,4***, ###	

Примечание: в числителе – показатели в период обострения БА, в знаменателе – в период ремиссии. Достоверность различий: * – между каждой из групп больных и контролем, # – между периодом обострения и ремиссии; * (*) – $p < 0,05$, ** (**) – $p < 0,01$, *** (***) – $p < 0,001$.

ухудшении условий коронарной перфузии у данной группы больных. При этом показатели ригидности центральных артерий и соотношение ИПС / ИПД существенно не менялись с периода обострения до ремиссии ХОБЛ, что позволяет судить о необратимом характере изменений в стенках артерий и высокой степени кардиоваскулярного риска [16–18]. В ряде исследований продемонстрирована связь ХОБЛ и ИБС [1, 4, 7, 8]. Причем ХОБЛ может как выступать в качестве мощного фактора обострения уже существующей ИБС, так и провоцировать развитие коронарной патологии.

Ухудшение эластичности сосудистого русла при нарастании тяжести ХОБЛ от 1-й ко 2-й стадии ассоциируется прежде всего с увеличением тяжести гипоксемии, воспаления, оксидативного стресса и длительностью воздействия этих факторов [1, 2, 7]. Их влияние на сосудистую систему наиболее ярко выражено при обострении болезни, что может объяснять определенное значение функционального компонента в формировании артериальной ригидности. Однако относительная стабильность высоких показателей ригидности в фазах обострения и ремиссии свидетельствует о превалировании необратимых структурно-анатомических изменений в стенках артерий.

У больных с тяжелым течением ХОБЛ (3-я группа) уровень основных показателей артериальной ригидности (СПВА и ИА) снижались и приближались к уровню контроля. Парадоксальная, на первый взгляд, динамика показателей ригидности у больных с тяжелым течением ХОБЛ может быть обусловлена рядом обстоятельств. Известно, что СПВА и ИА являются комплексными характеристиками артериальной ригидности. Уровень СПВА зависит от геометрии, эластических и функциональных свойств сосуда, а также от реологических свойств крови и сократительной способности сердца [13, 20]. СПВА тем выше, чем толще и жестче стенка сосуда, чем меньше вязкость крови [10, 11, 15]. ИА в высокой степени зависит от сохранности функции эндотелия. При ХОБЛ вязкость крови нарастает с углублением гипоксемии, и ее повышение наиболее заметно на далеко зашедших стадиях заболевания [5]. Удовле-

творительная функциональная активность и целостность сосудистого эндотелия сохраняется у больных ХОБЛ на начальных стадиях болезни, тогда как на позднем этапе наблюдается подавление его активности и структурная дезорганизация [25, 26]. Более того, в экспериментальном исследовании показано, что с прогрессированием эмфиземы развиваются дегенеративные изменения стенок аорты вплоть до ее дилатации и аневризматизации [27]. В ряде работ подтверждено снижение сократительной способности миокарда и сердечного выброса, связанных с тяжестью ХОБЛ [4, 7, 8, 28]. Удлинение ИПИ, выявленное в нашем исследовании (табл. 1), также свидетельствует о развитии гиподинамии миокарда у больных с тяжелыми формами ХОБЛ. Вероятно, этим обусловлено уменьшение СПВА и "парадоксальное" снижение артериальной ригидности. Кроме того, прогрессирование эмфиземы приводит к снижению ударного объема левого желудочка, в том числе и механически, из-за повышения внутригрудного давления, что существенно влияет на аортальную гемодинамику [28]. Даже хирургическая коррекция объема легких на поздних стадиях ХОБЛ не приводит к полной нормализации гемодинамики из-за необратимых изменений в сосудистой стенке [6].

На фоне не отличающихся от контрольных значений СПВА и ИА соотношение относительных показателей коронарной перфузии у лиц с тяжелой формой ХОБЛ отражало заметное ухудшение условий кровоснабжения миокарда. Корреляционный анализ показал отсутствие связи индекса ИПС / ИПД с основными показателями ригидности артериального русла (с СПВА – $r = 0,001$; с ИА – $r = -0,02$; $p < 0,01$), но отчетливую связь с ИПИ ($r = 0,92$; $p < 0,001$). Следовательно, нарастание ИПС происходит независимо от повышения ригидности центральных артерий, но связано со снижением сократительной способности миокарда. Индекс ИПС / ИПД, в отличие от СПВА и ИА, был тесно связан с ОФВ₁ и SaO₂, длительностью и тяжестью ХОБЛ (табл. 2, рис. 2). Эти данные позволяют рассматривать показатель ИПС / ИПД как дополнительный информативный критерий тяжести ХОБЛ и кардиоваскулярного риска.

Таблица 2
Корреляция между некоторыми клиническими характеристиками, гипоксемией и показателями артериальной ригидности у больных ХОБЛ

Показатели непрямой артериографии	Характеристики больных ХОБЛ			
	Тяжесть ХОБЛ	Длительность	ОФВ ₁	SaO ₂
СПВА, м/с	0,47*	0,54*	-0,36*	-0,46*
ИА, %	0,55**	0,62**	-0,21	-0,49*
ИПС / ИПД	0,72**	0,67**	-0,84***	-0,84***
ИПИ, мс	0,68**	0,64**	-0,73**	-0,81***

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

Таким образом, наши наблюдения свидетельствуют о развитии нарушений механических свойств артериального русла у больных ХОБЛ, выраженность которых зависит от стадии болезни. С учетом полученных данных и возрастающего интереса к изучению ригидности артерий как надежного предиктора кардиоваскулярного риска необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмов сердечно-сосудистых нарушений при ХОБЛ.

Заключение

1. В целом у больных ХОБЛ ригидность центральных артерий выше, чем у здоровых лиц, и характеризуется увеличением скорости пульсовой волны в аорте, повышением индекса аугментации и относительных индексов коронарной перфузии. Нарушение артериальной ригидности носит устойчивый характер, свидетельствуя о важной роли этих изменений в патогенезе кардиоваскулярных расстройств у данной категории больных.
2. Артериальная ригидность не нарастает синхронно с тяжестью ХОБЛ. Ригидность аорты закономерно повышается в 1-й и 2-й стадиях заболевания, но существенно снижается, приближаясь к нормальным значениям, в 3-й стадии. На первых этапах увеличение ригидности объясняется усилением "агрессивности" патогенетических факторов ХОБЛ, а снижение СПВА в 3-й стадии — нарастающей гиподинамией миокарда.

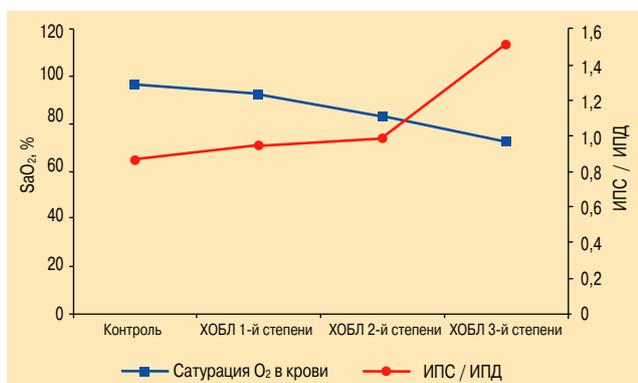


Рис. 2. Зависимость увеличения значения систолического индекса коронарной перфузии от уровня гипоксемии у больных ХОБЛ

3. По результатам неинвазивной артериографии установлено, что индекс ИПС / ИПД является дополнительным информативным критерием тяжести ХОБЛ и кардиоваскулярного риска, что подтверждается его тесной корреляционной связью с уровнем гипоксемии, тяжестью и длительностью заболевания.

Литература

1. *Sin D.D., Man S.F.P.* Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. The proceedings of the American Thor. Soc. 2005; 2: 8–11.
2. *Кароли Н.А., Ребров А.П.* Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клини. мед. 2005; 9: 10–16.
3. *Чучалин А.Г.* (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. М.: Колорит Студио; 2004.
4. *Кароли Н.А., Ребров А.П.* Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца. Клини. мед. 2005; 6: 72–76.
5. *Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F.* Update in chronic obstructive pulmonary disease 2005. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 173: 1056–1065.
6. *Naunheim K.S., Wood D.E., Krasna M.J. et al.* National Emphysema Treatment Trial Research Group. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2006; 131 (1): 43–53.
7. *Hunninghake D.B.* Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2005; 2 (1): 44–49.
8. *Зарубина Е.Г., Мишина Е.А., Осадчук М.А.* Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечнолегочных заболеваний. Клини. мед. 2006; 5: 31–34.
9. *Voelkel N.F., Cool C.D.* Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease Eur. Respir. J. 2003; 22 (46): 28–32.
10. *Моткина Е.В., Невзорова В.А.* Функциональное состояние сосудистого эндотелия и хроническое воспаление при ХОБЛ. Тихоокеан. мед. журн. 2005; 2: 34–37.
11. *Davies J.I., Struthers A.D.* Vascular Stiffness precedes arteriosclerosis and is a risk factor for arteriosclerosis. Studies clearly demonstrate that PWV and the Augmentation Index are associated with the structural changes of arteriosclerosis. J. Hypertens 2003; 21: 463–472.
12. *Cohn J.N., Quyyumi A.A., Hollenberg N.K., Jamerson K.A.* Surrogate Markers for Cardiovascular Disease. Functional Markers. Circulation. 2004; 109: 31–46.
13. *Mitchell G.F., Parise H., Benjamin E.J. et al.* Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study. Hypertension 2004; 43: 1239–1245.
14. *Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke 2003; 34 (5): 1203–1206.
15. *Кочкина М.С., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А.* Изменение жесткости артерий и ее клиническое значение. Кардиология 2005; 1: 63–71.
16. *Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A.* Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005; 5 (25): 932–943.

17. Covic A., Haydar A.A., Bhamra-Ariza P. et al. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients J Nephrol 2005; 18: 388–396.
18. Kass D.A. Ventricular Arterial Stiffening. Integrating the Pathophysiology. Fifth International Workshop on Structure and Function of Large Arteries. Hypertension 2005; 46: 185–192.
19. Wilkinson I.B.; Franklin S.S.; Cockcroft J.R. Nitric Oxide and the Regulation of Large Artery Stiffness From Physiology to Pharmacology. Hypertension. 2004; 44: 112–119.
20. Arteriograph TensioClinic and its program TensioClinic. User's manual. Early diagnosis of arteriosclerosis. www.medexpert.hu
21. Weber T., Auer J., O'Rourke M.F. et al. Prolonged mechanical systole and increased arterial wave reflections in diastolic dysfunction. Heart 2006; 92: 1616–1622.
22. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А., Герасимова А.С. Влияние ингибитора АПФ спираприла на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки при метаболическом синдроме и эссенциальной гипертензии. Рос. кардиол. журн. 2006; 2 (58): 36–41.
23. Nigam A., Mitchell G.F., Lambert J., Tardif J.C. Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease. Am. J. Cardiol. 2003; 92: 395–399.
24. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: Концепция долговременной адаптации. М.: Медицина; 1993.
25. Su Y., Cao W., Han Z., Block E.R. Cigarette smoke extract inhibits angiogenesis of pulmonary artery endothelial cells: the role of calpain. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol. 2004; 287: L794–L800.
26. Cella G., Saetta M., Baraldo S. et al. Endothelial cell activity in chronic obstructive pulmonary disease without severe pulmonary hypertension. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2005; 11 (4): 435–440.
27. Buckley C., Wyble C.W., Borhani M. et al. Accelerated enlargement of experimental abdominal aortic aneurysms in a mouse model of chronic cigarette smoke exposure. J. Am. Coll. Surg. 2004; 199 (6): 896–903.
28. Hout R.J., Lamb H.J., Aardweg J.G. et al. Real-time MR imaging of aortic flow: influence of breathing on left ventricular stroke volume in chronic obstructive pulmonary disease. Radiology 2003; 229: 513–519.

Поступила 22.01.07
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-036.12-07:616.13-092

Т.М.Сооронбаев, Б.К.Учкемпирова, С.Б.Шабыеева, А.К.Мырзаахматова, Ж.К.Кадьяралиев, М.М.Миррахимов

Распространенность хронической обструктивной болезни легких и ее основных факторов риска среди жителей высокогорья

Национальный центр кардиологии и терапии имени акад. М.М.Миррахимова, г. Бишкек, Республика Кыргызстан

T.M.Sooronbaev, B.K.Uchkempirova, S.B.Shabykeeva, A.K.Myrzaakhmatova, J.K.Kadyraliev, M.M.Mirrakchimov

Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and its major risk factors among the inhabitants of high-altitude regions.

Summary

Clinical and epidemiological examination of 2 264 residents of high-altitude regions (2 400 to 3 800 m*) and 1 498 inhabitants of low-altitude regions (760 m*) ages 18 to 75 yrs was performed to estimate prevalence of COPD and its major risk factors. Higher prevalence of COPD among highlanders (7.6 %) was found compared to lowlanders (5.8 %; $p < 0.05$), especially in men older 40 yrs of age. The growth of COPD spread was observed in population of young persons including women. Leading risk factors for COPD in highlanders were smoking, air pollution inside houses from burning of pressed dung (kizyak) used as fuel and acute respiratory infections. Actually, the primary issues to decrease morbidity, mortality and prevalence of COPD in highlanders are preventive measures and early diagnosis of the disease.

Резюме

С целью изучения распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ее основных факторов риска проведено клинико-эпидемиологическое обследование 2 264 уроженцев высокогорья (2 400–3 800 м*) и 1 498 жителей низкогогорья (760 м*) в возрасте от 18 до 75 лет. Обнаружена большая распространенность ХОБЛ среди горцев (7,6 %), чем среди низкогогорцев – 5,8 % ($p < 0,05$), особенно у мужчин старше 40 лет. Наблюдается рост числа больных в популяции молодых лиц, включая женщин. Ведущими факторами риска ХОБЛ у горцев являются курение, загрязнение воздуха внутри жилища из-за сжигания биомасс (кизяка) и острые респираторные инфекции. Естественно, что для снижения заболеваемости, а, следовательно, распространенности ХОБЛ и смертности от нее среди горцев следует решить первоочередные задачи профилактики и ранней диагностики заболевания.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из главных проблем современной медицины, что связано с ее большой распространенностью, частым снижением трудоспособности и существенным влиянием на смертность населения [1–3]. Проблема ХОБЛ особенно актуальна в высокогорных регионах, где постоянно проживает значительная часть мирового населения. Кроме того, люди вынуждены подниматься на большие высоты в силу разных причин (трудовая деятельность, военная служба, горный туризм, занятия спортом, альпинизм). Согласно данным ВОЗ к концу XX в. > 140 млн человек проживали на высоте ≥ 2500 м* [4] и около 40 млн человек ежегодно поднимаются на такие высоты [5].

Известно, что экстремальные горные условия способствуют формированию, а в определенных случаях – утяжелению легочных заболеваний. В ряде исследований были показаны частая распространенность, более тяжелое и прогрессирующее течение ХОБЛ у горцев Тянь-Шаня [6–8]. Такая же тенденция описана у жителей высокогорья Анд и Гималаев [9, 10]. Более того, смертность от ХОБЛ в высокогорье в 2–2,5 раза превышает таковую в предгорных регионах [6, 8].

В связи с длительно существовавшей терминологической неопределенностью и пересмотром представлений о ХОБЛ [11], а также учитывая своеобразие климато-географических условий высокогорья Республики Кыргызстан (более $\frac{1}{2}$ ее территории занимают местности, расположенные выше 2 400 м*), вопросы эпидемиологии ХОБЛ требуют дополнительного изучения. К тому же опубликованные к настоящему времени данные основаны преимущественно на учете лишь клинически выраженных стадий болезни, когда больные вынуждены обращаться к врачу, и не отражают реальной ситуации.

Целью нашего исследования явилось изучение фактической распространенности ХОБЛ и ее основных факторов риска среди жителей высокогорья Тянь-Шаня.

Материалы и методы

Нами проведено сплошное скрининговое популяционное обследование 2 246 постоянных жителей высокогорья Тянь-Шаня (2400–3800 м*) в возрасте от 18 до 75 лет, из них 998 мужчин (44,4 %) и 1 266 женщин (55,6 %). Репрезентативность выборки составила 76 %. В качестве группы сравнения обследовали 1 498

* Здесь и далее м* – метры над уровнем моря.

(696 мужчин и 802 женщин) сопоставимых по возрасту и полу жителей предгорья (Чуйская долина, 760 м*).

Климатогеографическая характеристика местности

Чуйская долина расположена у северного подножия Киргизского хребта, по высотной характеристике принадлежит к низкогорной зоне, возвышаясь над уровнем моря от 200–500 до 1 000 м*. Климат континентальный, средняя температура летом колеблется от 20 до 25 °С. Весна теплая и короткая. Ат-Башинская межгорная долина расположена на высоте 2 400 м* в южной части внутреннего Тянь-Шаня, имеет протяженность 160 км в длину и 15–27 км в ширину. Рельеф в основном равнинный и холмистый. Климат резко континентальный, холодный. Средняя температура воздуха в январе – –17 °С, в июле – до +16 °С. Ак-Сайская высокогорная долина внутреннего Тянь-Шаня окружена горами Ат-Баши, Джаны-Джер, Кок-Кыя, Кок-Акшаал, имеет протяженность 81 км в длину и 28 км в ширину. Она возвышается на 3 200–3 800 м*, а окружающие долины горы достигают до 5 500 м*. Климат резко континентальный: зима холодная, ветреная и продолжительная, абсолютная низкая температура в январе доходит до –50 °С, лето короткое и прохладное. Население традиционно занимается животноводством, проживает отдельными семьями удаленно друг от друга, что зависит от использования летних и зимних пастбищ. Выпасывают скот порой на горных склонах, возвышающихся на 4 500–5 000 м*.

Диагноз заболевания обосновывался результатами комплексного обследования, включавшего объективное клиническое и антропометрическое исследования, скрининговую спирометрию. Кроме того, пациенты должны были ответить на вопросы стандартизированной респираторной анкеты, среди которых были следующие, рекомендованные GOLD [3]:

- Кашляете ли Вы несколько раз в сутки большинство дней?
- Откашливаете ли Вы мокроту большинство дней?
- Появляется ли у Вас одышка быстрее по сравнению с людьми Вашего возраста?
- Вы старше 40 лет?
- Курите ли Вы в настоящее время или курили раньше?

Спирометрия и легочные функциональные тесты проводились всем обследуемым на портативном аппарате *Spiro-Pro* (Германия) с фиксированным отверстием, созданным по турбинной технологии. Вероятность ошибки прибора не превышает $\pm 3\%$. Исследования проводились в положении стоя, после 15-минутного отдыха пациента в специально приспособленном помещении. Инструкции по выполнению дыхательных маневров давались на русском, а при необходимости – и на кыргызском языке. Производилось 3–6 последовательных испытаний, чтобы получить, по крайней мере, 2 воспроизводимых результата.

Анализировались следующие показатели функции внешнего дыхания (ФВД): жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за

1-ю с (ОФВ₁), ОФВ₁ / ФЖЕЛ. Расчет значений производился автоматически встроенным в прибор компьютером, учитывающем рост, возраст, пол и климатические характеристики (необходимые результаты оценивались в системе ВTPS). Легочную вентиляцию изучали летом.

Диагноз ХОБЛ устанавливали при соответствии следующим условиям [3]:

- 1) хронический кашель с мокротой и одышка;
- 2) наличие факторов риска в анамнезе – действие табачного дыма, поллютантов внутри и вне помещения;
- 3) ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 %_{долж.}.

Обследованным горцам с ОФВ₁ / ФЖЕЛ $\leq 70\%$ и / или ОФВ₁ $\leq 80\%$ _{долж.} проводился бронходилатационный тест с 400 мкг сальбутамола.

На следующем этапе всем пациентам с респираторными симптомами и признаками бронхиальной обструкции (постбронходилатационные значения ОФВ₁ и / или ОФВ₁ / ФЖЕЛ $\leq 70\%$ _{долж.}) предлагалось углубленное обследование для окончательной верификации диагноза ХОБЛ. Обязательным условием диагностики было отсутствие других возможных причин, способных вызывать кашель и одышку.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с использованием стандартных статистических программ. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев χ^2 и Z, а также параметрического t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные нами данные опроса при выборочном обследовании населения показали, что респираторные симптомы (кашель и продукция мокроты) весьма распространены у проживающих как в горных, так и низкогорных условиях. В то же время проявления кашля и отделение мокроты достоверно реже ($p < 0,05$) встречались у уроженцев высокогорья (20,6 и 16,4 %), нежели у жителей предгорий (24,6 и 27,8 % соответственно). Следует отметить преобладание лиц с регулярным (хроническим) кашлем и мокротой в обеих группах обследованных, что важно для выявления факторов повышенного риска развития ХОБЛ. Обращает на себя внимание также несколько бóльшая частота встречаемости одышки среди горцев.

Диагноз также подтверждался результатами спирометрии и бронходилатационного теста. При таком анализе распространенность ХОБЛ составила 7,6 % (172 случая) среди уроженцев высокогорья и 5,8 % (88 случаев) среди жителей низкогорья ($p < 0,05$), как показано в табл. 1. В популяции коренных горцев, страдающих ХОБЛ, преобладали мужчины (11,8 %), тогда как женщин было 4,2 % ($p < 0,05$). Установлено, что уровень заболеваемости ХОБЛ в мире у мужчин и женщин всех возрастных групп составляет соответственно 9,3 и 7,3 на 1 000 человек. [12].

Таблица 1
Распространенность ХОБЛ
среди горцев (2 400–3 800 м*) и низкогорцев (760 м*)

Контингент обследованных	Число обследованных	Число выявленных больных ХОБЛ	
		n	%
Горцы	2 264	172	7,6*
Низкогорцы	1 498	88	5,8

Примечание: * – $p < 0,05$.

Известное исследование NHANES 3, выполненное в США в период 1988–1994 гг., обнаружило, что среди пациентов в возрасте от 25 до 75 лет ХОБЛ выявляется у 4–6 % среди мужчин и у 1–3 % среди женщин старше 40 лет [13]. Результаты же наших исследований показывают более высокую распространенность ХОБЛ среди как мужчин, так и женщин, проживающих в высокогорье. Причем у 86 % больных диагноз установлен впервые, хотя у обследуемых долгие годы сохранялись респираторные симптомы. Эти сведения, несомненно, важны и для управленческих структур здравоохранения.

Официальные данные о распространенности заболевания основываются на информации, предоставляемой лечебными учреждениями. Разумеется, в статистику включаются лишь случаи обращения за медицинской помощью в отчетный период. В то же время на начальной стадии ХОБЛ не происходит значительное ухудшение качества жизни пациентов, и зачастую они откладывают визит к врачу. Следовательно, официальная статистика охватывает в основном клинически выраженные случаи ХОБЛ. Согласно данным Республиканского медико-информационного центра Минздрава КР, всего в стране зарегистрировано около 44 000 (1,6 %) больных ХОБЛ, что существенно ниже полученных в нашем исследовании результатов, свидетельствующих, что 7,6 % горцев и 5,8 % жителей предгорий страдают ХОБЛ. Имеющиеся весьма ограниченные сведения подтверждают факт увеличения распространенности ХОБЛ и преобладания среди больных лиц мужского пола [14]. Наше исследование продемонстрировало неуклонный рост распространенности ХОБЛ в старших возрастных группах горцев (табл. 2). Немалой оказалась доля больных и среди лиц относительно молодого возраста (30–39 лет) как у мужчин (7,0 %), так и у женщин (3,1 %).

В настоящее время в развивающихся странах выявлена тенденция к росту заболеваемости ХОБЛ среди женщин [15], что согласуется с результатами нашей работы. Примечательно, что при сопоставлении данных 1990 г. и 1999 г. распространенность ХОБЛ среди женщин возросла на 69 %, а среди мужчин – на 25 %. Такое положение отражает зависимость распространенности табакокурения от пола, а также воздействие преимущественно на женщин бытовых поллютантов, выделяющихся при приготовлении пищи и сгорании топлива.

Итак, согласно нашим сведениям, ХОБЛ следует отнести к распространенным заболеваниям, особенно среди мужчин старше 40 лет, что подтверждается данными литературы. Среди жителей высокогорья ХОБЛ встречается чаще, чем среди обитателей низкогорья. Весьма тревожным представляется факт увеличения распространенности заболевания среди молодых горцев, включая и женщин. Складывающаяся ситуация связана с влиянием экстремальных климатических факторов, социально-экономическим статусом, особенностями культуры и уклада жизни жителей высокогорья, их образовательного уровня. Следует подчеркнуть, что в течение первых 10–15 лет ХОБЛ протекает бессимптомно, т. е. начало заболевания может приходиться на старший детский и юношеский возраст [16]. В связи с этим серьезной и пока не решенной остается проблема ранней диагностики заболевания, для чего необходимо дополнительно обучить врачей первичного звена здравоохранения и создать условия для объективизации диагностики.

Наблюдающийся неуклонный рост распространенности и заболеваемости ХОБЛ в мире связывают прежде всего с эпидемией курения табака, которое является одним из основных доказанных факторов риска болезни. Число активных курильщиков среди всех опрошенных нами горцев-мужчин оказалось меньше (22,3 %), чем среди низкогорцев (36,2 %), как показано в табл. 3. Изучение распространенности активного курения показало, что женщины в высокогорье не курят, в то время как среди женщин предгорья табакокурение весьма распространено. Анализ такого показателя, как курение в прошлом, выявил очень низкую долю бывших курильщиков. Наши данные отражают значительную вариабельность возраста, в котором пациенты начали курить. Самый ранний возраст начала курения отмечен у

Таблица 2
Распределение горцев с ХОБЛ по полу и возрасту

Возраст лет	Общее число обследуемых (мужчин, женщин)	Выявлено больных n (%)	Выявлено больных среди мужчин		Выявлено больных среди женщин	
			n	%	n	%
30–39	596 (270, 316)	29 (4,8)	19	7,0	10	3,1
40–49	478 (200, 278)	26 (5,4)	20	10,0	6	2,1
50–59	422 (188, 234)	47 (11,1)	39	20,7	8	3,4
60–69	404 (192, 212)	39 (9,6)	25	13,0	14	6,6
> 70	364 (166, 198)	30 (8,2)	22	13,2	8	4,0
Всего	2 264 (998, 1 266)	172 (7,6)	118	11,8	54	4,2

Таблица 3
Частота и индекс курения среди горцев и низкогорцев

Контингент обследованных	Курение в настоящее время		Курение в прошлом		Никогда не курили		ИК > 10 пачек / лет (частота в %)
	n	%	n	%	n	%	
Горцы:							
мужчины	222	22,3	14	1,5	762	73,7	39,2
женщины	0	0	0	0	1226	100	
Низкогорцы:							
мужчины	256	36,6	28	4,0	416	52,9	62,3
женщины	41	5,2	9	1,2	748	93,7	

низкогорцев (12–17 лет), горцы начинают увлекаться курением позже (16–22 лет).

Интегральным показателем, отражающим интенсивность курения в течение жизни, является индекс курения (ИК), позволяющий анализировать статус курения в популяции. Известно, что достоверным фактором риска ХОБЛ является ИК > 10 пачек / лет [17]. В нашем исследовании установлено, что интенсивно курящих (ИК > 10 пачек / лет) больше среди жителей высокогорья (62,3 %), хотя и среди горцев их доля велика (39,2 %).

По нашим данным (табл. 4), 44,6 % мужчин с ХОБЛ в высокогорье и 70,4 % мужчин в низкогорье оказались активными курильщиками. Курили в прошлом 7,4 % горцев и 4,6 % низкогорцев. При этом 43,8 % горцев никогда не употребляли табак, а среди низкогорцев доля таких лиц была почти в 3 раза (15,8 %) меньше. Доля злостных курильщиков (ИК > 10 пачек / лет) – пациентов с ХОБЛ – среди жителей высокогорья оказалась достоверно меньше (66,2 %), чем среди низкогорцев – 89,2 % ($p < 0,05$), как показано в табл. 4. К тому же усредненные значения ИК у мужчин с ХОБЛ из предгорий превышали таковые у горцев ($23,9 \pm 16,4$ против $18,2 \pm 14,8$ пачки / лет).

Обращает на себя внимание существенное преобладание курящих низкогорцев, страдающих ХОБЛ, в сравнении с горцами. В этой же группе больных наиболее высоки показатели ИК. Среди женщин высокогорья, больных ХОБЛ, курение отмечено только в 3 случаях, а среди женщин, проживающих в высокогорье, курильщиц нет.

Следовательно, табакокурение в Кыргызстане значительно распространено среди мужчин, особен-

но проживающих в условиях низкогорья (табл. 4). Это отчетливо заметно при сравнении с результатами, приведенными в известном исследовании NHANES 3 [13], показавшим, что доля курящих среди больных ХОБЛ достигает 14,2 %, причем среди куривших в прошлом хроническая легочная патология установлена у 6,9 %, а среди никогда не куривших – у 3,3 %. Среди женщин 13,6 % отнесены к курящим в настоящее время, 6,8 % оказались бывшими курильщицами и 3,1 % никогда не курили. Привычка к курению у мужчин-горцев, страдающих ХОБЛ, встречалась реже, чем у низкогорцев, и практически отсутствовала у женщин данной группы. Низкую частоту табакокурения у жителей высокогорья мы объясняем особенностями культуры и уклада жизни горцев. Несомненно, имеет значение влияние экономических факторов (низкие доходы) и малодоступность табака, особенно для мигрирующих горцев (животноводов).

В последние годы все возрастающее значение в развитии и прогрессировании ХОБЛ придают загрязнению воздуха в жилых помещениях продуктами сгорания органического топлива в отопительных приборах, гарью от приготовления пищи в недостаточно проветриваемых помещениях [17]. Жители высокогорья традиционно используют для обогрева и приготовления пищи биомассы (кизяк); образующийся при этом дым рассматривается как один из ведущих факторов риска ХОБЛ [18]. *J. Rosati et al.* в 6 домах горцев Ладаха (4 550 м), где в качестве топлива применяли биомассы, выявили повышенную концентрацию частиц пыли (от 2 до 7 мг/м²), эндотоксина (от 2,4 до 19 нг/м²) и угарного газа (от 50 до 120 ppm). Была обнаружена прочная связь между

Таблица 4
Частота курения и значение ИК у больных ХОБЛ среди горцев и низкогорцев

Контингент обследованных	Курение в настоящее время		Курение в прошлом		Никогда не курили		ИК > 10 пачек / лет (частота в %)
	n	%	n	%	n	%	
Горцы:							
мужчины	52	44,6	6	7,4	60	43,8	66,2
женщины	0	0	0	0	54	100	0
Низкогорцы:							
мужчины	62	70,4*	3	4,6	12	15,8*	89,2*
женщины	3	3,4	0	0	8	72,7	0

Примечание: * – $p < 0,05$.

Использование биоорганического материала (кизяка) в качестве топлива для обогрева помещений и приготовления пищи в высокогорье (3 200–3 800 м*); обследовано 39 семей (234 чел.)

Время года	Частота использования кизяка для обогрева и приготовления пищи, n (%)	Приготовление пищи	
		внутри жилища, n (%)	вне жилища, n (%)
Лето	28 (71,7)	18 (54,9)	14 (46,1)
Зима	37 (94,8)	38 (97,4)*	1 (2,5)**

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

уровнем загрязнения помещений с превышающим норму содержанием воспалительных клеток – нейтрофилов и макрофагов – в индуцированной мокроте [19].

Обследовав 39 семей, проживающих на высоте 3200–3800 м*, мы выявили, что основным видом топлива, используемым для обогрева жилищ и приготовления пищи, служат биоорганические массы – кизяк (табл. 5). Зимой горцы в 94,8 % случаев пользовались биомассой в качестве основного вида топлива, а 28 (71,7 %) семей продолжали применять его и летом. Из-за большой продолжительности холодного периода года в высокогорье (250–270 дней) 97,4 % семей горцев вынуждены готовить пищу внутри помещения в печах. Влияние поллютантов внутри дома усиливалось из-за одновременного использования помещения для приготовления пищи, отдыха и сна, а также содержания молодых животных в жилище. Именно в этих семьях у 42,4 % опрошенных, включая детей, установлена высокая частота респираторных симптомов, в сравнении с теми, которые проживали в домах с централизованным отоплением (22,4 %; $p < 0,05$) и отдельным помещением для приготовления пищи. С этим обстоятельством, видимо, и связана высокая заболеваемость ХОБЛ среди женщин, проживающих в высокогорной местности, на что указывают и другие исследователи [20].

Немалый интерес исследователей привлекает роль острых респираторных инфекций (ОРИ) в развитии ХОБЛ [21]. По нашим данным, высокая частота ОРИ (> 4 раз в год) выявлена у 24,6 % обследованных горцев, а у низкогорцев – в 16,2 % случаев ($p < 0,05$). Возможна связь высокой частоты ОРИ и подавления эффективности местных защитных механизмов легких у горцев с повышенной влажностью с поверхности слизистой дыхательных путей из-за гипоксической гипервентиляции, сухости и низкой температуры воздуха вне помещений.

Заключение

Можно утверждать, что ХОБЛ весьма распространена среди жителей высокогорья – как мужчин, так и женщин, особенно в возрастной категории > 40 лет. К ведущим факторам риска заболевания у горцев следует отнести курение, загрязнение воздуха внутри жилища в результате сжигания биомасс (кизяка) и ОРИ. Однако сложно отделить их действие от множества других эффектов, связанных с окружающей средой. Желательно комплексно оценивать влияние факторов риска заболевания. Естественно, что для снижения заболеваемости, а следовательно, распро-

страненности ХОБЛ и смертности от нее среди горцев следует решить первоочередные задачи профилактики и ранней диагностики заболевания. Профилактика должна быть направлена на разработку и активное внедрение эффективных программ по борьбе с табакокурением и зависимостью от него, что поможет не только предотвратить новые случаи заболевания, но и замедлить его прогрессирование. Важно добиться снижения экспозиции поллютантов внутри помещения и использовать меры по предупреждению респираторных инфекций.

Литература

1. Миррахимов М.М., Убайдуллаев А.М., Бримкулов Н.Н. Пульмонология в республиках Центральной Азии: состояние и будущие перспективы. Центр.-Азиат. мед. журн. 1997; 3 (1): 79–85.
2. Чучалин А.Г. (ред.). Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2003.
3. Pauvels R.A., Buist A.S., Calverley P.M. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Workshop summary. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1256–1276.
4. World health statistics annual 1995. Geneva: World Health Organization; 1996.
5. Ward M.P., Milledge J.S., West J. High altitude medicine and physiology. New York: Oxford University Press Inc.; 2000.
6. Миррахимов М.М., Бримкулов Н.Н., Мейманалиев Т.С. Принципы организации борьбы с бронхолегочными заболеваниями в Киргизской ССР. Здравоохран. Киргизии 1985; 5: 3–6.
7. Джолдубаев Ы. Клинико-эпидемиологическая характеристика особенностей течения и исходов хронического бронхита в условиях высокогорья: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Фрунзе; 1991.
8. Кудайбердиев З.М. Клинико-функциональные особенности легочного сердца, развившегося в условиях высокогорья в результате хронического бронхита. Тер. арх. 1986; 3: 56–59.
9. Campuzano L., Garres G., Moldonado A. Motivos de consulta medica mas frecuentes. In: Vareo-Teran M., Vareo-Teran J., eds. Nutrition y desarrollo en andes ecuatorianos. Ecuador: Artes Graficos; 1974. 336–338
10. Norboo T., Saiyed H.N., Angchuk P.T. et al. Mini review of high altitude health problems in Ladakh. Biomed. Pharmacother. 2004; 58 (4): 220–225.
11. Celli B.R., MacNee W., committee members of 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.

12. Murray C.J.L., Lopez A.D., eds. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
13. Mannino D.M., Gagnon R.C., Petty T.L., Lydick E. Obstructive lung disease and low function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Arch. Intern Med. 2000; 160: 1683–1989.
14. National Heart Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality: chart book on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health; 1998.
15. Chen J.C., Mannino M.D. Worldwide epidemiology of COPD. Cur. Opin. Pulm. Med. 1999; 5: 93–99.
16. Anderson H., Esmail A., Hollowell J. et al. Epidemiologically based needs assessment: lower respiratory disease. London; 1994.
17. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. 2-е изд. М.; 2004.
18. Wood S., Norboo T., Lilly M. et al. Cardiopulmonary function in high altitude residents of Ladakh. High Altitude Med. Biol. 2003; 4 (4): 445–452.
19. Rosati J.A., Yoneda K.Y., Yasmeen S. et al. Respiratory health and indoor air pollution at high altitude. Arch. Environ. Occup. Health. 2005; 60 (2): 96–105.
20. Schikowski T., Sugiri D., Ranft U. et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. Respir. Res. 2005; 6: 152.
21. Yong S., O'Keeffe P.T., Arnoft J., Landau L.I. Lung, function, airway responsiveness and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. Arch. Dis. Child. 1995; 72: 16–24.

Поступила 26.06.07
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-036.12-02

Хроники

5-6 марта 2008 г. в г. Зеленогорске Красноярского края прошла научно-практическая конференция "Актуальные проблемы респираторной медицины". Конференция была организована ФГУ НИИ пульмонологии совместно с Красноярской государственной медицинской академией им. В.Ф.Войно-Ясенецкого и Клинической больницей № 42 ФМБА России г. Зеленогорска при участии Агентства здравоохранения и лекарственного обеспечения Красноярского края, региональной общественной организации "Ассоциация терапевтов Красноярского края" и легочно-аллергологического центра Красноярской краевой клинической больницы № 1.

В конференции приняли участие ведущие сотрудники НИИ пульмонологии д. м. н., проф. С.Н.Авдеев, д. м. н., проф. А.Л.Черняев, д. м. н. Э.Х.Анаев, д. м. н. О.С.Васильева, к. м. н. А.В.Аверьянов, к. м. н. М.В.Горбунова, к. м. н. Л.А.Голубев, к. м. н. Я.В.Марченков, к. м. н. Н.Н.Мещерякова, к. м. н. Н.А.Царева, к. м. н. А.В.Черняк, к. м. н. С.Ю.Чикина. Темы выступлений охватили все наиболее важные заболевания органов дыхания, с которыми ежедневно сталкиваются не только пульмонологи, но и терапевты и врачи других специальностей: тяжелую пневмонию, ХОБЛ, интерстициальные заболевания легких, легочную гипертензию, расстройства дыхания во время сна, латексную аллергию, радионуклидную пневмопатию ликвидаторов Чернобыльской аварии. Большой интерес вызвали доклады о современных методах диагностики заболеваний органов дыхания, таких как рентгенография и компьютерная томография, спирометрия и бодиплетизмография, диффузионный тест и импульсная осциллометрия, исследование конденсата выдыхаемого воздуха и биопсия тканей бронхов и легких. Часть выступлений была посвящена новым способам лечения: неинвазивной вентиляции легких в лечении острой сердечной недостаточности и реабилитационным программам, разработанным специально для больных ХОБЛ. Представленная в докладах информация отражала не только международные рекомендации, но и содержала собственные данные по диагностике и лечению различных бронхолегочных заболеваний. Все эти сложные проблемы были представлены вниманию как исследователей-пульмологов, так и практических врачей самых разных специальностей: терапевтов, невропатологов, врачей общей практики и других, которые собрались на конференцию со всего Зауралья. География слушателей включала кроме Красноярского края Томск, Иркутск, Читу и многие другие регионы Западной и Восточной Сибири.

Помимо теоретического материала были разобраны два сложных клинических случая: пациент со СПИДом и тяжелой пневмонией, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, и больной с лимфомой легкого. На этих примерах был продемонстрирован алгоритм действий врача в сложных клинических ситуациях, когда чрезвычайно важны быстрая постановка диагноза и раннее начало специфической терапии.

В завершение конференции ведущие специалисты института и края в рамках "круглого стола" обсудили проблему тяжелой пневмонии. Судя по вопросам аудитории, проблема прогнозирования тяжелого течения пневмонии и своевременная диагностика ее осложнений крайне актуальны в любом регионе страны и подавляющее большинство врачей всех специальностей испытывают дефицит информации по этой теме.

Уезжая из Сибири, участники конференции увезли с собой самые теплые впечатления от этого гостеприимного края с ярко-синим небом, гордым Енисеем, загадочными Саянами и былинной историей.

И.В.Тихонова¹, А.В.Танканаг¹, Н.И.Косякова², Н.К.Чемерис¹

Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких

1 – Институт биофизики клетки РАН, г. Пушкино;

2 – Больница Пушкинского научного центра РАН, г. Пушкино

I.V.Tikhonova, A.V.Tankanag, N.I.Kosyakova, N.K.Chemeris

Inflammatory marker levels and peripheral blood circulation in skin microvessels in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Levels of inflammatory markers and skin microcirculation were studied in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Proinflammatory cytokine concentrations and number of desquamated endothelial cells in blood flow were significant increased during exacerbation compared with controls. The increase in proinflammatory cytokine concentrations in exacerbation was accompanied by increased skin perfusion, increased oscillation amplitudes in the frequency ranges of respiratory rhythm and higher endothelial activity compared with controls. In stable condition, the levels of proinflammatory cytokines decreased compared with those in exacerbation. Myogenic activity was decreased twice in patients with stable condition compared with healthy persons. The endothelial-dependent vasodilation did not change and the endothelial-independent vasodilation increased in all patients compared with controls.

Резюме

Исследованы уровни маркеров воспаления и состояние периферической микрогемодинамики кожи у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. В стадии обострения выявлено существенное повышение концентраций провоспалительных цитокинов и числа десквамированных эндотелиоцитов в крови относительно контрольной группы. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов у таких больных сопровождалось увеличением перфузии кожи кровью, увеличением амплитуд колебаний в диапазонах респираторного ритма и эндотелиальной активности по сравнению с контрольной группой. У пациентов в стадии ремиссии наблюдалось достоверное снижение уровня исследуемых веществ относительно больных в стадии обострения. В этой группе пациентов выявлено снижение миогенной активности микроциркуляторного русла в 2 раза относительно группы контроля. По сравнению с контрольной группой, у всех больных обнаружено отсутствие изменений и усиление эндотелий-независимой вазодилатации микрососудов.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одно из ведущих мест по распространенности, прогрессирующему течению и сокращению продолжительности жизни. В основе ХОБЛ, как известно, лежит хронический воспалительный процесс в бронхиальном дереве, нарушающий целостность эпителиального пласта и обуславливающий запуск бронхоконстрикторных реакций [1]. Развитие воспалительного процесса во многом определяется состоянием иммунной системы. Для ХОБЛ характерен рост числа нейтрофилов, альвеолярных макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов, которые выделяют большое количество медиаторов воспаления, в том числе провоспалительных цитокинов [2]. Важная роль в развитии ХОБЛ отводится нарушениям, происходящим в микроциркуляторном русле легких и бронхов [3], которые проявляются рано и участвуют в поддержании воспалительных реакций и развитии газотранспортных нарушений [4, 5]. Известно, что у больных ХОБЛ в кровеносном русле появляются в значительном количестве физиологически активные соединения, в том числе оксид азо-

та, провоспалительные цитокины и целый ряд других [1, 2, 6]. Поэтому можно предположить, что они могут оказывать влияние на периферический кровоток в областях, удаленных от очага воспаления. Известны работы, посвященные исследованию структурных и функциональных нарушений в микроциркуляторном русле легких и бронхов у больных с заболеваниями органов дыхания [7, 8], а особенности периферической микрогемодинамики у больных с данной патологией остаются практически неизученными.

Цель настоящей работы – исследовать уровень маркеров воспаления и состояние периферического кровотока у больных ХОБЛ в стадии обострения и ремиссии.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 25 больных с верифицированным, согласно GOLD (2001 г., 2003 г.), диагнозом ХОБЛ среднетяжелого ($n = 18$) и тяжелого ($n = 7$) течения. Из них курили на протяжении

15–22 лет 18 пациентов. Средняя длительность курения – $18,6 \pm 2,4$ года, индекс курения – $39,7 \pm 2,9$ пачки / лет. В течение 11–19 лет 7 пациентов работали во вредных условиях (контакт с цементной пылью и масляной краской), средняя продолжительность – $14,2 \pm 3,6$ года. У всех больных длительность кашля составила $16,7 \pm 1,9$ года, одышки – $7,1 \pm 1,2$ года. Из обследованных 10 человек находились в стадии обострения (5 случаев среднетяжелого и 5 – тяжелого течения заболевания; средний возраст – 55 ± 3 года; артериальное давление (АД) – 128 ± 2 и 83 ± 2 мм рт. ст. соответственно; частота сердечных сокращений (ЧСС) – 73 ± 3 мин⁻¹). У больных с тяжелым течением ХОБЛ показатели объема форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ₁) составили $39,4 \pm 3,3$ %_{долж.}, со среднетяжелым – $59,8 \pm 2,6$ %_{долж.}. При цитологическом исследовании в мокроте преобладали нейтрофилы (до $72,6 \pm 14,2$ %), в анализе крови регистрировались лейкоцитоз (в среднем $9,2 \pm 3,1$ г/л), повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – $24,6 \pm 4,2$ мм/ч. Обострение ХОБЛ характеризовалось наличием температуры ($n = 7$), чаще субфебрильной, нарастанием одышки ($n = 9$), увеличением объема мокроты и появлением в ней гнойного содержимого ($n = 10$), снижением показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ) и ОФВ₁ ($n = 10$). У пациентов со среднетяжелым течением заболевания частота обострений наблюдалась 3–4 раза в год (в среднем $3,4 \pm 0,85$ раза), у больных с тяжелым течением – 5–7 раз в год (в среднем $5,9 \pm 1,2$ раза). В стадии ремиссии находились 15 больных (2 чел. с тяжелым и 13 человек со среднетяжелым течением). В исследование были включены те пациенты, у которых ремиссия длилась > 3 месяцев (в среднем $3,4 \pm 0,8$ месяца). Средний возраст пациентов этой группы составил 69 ± 1 лет, АД – 145 ± 5 и 85 ± 2 мм рт. ст.; ЧСС – 63 ± 1 мин⁻¹, ОФВ₁ – $58,9 \pm 11,6$ %_{долж.}. У больных с тяжелым течением значение ОФВ₁ достигало $42,6 \pm 3,7$ %_{долж.}, при среднетяжелом течении – $63,2 \pm 4,2$ %_{долж.}. Показатели ПСВ были стабильными. В мокроте при цитологическом обследовании выявлялось умеренное количество нейтрофилов – $41,1 \pm 7,2$ %, при анализе крови число лейкоцитов составило $6,4 \pm 1,1$ г/л, СОЭ равнялась $14,1 \pm 2,7$ мм/ч.

При проведении электрокардиографии сердца (ЭКГ) у всех пациентов были отмечены признаки перегрузки правых отделов сердца.

Все больные получали общепринятую базисную терапию и не имели сопутствующих острых сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, признаков выраженной хронической сердечно-сосудистой недостаточности, диабета. В контрольную группу ($n = 12$) вошли условно здоровые добровольцы с нормальным уровнем АД, ОФВ₁ и не имеющие в анамнезе патологий бронхолегочной системы и других хронических заболеваний. Показатели ЭКГ и ФВД исследовали посредством спирографа "Валента" (Санкт-Петербург). Все испытуемые дали согласие на участие в исследовании, после того как получили полную информацию о методе и ходе проведения

процедур. При обследовании больных проводились клинические анализы крови, цитологическое исследование мокроты. Изучался уровень провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухолей α (TNF- α) и интерферона- γ (INF- γ) – в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с тест-системами ООО "Цитокин" (Санкт-Петербург) по методике, описанной производителями. Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли методом твердофазного ИФА [9]. Для оценки состояния системы гемостаза проводили анализ коагулограмм по стандартной методике клинико-биохимического обследования. Степень эндотелиальной дисфункции оценивали на основании количества десквамированных эндотелиоцитов в крови (число клеток на 100 мкл) по методу [10] путем изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с помощью аденозиндифосфата [11].

Неинвазивное исследование параметров микроциркуляции крови кожи проводили при помощи лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01 (НПП "ЛАЗМА", Москва). Регистрируемая характеристика капиллярного кровотока представляет собой показатель микроциркуляции (ПМ), который отражает объемную скорость эритроцитов в единицу времени. Во время измерений испытуемый находился в положении лежа на спине в состоянии физического и психологического покоя в помещении с комнатной температурой. Для ионофоретического введения веществ использовали блок функциональных тестов "ЛАКК-ТЕСТ" (НПП "ЛАЗМА", Москва). Температура ионофоретической камеры поддерживалась на постоянном уровне и составляла 32 °С. ЛДФ-зонд и активный электрод ионофоретической камеры фиксировали на наружной поверхности предплечья вблизи лучезапястного сустава, индифферентный электрод закрепляли на запястье противоположной руки. Для каждого испытуемого регистрировали 4 10-минутные записи: с ионофоретическим введением физиологического раствора (0,9%-ный раствор NaCl) на правой и левой руке (контроль), 1%-ного раствора ацетилхолина хлористого (*Sigma*, США) на правой руке и 10%-ного раствора нитропруссиды натрия (*Sigma*, США) на левой руке с силой тока 5 мкА. Площадь активной зоны ионофоретической камеры – 1,2 см² [12].

Рассчитывали следующие параметры: ПМ_{исх} – усредненное значение ПМ, зарегистрированного во время контрольной записи; ПМ_{макс} – максимальное значение ПМ в ответ на ионофоретическое введение вазоактивных веществ (ацетилхолина или нитропруссиды натрия). Для оценки состояния и особенностей функционирования систем регуляции микроциркуляции проводили спектральный анализ колебаний периферического кровотока на основе непрерывного вейвлет-преобразования [13, 14]. В исследуемом диапазоне частот от 0,005 до 3 Гц были выявлены 5 неперекрывающихся областей, колебания в которых обусловлены определенными физиологическими процессами [13]: 0,6–2,3 Гц – диапазон кардиоритма; 0,2–0,6 Гц – диапазон респираторного

ритма; 0,06–0,2 Гц – диапазон миогенной активности; 0,02–0,06 Гц – диапазон нейрогенной активности; 0,009–0,02 Гц – диапазон эндотелиальной активности. Колебания кровотока с частотой сердечного ритма формируются распространяющейся по сосудам волной давления сердечного выброса и регистрируются в крупных сосудах, а также в сосудах среднего и мелкого калибра, включая артериолы [15]. Колебания кровотока, коррелирующие с дыхательными экскурсиями грудной клетки, вызваны изменением давления в сосудах во время вдоха и выдоха и регистрируются в венах и венах [16]. Колебания периферического кровотока могут также формироваться путем периодического изменения сопротивления сосудов потоку крови посредством вазомоций [17]. Вазомоции могут осуществляться за счет не только синхронизированных спонтанных осцилляций миогенных элементов сосудов, но и их модуляции со стороны симпатической нервной регуляции [18] и эндотелий-зависимой регуляции [19]. На основании полученных амплитудно-частотных спектров рассчитывали усредненные амплитуды колебаний кровотока в исследуемых диапазонах: кардиоритма (A(C)), респираторного ритма (A(R)), миогенной (A(M)), нейрогенной (A(N)) и эндотелиальной (A(E)) активности.

Для анализа различий исследуемых параметров между группами использовали однофакторный тест ANOVA. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинический анализ крови и данные коагулограмм у больных ХОБЛ в стадии ремиссии не выявили значительных изменений исследуемых параметров при сравнении с соответствующими показателями в контрольной группе. В стадии обострения наблюдался умеренный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, повышенная СОЭ. Установлено, что ХОБЛ ха-

рактеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов и СРБ как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии (таблица). При этом у больных ХОБЛ в стадии обострения выявлено максимальное увеличение концентраций IL-1 β в 136 раз, TNF- α – в 480 раз, INF- γ – в 32 раза, СРБ – в 3 раза в сыворотке крови по сравнению с условно здоровыми добровольцами. У пациентов в стадии ремиссии наблюдалось достоверное снижение уровня исследуемых показателей по сравнению с больными в стадии обострения. Однако уровень провоспалительных цитокинов и СРБ у больных в стадии ремиссии значительно превышал соответствующие показатели контрольной группы. Так, уровень СРБ в стадии ремиссии снижался с $10,56 \pm 2,12$ до $7,96 \pm 0,11$ мг/л, но оставался выше, чем в контрольной группе ($3,27 \pm 0,08$ мг/л). Концентрация IL-1 β оставалась повышенной в 12 раз, TNF- α – в 34 раза у пациентов в стадии ремиссии по сравнению с контрольной группой. Показатели INF- β в стадии обострения возросли до $161,11 \pm 33,88$ пг/мл (в 32 раза) и в период ремиссии продолжали повышаться до $251,27 \pm 29,37$ пг/мл (в 50,2 раза). Как известно, провоспалительные цитокины IL-1 β и TNF- α обладают прямым повреждающим действием на эндотелий сосудов, стимулируют продукцию интерлейкина-2 и -6, что и поддерживает хроническое воспаление.

При оценке степени эндотелиальной дисфункции у всех больных ХОБЛ выявлено достоверное повышение количества десквамированных эндотелиоцитов в крови относительно условно здоровых испытуемых (таблица). При этом в группе больных в стадии обострения количество десквамированных эндотелиальных клеток в крови увеличено в 4 раза, а у больных в стадии ремиссии – в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой.

При исследовании состояния периферической микрогемодинамики обнаружено достоверное увеличение ПМ в условиях покоя у больных ХОБЛ в стадии обострения в $\geq 1,5$ раза ($p < 0,05$), в то время

Таблица
Исследуемые параметры у больных ХОБЛ в стадии обострения и ремиссии

Показатели	Контрольная группа (n = 12)	Больные ХОБЛ, острая фаза (n = 10)	Больные ХОБЛ, ремиссия (n = 15)
IL-1 β , пг/мл	8,65 \pm 0,62	1174,44 \pm 45,95*	99,47 \pm 5,68*. **
TNF- α , пг/мл	3,60 \pm 1,12	1733,33 \pm 127,75*	57,03 \pm 5,34*. **
INF- γ , пг/мл	5,13 \pm 1,18	161,11 \pm 33,88*	251,27 \pm 29,37*. **
СРБ, мг/л	3,27 \pm 0,08	10,56 \pm 2,12*	7,96 \pm 0,11*
Количество эндотелиоцитов	5,30 \pm 0,06	21,67 \pm 0,55*	7,41 \pm 0,18*. **
ПМ, перф. ед.	4,77 \pm 0,33	7,03 \pm 0,86*	5,52 \pm 0,49
A(C), перф. ед.	0,17 \pm 0,02	0,17 \pm 0,02	0,12 \pm 0,02*
A(R), перф. ед.	0,12 \pm 0,01	0,19 \pm 0,02*	0,13 \pm 0,02**
A(M), перф. ед.	0,30 \pm 0,06	0,25 \pm 0,03	0,15 \pm 0,02*
A(N), перф. ед.	0,25 \pm 0,02	0,32 \pm 0,04	0,22 \pm 0,03**
A(E), перф. ед.	0,24 \pm 0,03	0,35 \pm 0,05*	0,20 \pm 0,03**

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ** – $p < 0,05$ в сравнении с больными ХОБЛ в стадии обострения. В таблице представлены средние значения \pm стандартная ошибка.

как в группе больных, находящихся в стадии ремиссии, ПМ достоверно не отличался от такового у условно здоровых испытуемых (таблица).

В ответ на ионофоретическую аппликацию эндотелий-зависимого вазодилатора ацетилхолина выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение максимального значения ПМ в контрольной группе до $25,37 \pm 3,02$ перф. ед., у пациентов в стадии обострения — до $23,20 \pm 4,25$ перф. ед., а у больных в стадии ремиссии — до $24,81 \pm 2,50$ перф. ед. по сравнению с величиной ПМ в условиях покоя. В ответ на ионофоретическую аппликацию эндотелий-независимого вазодилатора нитропруссиды также выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение максимального значения ПМ в контрольной группе до $13,34 \pm 1,89$ перф. ед., у больных в стадии обострения — до $23,45 \pm 4,56$ перф. ед., а у пациентов в стадии ремиссии — до $20,15 \pm 2,73$ перф. ед. относительно величины ПМ в покое. Ионофоретическая аппликация ацетилхолина достоверно не выявляет различий эндотелий-зависимой вазодилатации в обеих группах больных по сравнению с контрольной группой. В то же время выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение эндотелий-независимой вазодилатации у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой.

Для оценки изменений в артериолярном и веноулярном звеньях микроциркуляторного русла исследовали амплитуды колебаний кровотока в частотных диапазонах респираторного и кардиоритмов в условиях покоя. У больных в стадии обострения амплитуда колебаний кровотока в диапазоне кардиоритма достоверно не отличалась от соответствующего показателя в контрольной группе. У пациентов ХОБЛ в стадии ремиссии наблюдалось достоверное снижение амплитуды кардиоритма в среднем на 30 % ($p < 0,05$) относительно условно здоровых испытуемых. Амплитуда колебаний кровотока в частотном диапазоне респираторного ритма достоверно увеличивалась на 58 % ($p < 0,05$) у больных в стадии обострения по сравнению с данным показателем в контрольной группе, в то время как в группе больных в стадии ремиссии данный параметр достоверно уменьшался на 32 % ($p < 0,05$) относительно больных в стадии обострения и достоверно не отличался от соответствующего показателя в группе условно здоровых испытуемых (таблица).

Оценка состояния активных механизмов регуляции микроциркуляторного русла на основе амплитуд колебаний кровотока в частотных диапазонах миогенного, нейрогенного и эндотелиального ритмов в условиях покоя показала следующее. Амплитуда колебаний кровотока в частотном диапазоне миогенной активности не менялась у больных ХОБЛ в стадии обострения и достоверно уменьшалась в 2 раза ($p < 0,05$) у больных в стадии ремиссии по сравнению с соответствующим параметром, отмеченным у условно здоровых испытуемых. В обеих группах больных ХОБЛ не обнаружены достоверные изменения амплитуды колебаний кровотока в частотном диапазоне нейрогенной активности относительно контрольной группы, однако у пациентов в стадии

ремиссии наблюдалось ее достоверное уменьшение на 31 % ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующим параметром в группе больных в стадии обострения (таблица). Амплитуда колебаний кровотока в диапазоне эндотелиальной активности у больных при обострении достоверно увеличивалась на 46 % ($p < 0,05$) относительно контрольной группы, в то время как в группе больных в стадии ремиссии данный параметр достоверно уменьшался на 43 % ($p < 0,05$) по сравнению с больными в стадии обострения и достоверно не отличался от соответствующего показателя в группе условно здоровых испытуемых (таблица).

Заключение

В основе ХОБЛ лежит воспалительный процесс в респираторной системе с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей. Обнаружено, что в сыворотке крови больных ХОБЛ в стадии обострения происходит многократное увеличение (в 10–500 раз) концентрации провоспалительных цитокинов — $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $INF-\gamma$ — по сравнению с условно здоровыми испытуемыми, а концентрация СРБ повышается в 2–3 раза. Значительно возрастает количество десквамированных эндотелиальных клеток в крови, что свидетельствует об остром характере воспалительного процесса, сопровождающегося нарушением эндотелиальной функции сосудов. У больных в стадии ремиссии уровни $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, СРБ и количество десквамированных эндотелиоцитов в крови достоверно снижаются по сравнению с соответствующими показателями у больных в стадии обострения. Однако исследуемые параметры в данной группе пациентов остаются значительно выше нормы, что свидетельствует о протекании скрытого хронического воспаления в респираторной системе.

Мы обнаружили, что увеличение концентрации провоспалительных цитокинов у больных ХОБЛ в стадии обострения сопровождается повышением перфузии кожи кровью и увеличением амплитуд колебаний в диапазонах респираторного ритма и эндотелиальной активности по сравнению с контрольной группой. При этом в стадии ремиссии выявлено снижение ритмической активности миогенных компонентов микроциркуляторного русла в 2 раза по сравнению с таковым параметром у условно здоровых испытуемых. Показано, что эндотелий-зависимая вазодилатация сосудов периферического кровотока у больных ХОБЛ может оставаться сохранной. Достоверное увеличение максимального значения ПМ в ответ на ионофорез эндотелий-независимого вазодилатора (нитропруссиды) у больных ХОБЛ в обеих группах по сравнению с условно здоровыми добровольцами свидетельствует о существенном повышении чувствительности миогенных компонентов сосудов к оксиду азота. Наблюдаемая при этом вазодилатация у больных ХОБЛ в острой фазе и уменьшение амплитуды ритмической активности миогенных компонентов сосудов свидетельствуют о значимых изменениях в регуляции вазодилатации

оксидом азота. По-видимому, эти процессы можно рассматривать как адаптацию сосудистой системы периферического кровотока к комплексному воздействию гипоксии [20] и провоспалительных цитокинов.

Литература

1. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 2004; 56: 515–548.
2. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2001; 34 (suppl.): 5059.
3. Амосов В.И., Золотницкая В.П., Лукина О.В. и др. Микроциркуляторные дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. Регион. кровообращ. и микроцирк. 2005; 3: 41–45.
4. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.; 2000.
5. Кириллов М.М., Присяжнюк И.В., Шаповалова Т.Г. и др. Влияние медикаментозной терапии бронхиальной астмы на систему микроциркуляции и гемостаз. Пульмонология 2002; 12 (2): 17–22.
6. Hill A., Gompertz S., Stockley R. Factors influencing airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 970–977.
7. Lihrs H., Papadopoulos T., Harald H. et al. Type I nitric oxide synthase in the human lung is predominantly expressed in capillary endothelial cells. *Respir. Physiol.* 2002; 129: 367–374.
8. Fischer A., Folkerts G., Geppetti P. et al. Mediators of asthma: nitric oxide. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002; 15: 73–81.
9. Highton J., Hessian P. A solid-phase enzyme immunoassay for C-reactive protein: clinical value and the effect of rheumatoid factor. *J. Immunol. Meth.* 1984; 68 (1–2): 185–192.
10. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol. Bohemoslov.* 1978; 27 (2): 140–144.
11. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. *Клин. лаб. диагн.* 2001; 1: 50–52.
12. Тихонова И.В., Танканаг А.В., Косякова Н.И. и др. Исследование эндотелий-зависимых колебаний кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* 2006; 92 (12): 1429–1435.
13. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1999; 46: 1230–1239.
14. Тихонова И.В., Танканаг А.В., Косякова Н.И. и др. Оценка возрастных изменений регуляции периферического кровотока у человека. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* 2005; 91 (11): 1305–1311.
15. Mayer M.F., Rose C.J., Hulsmann J.-O. et al. Impaired 0.1 – Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neuropathy in diabetes. *Microvasc. Res.* 2003; 65: 88–95.
16. Muck-Weymann M.E., Albrecht H-P., Hager D. et al. Respiratory-dependent laser Doppler flux motion in different skin areas and its meaning to autonomic nervous control of the vessels of the skin. *Microvasc. Res.* 1996; 52: 69–78.
17. Kastrup J., Bulow J., Lassen N.A. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry. *Int. J. Microcirc.: Clin. Exp.* 1989; 8: 205–215.
18. Soderstrom T., Stefanovska A., Veber M. et al. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 284: H1638–H1646.
19. Kvernmo H.D., Stefanovska A., Bracic A. et al. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvasc. Res.* 1999; 57: 298–309.
20. Manukhina E., Downey H.F., Mallet R.T. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia. *Exp. Biol. Med.* 2006; 231: 343–365.

Поступила 25.05.07

© Коллектив авторов, 2008

УДК 515.24-036.12-07:616.16-092

Эффективность терапии препаратами ипратропия при обострении хронической обструктивной болезни легких у больных, регулярно принимающих тиотропий

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

S.N.Avdееv, G.S.Nuralieva, A.G.Chuchalin

Efficacy and safety of short-acting anticholinergics in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving maintenance therapy with tiotropium

Summary

The aim of the study was to assess efficacy and safety of ipratropium and ipratropium/fenoterol in patients with acute exacerbation of COPD receiving maintenance therapy with tiotropium. Design: prospective, randomized, controlled cross-over study. Patients and methods. Thirty six patients with COPD exacerbation (mean age 66 yrs; mean FEV₁ 26 %) were included in the study. Patients were randomized to receive either ipratropium or ipratropium/fenoterol on two different test days. The study consisted of two different protocols. In the 1st protocol, the patients received either nebulized solution of ipratropium 500 µg or ipratropium/fenoterol 500/1000 µg. In the 2nd protocol, patients received either ipratropium 80 µg via metered dose inhaler (MDI) and spacer or ipratropium/fenoterol 80/200 µg. Spirometry, clinical and hemodynamic measurements were performed immediately before and at 1 and 4 hours after inhalation of ipratropium or ipratropium/fenoterol. Nebulized therapy with ipratropium or ipratropium/fenoterol resulted in statistically and clinically significant improvement in FEV₁, FVC and IC at 1 and 4 hours after inhalation ($p < 0.01$). In terms of the bronchodilator effect, add-on therapy with ipratropium/fenoterol was nonsignificantly superior to add-on ipratropium. There were no serious adverse events after inhaled therapy including hemodynamic parameters (BP, ECG, QTc). Only ipratropium/fenoterol resulted in increase of heart rate, approximately by 3.8 beats per minute (bpm) at 1 hour after inhalation ($p < 0.001$). Inhaled therapy with ipratropium or ipratropium/fenoterol via MDI and spacer led to similar results as nebulized therapy. Heart rate was increased at 1 hour after inhalation of ipratropium/fenoterol via MDI and spacer by 3.7 bpm ($p < 0.001$). In patients with acute exacerbation of COPD receiving maintenance therapy with tiotropium, the addition of ipratropium or ipratropium / fenoterol provides significant bronchodilator effect without any serious adverse events.

Резюме

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности ипратропия и ипратропия / фенотерола у больных с обострением ХОБЛ, принимавших до обострения тиотропий. Исследование носило проспективный, сравнительный рандомизированный, контролируемый перекрестный характер. В нем участвовали 36 больных с обострением ХОБЛ (средний возраст – 66 лет; средний объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) – 26 %). Исследование проводилось на протяжении 2 последовательных дней: в 1-й день изучался эффект одного из 2 препаратов – ипратропия или ипратропия / фенотерола (выбор препарата определялся случайным методом – рандомизация), во 2-й день происходил "перекрест" терапии – больные принимали другой препарат. Исследование включало 2 протокола. По 1-му протоколу больные получали ингаляцию ипратропия 500 мкг или ипратропия / фенотерола 500 / 1 000 мкг при помощи небулайзера. По 2-му протоколу пациенты получали ингаляцию ипратропия 80 мкг или ипратропия / фенотерола 80 / 200 мкг при помощи дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) и спейсера. Клинические показатели, параметры функции внешнего дыхания и гемодинамики оценивались до и через 1 и 4 ч от начала терапии. Небулайзерная терапия препаратами ипратропия и ипратропия / фенотерола приводила к клинически значимому приросту показателей ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и емкости вдоха через 1 и 4 ч после ингаляции ($p < 0,01$). Эффективность ипратропия / фенотерола была несколько выше по сравнению с монотерапией ипратропием. На фоне ингаляционной терапии не было отмечено серьезных побочных эффектов, в том числе и со стороны параметров гемодинамики (показатели артериального давления, ЭКГ и QTc); только после ингаляции ипратропия / фенотерола отмечено повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 3,8 мин⁻¹ ($p < 0,001$). Ингаляционная терапия ипратропием и ипратропием / фенотеролом, назначаемая при помощи ДАИ и спейсера, приводила примерно к тем же результатам, что и терапия данными препаратами при помощи небулайзера. После приема ипратропия / фенотерола в этом случае отмечено повышение ЧСС на 3,7 мин⁻¹ ($p < 0,001$). У больных с обострением ХОБЛ, принимающих тиотропий, назначение ипратропия и ипратропия / фенотерола приводит к достоверному бронхорасширяющему эффекту, не вызывая при этом развития дополнительных побочных эффектов.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. Развитие обострений заболевания является характерной чертой течения ХОБЛ, частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболе-

вания [2]. Обострение ХОБЛ является одной из лидирующих причин обращения больных за медицинской помощью [3]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к более быстрому прогрессированию заболевания [4], к значимому снижению качеству жизни больных [5] и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [3, 6]. Более того, тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ [7, 8].

Традиционная терапия обострений ХОБЛ включает антибиотики, бронхорасширяющие препараты, глюкокортикостероиды и кислород [1]. Назначение ингаляционных бронходилататоров – антихолинэргических препаратов (АХП) либо β_2 -агонистов – является одним из основных звеньев терапии обострения ХОБЛ [9–11]. Однако при назначении новых препаратов больному в период развития обострения предшествующая терапия нередко не принимается во внимание. Между тем их эффективность может зависеть от ведения пациента в стабильный период. Так, например, в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что у больных с обструктивными заболеваниями легких, регулярно принимающих длительно действующие β_2 -агонисты (сальметерол или формотерол), эффективность коротко действующих β_2 -агонистов может уменьшаться: описано снижение выраженности бронхорасширяющей активности сальбутамола и замедление наступления его эффекта [12, 13].

Практически нет данных о возможности использования коротко действующих АХП (ипратропий) у больных ХОБЛ, регулярно принимающих длительно действующие АХП (тиотропий). Между тем эти данные представляют значительный интерес в клинической практике, когда встает вопрос о выборе терапии при обострении ХОБЛ. Во-первых, все больше и больше больных в качестве регулярной поддерживающей терапии используют тиотропий [14], во-вторых, ипратропий или комбинация ипратропия и коротко действующих β_2 -агонистов относятся к терапии 1-й линии при обострении ХОБЛ [9–11]. Можно ли применять препараты ипратропия у тех больных ХОБЛ, которые до обострения принимали тиотропий? Нужно ли отменять тиотропий в период обострения ХОБЛ? Не ведет ли совместный прием препаратов ипратропия и тиотропия к развитию дополнительных побочных эффектов?

Чтобы ответить на эти вопросы, мы провели исследование, задачей которого явилось изучение эффективности и безопасности препаратов ипратропия бромидом (Атровента) и ипратропия бромидом / фенотерола (Беродуала, *Boehringer Ingelheim*, Германия) у больных с обострением ХОБЛ, принимавших до обострения препарат тиотропий (Спирива, *Boehringer Ingelheim*, Германия).

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены больные с обострением ХОБЛ, которые отвечали следующим критериям:

- установленный диагноз ХОБЛ, подтвержденный данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [1];
- госпитализация в стационар по поводу обострения ХОБЛ [2, 15];
- возраст > 40 лет;
- стаж курения > 10 пачек / лет;
- $ОФВ_1 < 60 \%_{\text{долж.}}$ и $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$;

- прием тиотропия бромидом до госпитализации в течение ≥ 1 месяца.

Из исследования были исключены:

- больные с наличием в анамнезе бронхиальной астмы, атопии, аллергического ринита;
- больные с пневмонией, застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, тромбоэмболией ветвей легочной артерии;
- больные, нуждавшиеся в респираторной поддержке (наличие признаков угнетения сознания, нестабильной гемодинамики, утомления дыхательной мускулатуры, выраженные изменения газового состава артериальной крови, респираторный ацидоз с $pH < 7,2$);
- больные, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД).

От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Дизайн исследования

Исследование было проспективным, сравнительным рандомизированным, контролируемым перекрестным и включало в себя 2 протокола. Формально каждый протокол представлял собой независимое исследование, единственным различием между ними являлось использование различных видов ингаляционной техники: по 1-му протоколу препараты ипратропия назначали при помощи небулайзера, по 2-му – при помощи дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) и спейсера.

Больные начинали участвовать в исследовании не ранее чем через 24 ч с момента поступления в стационар. Все пациенты во время обострения ХОБЛ продолжали прием тиотропия бромидом в ранние утренние часы. Ингаляция изучаемых препаратов проводилась через 90–120 мин после ингаляции тиотропия. Исследование проводилось на протяжении 2 последовательных дней: в 1-й день изучался эффект одного из двух препаратов – ипратропия или ипратропия / фенотерола (выбор определялся случайным методом – посредством непрозрачных запечатанных конвертов), во 2-й день осуществлялся "перекрест" терапии – больные принимали другой препарат.

В 1-м протоколе исследования больные получали ингаляцию ипратропия бромидом в дозе 500 мкг (2 мл) или ипратропия бромидом / фенотеролом в дозе 500 / 1 000 мкг (2 мл) при помощи небулайзера *Pari LC Plus* (*Pari GmbH*, Германия) и компрессора *Pari Boy N* (*Pari GmbH*, Германия). Во 2-м протоколе исследования больные получали ингаляцию ипратропия бромидом в дозе 80 мкг (4 вдоха) или ипратропия бромидом / фенотеролом в дозе 80 / 200 мкг (4 вдоха) при помощи ДАИ и спейсера *Aeroscopic* (*Boehringer Ingelheim*, Германия).

До начала исследования все больные были тщательно проинструктированы о правильной технике ингаляций при помощи небулайзера и при помощи комбинации ДАИ и спейсера. Терапия β_2 -агонистами, короткодействующими АХП и теофиллинами

прекращалась за 8 ч до начала исследования. Клинические показатели, параметры ФВД и гемодинамики оценивались до и через 1 и 4 ч от начала терапии.

Измерения

Оценка ФВД проводилась путем анализа кривой "поток—объем" на компьютерном спироанализаторе *Flowscreen* (*Erich Jaeger*, Германия). При анализе спирометрии используются следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и емкость выдоха (Е_{вд}). Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [16]. Насыщение крови кислородом (SpO₂) оценивалось при помощи пульсоксиметра *Avant 9700* (*Nonin*, США).

Субъективный уровень диспноэ оценивался пациентом самостоятельно по интегральной шкале Борга [17]. Данная шкала включает в себя словесные описания ощущений одышки, которые расположены на неравных расстояниях друг от друга и соответствуют определенному числу баллов.

Клиническое исследование включало оценку диспноэ, частоту дыхательных движений (ЧДД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД).

ЭКГ проводилась на электрокардиографе *Cardiovit AT-1 M* (*Schiller AG*, Швейцария) до и через 4 ч от начала терапии, среди прочих показателей оценивался скорректированный интервал QTc [18].

Статистический анализ

Все численные данные представлены как *mean ± SD*. Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определялись при помощи парного t-критерия *Student* или критерия *Wilcoxon*. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows 6.0*, *StatSoft, Inc*.

Результаты

Характеристика больных

В исследовании приняли участие 36 больных со среднетяжелым и тяжелым обострением ХОБЛ, отвечавшие всем критериям включения и исключения, из них 18 пациентов вошли в протокол ингаляционной терапии при помощи небулайзера и 18 пациентов — в протокол ингаляционной терапии при помощи ДАИ и спейсера. Исходные демографические, клинические и функциональные показатели больных представлены в табл. 1. В основном, участниками исследования были мужчины пожилого возраста (средний возраст — ~ 66 лет) с длительным стажем курения (в среднем 43 пачки / лет). На момент включения в исследование у пациентов отмечались выраженная бронхиальная обструкция (средний ОФВ₁ — ~ 26 %) и умеренная гипоксемия (средняя SpO₂ — ~ 93 %). Все больные, согласно требованиям прото-

Таблица 1
Исходные демографические и функциональные параметры больных ХОБЛ

Показатели	Небулайзерная терапия	Терапия посредством ДАИ-спейсера
Число больных	18	18
Пол, муж. / жен.	17 / 1	16 / 2
Возраст, лет	66,6 ± 6,5	64,9 ± 7,2
ИМТ, кг / м ²	24,8 ± 3,9	25,4 ± 6,4
Длительность заболевания, лет	17,7 ± 6,0	18,0 ± 5,6
Стаж курения, пачек / лет	45,5 ± 5,5	40,3 ± 8,1
ОФВ ₁ , %долж.	27,6 ± 7,2	25,8 ± 7,9
ФЖЕЛ, %долж.	42,2 ± 11,8	40,9 ± 11,2
Е _{вд} , %долж.	40,2 ± 9,4	40,0 ± 10,3
SpO ₂ , %	93,2 ± 3,2	93,1 ± 2,8

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

кола, в стабильный период принимали тиотропий (в среднем на протяжении 6,9 ± 6 месяцев).

Эффекты терапии препаратами ипратропия, принимаемыми при помощи небулайзера

Дополнительная ингаляция ипратропия бромидом или ипратропия бромидом / фенотеролом больным с обострением ХОБЛ, принимавшим тиотропий, приводила к достоверному и клинически значимому приросту ОФВ₁ и ФЖЕЛ через 1 и 4 ч после ингаляции (табл. 2). Через 1 ч после ингаляции ипратропия бромидом наблюдался прирост Е_{вд} в среднем на 0,35 л, через 4 ч — на 0,34 л ($p < 0,001$); после ингаляции ипратропия бромидом / фенотеролом — на 0,43 л и 0,45 л соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1). Можно отметить несколько большую эффективность комбинации препаратов по сравнению с ипратропием, хотя достоверные различия между группами больных ни по одному из параметров выявлены не были (табл. 2, рис. 1).

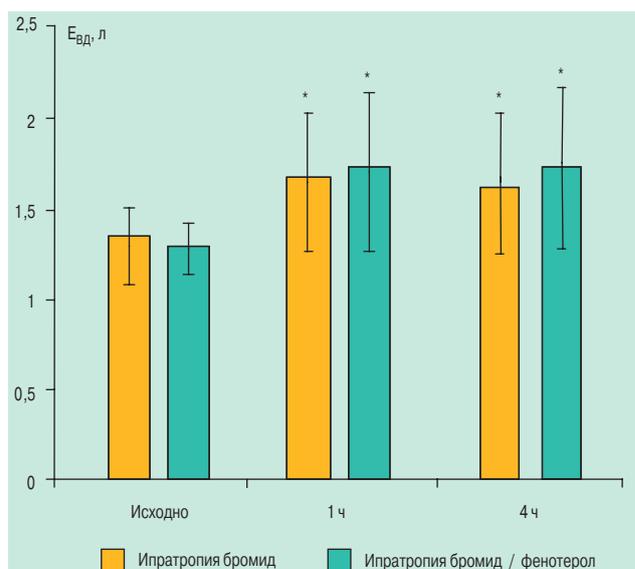


Рис. 1. Изменение Е_{вд} у больных ХОБЛ во время терапии ипратропия бромидом и ипратропия бромидом / фенотеролом (ингаляции препаратов при помощи небулайзера)
Примечание: * $p < 0,001$.

Таблица 2
Изменение функциональных легочных и гемодинамических параметров у больных ХОБЛ во время терапии ипратропия бромидом и ипратропия бромидом / фенотеролом (ингаляционная терапия при помощи небулайзера)

Параметры	Ипратропия бромид			Ипратропия бромид / фенотерол		
	исходно	через 1 ч	через 4 ч	исходно	через 1 ч	через 4 ч
ОФВ ₁ , л	0,79 ± 0,19	1,04 ± 0,25*	1,02 ± 0,31*	0,81 ± 0,18	1,09 ± 0,26*	1,08 ± 0,29*
ФЖЕЛ, л	1,60 ± 0,38	2,01 ± 0,49**	2,00 ± 0,55**	1,62 ± 0,43	2,07 ± 0,47**	2,14 ± 0,62*
SpO ₂ , %	93,4 ± 3,4	94,3 ± 3,0*	94,3 ± 3,2*	93,2 ± 3,2	94,6 ± 2,6*	94,3 ± 2,7*
Одышка (Борг), баллы	3,7 ± 0,7	2,9 ± 0,9*	2,9 ± 0,8*	3,9 ± 0,8	3,0 ± 0,8*	2,7 ± 0,7*
ЧДД, мин ⁻¹	21,2 ± 2,2	19,6 ± 1,5*	19,8 ± 1,6*	21,3 ± 1,8	19,4 ± 1,0*	19,3 ± 0,9*
ЧСС, мин ⁻¹	85,5 ± 8,1	84,2 ± 9,9	85,1 ± 10,2	80,3 ± 7,5	84,1 ± 8,2*	82,0 ± 7,6***
АД _{сист} , мм рт. ст.	125,0 ± 11,2	126,1 ± 10,5	124,2 ± 9,7	126,3 ± 8,3	128,4 ± 8,9	128,1 ± 8,4
АД _{диаст} , мм рт. ст.	75,3 ± 6,8	74,8 ± 7,0	74,5 ± 7,3	77,11 ± 5,7	77,0 ± 5,3	77,7 ± 5,4
QTc, сек	0,35 ± 0,02	–	0,35 ± 0,02	0,35 ± 0,02	–	0,36 ± 0,03

Примечание: АД_{сист} – систолическое артериальное давление, АД_{диаст} – диастолическое артериальное давление. * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$.

И ипратропия бромид, и ипратропия бромид / фенотерол приводили к заметному уменьшению одышки у пациентов ХОБЛ ($p < 0,001$). Небольшую, но статистически достоверную положительную динамику после ингаляции препаратов претерпели показатели SpO₂ и ЧДД, достоверные различия между препаратами по влиянию на данные параметры также не отмечены.

На фоне ингаляционной терапии не были зарегистрированы никакие заметные изменения со стороны параметров гемодинамики – АД, ЭКГ и QTc (табл. 2). Что касается ЧСС, то после ингаляции ипратропия бромида данный показатель практически не изменился, а после ингаляции ипратропия бромида / фенотерола отмечено статистически достоверное, хотя и не значимое клинически учащение ЧСС, в среднем, на 3,8 мин⁻¹ через 1 ч после ингаляции ($p < 0,001$), как показано в табл. 2. Ингаляционная терапия хорошо переносилась пациентами, серьезные побочные реакции отсутствовали. Наиболее частыми побочными эффектами были: сухость во рту (2 больных после ингаляции ипратропия бромида и 1 больной после ингаляции ипратропия бромида / фенотерола), тремор (2 больных после ингаляции ипратропия бромида / фенотерола), головная боль (1 больной после ингаляции ипратропия бромида / фенотерола).

Эффекты терапии препаратами ипратропия, принимаемыми при помощи ДАИ и спейсера

Ингаляционная терапия ипратропием и ипратропием / фенотеролом, назначаемая при помощи ДАИ и спейсера, у больных с обострением ХОБЛ приводила примерно к тем же результатам, что и терапия данными препаратами при помощи небулайзера.

Назначение дополнительных ингаляций обоих препаратов больным ХОБЛ сопровождалось статистически достоверным приростом показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ (табл. 3). Динамика изменений показателя E_{вд} представлена на рис. 2. После ингаляции ипратропия бромида E_{вд} через 1 ч выросла на 0,28 л, через 4 ч – на 0,29 л ($p < 0,001$), после ингаляции ипратропия бромида / фенотерола – на 0,37 л и 0,39 л соответственно ($p < 0,001$). Эффективность ипратропия / фенотерола была несколько выше по сравнению с монотерапией ипратропием, но достоверные различия между ними отмечены не были (табл. 3, рис. 2). После ингаляции ипратропия бромида и ипратропия бромида / фенотерола наблюдались статистически достоверные положительные изменения показателей SpO₂, ЧДД и одышки по шкале Борга ($p < 0,001$), которые отражены в табл. 3.

Таблица 3
Изменение функциональных легочных и гемодинамических параметров у больных ХОБЛ во время терапии ипратропия бромидом и ипратропия бромидом / фенотеролом (ингаляционная терапия при помощи ДАИ-спейсера)

Параметры	Ипратропия бромид			Ипратропия бромид / фенотерол		
	исходно	через 1 ч	через 4 ч	исходно	через 1 ч	через 4 ч
ОФВ ₁ , л	0,82 ± 0,27	0,96 ± 0,28**	0,96 ± 0,23*	0,78 ± 0,23	0,98 ± 0,27*	1,01 ± 0,26*
ФЖЕЛ, л	1,62 ± 0,42	1,92 ± 0,44**	1,91 ± 0,51**	1,57 ± 0,38	1,96 ± 0,47*	1,96 ± 0,55**
SpO ₂ , %	93,4 ± 2,6	94,8 ± 2,5*	94,7 ± 2,1*	93,1 ± 2,8	94,4 ± 2,5*	94,1 ± 2,5*
Одышка (Борг), баллы	3,5 ± 0,6	2,8 ± 1,1*	2,8 ± 1,0*	3,9 ± 0,8	2,8 ± 1,0*	2,7 ± 0,7*
ЧДД, мин ⁻¹	21,2 ± 1,6	19,8 ± 1,5*	19,6 ± 1,7*	21,0 ± 1,8	19,4 ± 1,3*	19,4 ± 1,0*
ЧСС, мин ⁻¹	82,4 ± 7,4	80,0 ± 6,6	81,1 ± 7,0	81,3 ± 7,9	85,0 ± 8,2*	83,5 ± 7,6**
АД _{сист} , мм рт. ст.	124,0 ± 9,8	120,7 ± 7,8	122,2 ± 8,1	127,5 ± 8,9	129,4 ± 10,2	129,0 ± 8,7
АД _{диаст} , мм рт. ст.	78,1 ± 6,8	77,6 ± 7,3	76,8 ± 7,5	77,0 ± 5,9	78,3 ± 6,8	78,2 ± 4,0
QTc, сек	0,36 ± 0,03	–	0,36 ± 0,02	0,35 ± 0,02	–	0,36 ± 0,02

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

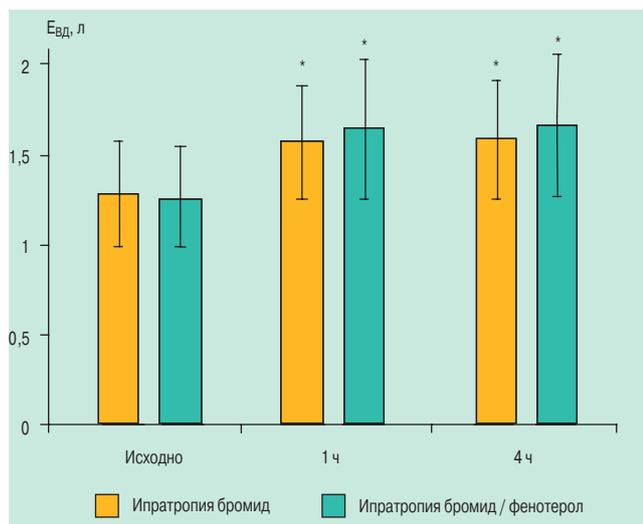


Рис. 2. Изменение показателя емкости вдоха у больных ХОБЛ во время терапии ипратропия бромидом и ипратропия бромидом / фенотеролом (ингаляции препаратов при помощи ДАИ и спейсера)
Примечание: * $p < 0,001$.

Изменения АД, ЭКГ и QTc выявлены не были (табл. 3). После ингаляции ипратропия бромидом / фенотерола отмечено небольшое, но статистически достоверное повышение ЧСС в среднем на $3,7 \text{ мин}^{-1}$ через 1 ч после ингаляции ($p < 0,001$), как показано в табл. 3. Серьезные неблагоприятные эффекты после ингаляции отсутствовали, были зафиксированы следующие реакции: сухость во рту (1 больной после ингаляции ипратропия бромидом и 1 больной после ингаляции ипратропия бромидом / фенотерола), тремор (2 больных после ингаляции ипратропия бромидом / фенотерола), неприятный привкус во рту (2 больных после ингаляции ипратропия бромидом).

Обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что терапия препаратами ипратропия и ипратропия / фенотерола больных с обострением ХОБЛ, принимающих тиотропий, приводит к клинически значимому приросту показателей ФВД и при этом не сопровождается развитием серьезных побочных эффектов.

Согласно инструкции к препарату тиотропия, он "не предназначен для купирования острых приступов бронхоспазма". Это связано, в первую очередь, с относительно медленным наступлением эффекта тиотропия. Тем не менее назначение тиотропия возможно и при обострении ХОБЛ, что было недавно продемонстрировано в исследовании *F.Di Marco et al.* [19]. В данном рандомизированном двойном слепом, контролируемом перекрестном исследовании больным с обострением ХОБЛ назначали либо тиотропий 18 мкг 1 раз в сутки, либо формотерол 12 мкг дважды в сутки, либо их комбинацию. В исследовании участвовал 21 больной с обострением ХОБЛ (средний возраст — 72 ± 8 лет, средний ОФВ₁ — 38 ± 14 %_{долж.}). Несмотря на то, что по скорости действия тиотропий уступал формотеролу, по силе эффекта

эти препараты были сравнимы между собой: отмечен достоверный и значимый прирост показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ и Евд. Как и ожидалось, максимальный эффект терапии был зарегистрирован при использовании комбинации тиотропия и формотерола.

Таким образом, несмотря на то, что тиотропий не относится к препаратам 1-й линии при обострении ХОБЛ, его использование возможно и в данной ситуации, т. е. в период терапии обострения его отмена не обязательна.

Также в инструкции к препарату тиотропия указано, что его одновременное применение с другими АХП не рекомендуется. Тем не менее, как мы подчеркивали, на самом деле это возможно, например при развитии обострения ХОБЛ. Сегодня известны лишь 2 исследования, в которых изучалась возможность сочетания короткодействующих и длительнодействующих АХП.

В исследовании *M.Koenen-Bergmann et al.* была смоделирована ситуация, когда одновременно использовались препараты ипратропия и тиотропия. Целью исследования была оценка эффектов дополнительной ингаляции ипратропия на секрецию слюны, легочные функциональные показатели и ЧСС у здоровых добровольцев, получавших тиотропий [20]. В нем участвовали 35 добровольцев (возраст — 40–65 лет, ОФВ₁ — 114 %_{долж.}), получавших тиотропий в дозе 18 мкг в сутки на протяжении 3 недель. На фоне терапии тиотропием однократно проводили ингаляцию ипратропием в дозе 500 мкг через небулайзер или плацебо в один и тот же день по перекрестному протоколу. Терапия ипратропием приводила к небольшому статистически недостоверному улучшению показателей ФВД, однако не было отмечено какое-либо влияние препарата на ЧСС, АД и ЭКГ. У 16 % добровольцев после приема ипратропия снизилась секреция слюны на ≥ 30 %, что было расценено как клинически незначимое изменение. Таким образом, данное исследование показало, что однократная высокая доза ипратропия у лиц, получающих поддерживающую терапию тиотропием, не сопровождается развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых и других реакций.

В недавно опубликованном исследовании *H.Kerstjens et al.* изучали эффективность дополнительных ингаляций при помощи ДАИ ипратропия (40 мкг) и фенотерола (200 мкг) у больных ХОБЛ, находящихся на поддерживающей терапии тиотропием [21]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании приняли участие 60 больных ХОБЛ (средний возраст — 63 года, средний ОФВ₁ — 40 ± 12 %_{долж.}). Оба короткодействующих препарата приводили к достоверному и клинически значимому бронхорасширяющему эффекту: максимальный прирост показателей ОФВ₁ после ингаляций ипратропия и фенотерола составил $0,23 \pm 0,01$ л ($p < 0,01$) и $0,31 \pm 0,01$ л ($p < 0,001$) соответственно (данные представлены как $mean \pm SE$), прирост показателей ФЖЕЛ — $0,37 \pm 0,02$ и $0,62 \pm 0,02$ л ($p < 0,01$) соответственно. Изменения со стороны ЧСС, АД и ЭКГ после добавления



Беродуал® Н

оптимальный бронхолитик

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Оптимальный выбор при бронхиальной обструкции различной этиологии

Потенцированный эффект, превосходящий по силе и продолжительности действия монокомпонентные препараты

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

Безопасный клинический профиль за счет снижения дозы симпатомиметика

Состав: одна ингаляционная доза содержит действующие вещества: ипратропия бромид 21 мкг и фенотерола 50 мкг.

**Включен
в федеральный
перечень ДЛО**



Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в представительство компании "Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ":
119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр.1
Тел.: +7 495 411 7801, факс: +7 495 411 7802
info@mos.boehringer-ingenheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

дополнительных короткодействующих бронходилататоров отсутствовали. Таким образом, данное исследование показало, что на фоне поддерживающей терапии тиотропием короткодействующие АХП и β_2 -агонист обладают дополнительным бронхорасширяющим действием и не приводят к развитию значимых побочных эффектов.

В отличие от описанных выше исследований, где была "смоделирована" ситуация, когда больным ХОБЛ на фоне приема тиотропия назначали дополнительные ингаляции препаратов ипратропия, в нашей работе данное сочетание двух АХП мы назначали больным ХОБЛ в реальной клинической ситуации — при развитии обострения заболевания. Результаты нашего исследования также свидетельствуют в пользу того, что даже на фоне приема тиотропия назначение больным ХОБЛ ипратропия приводит к дополнительному бронхорасширяющему эффекту, не провоцируя при этом развитие дополнительных побочных эффектов.

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 2006. www.goldcopd.org.
2. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. Eur Respir. J. 2003; 21 (suppl. 41): 46s–53s.
3. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. Treat. Respir. Med. 2006; 5: 343–349.
4. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847–852.
5. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 151: 1418–1422.
6. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. Chest 2002; 121: 1449–1455.
7. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. J. A. M. A. 1995; 274: 1852–1857.
8. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. Monaldi Arch. Chest Dis. 1997; 52: 43–47.
9. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations: Management. Thorax 2006; 61: 535–544.
10. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей. М.; 2004.
11. Celli B.R., MacNee W., committee members of 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.
12. van der Woude H.J., Winter T.H., Aalbers R. Decreased bronchodilating effect of salbutamol in relieving methacholine induced moderate to severe bronchoconstriction during high dose treatment with long acting β_2 agonists. Thorax 2001; 56: 529–535.
13. Lipworth B.J., Aziz I. Bronchodilator response to albuterol after regular formoterol and effects of acute corticosteroid administration. Chest 2000; 117: 156–162.
14. Cooper C.B., Tashkin D.P. Recent developments in inhaled therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease. Brit. Med. J. 2005; 330: 640–644.
15. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106: 196–204.
16. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Eur. Respir. J. 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
17. Borg G.A.V. Psychophysical basis of perceived exertion. Med. Sci. Sports Exerc. 1982; 14: 377–381.
18. Kautzner J. QT interval measurements. Card Electrophysiolol Rev. 2002; 6: 273–277.
19. Di Marco F., Verga M., Santus P. et al. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study. Respir. Med. 2006; 100: 1925–1932.
20. Koenen-Bergmann M., Witek J., Tuerck D. et al. Pharmacologic effects of acute administration of ipratropium on top of maintenance treatment with tiotropium. Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 45): 67S.
21. Kerstjens H.A.M., Bantje T.A., Luursema P.B. et al. Effects of short-acting bronchodilators added to maintenance tiotropium therapy. Chest 2007; 132: 1493–1499.

Поступила 20.02.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-036.12-085.234

А.Г.Приходько, А.В.Колосов

Особенности холодовой реактивности дыхательных путей при болезнях органов дыхания

ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН", г. Благовещенск

A.G.Prikhodko, A.V.Kolosov

The particularities of cold-induced bronchial hyperreactivity in patients with chronic respiratory diseases

Summary

Prevalence and clinical and physiological features of cold-induced bronchial hyperreactivity in patients with respiratory diseases were shown. In patients with chronic bronchitis, cold-induced bronchial hyperreactivity was associated with worsening of lung ability to condition the inspired air. Disorders of respiratory heat exchange in patients with bronchial asthma were not the leading cause of cold-induced bronchoconstriction, which was associated with high sensitivity of airway receptors and IgE-dependent mechanisms. A set of diagnostic criteria allowing detection of the dominant mechanism of airway cold hyperreactivity was proposed.

Резюме

В статье описана распространенность и клинико-физиологические особенности формирования холодовой гиперреактивности дыхательных путей при болезнях органов дыхания. Установлено, что у больных хроническим бронхитом холодовая гиперреактивность дыхательных путей связана с ухудшением кондиционирующей способности легких. У больных бронхиальной астмой нарушение респираторного теплообмена не является ведущей причиной холодового бронхоспазма, который ассоциируется с высокой чувствительностью рецепторов дыхательных путей и IgE-зависимыми механизмами. Предложена совокупность диагностических критериев, позволяющих определить доминирующий механизм холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

В настоящее время можно считать доказанной четкую взаимосвязь изменений бронхиальной реактивности с возникновением хронических неспецифических заболеваний легких, что позволяет рассматривать гиперреактивность дыхательных путей как один из ведущих патофизиологических механизмов обструкции бронхов [1, 2]. Среди множества экзогенных факторов, определяющих специфичность формирования и особенности клинических проявлений гиперреактивности дыхательных путей, наиболее универсальными являются физические факторы окружающей среды, которые способны в клиническом эксперименте модулировать реакцию, встречающуюся при естественных условиях жизни человека. При этом весьма значимой представляется роль низкой температуры как триггера бронхоконстрикторной реакции при болезнях органов дыхания [3, 4].

Материалы и методы

С целью изучения особенностей реакции дыхательных путей на холодный стимул проведено комплексное клинико-физиологическое обследование 322 пациентов с разными формами болезней органов дыхания: 149 больных хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) (средний возраст – 37,4 ± 1,8 года, рост – 166,90 ± 1,34 см, вес – 74,4 ± 2,0 кг); 78 человек с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) 1-й стадии (средний возраст – 41,10 ± 1,93 года, рост – 168,50 ± 1,61 см, вес – 76,20 ± 2,53 кг); 95 пациентов с бронхиальной аст-

мой (БА) интермиттирующего и легкого персистирующего течения (средний возраст – 31,20 ± 1,63 года, рост – 168,40 ± 1,05 см, вес – 68,70 ± 1,76 кг). Больные находились в фазе нестойкой ремиссии и не имели выраженных обструктивных нарушений. Контрольную группу составили 35 здоровых лиц (средний возраст – 29,60 ± 1,41 года, рост – 171,80 ± 1,77 см, вес – 68,50 ± 1,80 кг). Критерием отбора пациентов служило отсутствие общих противопоказаний для проведения функциональных исследований, полное их согласие и осознание цели обследования.

Работа выполнена на базе инструментального комплекса для кардиореспираторных исследований (*Erich Jaeger*, Германия) и созданного на его основе аппаратно-программного комплекса комбинированной диагностики холодовой гиперреактивности дыхательных путей и кондиционирующей функции легких. Холодовая бронхопровокационная проба проводилась путем изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ) в течение 3 мин охлажденной до –20 °С смесью, содержащей 5 % CO₂, с уровнем вентиляции, соответствующим 60 % должной максимальной вентиляции легких (ДМВЛ = должный объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) × 35). Контроль над температурой вентилируемого воздуха осуществлялся в реальном масштабе времени с помощью 2 малоинерционных термисторов, встроенных в V-образную клапанную коробку и расположенных непосредственно у рта испытуемого. Вентиляционная функция легких до и после холодной провокации оценивалась по данным кривой

"поток—объем форсированного выдоха" (ПОФВ) на 1, 5, 30-й мин восстановительного периода.

С целью уточнения иммунологических механизмов холодовой гиперреактивности дыхательных путей исследовался общий иммуноглобулин Е (IgE), а также уровень цитокинов в крови (интерлейкин-4, интерферон- γ — INF- γ) исходно и после ИГХВ.

Групповой статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента для коррелированных выборок.

Результаты и обсуждение

Результаты выполненных исследований свидетельствуют о существовании специфической холодовой реактивности дыхательных путей, которая проявляется совокупностью клинических симптомов, возникающих при контакте с холодным воздухом. Субъективная реакция на холод в зимнее время года, по данным анамнестического тестирования, была отмечена у 61 % больных ХНБ, 73 % больных ХОБЛ и 49,5 % больных БА (табл. 1). Характерно, что при ХНБ и ХОБЛ клинические проявления со стороны дыхательных путей при холодом воздействии были более разнообразными, и такие пациенты чаще обращали внимание на свое состояние, тогда как ощущения больных БА в основном сводились к общему затруднению дыхания. У части из них затруднение дыхания наступало не сразу, а после физической нагрузки и / или длительного пребывания на открытом воздухе.

Обращает на себя внимание, что 19 % пациентов с БА основным симптомом своего заболевания счита-

ли затруднение дыхания из-за холодного воздуха. Кроме того, у части больных ХНБ и ХОБЛ и половины больных БА дискомфорт при дыхании сохранялся при переходе в теплое помещение. Следует отметить, что 20,5 % обследованных во время пребывания на холоде переставали дышать носом и переходили на дыхание ртом. В дополнение к респираторным симптомам в 8,1 % случаев больные отмечали изменения на коже лица и рук в виде отечности, появления красных пятен, жжения, зуда, крапивницы после пребывания на улице в холодное время года либо после соприкосновения с холодной водой.

Клинические проявления раздражения дыхательных путей, выявленные у пациентов после ИГХВ, повторяли ощущения, полученные при анамнестическом тестировании (рис. 1). Обращает на себя внимание рост числа больных БА, реагирующих на холодовую провокацию. Реакция выражалась в различном по интенсивности затруднении дыхания, в 23,7 % случаев описываемом как легкое, в 39,4 % — умеренное, в 20 % — тяжелое, в 16,9 % — очень тяжелое. Важно отметить, что у части участников исследования степень бронхиальной обструкции была намного существеннее, чем характеризовали свои ощущения пациенты. Особенностью больных БА являлось и то, что у 4,4 % из них заболевание протекало бессимптомно и выявлялось только на основе изменения функциональных параметров в острой бронхопровокационной пробе.

Реакция на холод со стороны кожи после пробы ИГХВ регистрировалась в меньшем числе случаев, чем описывали больные при анкетировании. Скорее всего, это было связано с поступлением холодного воздуха непосредственно в дыхательные пути

Таблица 1
Субъективные ощущения при воздействии холодного воздуха (абсолютные значения)

Симптомы	Здоровые (n = 35)	ХНБ (n = 149)	ХОБЛ (n = 78)	БА (n = 95)
Общая реакция на холод:	9	91	57	47
затруднение дыхания	–	23	25	43
кашель:	–	58	51	14
сухой	–	29	16	–
с мокротой	–	5	22	–
приступообразный	–	24	13	14
одышка	–	11	10	10
чувство дискомфорта при дыхании, боль в грудной клетке	–	10	11	4
заложенность носа	1	27	17	22
слизистые выделения из носа, слезотечение	8	37	10	3
чихание	–	4	–	1
першение, боль и ощущение комка в горле	–	5	3	1
головная боль	–	4	–	1
При переходе в теплое помещение:	–	25	20	29
приступообразный кашель	–	22	15	9
затруднение дыхания	–	3	9	21
боль в грудной клетке, першение в горле	–	1	1	–
Реакция открытых участков тела (покраснение, отечность, чувство распирания, зуда и жжения)	–	6	14	7

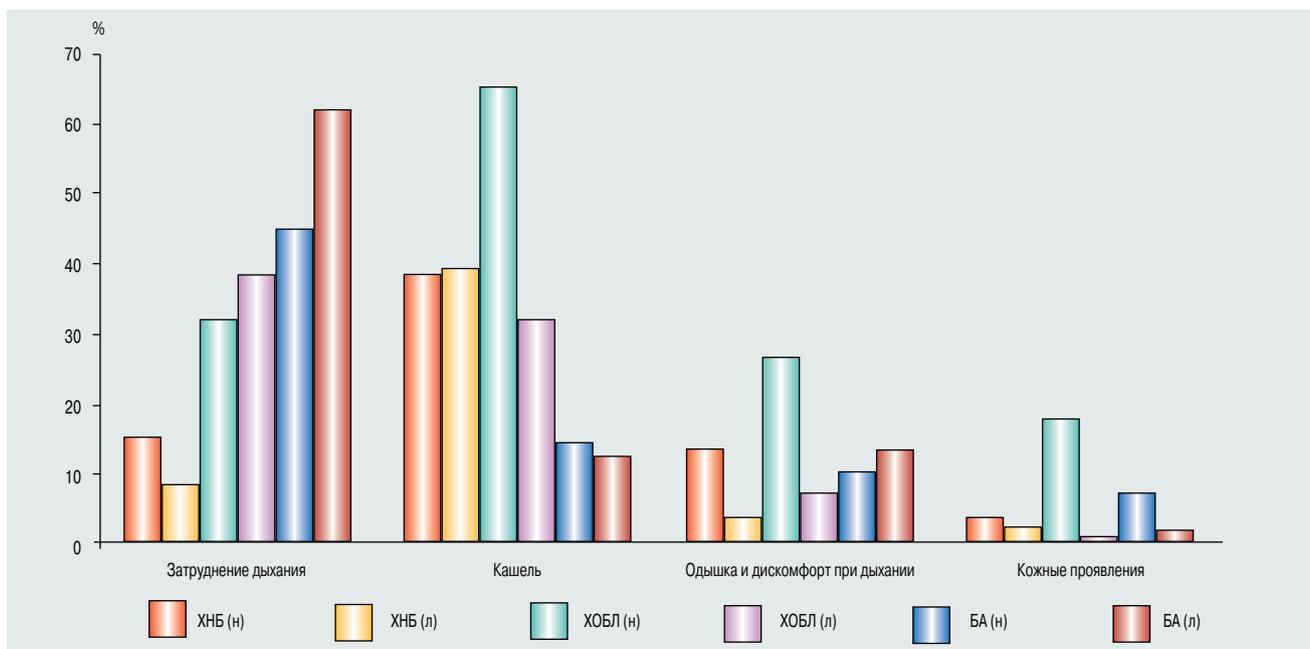


Рис. 1. Субъективная реакция больных на вдыхание холодного воздуха в натуральных (н) условиях и лабораторных (л) при ИГХВ (частота встречаемости симптомов выражена в %)

и отсутствием прямого воздействия на кожу. Однако после 6-минутной аппликации льда ($1,5 \times 1,5 \times 1,0$ см) на область предплечья в 24,8 % случаев от общего числа обследованных выявлена холодовая аллергия. У большинства реакция характеризовалась зудом, ощущением ломоты, покраснением, незначительной припухлостью, соответствующей размеру кубика льда, выраженной лишь у 5 % больных (диаметр гиперемии и рубца (возвышения) с волдырем в центре превышал размер кубика в 2-2,5 раза). В 8,2 % случаев у больных БА реакция на холодный воздух носила системный характер – сочетание холодовой гиперреактивности дыхательных путей, холодовой аллергии и повышенного уровня общего IgE.

Изучение кондиционирующих способностей аппарата дыхания на протяжении провокации холодным воздухом определило существенные различия в характере теплообмена у больных ХНБ, ХОБЛ и БА, особенности которого проявлялись с первых секунд ингаляции (рис. 2). Нами выявлена у больных ХНБ и ХОБЛ во время ИГХВ отчетливая тенденция к снижению температуры выдыхаемого воздуха ($T_{\text{выд.}}$) по мере формирования обструкции дыхательных путей. Увеличение бронхиальной обструкции приводило к снижению выполняемой нагрузки до 29 % от предусмотренной исследованием. Обращает на себя внимание тенденция к уменьшению градиента температур выдыхаемого воздуха (ΔT_{20}) в начале ИГХВ (с 10-й по 30-ю с) в группах больных по отношению к здоровым. Падение температуры выдыхаемого воздуха в первые 30 с провокации по отношению ко всему температурному градиенту у больных ХНБ составило 60 %, у больных ХОБЛ – 40 %, у больных БА – 48 % (у здоровых людей – 65 %). В конце холодовой бронхопровокации температура выдыхаемого воздуха ($T_{\text{выд.}}$) у больных ХНБ составила в среднем $27,58 \pm 0,61$ °C, у больных ХОБЛ – $27,02 \pm 0,31$ °C,

у здоровых – $28,16 \pm 0,65$ °C. Сочетание термической нагрузки с субмаксимальной вентиляцией позволило обнаружить зависимость температурных значений от длительности ее выполнения на протяжении всего исследования у здоровых лиц ($r = 0,87 \div 0,90$; $p < 0,001$) и больных ХНБ ($r = 0,73 \div 0,89$; $p < 0,001$), тогда как по мере прогрессирования обструкции у больных ХОБЛ ($r = 0,50 \div 0,45$; $p < 0,05$) степень этой связи уменьшалась, исчезая к середине холодовой провокации.

Следует отметить, что ухудшение респираторного теплообмена выявлено только у больных ХБ. У пациентов с БА температурные значения во время ингаляции холодного воздуха ($28,61 \pm 0,63$ °C) превышали показатели здоровых лиц и достоверно отличались от больных ХОБЛ ($p < 0,05$).

Воспалительный процесс аллергического происхождения в дыхательных путях сопровождается увеличением количества кровеносных сосудов слизис-

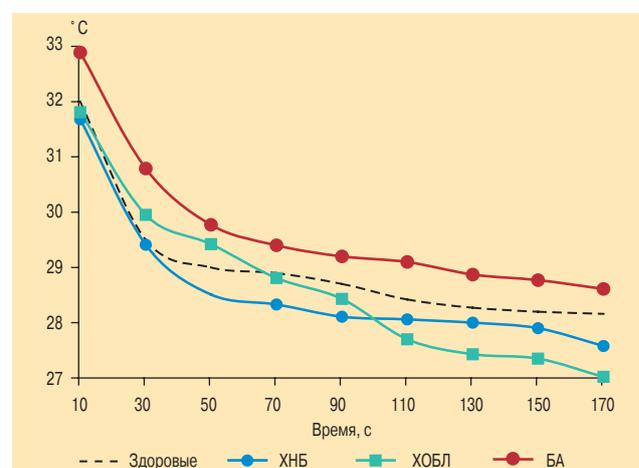


Рис. 2. Динамика температуры выдыхаемого воздуха на протяжении ИГХВ

Таблица 2
Изменения параметров ПОФВ после ИГХВ у больных ХНБ и ХОБЛ (% от исходных значений)

Показатель	Здоровые	ХНБ	ХОБЛ
1-я мин восстановления			
ΔФЖЕЛ	-1,85 ± 0,63**	-2,57 ± 1,03*	-4,00 ± 1,37**
ΔОФВ ₁	-2,97 ± 1,02**	-3,75 ± 1,22**	-4,42 ± 1,52**
ΔМОС ₅₀	-5,43 ± 1,59**	-2,50 ± 2,43	-2,69 ± 3,98
5-я мин восстановления			
ΔФЖЕЛ	-2,61 ± 1,35	-2,64 ± 0,83**	-3,49 ± 1,42*
ΔОФВ ₁	-4,23 ± 1,27**	-4,95 ± 1,23***	-5,84 ± 1,92**
ΔМОС ₅₀	-4,25 ± 3,44	-4,18 ± 2,20	-4,03 ± 3,49
30-я мин восстановления			
ΔФЖЕЛ	-0,53 ± 0,60	-1,63 ± 0,89	-2,01 ± 1,42
ΔОФВ ₁	-0,96 ± 1,56	-3,42 ± 1,53*	-2,25 ± 1,96
ΔМОС ₅₀	3,04 ± 5,12	1,09 ± 3,23	-0,10 ± 4,74

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; МОС₅₀ – мгновенная объемная скорость после выдоха 50 % ФЖЕЛ.

той оболочки респираторного тракта, усилением бронхиального кровотока, повышением проницаемости сосудов, что сопровождается утолщением слизистой и уменьшением просвета дыхательных путей. Очевидно, что совокупность этих факторов может способствовать усилению респираторного теплообмена при БА.

Характеризуя динамику параметров бронхиальной проходимости в группах больных после пробы ИГХВ, следует отметить достоверное снижение основных показателей кривой ПОФВ по сравнению с исходными значениями. Выявленные изменения ОФВ₁ у больных ХНБ (табл. 2) сохранялись вплоть до 30-й мин, тогда как у больных ХОБЛ степень отклонения уменьшалась практически в два раза по сравнению с 5-й минутой. Значимые межгрупповые различия не обнаружены, что связано с разбросом индивидуальных значений как в сторону ухудшения, так и в сторону улучшения параметров бронхиальной проходимости. Максимальное снижение ОФВ₁ вне зависимости от времени наступления реакции в группе больных ХНБ составило $-5,7 \pm 2,52 \%$ ($p < 0,05$), у больных ХОБЛ – $-6,9 \pm 2,85 \%$ ($p < 0,05$).

Как и следовало ожидать, у больных БА реакция на холодный воздух была более выраженной, чем в остальных группах (табл. 3). У всех пациентов она характеризовалась однонаправленным сдвигом параметров ПОФВ в сторону уменьшения значений. Тяжесть выявленных нарушений равномерно нарас-

тала к 5-й мин восстановительного периода с максимальным снижением ОФВ₁ в среднем по группе до $-19,7 \pm 1,37 \%$.

Обращает на себя внимание реакция дыхательных путей на введение бронхолитического препарата после пробы ИГХВ больным с холодным бронхоспазмом. Практически у всех пациентов в той или иной степени отмечалось улучшение параметров бронхиальной проходимости после ингаляции β-адреномиметика (фенотерола), вместе с тем не у всех больных показатели вентилиционной функции легких полностью возвращались к исходному уровню. Только у 8,1 % пациентов после ингаляции фенотерола ОФВ₁ был идентичен зарегистрированному перед провокацией, у 58,1 % больных отмечался прирост ОФВ₁ в среднем на $0,25 \pm 0,04$ л ($p < 0,05$) по сравнению с первоначальным значением, тогда как у 33,8 % обследованных динамика была отрицательной. У этих пациентов β-адреномиметик полностью не снимал острую бронхоспастическую реакцию после холодовой провокации. Разница между показателями ОФВ₁ после ингаляции бронхолитика и перед пробой ИГХВ составила в среднем $0,30 \pm 0,05$ л ($p < 0,05$), что в обоих случаях превышало пределы повторяемости.

При индивидуальной оценке полученных данных измененная реактивность дыхательных путей на воздействие холодным воздухом встречалась значительно чаще, чем свидетельствуют литературные источники [5, 6]. Распространенность холодовой гиперреактивности дыхательных путей среди больных БА составила 87,4 % случаев и 57,3 % – среди пациентов с ХБ (рис. 3). По результатам исследования ухудшение бронхиальной проходимости диагностировано у 87,4 % больных БА, 23,5 % – ХНБ и 44,9 % – ХОБЛ. Существенно, что, в отличие от других популяционных исследований [7], в группе больных БА регистрировалось только ухудшение параметров бронхиальной проходимости, тогда как при хроническом бронхите в 26,4 % случаев отмечалась парадоксальная реакция с достоверным приростом показателей после ИГХВ, которая расценивалась нами как один из вариантов гиперреактивности дыхательных путей.

Изучив реакцию респираторного тракта на холодную провокацию, мы пришли к выводу о специфичности данного механизма, реализующегося различными путями. Особая роль термочувствительных рецепторов, обнаруженных в носовой полости В.Д.Глебовским, А.В.Баевым [8], и холодных

Таблица 3
Изменения параметров ПОФВ после ИГХВ у больных БА (% от исходных значений)

Показатель	1-я мин	5-я мин	p ₁	p ₂
ΔФЖЕЛ	-7,32 ± 0,91**	-8,18 ± 1,17*	< 0,001 / < 0,001	< 0,05 / < 0,05
ΔОФВ ₁	-14,13 ± 1,43**	-15,52 ± 1,96**	< 0,001 / < 0,001	< 0,001 / < 0,001
ΔМОС ₅₀	-22,77 ± 2,32**	-26,26 ± 3,17**	< 0,001 / < 0,001	< 0,001 / < 0,001

Примечание: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$; p₁ – достоверность различий с больными ХНБ (в числителе – через 1 мин, в знаменателе – через 5 мин); p₂ – с больными ХОБЛ (в числителе – через 1 мин, в знаменателе – через 5 мин).

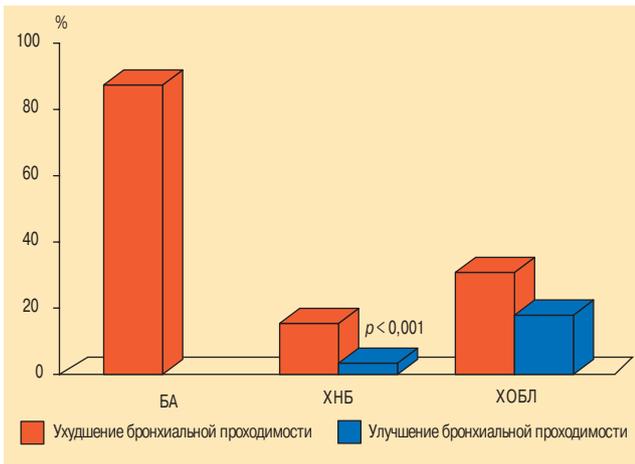


Рис. 3. Реакция дыхательных путей на холодовую бронхопровокацию, выявленная на основании изменения $ОФВ_1$ (% от числа больных в группах)

Примечание: p – достоверность различий между больными ХНБ и ХОБЛ.

рецепторов в гортани [9, 10] подтверждает рефлекторный характер этого феномена.

Учитывая поверхностное расположение холодых рецепторов и их связь с внутренней ветвью верхнегортанного нерва, воздействие холодного воздуха, приводя к снижению температуры в просвете дыхательных путей вследствие нарушения кондиционирующей способности, может сопровождаться раздражением этих рецепторов и приводить к бронхоконстрикции. Нами была выявлена зависимость степени реакции дыхательных путей на холодовую провокацию у больных ХНБ от величины падения температуры выдыхаемого воздуха в начале ИГХВ ($r = -0,39$; $p < 0,05$), что подтверждает роль нарушений респираторного теплообмена в ее формировании. Кроме того, построенное нами дискриминантное уравнение показало, что у пациентов с ХБ выраженность изменений после холодовой бронхопровокации тесно связана с исходным уровнем проходимости дистальных бронхов ($МОС_{50}$) и градиентом температур выдыхаемого воздуха ($\Delta T^{\circ}_{\text{выд}}$) в начале и конце ингаляции:

$$d = 56,07 \times МОС_{50} - 28,31 \times \Delta T^{\circ}_{\text{выд}}$$

Данное уравнение (при $d < -16,12$) позволило нам определить диагностический критерий, используя который, можно утверждать, что в основе возникновения холодовой гиперреактивности дыхательных путей лежат нарушения респираторного теплообмена.

Ранее *E.R.McFadden et al.* [11] показали, что тяжесть состояния зависит не только от степени охлаждения, но также от быстроты и величины обратного согревания. Наблюдая больных БА, они предположили, что охлаждение респираторного тракта может вызвать первоначальную констрикцию бронхиальных сосудов, а в дальнейшем – реактивную гиперемии и отек при согревании во время восстановления, изменяя тем самым проходимость дыхательных путей. Представляют большой интерес исследования *C.Kotaru et al.* [12], обнаруживших, что во время холодовой провокации у больных БА повышается кон-

центрация NO в выдыхаемом воздухе, что способствует усилению бронхиального кровотока. Предполагается, что NO может высвободиться одновременно из эпителия слизистой бронхов и эндотелия сосудов, участвуя в регулировании дыхательного теплообмена. Получены данные, что бронхиальный кровоток увеличивается пропорционально охлаждению и при этом усиливается продукция NO [13, 14]. Большое значение здесь отводится ферменту индуцибельной NO-синтазе.

В проведенном нами исследовании у больных БА происходило существенное падение показателей сразу после прекращения гипервентиляции, нараставшее к 5-й мин восстановительного периода, однако против реактивной гиперемии и отека как основы обструкции дыхательных путей у больных БА свидетельствует высокая скорость восстановления проходимости бронхов в ответ на ингаляцию адrenomimetика после пробы ИГХВ. Результаты исследования показали, что у 58,1 % больных БА с холодовым бронхоспазмом отмечался достоверный прирост параметров кривой ПОФВ после ингаляции фенотерола, что указывает на спазм гладкой мускулатуры как одну из основных причин сужения дыхательных путей.

Кроме того, у 69 % больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей повышался исходный уровень IgE в крови ($290,53 \pm 50,60$ МЕ/мл; $p < 0,01$) и достоверно снижался уровень IFN- γ ($23,31 \pm 9,31$ пкг/мл; $p < 0,05$) после пробы ИГХВ, что указывает на преобладание аллергического воспаления, связанного с IgE-зависимыми механизмами и их участие в формировании бронхоконстрикторной реакции к холодному воздуху.

С учетом различий механизмов холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных ХБ и БА нами разработана математическая модель в виде дискриминантного уравнения, которая является одним из простых способов улучшить качество дифференциальной диагностики этих заболеваний:

$$d = 3,483 \times \Delta ОФВ_1,$$

где d – дискриминантная функция, $\Delta ОФВ_1$ – максимальное падение $ОФВ_1$, полученное после ИГХВ вне зависимости от времени появления реакции.

При $d < -55,36$ с высокой степенью достоверности можно утверждать о наличии БА, при d больше граничного значения – ХОБЛ.

Заключение

Таким образом, формирование холодовой гиперреактивности дыхательных путей, проявляющейся совокупностью клинических симптомов при вдыхании холодного воздуха, у больных ХБ связано с ухудшением кондиционирующей способности легких. У больных БА нарушение респираторного теплообмена не является ведущей причиной холодового бронхоспазма, который ассоциируется с высокой чувствительностью рецепторов дыхательных путей и IgE-зависимыми механизмами. Предложенная нами

совокупность диагностических критериев позволяет определить доминирующий механизм холодовой гиперреактивности дыхательных путей, а также помочь клиницистам в диагностике и тактике медикаментозной терапии.

Литература

1. Boulet L.-P. Asymptomatic airway hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 371–378.
2. Postma D.S., Kerstjens H.A.M. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (5): S187–S192.
3. Joos G.F., O'Connor B., Anderson S.D. et al. Indirect airway challenges. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 1050–1068.
4. McLane M.L., Nelson J.A., Lenner K.A. et al. Integrated response of the upper and lower respiratory tract of asthmatic subjects to frigid air. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88 (3): 1043–1050.
5. Горбенко П.П., Зильбер Н.А., Игнатьева М.Н. Провокационная проба с гипервентиляцией холодным воздухом у больных неспецифическими заболеваниями легких. *Пульмонология* 1991; 4: 30–34.
6. Синицина Т.М., Щемелинина Т.И., Дидур М.Д. и др. Результаты динамического наблюдения за гиперреактивностью бронхов у лиц групп риска и больных бронхиальной астмой, некоторые способы ее коррекции. *Тер. арх.* 1991; 8: 21–25.
7. Мартин Г.Л. Чувствительность и реактивность бронхов у больных хроническим бронхитом, преастмой и бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.: 1987.
8. Глебовский В.Д., Баяв А.В. Раздражение тригеминальных рецепторов слизистой оболочки полости носа дыхательными потоками воздуха. *Физиол. журн. СССР им. И.М.Сеченова* 1984; 70 (11): 1534–1541.
9. Nonaka S., Kataada A., Yokoyama Y. et al. The functional role of the nose to respiration. *Am. J. Rhinol.* 1994; 8 (5): 337–338.
10. Sant'Ambrogio G., Mathew O.P., Sant'Ambrogio F.B. Characteristics of laryngeal cold receptors. *Respir. Physiol.* 1988; 71 (3): 287–297.
11. McFadden E.R., Lenner K.A.M., Strohl K.P. Postexertional airway rewarming and thermally induced asthma. New insights into pathophysiology and possible pathogenesis. *J. Clin. Invest.* 1986; 78 (1): 18–25.
12. Kotaru C., Coreno A., Skowronski M. et al. Exhaled nitric oxide and thermally induced asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (2): 383–388.
13. Chirpaz-Oddou M.F., Favre-Juvin A., Flore P. et al. Nitric oxide response in exhaled air during an incremental exhaustive exercise. *J. Appl. Physiol.* 1997; 82: 1311–1318.
14. Kim H.H., LeMerre C., Demirozu C.M. et al. Effect of hyperventilation on airway mucosal blood flow in normal subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1563–1566.

Поступила 21.05.07
© Приходько А.Г., Колосов А.В., 2008
УДК 616.2-056.3-07

Я.Н.Шойхет, А.В.Лепилов, Ю.Г.Мотин, А.П.Бочкарев

Морфоструктурные варианты клеточно-стромальных взаимодействий в очаге деструкции при острых абсцессах и гангрене легкого в связи с процессами фибринообразования и фибриностабилизации

ГОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет" Росздрава, г. Барнаул

Ya.N.Shoikhet, A.V.Lepilov, Yu.G.Motin, A.P.Bochkarev

Morphological and structural variants of cellular and stromal interaction in a focus of destruction in acute lung abscess and lung gangrene in term of formation and stabilisation of fibrin-associated processes

Summary

Purulent and destructive lung diseases are often complicated by loss of anatomic structure of lung tissue, development of lung cirrhosis with subsequent respiratory and heart failure. We performed pathomorphological examination of operational and post mortem lung tissue specimens from 116 inpatients of 25 to 78 years of age with acute lung abscess or lung gangrene who was treated at a pulmonology center from 1999 to 2005. Acute lung inflammation tending to suppuration was characterized by pronounced cell reaction with no "fibrin blockage" and resulted in extended histolysis and abscess formation. "Young" fibrin was often found. Microvessels were fully passable, full-blooded with no fibrin into lumen. At subacute stage, fibrin was "maturing" with subsequent organization and growth of granulated tissue. Clinically, there were sequestered lung abscesses. Massive deposits of "young" and "maturing" fibrin formed "fibrin cocoon" with macrophages and neutrophils bricked up inside. Cell reaction was weak. There were swelling and desquamation of endothelium of microvessels, massive fibrin deposits into vessel lumen and prominent perivascular impregnation with fibrin. This pathological variant could lead to formation of abscess or pulmonary fibrosis with carnification. In cases of massive subtotal or total, often bilateral lung injury with weak delimiting of purulent and destructive process massive destructive zones with resting lung parenchyma faintly impregnated with fibrin were seen. There were no features of fibrin deposition inside microvessels. Functional activity of neutrophils and macrophages was greatly decreased. Therefore, the most favourable pathohistological variant appears to be formation of fibrin blockage consisted of "young" fibrin deposits; prominent cell reaction and absence of microcirculatory block. Structural changes of cells and stroma should be considered during pathological examination in order to provide optimal treatment strategy.

Резюме

Разрешение гнойно-деструктивных процессов в легочной ткани нередко сопровождается потерей анатомических структур с формированием пневмоцироза и развитием легочно-сердечной недостаточности. Проведено патоморфологическое исследование операционного и секционного материала легких 116 пациентов в возрасте от 25 до 78 лет с острыми абсцессами и гангреной легких, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом центре с 1999 г. по 2005 г. При остром воспалении с тенденцией к нагноению в очаге повреждения легочной ткани определялось большое количество клеточных популяций без образования "фибринового блока", что вело к распространённому гистолиту с формированием абсцесса. Часто определялся очень "молодой" фибрин. Сосуды микроциркуляторного русла были проходимы практически на всем протяжении и характеризовались полнокровием без признаков фибринообразования. В подострый период развития патологического процесса происходило "созревание" фибрина с последующей организацией и разрастанием грануляционной ткани. Клинически у больных выявлялись абсцессы легкого с секвестрацией. Массивные отложения "молодого" и "созревающего" фибрина формировали своеобразный "фибриновый кокон" с "вмонтированными" внутрь макрофагами и нейтрофилами и сниженной клеточной реакцией. В сосудах микроциркуляторного русла отмечалось набухание и слушивание эндотелия, массивное отложение фибрина с нарушением проходимости сосудов на фоне выраженной периваскулярной фибринации тканей. В подобном случае возможно развитие как абсцесса, так и пневмофиброза с тенденцией к карнификации. При обширном субтотальном и тотальном, часто двустороннем, поражении легочной ткани со слабо выраженной тенденцией к отграничению гнойно-деструктивного процесса выявлялись обширные зоны деструкции с остатками слабо фибринизированной легочной паренхимы без признаков фибринообразования в сосудах микроциркуляторного русла; функциональная активность нейтрофилов и макрофагов была значительно снижена. Таким образом, наиболее благоприятными вариантами патогистологических изменений следует считать формирование фибринового блока из "молодых" фибриновых депозитов, выраженную клеточную реакцию и отсутствие блокады микроциркуляции. Структурные закономерности клеточно-стромальных преобразований должны учитываться при морфологическом исследовании для выбора правильной тактики лечения данной патологии.

Гнойно-деструктивные заболевания легких (ГДЗЛ) – тяжелые, нередко угрожающие жизни осложнения тяжелых форм пневмоний, характеризующиеся массивным некрозом и последующим гнойным или гнилостным распадом (деструкцией, лизисом) ле-

гочной ткани в результате воздействия возбудителя заболевания [1].

Вследствие роста числа пациентов с острыми нагноениями легких [2, 3] в последние годы, снижения качества жизни больных, частой летальности и

инвалидности, проблема лечения ГДЗЛ с учетом основных звеньев патогенеза остается актуальной проблемой пульмонологии [4]. Травматичность оперативного лечения (особенно эмпием плевры), переход гнойно-деструктивных процессов в хроническую стадию нередко сопровождаются потерей анатомических структур с последующим формированием пневмоцироза и развитием легочно-сердечной недостаточности, играющей основную роль в танатогенезе больного. В настоящее время приоритетным направлением является изучение 3 основных звеньев патогенеза, взаимодействие которых и определяет развитие заболевания: нарушение бронхиальной проходимости, развитие острого инфекционно-воспалительного процесса в легочной паренхиме и нарушение кровотока, ведущие к деструкции легочной ткани [5].

В генезе микроциркуляторных расстройств в пораженном легком важную роль играет развитие при острых абсцессах и гангрене легких тяжелого эндотелиоза и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). Блокада микроциркуляции в зоне поражения и интенсивное отложение фибрина как в микрососудах органа, так и в окружающей межтоточной ткани легкого приводит не только к ишемическим и воспалительным нарушениям, но и затрудняет доступ лекарственных препаратов в очаг деструкции, что не только снижает эффективность лечения, но и вызывает дестабилизацию клеточно-стромальных взаимодействий в очаге поражения. При этом немалая часть пациентов становятся инвалидами и теряют трудоспособность, поэтому проблема приобретает и социальный характер.

Тем не менее появление фибрина на начальных этапах заболевания имеет и биологическую целесообразность. Доказанным является тот факт, что несостоятельность первичного фибринового блока может привести к прогрессированию воспалительного процесса и вовлечению в него новых анатомических структур легких. Это негативно повлияет на последующие репаративные процессы в силу того, что у респираторных отделов легких форма регенерации преимущественно внутриклеточная [6].

У больных ГДЗЛ количество полиморфноядерных лейкоцитов в бронхоальвеолярных пространствах резко возрастает, а легочных макрофагов — уменьшается, что сопровождается значительным повышением протеолитической активности лейкоцитов за счет полинуклеаров и снижением кислородзависимой метаболической активности макрофагов. Подобное изменение функциональной активности фагоцитирующих клеток в ряде случаев приводит к вовлечению в деструктивный процесс здоровых участков легких. По отдельным данным, коррекция метаболической, прокоагулянтной и протеолитической активности фагоцитов в очаге деструкции у больных ГДЗЛ позволяет увеличить число радикально оперируемых больных при одновременном росте удельного веса органосохраняющих операций, снижает частоту послеоперационных бронхолегочных

осложнений, летальность и улучшает отдаленные исходы [6].

Таким образом, в развитии и течении ГДЗЛ определяющую роль играет своевременное и полноценное отграничение очага гнойной деструкции фибриновыми депозитами на фоне нормальной функциональной активности фагоцитирующих клеток и проходимость микроциркуляторного русла.

Цель исследования — определить закономерности развития процессов фибринообразования, фибриностабилизации, клеточно-тканевых взаимодействий и функциональной активности клеток при ГДЗЛ.

Материалы и методы

Проведено патоморфологическое исследование легких (операционный и секционный материал) 116 пациентов в возрасте 25–78 лет с острыми абсцессами и гангреной легких, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом центре многопрофильной больницы в период 1999–2005 гг.

Для оценки характера структурных изменений в паренхиме легких оценивали такие патоморфологические показатели, как отграничение очага деструкции фибриновыми депозитами, функциональную активность фагоцитирующих клеток и их инкорпорацию в "фибриновый блок", проходимость микроциркуляторного русла.

В качестве фиксирующей жидкости использовали 10%-ный раствор нейтрального формалина. Для патологистологического исследования 5–6 кусочков забирали из различных гистотопографических зон.

Срезы тканей толщиной 4–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином Вейгерта для выявления эластических структур, импрегнировали серебром по методу Гордона–Свита в целях выявления ретикулярной стромы органа, выполняли ШИК-реакцию. Для оценки процессов фибринообразования и фибриностабилизации использовали окраску на фибрин по MSB-методу. Полученные результаты интерпретировали по цветовой гамме: желтое окрашивание фибрина свидетельствовало о раннем сроке его образования (от 0 до 2–4 ч), оранжевое окрашивание наблюдалось в интервале от 4–6 до 20 ч с момента коагуляции, "молодой" фибрин со сроком образования от 20–24 до 48 ч окрашивался в ярко-красный цвет, "созревающий" и "старый" фибрин — соответственно в голубой и синий тона после 48 ч с момента стабилизации белковых депозитов. "Стареющий" фибрин, как правило, являлся необратимым компонентом морфологического субстрата, он не лизировался ферментными препаратами, а подвергался организации с образованием коллагеновых волокон.

Для определения общей функциональной жизнеспособности клеток использовали методику полихромной окраски сафранином-О (Т) по А.Н.Яцковскому [7].

Исследование проводили на основе сопоставления клинических данных, рентгенологической картины

по историям болезней, рентгенограмм, бронхограмм. В ходе морфометрических исследований использовали графический пакет *ImageJ 1.34* [8].

Результаты работы представлены в виде значений M (средняя) $\pm SD$ (стандартное отклонение). Оценку межгрупповых различий проводили по критерию Холма–Сидака при нормальном распределении признака и равенстве дисперсий или по критерию Данна. Статистическую обработку результатов выполняли посредством компьютерной программы *SigmaStat 3.5 for Windows, Systat Software, Inc.* (США, 2006).

Результаты и обсуждение

При патоморфологических исследованиях легочной ткани наблюдался полиморфизм светооптической картины, обусловленный мозаичностью деструктивных изменений в легких.

В случаях острого воспаления с тенденцией потенциального нагноения в очаге повреждения легочной ткани определялось большое количество клеточных популяций, преимущественно гематогенного происхождения. Микрососуды были проходимы практически на всем протяжении. "Молодой" фибрин не образовывал своеобразного фибринового блока, что в условиях прогрессирования патологического процесса, в сочетании с ДВС-синдромом и на пике протеолитической активности лейкоцитов вело к распространенному гистолизу с формированием абсцесса. В остром периоде воспаления часто наблюдалась картина образования очень "молодого" фибрина, сроком до 12–24 ч (рис. 1).

Формировалась своеобразная сеть из фибрина, где располагались преимущественно полиморфно-ядерные лейкоциты.

В 36 % случаев (42 больных из 116) определялись четко отграниченные фибрином (сроком от 2–6 до 24–48 ч) очаги острой гнойной деструкции с большим количеством некротизированных нейтрофилов и макрофагов, а также гемолизированных эритроцитов. Содержащиеся в очаге хаотично расположенные нити фибрина имели срок фибринообразования от 1–2 до 24–36 ч. Определялись единичные ретикуляр-

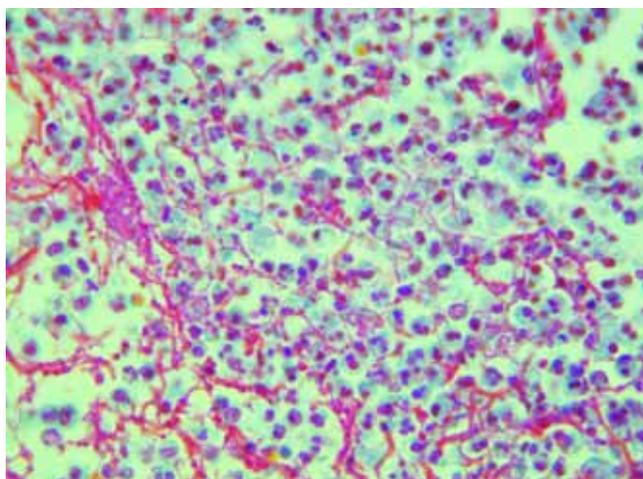


Рис. 1. Полиморфно-ядерные лейкоциты расположены в сети "молодого" (до 24 ч) фибрина. Окраска MSB; $\times 200$

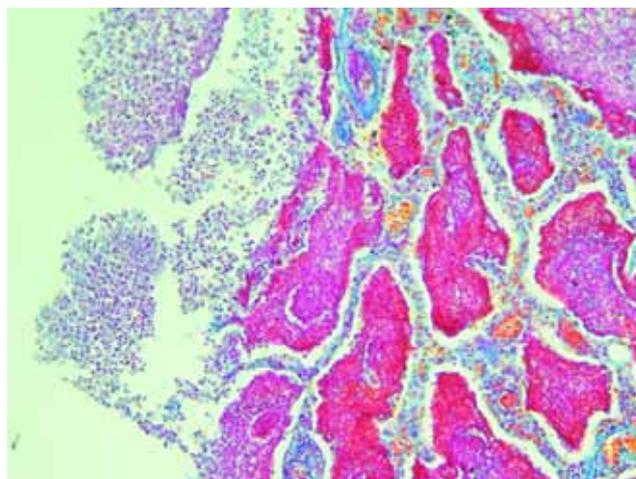


Рис. 2. Острый абсцесс легкого. Ограничение зоны деструкции "молодым" фибрином (до 48 ч). Микроциркуляторное русло свободно. Окраска MSB; $\times 200$

ные волокна, а также обрывки эластических волокон. В стенках капилляров и альвеолярных перегородок выявлялись некротические и некробиотические изменения (рис. 2).

Воспалительный клеточный инфильтрат содержал $60,82 \pm 6,91$ % нейтрофилов, $33,28 \pm 3,07$ % макрофагов и $3,51 \pm 0,51$ % лимфоцитов (таблица).

Сосуды микроциркуляторного русла характеризовались полнокровием, не имели признаков фибринообразования, лишь на отдельных участках на поверхности лейкоцитов определялась нежная сеть "молодого" фибрина. Наблюдалось формирование микрополостей вокруг макрофагов и нейтрофилов, отграниченных друг от друга тонкими прослойками "свежего" и "молодого" фибрина. Факт свободного расположения фагоцитирующих клеток является очевидно значимым. У них отмечена относительная "свобода" расположения, рецепторы не блокированы фибрином, а значит, есть возможность развития полноценных репаративных реакций с максимальной тенденцией сохранения анатомических структур (рис. 3). Клеточная реакция была достаточно выра-

Таблица

Состав воспалительного клеточного инфильтрата

Количественный состав клеточных популяций	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Нейтрофилы	$60,82 \pm 6,91$	$56,02 \pm 5,18$	$64,82 \pm 4,80$
функционально активные	$82,10 \pm 9,69$	$58,78 \pm 7,03$	$65,00 \pm 6,28$
функционально неактивные	$10,08 \pm 1,03$	$35,71 \pm 6,21$	$34,37 \pm 3,37$
Макрофаги	$33,28 \pm 3,07$	$44,22 \pm 4,62$	$34,66 \pm 3,67$
функционально активные	$61,71 \pm 6,97$	$49,82 \pm 4,37$	$48,69 \pm 3,8$
функционально неактивные	$26,91 \pm 3,57$	$51,00 \pm 4,82$	$49,36 \pm 6,61$
Лимфоциты	$3,51 \pm 0,51$	$0,98 \pm 0,08$	$1,18 \pm 0,13$
функционально активные	$89,45 \pm 7,54$	$60,83 \pm 5,47$	$73,99 \pm 6,47$
функционально неактивные	$6,48 \pm 0,86$	$28,72 \pm 3,57$	$7,42 \pm 1,23$

Примечание: $p < 0,05$.

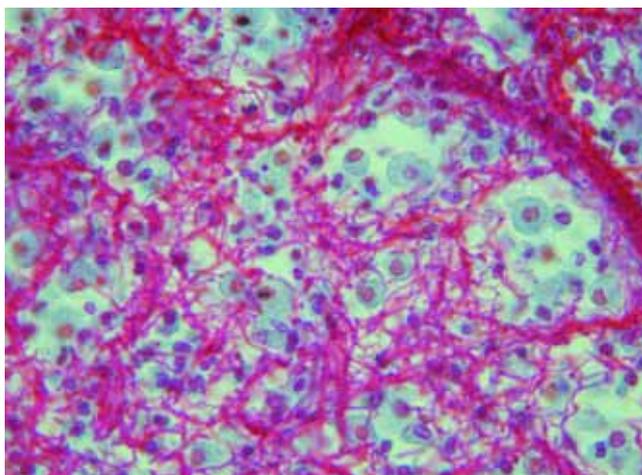


Рис. 3. Клеточная поверхность фагоцитирующих клеток свободна от фибриновых депозитов. Окраска MSB; $\times 1\ 000$

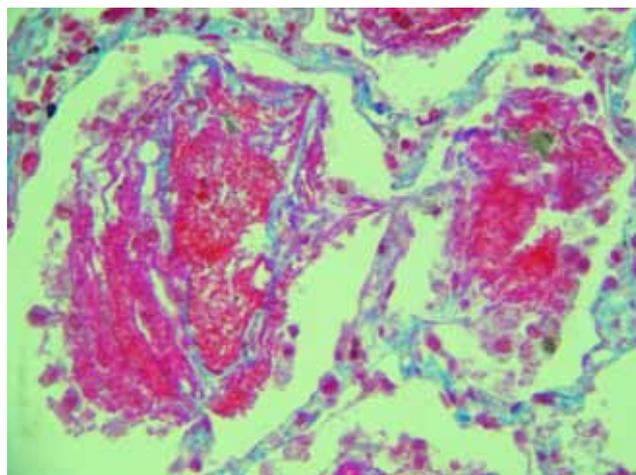


Рис. 6. Распространение фибрина по порам Кона. Лизис фибриновых депозитов. Окраска MSB; $\times 600$

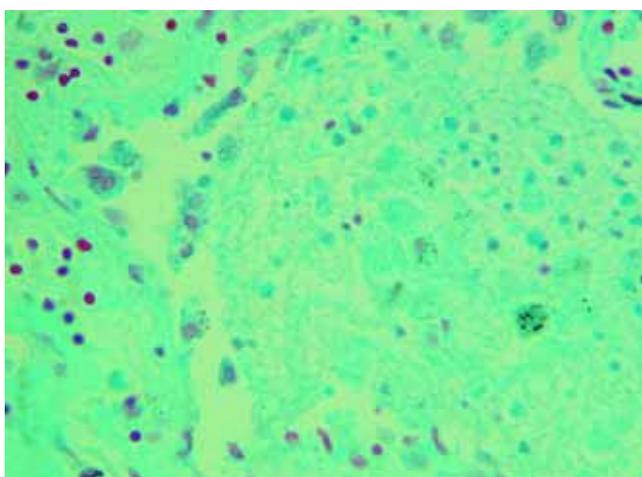


Рис. 4. Свободное расположение фагоцитирующих клеток. Клеточные популяции функционально активны. Окраска по Яцковскому; $\times 600$

женной (рис. 4). Количество функционально-активных макрофагов у данной группы больных составляло $61,71 \pm 6,97\%$, нейтрофилов – $82,1 \pm 9,69\%$, лимфоцитов – $89,45 \pm 7,54\%$ (рис. 5). В ряде случаев в условиях применения лекарственной стимуляции фагоцитарной активности макрофагов и фибринолитиков (использование криоплазменно-антифер-

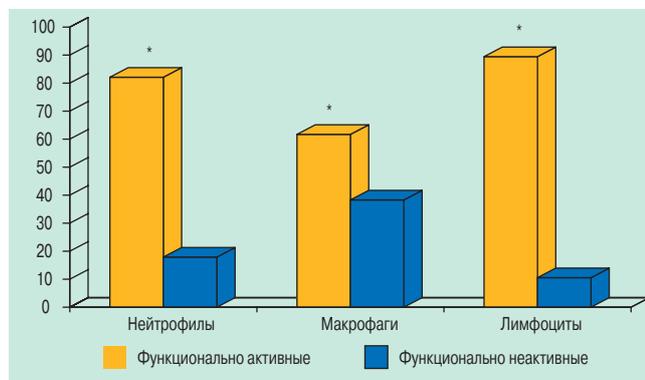


Рис. 5. Функциональная активность клеточных популяций в 1-й группе. Достаточно выраженная клеточная реакция, преобладают функционально активные клетки
Примечание: * – $p < 0,001$.

ментной терапии) удалось наблюдать лизис "свежего" и "молодого" фибрина (рис. 6).

В подострый период развития патологического процесса происходило "созревание" фибрина с последующей организацией и разрастанием грануляционной ткани. У 42 больных (36 % наблюдений) особенности течения патологического процесса заключались в превалировании процессов фибринообразования над лизисом фибрина, обусловленным сниженной функциональной активностью клеточных популяций воспалительного инфильтрата. В его составе определялись умеренные количества нейтрофилов и макрофагов ($56,02 \pm 5,18$ и $44,22 \pm 4,62\%$ соответственно) и незначительное содержание клеток лимфоцитарного ряда ($0,98 \pm 0,08\%$). Клинически для данной группы больных было характерно наличие абсцессов с секвестрацией.

Определяли сравнительно большее количество хаотично ориентированных нитей фибрина, со сроком фибринообразования 24–48 ч. Массивные отложения "молодого" и "созревающего" фибрина замыкали макрофаги и нейтрофилы в своеобразный "фибриновый кокон", в котором клеточные популяции оказывались буквально "вмонтированы" в фиб-

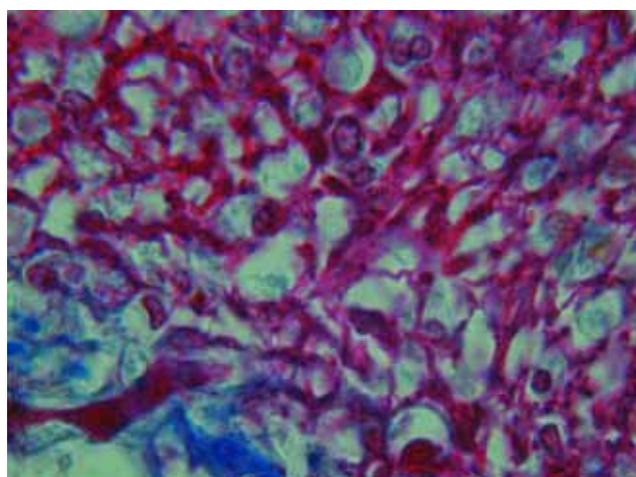


Рис. 7. Макрофаги плотно окружены фибрином. Созревание фибрина (внизу слева). Окраска MSB; $\times 1\ 000$

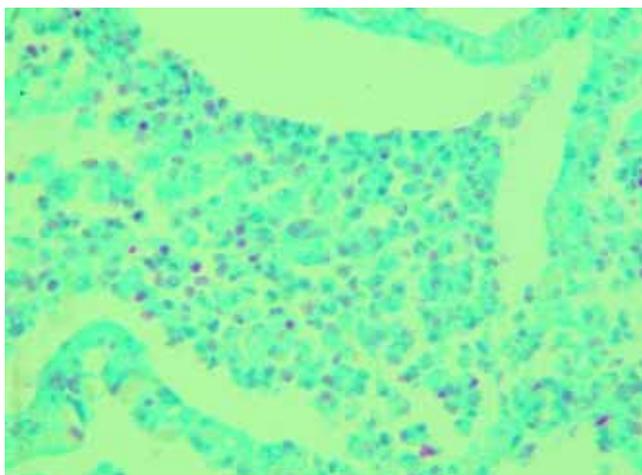


Рис. 8. Снижение функциональной активности клеток, заключенных в "фибриновый кокон". Окраска по Яцковскому; $\times 600$

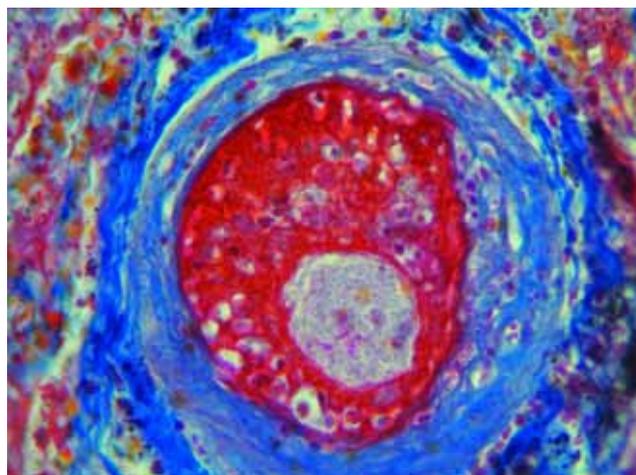


Рис. 10. Инфицированный тромб. Периваскулярная фибринация. Окраска MSB; $\times 600$

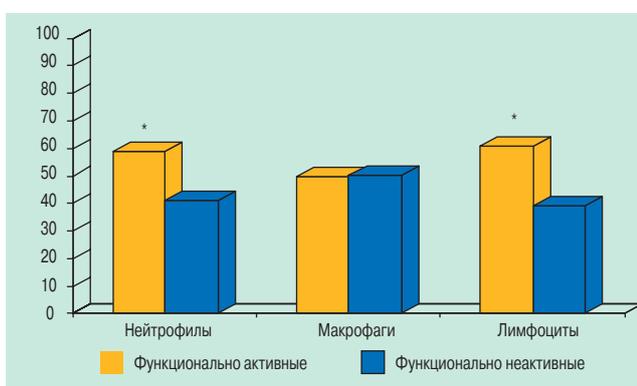


Рис. 9. Снижение функциональной активности клеточных популяций во 2-й группе вследствие инкорпорации в фибриновый кокон. Примечание: * – $p < 0,001$.

риновые депозиты (рис. 7). Выраженность клеточной реакции при этом была сниженной (рис. 8). Функциональная активность сохранялась у $58,78 \pm 7,03$ % нейтрофилов, $49,82 \pm 4,37$ % макрофагов и $60,83 \pm 5,47$ % лимфоцитов (рис. 9).

Блокирование рецепторов различных клеток путем фибринизации на поверхности их мембран существенно затрудняет выполнение их биологической функции на различных этапах развития абсцессов и гангренов легкого и делает невозможными своевременную элиминацию "свежего" и "молодого" фибрина, его созревание и развитие склеротических изменений, резко снижающих функциональную активность легких. Вместе с тем возможна частичная блокировка рецепторов, в основном макрофагов. В этом случае без проводимого лечения имеет место тенденция к хронизации патологического процесса. При этом в ближайшем будущем возможно развитие как абсцесса, так и пневмофиброза, с последующей тенденцией к карнификации и формированию легочно-сердечной недостаточности.

В сосудах микроциркуляторного русла, артериях и венах отмечалось набухание и слушивание эндотелия на значительном протяжении, массивное отложение фибрина зрелостью от 2–6 до 48–72 ч с нарушением проходимости сосудов на фоне выраженной периваскулярной фибринации тканей. В некоторых

случаях в сосудах формировались очаги гнойного тромбоза (рис. 10).

В 28 % наблюдений (32 больных) было характерно обширное, субтотальное и тотальное, часто двустороннее поражение легочной ткани со слабо выраженной тенденцией к отграничению гнойно-деструктивного процесса посредством фибрина. Светооптически определялись обширные зоны деструкции, перемежающиеся с остатками слабо фибрилизированной легочной паренхимы.

Гнойный экссудат содержал большое количество некротически и некробиотически измененных нейтрофилов ($64,82 \pm 4,8$ %) с умеренным ($34,66 \pm 3,67$ %) и незначительным ($1,18 \pm 0,13$ %) количеством макрофагов и лимфоцитов, единичные хаотично ориентированные нити, как правило, молодого фибрина (срок фибринообразования – 24–72 ч), единичные обрывки ретикулярных и эластических волокон. Межальвеолярные перегородки были некротизированы.

Характерной была слабая тенденция к отграничению очага гнойно-деструктивного процесса от окружающих тканей (рис. 11): граница между зоной абсцедирования и легочной паренхимой была стер-

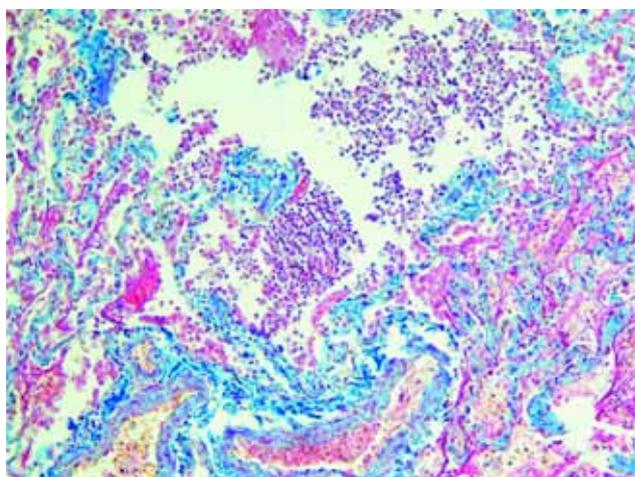


Рис. 11. Гангрена легкого с разрушением крупного бронха и большей части паренхимы. Сосуды свободны от фибриновых депозитов. Окраска MSB; $\times 200$

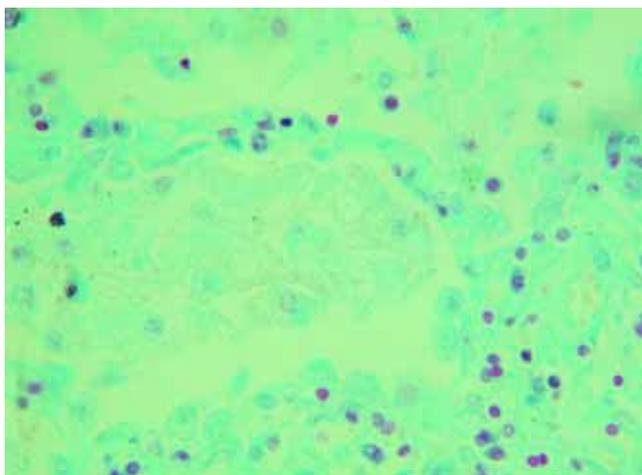


Рис. 12. Снижение функциональной активности фагоцитирующих клеток. Окраска по Яцковскому; $\times 600$

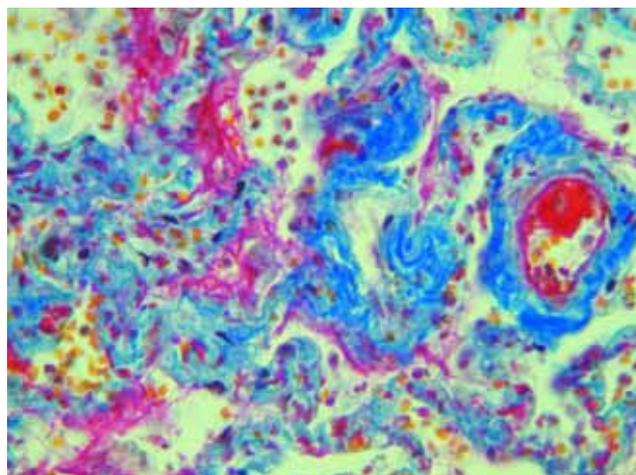


Рис. 14. Периваскулярный и интерстициальный склероз с наличием фибриновых депозитов различного срока давности. Окраска MSB; $\times 200$

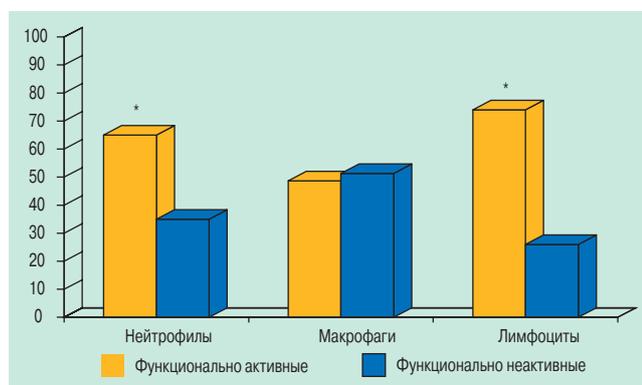


Рис. 13. Снижение функциональной активности нейтрофилов и макрофагов в 3-й группе на фоне сохраненной активности лимфоцитов
Примечание: * – $p < 0,001$.

той, процессы фибринообразования были недостаточны, определялось малое или умеренное количество "молодого" и "созревающего" фибрина (24–48 ч). На этом фоне фагоциты (большое количество нейтрофилов и умеренное макрофагов) лежали относительно свободно: "фибриновый кокон" не образовывался, в ряде случаев определялась нежная сеть "молодого" фибрина на поверхности лейкоцитов. Тем не менее функциональная активность нейтрофилов и макрофагов была в значительной степени снижена ($65,0 \pm 6,28$ и $48,69 \pm 3,8$ % соответственно) на фоне сохраненной или повышенной активности лимфоцитов ($73,99 \pm 6,47$ %), как видно на рис. 12 и 13.

В динамике отмечена тенденция к периваскулярному и интерстициальному склерозу с наличием фибриновых депозитов различного срока давности (рис. 14). Признаки фибринообразования в сосудах микроциркуляторного русла не обнаружены, лишь в отдельных полях зрения определялась нежная сеть "молодого" фибрина на поверхности эритроцитов и лейкоцитов.

Заключение

Наиболее перспективным среди патогистологических изменений в плане положительной динамики развития преобразовательных процессов следует считать вариант с формированием фибринового блока из "молодых" фибриновых депозитов, наличием достаточно выраженной клеточной реакции и отсутствием блокады микроциркуляции. Выявленные структурные закономерности клеточно-стромальных преобразований должны учитываться патологами при составлении развернутого заключения о характере обнаруженных явлений в очаге гнойной деструкции, что будет способствовать выработке правильных тактических приемов в лечении данной патологии.

Литература

1. Логвиненко А.С. Острые инфекционные деструкции легких в терапевтической клинике. Сибирский консилиум 2004; 2 (32): 39–43.
2. Сильвестров В.П. Хронический бронхит. Клиническая медицина 1990; 10: 105–111.
3. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия осложненной пневмонии. Consilium Medicum 2001; 3: 1–9.
4. Путов Н.В., Федосеев Г.Б. Руководство по пульмонологии. 2-е изд. Л.: Медицина; 2000.
5. Муромский Ю.А., Сазонов А.М. (ред.). Гнойные заболевания легких: республиканский сборник научных трудов. М.: МНИКИ им. М.Ф.Владимирского; 1987.
6. Шойхет Я.Н., Баркаган З.С., Дуков Л.Г. и др. Комплексное лечение острых абсцессов и гангренов легких. В кн.: Актуальные вопросы реабилитации больных с патологией органов дыхания: Тезисы конференции врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего востока. Барнаул; 1989. 234–236.
7. Яцковский А.Н. Метод оценки функциональной активности клеточных ядер. Арх. анат. 1987; 1: 76–79.
8. Abramoff M.D., Magelhaes P.J., Ram S.J. Image Processing with ImageJ. Biophoton. Int. 2004; 11 (7): 36–42.

Г.Л.Игнатова¹, Л.А.Габбасова², Л.И.Янина³, М.И.Шуховцев³

Фармакоэкономический анализ эффективности лечения бронхиальной астмы тяжелой степени комбинированными ингаляционными глюкокортикостероидами

1 – кафедра терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии ГОУ ДПО УГМАДО, г. Челябинск;

2 – кафедра эндокринологии и клинической фармакологии ГОУ ДПО УГМАДО, г. Челябинск;

3 – МУЗ "Городская клиническая больница № 4", г. Челябинск

G.L.Ignatova, L.A.Gabbasova, L.I.Yanina, M.I.Shukhovtsev

Pharmacoeconomic analysis of efficacy of combined inhaled steroids in therapy of severe asthma

Summary

Severe asthma patients admitted to a hospital during a year have been examined. All of them had severe poorly controlled asthma. According to the basic treatment, the patients were divided into 3 groups. The 1st group patients ($n = 23$, or 31.9 %) were treated with fluticasone / formoterol 1000 / 100 μg daily; the 2nd group patients ($n = 25$, or 34.7 %) used beclomethasone dipropionate 2000 μg daily plus fenoterol as a rescue medication; and the 3rd group patients ($n = 24$, or 33.4 %) received budesonide / formoterol 640 / 18 μg daily. The groups were comparable for age. Analysis of clinical status showed that dyspnea increased in all the patients during acute exacerbation of asthma but it was more severe in the 2nd group. The 1st group patients achieved good control of asthma while being at the stable period; their FEV₁ significantly improved by 20.8 %. The 2nd group did not achieve asthma control, FEV₁ improved by 10 % (non significant). The 3rd group achieved full control of asthma with FEV₁ being increased by 25.2 %. Therefore, combination of inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists helps to achieve full or good asthma control on the contrary to the 2nd group patients who did not achieve control of the disease.

Резюме

Проведено обследование больных БА тяжелой степени, поступивших в стационар в течение одного года. Больные распределены на 3 группы в зависимости от базисного лечения. У всех пациентов было тяжелое, неконтролируемое течение БА. В 1-ю группу вошли 23 больных (31,9 %), которым назначался флутиказон / салметерол 1000 / 100 мкг в суточной дозе (СД). Второй группе – 25 больным (34,7 %) назначался беклометазона дипропионат 2 000 мкг и фенотерол по требованию, 3-й группе (24 больных; 33,4 %) – будесонид / формотерол 640 / 18 мкг в сутки. Группы были сопоставимы по возрасту. При анализе клинических проявлений обнаружено, что одышка усиливалась во время обострения в каждой из них, но была более выражена во 2-й группе. В 1-й группе в период ремиссии достигнут частичный контроль БА, объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) достоверно увеличен на 20,8 %. Во 2-й группе контроль не был достигнут, т. к. отмечался незначительный прирост ОФВ₁ на 10,0 %. В 3-й группе достигнут полный контроль над БА, ОФВ₁ достоверно увеличился на 25,2 %. Следовательно, прием комбинированных препаратов ингаляционных глюкокортикостероидов и пролонгированных β_2 -агонистов пациентам 1-й и 3-й групп помог достигнуть частичного и полного контроля БА, в отличие от пациентов 2-й группы, где контроль достигнут не был.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний [1], лидирующих по числу дней нетрудоспособности и причинам инвалидности. В настоящее время она носит универсальный характер, затрагивая здоровье человека в любом возрасте. В успешной реализации стратегии лечения заболевания необходимо исходить из воспалительной концепции БА, в рамках которой она рассматривается как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей вне зависимости от степени тяжести [2]. Воспалительный процесс поддерживается миграцией в очаг воспаления целого ряда иммунокомпетентных клеток и высвобождением медиаторов воспаления. С ним связывают основные клинические проявления: спазм гладких мышц бронхов (острое удушье), повышенную продукцию бронхиального секрета (кашель с трудноотделяемой мокротой) и отек слизистой дыхательных путей (подострое течение болезни и частые приступы одышки). Исходя из этого, необходимо адекватное построение базисной

противовоспалительной терапии, которая основана преимущественно на применении комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [3]. Лечение тяжелого обострения БА целесообразно проводить в стационаре, где можно обеспечить необходимые лечебные мероприятия [4]. Клинические эффекты комбинированных иГКС и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) включают снижение активности симптомов, улучшение пиковой скорости выдоха (ПСВ) и показателей спирометрии, уменьшение бронхиальной гиперреактивности, предотвращение ремоделирования бронхиальной стенки [1, 3].

Фармакоэкономика как составляющая клинико-экономического анализа может стать важным элементом управления качеством медицинской помощи посредством использования результатов этого анализа в процессе развития системы стандартизации в здравоохранении [5]. По общему объему затрат медикаментозное обеспечение выходит на ведущие места в составе бюджетов здравоохранения всех уровней –

от медицинского учреждения до бюджета Министерства здравоохранения и Федерального фонда обязательного медицинского страхования [5, 6]. Вместе с тем простое сокращение расходов обычно не приводит к улучшению качества медицинской помощи. В этой связи использование дешевых, но малоэффективных лекарственных средств вызывает, с одной стороны, реальный рост затрат на лечение больных (удлиняется продолжительность курсов лечения, часты рецидивы, осложнения), с другой — вытесняет с рынка более эффективные, высокотехнологичные, но и существенно более дорогие лекарств [1, 7]. Оценка качества требует сравнительного изучения ресурсов, технологий и результатов, причем в процессе исследования качества производится сопоставление реальных данных с требованиями стандартов [8]. Одним из критериев применения лекарственных средств может явиться экономическая оценка эффективности и качества их использования, выполняемая с помощью современных фармакоэкономических методик [9, 10]. Затраты на лечение БА в Германии в 1999 г. составили 2,74 млрд евро в год, в США в 1994 г. — 10,7 млрд долларов. Затраты на госпитализацию и непрямые расходы, связанные с утратой трудоспособности в связи с заболеванием, свидетельствуют о субоптимальном контроле заболевания. Известно, что достижение контроля БА приводит к снижению затрат на лечение. Создание препаратов, объединяющих иГКС и ДДБА в одном ингаляторе с возможностью гибкого подбора доз, является большим достижением ингаляционной терапии БА. Один ингалятор полностью обеспечивает потребность в комбинированной базисной терапии, упрощает терапевтический режим и улучшает сотрудничество пациента с врачом [1].

Материалы и методы

В соответствии с целями и задачами работы было проведено комплексное обследование больных в возрасте от 16 до 70 лет, поступивших за 2005 г. в стационар МУЗ ГКБ № 4 г. Челябинска с БА тяжелой степени в стадии обострения. Диагноз БА устанавливался на основании Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA) с заполнением стандартного опросника для регистрации данных.

Критериями диагностики БА (тяжелое течение, обострение) являются: быстро прогрессирующая одышка; свистящие хрипы в грудной клетке, нередко слышимые на расстоянии, приступообразные, усиливающиеся на выдохе, купирующиеся под действием ингаляций бронхолитиков; кашель, обычно непродуктивный; эпизодическая одышка (удушь), сопровождающаяся свистящими хрипами; выделение мокроты (обычно скудное). При обострении заболевания могут обнаруживаться другие признаки, свидетельствующие о тяжести обострения: цианоз, сонливость, затруднения при разговоре, тахикардия, вздутие грудной клетки, включение дополнительной мускулатуры в акт дыхания и втяжение межреберных промежутков. Обострения сопро-

вождаются уменьшением объема выдыхаемого воздуха, что можно количественно оценить по показателям функции легких (пиковой скорости вдоха — ПСВ или объему форсированного выдоха за 1-ю с — ОФV₁).

Проведен анализ "затраты—эффективность", клинико-экономический анализ, при котором производили сравнительную оценку соотношения затрат ≥ 2 медицинских вмешательств, эффективность которых различна, а результаты измеряли в одних и тех же единицах. Кроме того, смоделировали математическую клиническую ситуацию. Полученные данные обрабатывались статистически с использованием пакета программ *Statistica 6.0*, применялись методы параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

Изменение клинико-функциональных характеристик у больных БА в период ремиссии и обострения является критерием оценки не только функциональных возможностей диагноза, но и качества жизни пациентов с данной нозологической формой заболевания. Исследование с функциональными пробами в период ремиссии и обострения БА дает дополнительную информацию о функциональном резерве организма. Сохранение высоких функциональных возможностей дыхательных путей у больных БА определяется и качеством подобранной базисной терапии. В 3 исследуемых группах нами проводился сравнительный анализ не только эффективного фармакологического воздействия препаратов, но и клинико-экономический анализ, в результате которого был выявлен наименее финансово затратный базисный препарат.

В 1-ю группу вошли 23 (31,9 %) пациента, которым в условиях стационара назначалась ингаляционная терапия фиксированной комбинацией иГКС и ДДБА Серетид Мультидиск (флутиказон / сальметерол — 1 000 / 100 мкг в суточной дозе). Вторую группу составили 25 больных (34,7 %), получавших в качестве базисной противовоспалительной терапии препарат из группы топических стероидов (2 000 мкг беклометазона дипропионата в суточной дозе) и β_2 -агонист фенотерол по потребности. Третья группа была представлена 24 (33,4 %) пациентами, которые получали базисную терапию фиксированной комбинацией иГКС и ДДБА Симбикорт (будесонид / формотерол 640 / 18 мкг в суточной дозе). Всем пациентам проводилась одинаковая дополнительная стандартная терапия.

В многочисленных исследованиях показано, что иГКС положительно влияют на состояние бронхиальной проходимости и снижают гиперреактивность трахеобронхиального дерева [2, 11]. Эти препараты ослабляют проявления всех аспектов воспаления дыхательных путей, подавляя клетки воспалительного процесса, клеточную пролиферацию, предупреждая повреждение эпителия и истончение базальной мембраны [1]. Воздействуя на хроническое воспаление, иГКС уменьшают бронхиальную гиперреактивность и активируют систему β_2 -рецепторов,

ответственную за взаимодействие с β_2 -агонистами. Соединение 2 компонентов обеспечивает их взаимодействие, что определяет высокую эффективность лечения, превышающую результаты действия каждого препарата в отдельности [2, 3, 12].

В нашем исследовании у всех пациентов с тяжелой БА на момент госпитализации выявлялась высокая степень бронхиальной обструкции. Впоследствии у всех пациентов, независимо от проводимого лечения, отмечалось явное улучшение параметров функции внешнего дыхания (ФВД) (рис. 1).

Так, на фоне проводимой терапии в стационаре во всех группах наблюдался существенный прирост ОФВ₁: у пациентов 1-й группы – $54,5 \pm 3,8$ и $82,2 \pm 4,8$ %, во 2-й группе – $55,2 \pm 2,7$ и $84,4 \pm 3,9$ %, в 3-й группе – $54,3 \pm 3,2$ и $82,1 \pm 4,3$ % ($p_{1-3} < 0,001$). Увеличение ОФВ₁, на ≥ 15 % (≥ 200 мл) от исходного при одновременном повышении ФЖЕЛ определяет обратимый характер обструкции, характерный для БА.

Соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ при обострении составило: в 1-й группе – $82,5 \pm 3,1$ и $99,4 \pm 3,1$ %, во 2-й группе – $83,4 \pm 2,7$ и $85,4 \pm 2,7$ %, в 3-й группе – $82,7, \pm 4,3$ и $95,5 \pm 4,3$ % ($p_{1-3} < 0,001$).

При сопоставлении данных на амбулаторном этапе в фазе ремиссии показатели ОФВ₁ у пациентов 1-й группы составили $75,0 \pm 2,9$ и $90,0 \pm 5,9$ % ($p_{1-2} < 0,001$), во 2-й группе – $64,3 \pm 3,1$ и $75,1 \pm 4,7$ %, в 3-й группе – $80,9 \pm 3,6$ и $96,0 \pm 3,2$ % ($p_{3-2} < 0,001$). Очевидно, что в 1-й и 3-й группах ОФВ₁ увеличился по сравнению с больными 3-й группы. Эти данные свидетельствуют о достоверном преимуществе комбинированной терапии.

Важными критериями при выборе медикаментозного лечения БА являются время наступления терапевтического эффекта и продолжительность периода без обострений. Если при приеме беклометазона дипропионата новое обострение наступало по истечении 2 недель (средний показатель обострения), то при применении иГКС наступление обострения заболевания отодвигалось до 9 месяцев, а в некоторых случаях не отмечалось в течение года.

Наиболее приемлемыми методами клинико-экономического анализа лечения в 3 сравниваемых группах пациентов с тяжелым обострением БА, различающихся только лекарственной терапией, являются метод "затраты–эффективность" и метод древа решения.

При проведении фармакоэкономического анализа учитывались только прямые медицинские расходы, связанные с длительностью госпитализации, перечнем и кратностью выполнения необходимых

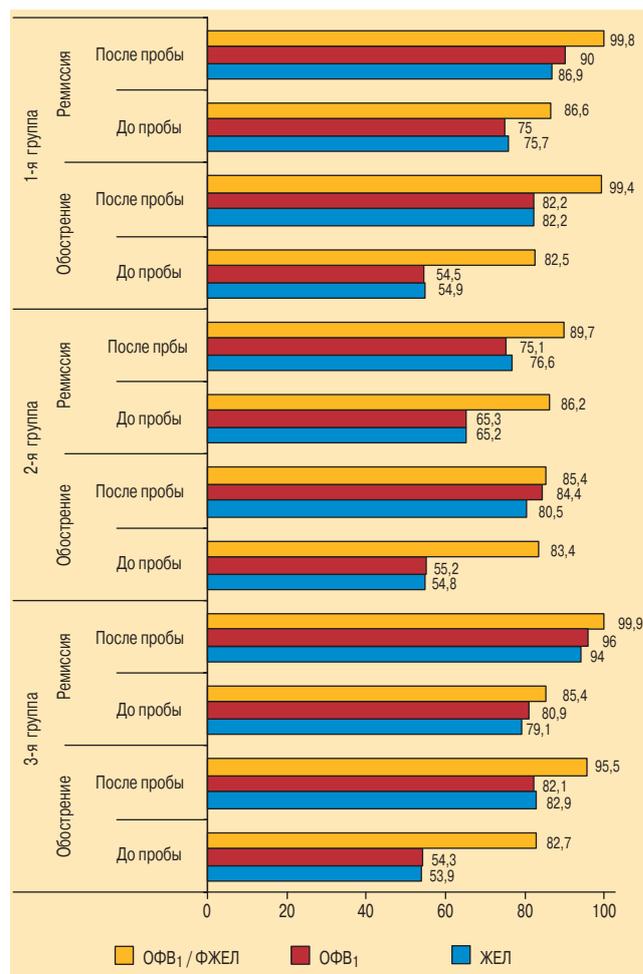


Рис. 1. Показатели ФВД в обследованных группах в период обострения и ремиссии заболевания
Примечание: $p < 0,001$.

диагностических процедур и лабораторно-инструментальных исследований, объемом и длительностью лекарственной терапии, а также затратами на лечение возможных побочных эффектов при использовании какого-либо нового метода медикаментозного вмешательства. Стоимость услуг определялась в зависимости от времени проведения исследования одновременно для всех видов расходов (единый временной срез). При расчете стоимости курса лечения принимались во внимание все элементы затрат, понесенных за определенный период времени, несмотря на категорию расходов. Лекарственные средства и методики оценивались по степени безопасности, эффективности применения, комплаенса и экономической эффективности. При расчетах учитывались бюджетные средства и средства финансирования по

Таблица 1
Сравнительный анализ стоимости

Группа	Стоимость лечения на амбулаторном этапе, р.	Стоимость стационарного лечения, р.	Общая стоимость лечения, р.
1-я	350 400,00 ± 1,0	45 958,00 ± 1,0 ***	396 358,00 ± 1,0 ***
2-я	300 000,00 ± 1,0 *, **	161 874,00 ± 1,0 *, **	461 874,00 ± 1,0 *, **
3-я	336 400,00 ± 1,0	27 574,00 ± 1,0	363 974,00 ± 1,0

Примечание: * – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; ** – достоверность различий между 2-й и 3-й группами; *** – достоверность различий между 1-й и 3-й группами; $p < 0,05$.

Таблица 2

Количественно стоимостных показателей с учетом дозирования и стоимости применяемых препаратов

МНП	ОДД, мкг	ЭКД, мкг	Количество препарата на 1 день лечения, доз	Количество препарата на 1 курс лечения	Фактические затраты на 1 день лечения, р.	Фактические затраты на курс лечения, р.
Флутиказон / сальметерол	1000 / 100	13 000 / 1 300	4	52	80	1 040
Беклометазона дипропионат / фенотерол	2000 / 800	26 000 / 10 400	8 + 8	104 + 104	68	884
Будесонид / формотерол	640 / 18	8 320 / 234	4	52	80	1 000

Примечание: ОДД – ориентировочная дневная доза; ЭКД – эквивалентная курсовая доза; МНП – международное наименование препарата.

системе ОМС (обязательного медицинского страхования). Такой подход обязателен при выполнении фармакоэкономических расчетов, поскольку применение какого-либо средства может увеличить расходы на лекарственные препараты, однако впоследствии обеспечить экономию по другим статьям.

Нами подсчитаны затраты на медикаментозное лечение иГКС больных БА (табл. 1), находящихся на стационарном лечении, при среднем койко-дне:

Стоимость госпитализации (законченный случай) = тариф по ФОМС (3783,39 р.) + бюджетный тариф (812,42 р.) = 4 595,81 р.

Клинико-экономическая оценка лечения пациентов с БА тяжелой степени показала, что общая стоимость терапии одного среднестатистического пациента в 1, 2 и 3-й группах составила соответственно 396 358,00; 461 874,00 и 363 974,00 р. Наибольшие затраты при лечении одного среднестатистического больного отмечаются при использовании беклометазона дипропионата и фенотерола (2-я группа). При терапии флутиказоном / сальметеролом (1-я группа) расходы были ниже ($p < 0,05$), но выше по сравнению с 3-й группой. В 3-й группе (будесонид / формотерол) значительно снижались затраты на каждый пролеченный случай за счет сокращения длительности госпитализаций и уменьшения объема лекарственной терапии ($p < 0,05$).

Нами была составлена математическая модель клинической ситуации у пациентов с БА при медикаментозной терапии базисными препаратами. Стоимость препаратов определялись по прейскуранту аптеки (данные на 11 января 2005 г.) (табл. 2, рис. 2).

Клиническое состояние больных наблюдаемых нами групп в течение года представлено в табл. 3.

В 1-й группе у 14 (58,3 %) больных был достигнут контроль над течением БА, а 10 (41,6 %) пациентов нуждались в стационарном лечении. Дополнительные затраты на терапию составили 45 958 р. Во 2-й группе отмечалось большее число госпитализаций 30 (83,4 %) больных, дополнительные расходы на лечение составили 161 874 р., и только у 4 (16,6 %) па-

циентов состояние стабилизировалось. В 3-й группе был достигнут контроль над течением БА у 18 (75 %) больных, и только 6 (25 %) пациентов обратились за помощью в стационар, а дополнительные расходы составили 27 574,8 р.

С целью корректного проведения сравнительной экономической оценки 2 альтернативных методов лечения в дальнейшем проводился анализ "затраты–эффективность" (СЕА – *cost-effectiveness analysis*), который позволил оценить как клиническую, так и экономическую составляющую различных подходов к лечению БА. С учетом патогенетических особенностей основного заболевания сравнивали процент больных, достигших полного контроля БА на 13-е сутки госпитализации, и пациентов, находившихся на амбулаторном лечении, у которых контроля над заболеванием удалось добиться в течение года (нормализация клинических, лабораторно-инструментальных и функциональных показателей).

В 1-й группе за год контроль БА был достигнут у 14 (58,3 %) больных, во 2-й группе – только у 4 (16,6 %) пациентов, в 3-й группе стабилизировалось состояние у 18 (75 %) больных.

В исследуемых группах были рассчитаны показатели анализа СЕА:

СЕА (1-я группа) = 381 758,00 р. / 58,3 % = 6 582,0 р.

СЕА (2-я группа) = 461 874,00 р. / 16,6 % = 28 867,2 р.

СЕА (3-я группа) = 363 974,00 р. / 75,0 % = 4 852,9 р.

С экономической точки зрения, наиболее приемлема схема лечения, которая характеризуется наименьшими затратами для получения равного клинического эффекта. По нашим расчетам финансовые затраты на достижение дополнительного клинического эффекта были наибольшими во 2-й группе (28 867,2 р.), а при использовании иГКС этот показатель уменьшился в 6 раз в 3-й группе ($p < 0,01$) и в 4 раза – в 1-й группе. Меньшая стоимость лечения в 1-й и 3-й группах в основном обусловлена меньшей продолжительностью госпитализации и меньшим объемом лекарственной терапии.

Таблица 3

Переход из одного состояния в другое в соответствии с деревом решений

Группа	БА, контролируемое течение	БА, неконтролируемое течение	БА, частично контролируемое течение	Количество госпитализаций
1-я (n = 23)	14 (58,4 %)	0	10 (41,6 %)	10
2-я (n = 25)	4 (16,6 %)	10 (41,6 %)	10 (41,6 %)	30
3-я (n = 24)	18 (75 %)	0	6 (25 %)	6

Симбикорт® SMART*

Поддерживающая и симптоматическая терапия бронхиальной астмы одним ингалятором

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

АСТМА

* Симбикорт® SMART
Symbicort Maintenance and Reliever Therapy

Симбикорт® SMART
Симбикорт® для поддерживающей и симптоматической терапии

АстраЗенека 

Регистрационный номер: ПН 01310721
Препарат имеет запах, горьковатый вкус и голубоватый оттенок.
Перед применением ознакомиться с правилами техники использования во вкладыше к лекарственному препарату.
Для получения дополнительной информации о препарате «Симбикорт», и доступности ознакомления
119334, Москва, ул. Семёновская, д.26, стр.1. Тел: +7 495 793 0299. Факс: +7 495 799 0693

Симбикорт®
Будесонид/формотерол

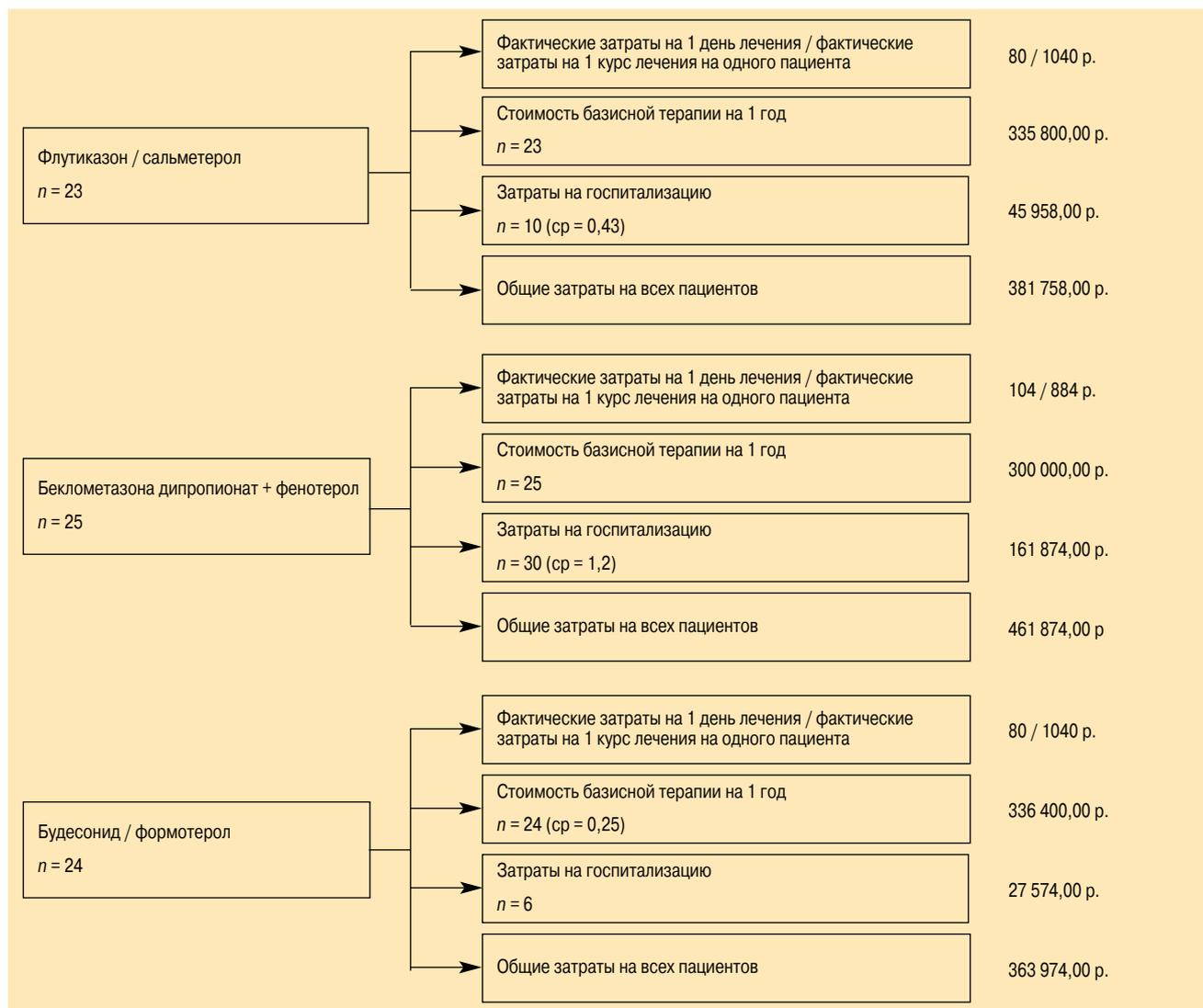


Рис. 2. Древо решений медикаментозной терапии БА в исследуемых группах

Таким образом, клинико-экономический анализ показал, что прием комбинированных препаратов пациентами 1-й и 3-й групп способствовал достижению частичного и полного контроля БА в отличие от 2-й группы. С этой точки зрения, наиболее экономически выгодным является использование комбинированных ИГКС, в сравнении с совместным применением таких 2 препаратов, как беклометазона дипропионат и фенотерол по требованию. Наиболее выгодным (по данным различных методов подсчета клинической и экономической эффективности) в терапевтическом стационаре при тяжелой обострении БА является использование комбинированного препарата будесонид / формотерол в суточной дозе 640 / 18 мкг.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2006.
2. Черняк А.В., Княжеская Н.П., Волошина Н.А. и др. Эффективность сальметерола при длительной терапии у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1996; 1: 47–50.
3. Цой А.Н. Параметры фармакокинетики современных ингаляционных кортикостероидов. Пульмонология 1999; 2: 73–78.
4. Инструкция по расчету стоимости медицинских услуг (временная). МЗ РФ № 01-23/4-10 от 10.11.99 и РАМН № 01-02/41 от 10.11.99.
5. Кобина С.А. Экономика здравоохранения. Введение в фармакоэкономику. Ремедиум 1999; 4: 38–44.
6. Кобина С.А., Семенов В.Ю. Введение в фармакоэкономику. Пробл. стандарт. в здравоохран. 1999; 1: 38–48.
7. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997.
8. Воробьев П.А. Протоколы ведения больных. Пробл. стандарт. в здравоохран. 1999; 1: 40–56.
9. Воробьев А.И. Нужно учиться жить и мыслить по-новому. Ремедиум 1999; 3: 8–10.
10. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед; 2004.
11. Гепте Н.А., Карпушина А.В., Большакова Т.Д., Букачян А.Ф. Эффективность ингаляционных кортикостероидов при бронхиальной астме у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1997; 4: 39–43.
12. Трофимов В.И. Глюкокортикоидная зависимость и резистентность. В кн.: Бронхиальная астма. М.: Мед. информ. агенство; 1996. 161–165.

Поступила 19.11.07

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616.248-085.234-032.23

Е.И.Соколов, Ю.И.Демидов

Система газотранспорта у больных сахарным диабетом 1-го типа

ГОУ ВПО "МГМСУ Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию", Москва

E.I.Sokolov, Yu.I.Demidov

Gas delivery system in patients with type 1 diabetes mellitus

Summary

The aim of the study was to investigate the effect of diabetes mellitus on the lung diffusing capacity for carbon monoxide (TLCO) and oxygen status of arterial blood in 141 young (of them, 66 female) patients with type 1 diabetes mellitus (IDDM) (mean age, 26.2 ± 6.2 yrs; mean duration of the disease, 12.6 ± 7.3 yrs) in comparison with 36 age-, sex-, weight-, and height-matched healthy controls (C). Diabetic patients were divided into 4 groups: 1) 46 diabetic patients without microvascular complications (DP1); 2) 48 diabetic patients with mild late complications (simple and pre-proliferative diabetic retinopathy, II to III stage nephropathy (DP2)); 3) 34 diabetic patients with advanced late complications (proliferative retinopathy, IV stage nephropathy) (DP3); 4) 13 diabetic patients with end-stage renal failure (V stage nephropathy), not treated with dialysis (DP4). Spirometry with assessment of bronchodilator response, body plethysmography were performed, TLCO and transfer-factor (KCO) were measured in sitting position by the single-breath (TLCOsb) and the steady-state (TLCOss) methods. Gas exchange and lung volumes did not differ between DP1 and C. We found a significant reduction in TLCOsb, TLCOss, KCO in DP2 patients compared to controls. Severe diabetic microangiopathy (DP3, DP4) was associated with significant decrease in TLCO and total lung capacity (TLC), progressive fall in arterial pO_2 and total oxygen concentration in arterial blood (ctO₂). TLCO, TLC, pO_2 and ctO₂ were particularly low in the group with end-stage renal failure (DP4). Conclusion. Diabetes mellitus alters pulmonary gas exchange and causes reduction in lung volumes. Our data suggest that this abnormalities could be considered as manifestations of late diabetic complications and the lungs are one of the target organs affected by diabetes.

Резюме

У 141 пациента с сахарным диабетом (СД) 1-го типа и 36 здоровых лиц был исследован легочный газообмен посредством определения фактора переноса CO₂; механика внешнего дыхания изучалась методом общей бодиплетизмографии, анализировался кислородный статус артериализированной капиллярной крови. Больные СД были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли пациенты без клинически выявляемых микроангиопатических осложнений, во 2-ю и 3-ю группы – соответственно больные с начальными и развернутыми проявлениями поздних осложнений СД, 4-я группа была представлена лицами с тяжелым, плохо контролируемым течением эндокринопатии, что проявлялось развитием конечной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). У пациентов 1-й группы не были выявлены нарушения функции внешнего дыхания (ФВД). Статистически значимая редукция диффузионной способности легких, по сравнению с контрольным уровнем, наблюдалась у больных с начальными микрососудистыми осложнениями (2-я группа). Тяжелое течение СД (3-я и 4-я группы) ассоциировалось с рестриктивным вентиляционным дефектом, расстройством легочного газообмена и кислородного статуса. Наиболее выраженные расстройства ФВД, поступления и транспорта кислорода наблюдались среди диабетиков с терминальной стадией ХПН. Сделано заключение о том, что СД 1-го типа вызывает альтерацию системы внешнего дыхания и ставит легкие в один ряд с другими общепризнанными органами-мишенями поздних осложнений СД.

Важное место в возникновении и эволюции диабетической микроангиопатии (ДМА) отводится расстройствам транспорта кислорода (O₂) и формированию тканевой гипоксии, патогенетически связанным с целым комплексом гормональнообменных изменений, приводящих к нарушению доставки кислорода и его диффузии в тканях [1, 2]. Прежде чем O₂ воздуха достигнет митохондрий в клетках и вступит в контакт с ионизированным водородом, ему необходимо пройти несколько каскадных этапов с перманентно снижающимся парциальным давлением. Эти этапы включают в себя внешнее, или легочное, дыхание, транспорт газов кровью и тканевое дыхание. Главная функция системы внешнего дыхания (СВД) заключается в обеспечении адекватной уровню метаболических потребностей организма артериализации крови посредством вентиляции и газообмена между альвеолярным пространством и сетью легочных капилляров. Очевидно, что СВД является реальной "мишенью" микрососудистых альтераций при сахарном диабете (СД), поскольку легкие отличаются интенсивным кровоснабжением, боль-

шой площадью эпителиальной поверхности и наибольшим содержанием соединительной ткани в своих структурных элементах. Вместе с тем конкретные механизмы нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) и степень их влияния на кислородный статус у больных диабетом все еще являются предметом дискуссий исследователей [3–7]. Отсутствие данных о механизмах формирования расстройств ФВД при диабетической пневмопатии не позволяет в настоящее время наметить пути коррекции расстройств системы газотранспорта (СГТ), которая позволила бы предупредить прогрессирование ангиопатии и тканевых повреждений при СД.

Цель настоящего исследования – изучить влияние выраженности микроангиопатии на СГТ у больных СД 1-го типа. Нами были выделены следующие задачи: 1) выполнить сравнительный анализ у пациентов с СД 1-го типа и здоровых добровольцев параметров механики внешнего дыхания, диффузионной способности легких (ДСЛ) и кислородного статуса; 2) оценить степень влияния осложнений СД на СВД и транспорт O₂ кровью.

Материалы и методы

В соответствии со сформулированными задачами ФВД и O_2 -статуса изучали в выделенных нами 4 группах больных СД 1-го типа, отражавших тяжесть и степень эволюционной прогрессии ДМА, и у здоровых лиц контрольной группы.

В 1-ю группу вошли 46 пациентов (11 женщин и 35 мужчин, средний возраст – $25,9 \pm 8,9$ года, длительность заболевания – $5,1 \pm 2,9$ года), у которых в ходе комплексного клинико-инструментального обследования не были выявлены объективные признаки осложнений эндокринопатии. Вторую группу составили 48 больных СД 1-го типа (23 женщины и 25 мужчин, средний возраст – $22,1 \pm 7,3$ года, длительность заболевания – $5,9 \pm 3,5$ года). У данных пациентов наблюдались начальные проявления поздних осложнений диабета (ПОД) в виде простой (непролиферативный) ретинопатии с наличием доклинического этапа развития нефропатии (у ряда больных ее объективным признаком являлось обнаружение микроальбуминурии). Периферическая нейропатия характеризовалась отсутствием выраженного болевого синдрома и сопутствующих ей трофических нарушений. В 3-ю группу вошли 34 пациента (19 женщин и 15 мужчин, средний возраст – $25,0 \pm 7,7$ года, длительность заболевания – $15,9 \pm 6,2$ года) с тяжелым течением СД, которое характеризовалось развитием препролиферативной и пролиферативной ретинопатии, нефропатии, сопровождавшейся протеинурией и начальными явлениями снижения клубочковой фильтрации, артериальной гипертензии, периферической нейропатии с существенным болевым синдромом и расстройствами трофики, выраженных проявлений автономной нейропатии, склонностью к кетоацидозу и частым декомпенсациям эндокринопатии. Для оценки исхода прогрессии ДМА исследовали легочный газообмен и кислородный статус у 13 больных СД 1-го типа тяжелого течения с развитием конечной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) или стадии уремии (диабетическая нефропатия V стадии), не находившихся на лечении интермиттирующим гемодиализом. Эти пациенты сформировали 4-ю группу (8 женщин и 5 мужчин, средний возраст – $28,1 \pm 4,5$ года, длительность заболевания – $20,3 \pm 6,4$ года). В контрольную группу вошли 36 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу, возрасту и антропометрическим параметрам с больными СД 1-го типа.

Исследование механики дыхания осуществлялось с помощью бодиплетизмографа *Bodyscreen-II* (Erich Jaeger, Германия) и включало в себя спирометрию с проведением фармакологического тестирования (сальбутамол в дозе 400 мкг), анализ структуры общей емкости легких (TLC) [8]. Все участники исследования не имели достоверной динамики оценочных параметров бронходилатационного ответа через 15 мин после последней ингаляции стандартного β -агониста. ДСЛ определяли посредством диагностического комплекса *Transferscreen-II* (Erich

Jaeger, Германия) с детекцией фактора переноса окиси углерода в режиме однократной задержки дыхания (TLC_{Os}) и устойчивого состояния (TLC_{Oss}) [8, 9]. Изучение кислородного и кислотно-основного статуса выполнялось с использованием газоанализаторной системы ABL-555 (*Radiometer / Copenhagen*, Дания) в артериализированной капиллярной крови с позиций концепции *The Deep Picture*, основанной на аспектах документальной физиологии [10]. Полученные результаты тестирования СВД и газового состава крови у больных СД 1-го типа сопоставлялись с аналогичными показателями у представителей контрольной группы. Величины параметров, представленных в настоящей работе, были подвергнуты статистической обработке с применением дисперсионного вида анализа и t-теста Стьюдента для множественных сравнений с поправкой Бонферрони. Вычисления производились с использованием программы *Biostat*. Определялись следующие величины: объем выборки (n), среднее значение (M), стандартное отклонение (m), критерий Стьюдента (t) и достоверность (p). Достоверными считались только те различия, вероятность ошибки которых была меньше 5 %, т. е. $p < 0,05$. В таблицах ниже изучавшиеся показатели представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Анализ относительных значений TLC и ее структурных компонентов – жизненной емкости (VCIN) и остаточного объема легких (RV) не выявил значимых отклонений величин этих параметров в 1-й и 2-й группах от аналогичных показателей в контрольной группе (табл. 1). Вместе с тем у пациентов 3-й и 4-й групп отмечалось их существенное снижение. Отличительной чертой механических характеристик СВД при СД 1-го типа тяжелого течения являлось развитие рестриктивного вентиляционного дефекта. Следует отметить, что в 3-й группе рестриктивный тип расстройства ФВД имел место у 23 (67,6 %) пациентов: умеренная степень – у 10 (29,4 %) человек, значительная – у 13 (38,2 %) человек. В 4-й группе этот вариант нарушения механики дыхания зафиксирован у 11 (84,6 %) больных: умеренная степень – у 3 (23,1 %) пациентов, значительная – у 6 (46,1 %) и резкая – у 2 (15,4 %) обследуемых. Результаты бодиплетизмографического исследования свидетельствуют, что по мере развития осложнений СД 1-го типа уменьшение статических легочных объемов становится все более выраженным и очевидным.

Полученные нами данные (табл. 1) показывают, что у пациентов 1-й и 2-й групп величины параметров, характеризующих отношения "поток–объем", при осуществлении маневра форсированной жизненной емкости легких (FVC) находились в пределах нормы. В то же время у больных с тяжелыми ПОД (3-я группа) и у лиц, течение эндокринопатии у которых осложнилось терминальной стадией ХПН (4-я группа), имелись существенные нарушения механики внешнего дыхания по ограничительному типу. В 3-й и 4-й группах определялось отчетливое

Показатели механики внешнего дыхания, диффузионной способности легких у больных сахарным диабетом 1-го типа и в контрольной группе ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа (n = 46)	2-я группа (n = 48)	3-я группа (n = 34)	4-я группа (n = 13)	Контрольная группа (n = 36)
VCIN, %долж.	99,8 ± 11,5	97,0 ± 13,9	78,7 ± 11,9*	71,0 ± 13,2*	101,9 ± 12,7
RV, %долж.	116,8 ± 22,2	115,6 ± 31,2	79,8 ± 33,4*	65,3 ± 17,2*	115,4 ± 21,3
TLC, %долж.	103,9 ± 9,0	100,3 ± 15,1	77,8 ± 14,7*	70,6 ± 20,9*	105,8 ± 9,9
FVC, %долж.	103,9 ± 10,8	98,7 ± 12,5	78,8 ± 12,6*	74,1 ± 14,0*	102,4 ± 10,2
FEV ₁ , %долж.	104,0 ± 13,6	102,6 ± 14,8	80,7 ± 15,1*	75,2 ± 15,6*	108,4 ± 12,4
FEV ₁ / VCIN, %долж.	104,0 ± 6,6	107,1 ± 9,1	106,1 ± 9,6	103,4 ± 4,9	105,3 ± 7,9
TLCOb, %долж.	95,5 ± 12,9	69,7 ± 11,8*	52,5 ± 13,2*	46,1 ± 13,7*	92,7 ± 10,9
TLCOb / VA, %долж.	97,9 ± 18,9	79,5 ± 18,1*	82,3 ± 19,5*	78,2 ± 14,1*	106,1 ± 17,6
TLCOss, %долж.	102,3 ± 13,7	83,9 ± 16,5*	69,2 ± 14,2*	59,8 ± 10,4*	108,0 ± 13,1

Примечание: * – достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,001$).

снижение FVC и объема форсированного выдоха за 1-ю с (FEV₁). В связи с тем, что редукция VCIN была пропорциональна снижению значения FEV₁, то их отношение оказалось в пределах референтного уровня и не имело существенных различий с показателем индекса Тиффно (FEV₁ / VCIN) в контрольной группе. Таким образом, дисметаболические процессы, происходящие в респираторной системе при СД 1-го типа, приводят к повышению ригидности пульмонального каркаса, но, вероятно, мало затрагивают дыхательные пути и практически не вызывают ухудшения их проходимости.

Как следует из данных в табл. 1, у пациентов 1-й группы не отмечены отклонения от нормы величин TLCOb и TLCOss, а также трансфер-коэффициента (КСО = TLCOb / VA). Это свидетельствует о том, что у лиц без ДМА отсутствуют и инструментально детектируемые нарушения легочного газообмена. Напротив, у больных с начальными проявлениями долгосрочных сосудистых осложнений (2-я группа) зафиксировано статистически значимое обоюдное падение TLCOb и КСО. Учитывая, что во 2-й группе не были выявлены признаки рестриктивного вентиляционного дефекта, но определялось умеренное уменьшение TLCOb и КСО у 23 (47,9 %) пациентов, можно сделать вывод о развитии у данной категории больных нарушения проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны (АКМ). Во 2-й группе, хотя и отмечалось достоверное снижение величины TLCOss, по сравнению с контрольной группой, границы колебаний относительных значений данного параметра находились в пределах от нормы до умеренных отклонений от нормы, что указывало на отсутствие у них выраженных вентиляционно-перфузионных несоответствий. Иными словами, у пациентов с начальными проявлениями ПОД отмечалось преимущественное расстройство "мембранного" компонента ДСЛ при относительно сохраненной "гемодинамической" составляющей газообмена. Напротив, у больных 3-й и 4-й групп выявлено существенное снижение как TLCOb, так и TLCOss, что обычно связывается с диффузными фиброзными изменениями в респираторных (периферических)

зонах легких. Такая закономерность падения ДСЛ свидетельствует о нарушениях газообменной функции при тяжелом СД 1-го типа в результате редукции активно-функционирующей торакальной поверхности и существенных расстройств вентиляционно-перфузионных отношений. При этом роль нарушений проницаемости АКМ остается доминирующей, на что указывает значительное снижение величины КСО. Несмотря на то, что газообмен, происходящий на уровне АКМ, является очень важным этапом последующих сложных физиологических процессов, таких как эритроцитарный транспорт и разгрузка O₂ в периферических тканях, именно газовый состав артериальной крови является конечной характеристикой, объективно отражающей интегральную функцию аппарата внешнего дыхания в целом.

Рассмотрим O₂-статус при СД 1-го типа с позиций концепции *The Deep Picture* [10]. Как видно из представленных в табл. 2 данных, у больных 1-й группы нарушений поступления кислорода в кровяное русло (pO₂ – артериальное напряжение кислорода), его транспортировки (ctO₂ – сумма концентраций кислорода, связанного с гемоглобином и растворенного в плазме) и высвобождения в ткани (p50 – напряжение кислорода крови при 50 % десагурации) не отмечается. Это обуславливает адекватную доступность кислорода тканевым структурам, на что указывает параметр px (конечно-капиллярное парциальное давление O₂, или напряжение кислорода в артериальной крови после экстракции 2,3 ммоль O₂ на 1 л крови) в пределах референтного уровня. Ненарушенный O₂-статус у пациентов 1-й группы – вполне ожидаемый результат, поскольку у этой категории лиц нами не обнаружены изменения механики внешнего дыхания и расстройства диффузии газов через аэрогематический барьер, а также существенные вентиляционно-перфузионные несоответствия.

Несколько противоречивым, на первый взгляд, выглядит установленное нами адекватное поступление O₂ из альвеол в кровяное русло у пациентов 2-й группы, т. к. у них при комплексном исследовании ФВД отмечено достоверное уменьшение проницаемости

Таблица 2
Показатели кислородного и кислотно-основного статуса у больных СД 1-го типа и в контрольной группе (M ± m)

Показатели	1-я группа (n = 46)	2-я группа (n = 48)	3-я группа (n = 34)	4-я группа (n = 13)	Контрольная группа (n = 36)
pO ₂ , mm Hg	78,1 ± 4,1	77,4 ± 3,9	73,1 ± 3,5**	69,1 ± 5,4**	78,9 ± 3,8
ct O ₂ , mmol/L	8,80 ± 0,70	8,57 ± 0,99	7,65 ± 1,04**	6,30 ± 1,43**	8,89 ± 0,58
p50, mm Hg	25,3 ± 1,2	24,6 ± 1,4**	26,9 ± 1,6**	27,5 ± 2,6**	25,7 ± 0,5
рх, mm Hg	34,3 ± 2,1	34,0 ± 2,9	32,2 ± 3,6**	30,6 ± 3,9**	34,9 ± 0,9
Lactat, mmol/L	1,39 ± 0,44**	1,78 ± 0,69**	1,77 ± 0,68**	0,91 ± 0,23	1,03 ± 0,29
SO ₂ , %	95,7 ± 0,7	95,7 ± 0,6	94,9 ± 1,1**	93,1 ± 2,2**	95,9 ± 0,6
Shunt, %	9,52 ± 2,62	9,24 ± 2,71	11,7 ± 2,9**	14,3 ± 3,6**	9,14 ± 2,05
Hb, g/L	151,5 ± 12,6	147,8 ± 16,0	132,7 ± 16,6**	111,4 ± 23,7**	153,0 ± 7,3
pH	7,426 ± 0,023	7,435 ± 0,025*	7,396 ± 0,033**	7,363 ± 0,039**	7,419 ± 0,013
HCO ₃ , mmol/L	25,1 ± 1,9	25,6 ± 1,8*	22,6 ± 2,0**	19,1 ± 3,5**	24,5 ± 1,1
ABE, mmol/L	1,31 ± 1,56	1,88 ± 1,41*	-1,06 ± 1,70**	-6,16 ± 3,94**	0,97 ± 0,94

Примечание: * - $p = 0,002$; ** - $p < 0,001$.

АКМ. Объяснить это можно тем, что процесс оксигенации крови в легких имеет большой запас прочности. Известно, что среднее время пребывания эритроцита в легочных капиллярах не превышает 0,75–1 с. В случае если за это время парциальное давление O₂ в капиллярах и альвеолах не достигает равновесия, кровь покидает легкое с низким содержанием кислорода. В норме равновесное состояние между pO₂ в альвеоле и капилляре наступает очень быстро, всего за 0,25 с, т. е., чтобы возникла гипоксемия, ДСЛ должна снизиться в > 2 раз. Таким образом, несмотря на умеренную степень альвеолярно-капиллярного блока, гипоксемия в покое у данных больных отсутствовала. Наряду с адекватным поступлением O₂ в кровотоки, достаточным оказалось и содержание кислорода в крови (ctO₂) у этой категории пациентов. Вместе с тем высвобождение O₂, оцениваемое по параметру p50, во 2-й группе статистически значимо уменьшалось, по сравнению с контрольным уровнем, хотя его среднее значение и находилось в пределах референтных границ. Это связано с наблюдаемыми у ряда таких больных проявлениями компенсированного и субкомпенсированного алкалоза, обусловленного, вероятно, избыточной задержкой бикарбоната почками. Последнее вело к смещению кривой диссоциации оксигемоглобина (HbO₂) влево и повышало аффинитет гемоглобина к O₂. Тем не менее, несмотря на эти сдвиги, потенциальную способность артериальной крови к поставке O₂ клеткам можно считать приемлемой, поскольку параметр рх, отражающий конечно-капиллярное pO₂, находится в пределах нормы.

У больных 3-й и 4-й групп отмечалось статистически значимое снижение всех 3 ключевых параметров O₂-статуса артериальной крови. Падение величины pO₂, являющейся индикатором поступления кислорода в кровь легочных капилляров, было достаточно ожидаемым вследствие ухудшения проницаемости АКМ и уменьшения площади поверхности диффузии. Гипоксемия умеренной степени зафиксирована у 6 (17,6 %) больных 3-й группы и 8 (61,5 %)

пациентов 4-й группы, при этом даже в условиях существенного падения значения ДСЛ, отмеченного нами у больных с ПОД, включая нефропатию V стадии, поступление O₂ из альвеол в кровотоки у значительной части лиц оставалось приемлемым. Особенно неожиданным было это явление у пациентов 4-й группы с развитием терминальной стадии ХПН, которая нередко сопровождается субклиническими проявлениями интерстициального отека легких, выявляемого лишь при модифицированном рентгенологическом исследовании или компьютерной томографии высокого разрешения. Вероятно, что совершенная структурная организация воздушно-кровяного барьера (наличие "толстого" и "тонкого" компонентов АКМ, осуществляющих соответственно функции транспорта жидкости и переноса O₂ с CO₂) не позволяет создавать критические помехи для обмена газов даже в условиях интерстициального отека легких на фоне уремии у больных СД 1-го типа.

Несомненно, что на нарушение оксигенации крови в 3-й и 4-й группах существенное влияние оказывали и вентиляционно-перфузионные расстройства, о чем свидетельствовало повышение относительного физиологического шунта (FShunt), представляющего собой фракцию венозной крови, которая не оксигенируется в процессе ее прохождения по легочным капиллярам. В свою очередь, статистически значимое снижение ctO₂ у больных с тяжелыми ПОД и уремией отражало падение у них суммарного фактического транспорта O₂, по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Последнее было связано с целым комплексом причин: 1) нарушение поступления O₂ в кровь; 2) уменьшение аффинитета гемоглобина к кислороду вследствие возникновения у ряда пациентов 3-й группы тенденции к снижению pH крови и наличия компенсированного и субкомпенсированного метаболического ацидоза у больных с диабетической нефропатией V стадии; 3) гипоксемия и рост p50 (смещение кривой диссоциации HbO₂ вправо), которые вели к расстройству

насыщения O_2 артериальной крови, что выражалось в ее умеренной десатурации; 4) значимое уменьшение содержания общего гемоглобина, по сравнению с контрольной группой, у больных с выраженными проявлениями долгосрочных микрососудистых осложнений СД и развитием дисэритропоэтической анемии у лиц с уреимией. Изменение концентрации гемоглобина приводит к гораздо более заметным сдвигам величины stO_2 , которая является суммой связанного с гемоглобином и растворенного в плазме O_2 . Очевидно, что ее уровень зависит главным образом от фракции O_2 , переносимой с эритроцитами. В свою очередь, транспорт O_2 в крови при уменьшении pO_2 колеблется достаточно незначительно, до тех пор пока устойчиво поддерживается относительно приемлемый уровень SO_2 (до 90 %).

Важным показателем является также величина параметра $p50$, характеризующего положение кривой диссоциации HbO_2 , от которой зависит объем поступления O_2 в ткани. Как следует из табл. 2, потенциальная способность к высвобождению O_2 у больных 3-й и 4-й групп имеет достоверную направленность к повышению, по сравнению с контрольным уровнем. Снижение аффинитета гемоглобина к O_2 в результате сдвига кривой диссоциации HbO_2 вправо было обусловлено статистически значимой тенденцией к снижению pH крови у пациентов 3-й группы и формированием метаболического ацидоза у больных с терминальной стадией ХПН в 4-й группе. Учитывая разнонаправленный характер сдвигов 3 ключевых показателей O_2 -статуса в 3-й и 4-й группах (снижение pO_2 , stO_2 и повышение $p50$), необходимо оценивать их совокупное воздействие на экстрактивность O_2 артериальной крови, мерой чего выступает ассоциированный параметр rx . Несмотря на достоверное уменьшение rx в 3-й группе, по сравнению с контрольной группой, его среднее значение оставалось на нижней границе референтного уровня и лишь у больных с уреимией в 4-й группе величина данного параметра, отражающего адекватность поставки O_2 артериальной кровью клеткам, находилась однозначно за пределами нормы. Параметр rx , являясь заключительным звеном в характеристике O_2 -статуса на основе пробы артериальной крови, тем не менее не несет в себе информации о состоянии микроциркуляции и клеточного метаболизма. Оценить адекватность тканевой оксигенации позволяет анализ концентрации лактата в плазме крови, поскольку неадекватная доставка кислорода в клеточные структуры вызывает трансформацию аэробного обмена веществ на анаэробный метаболизм, конечным продуктом которого является молочная кислота. Повышенный уровень лактата в большинстве случаев служит маркером дисбаланса между потребностью в кислороде и его поставкой, являющегося следствием гипоперфузии, нарушения артериального транспорта O_2 или комбинации этих причин, а в более редких случаях возникает при дефектах клеточных ферментных систем.

У больных СД 1-го типа без клинических проявлений сосудистых осложнений и начальных призна-

ков ангиопатии, несмотря на отсутствие нарушений O_2 -статуса и нормальное значение rx , концентрация лактата имела значимую тенденцию к росту в 1-й группе, а во 2-й группе его средняя величина уже превышала верхнюю границу референтного уровня. Несмотря на потенциально достаточную в этих группах поставку O_2 к клеткам, у пациентов с начальными проявлениями сосудистых осложнений продукция молочной кислоты была избыточной вследствие развития расстройств микроциркуляции или в результате угнетения активности окислительных ферментных систем. Повышенное содержание лактата в артериальной крови зафиксировано и у пациентов 3-й группы, что сочеталось с нарушением O_2 -статуса и обуславливало даже в условиях покоя смещение аэробного метаболизма в сторону анаэробных процессов в результате неадекватной тканевой оксигенации и формирования клеточной гипоксии. Напротив, у больных СД с формированием терминальной стадии ХПН концентрация лактата в артериальной крови была абсолютно нормальной, несмотря на существенные нарушения кислородного транспорта, что, с одной стороны, связано со снижением интенсивности основного обмена и повышением роли жиров по сравнению с углеводами в процессах энергообеспечения организма в условиях уремии, а с другой – замедлением диффузии молочной кислоты из клеток в кровотоки в результате тяжелого поражения микрососудистого русла.

Заключение

1. Долгосрочные осложнения СД 1-го типа со стороны респираторной системы проявляются снижением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и формированием ограничительного типа нарушения механики внешнего дыхания. Расстройства газообмена при этом происходят в результате сокращения активно функционирующего объема легких и возникновения регионарных несоответствий между альвеолярной вентиляцией и пульмональной перфузией.
2. У больных СД 1-го типа с развернутыми клиническими проявлениями поздних осложнений уменьшение доставки O_2 к клеточным структурам обусловлено как повреждением системы внешнего дыхания, так и нарушением его транспортировки, вызываемой падением концентрации гемоглобина, от уровня которого в значительной мере зависит кислородная емкость крови.
3. Превалирование анаэробных метаболических процессов в тканях организма больных СД 1-го типа выявляется уже в дебюте развития долгосрочных осложнений эндокринопатии. Это обусловлено возникновением дисбаланса между потребностью клеточных структур в кислороде и его реальной доставкой в результате расстройств, в первую очередь, микроциркуляции, поскольку потенциальный уровень поступления O_2 , его транспорта и отдачи на периферию оказывается у этих пациентов в пределах нормы.

4. Наибольшая степень альтерации всех звеньев системы газотранспорта отмечается у больных с диабетической нефропатией, сопровождающейся развитием терминальной стадии почечной недостаточности. Нормальное содержание лактата в крови у таких пациентов можно объяснить снижением интенсивности основного обмена и превалирующим использованием в энергообеспечении организма жировых источников, а также возможным затруднением проникновения молочной кислоты из клеток в кровяное русло в результате увеличения общего диффузионного расстояния.

Литература

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина; 2000.
2. Asmos A.F., McCorthy D.J., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet. Med.* 1997; 14 (5): 1–85.
3. Bolbou M.S., Gourgoulialis K.I., Klisiaris V.K. et al. Diabetes mellitus and lung function. *Med. Princ. Pract.* 2003; 12 (2): 87–91.
4. Ljubic S., Metalko Z., Car N. et al. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest.* 1998; 114 (4): 1033–1035.
5. Masmoudi K., Choyarh F., Zouari N. Ventilatory mechanics and alveolo-capillary diffusion in diabetes. *Tunis Med.* 2002; 80 (9): 524–530.
6. Minette P., Buysschaert M., Rahier J. et al. Pulmonary gas exchange in life-long nonsmoking patients with diabetes mellitus. *Respiration* 1999; 66 (1): 12–13.
7. Schnac C., Festo A., Schwarzmaier D. et al. Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long-term control and incipient diabetic nephropathy. *Nephron.* 1996; 74 (2): 395–400.
8. Gold W.M. Pulmonary function testing. In Murray J.F., Nadel J.A. eds. *Textbook of respiratory medicine*. 3rd ed. Philadelphia: W.B.Saunders Co.; 2000. 781–871.
9. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): recommendation for standard technique-1995 update. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 2185–2198.
10. Siggaard-Andersen O., Gothgen I.H., Fogh-Andersen N. et al. Oxygen status of arterial and venous blood. *Crit. Care Med.* 1995; 23: 1284–1293.

Поступила 29.10.07
© Соколов Е.И., Демидов Ю.И., 2008
УДК 616.379-008.64-07:616.24-092

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

Исследование терапевтической эквивалентности дженерического препарата левофлоксацина при инфекционных заболеваниях нижних дыхательных путей

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

A.G.Chuchalin, S.N.Avdeev, N.A.Tsareva, G.E.Baymakanova, P.A.Zubairova

Evaluation of therapeutic similarity of generic levofloxacin in lower respiratory tract infections

Summary

This study was aimed to compare clinical and bacteriological efficacy and tolerability of generic levofloxacin (Levoxin®, *Shreya Life Sciences*) and original levofloxacin (Tavanic®, *sanofi-aventis*) in patients admitted for community-acquired pneumonia (CAP) or exacerbation of COPD. This open comparative non-randomized prospective study involved 40 patients with CAP (mean age, 44 ± 13 yrs) and 40 patients with exacerbation of COPD (mean age, 63 ± 7 yrs, smoking history, 38 ± 10 pack-yrs). Both levofloxacin (L) medications were given 500 mg daily for 7 days or 750 mg daily for 10 days if *P. aeruginosa* was isolated. Clinical and microbiological efficacy and tolerability were assessed in 3, 7 and 10 days of the antibacterial therapy. To the end of the therapy, clinical efficacy in CAP patients was 95 % for both drugs. Bacteriological efficacy was 91.6 % in generic L group and 90.9 % in original L group. Tolerability of L was good or excellent in 90 % of pneumonia patients. In COPD patients, clinical efficacy was 95 % in both the groups to the end of the study. Bacteriological efficacy in COPD exacerbations was 75 % for generic L and 81.8 % for original L. Complete eradication of *S. pneumoniae* was reached in 100 % of cases. Generic L was well-tolerated or excellently tolerated in 95 % of COPD patients and original L was well-tolerated or excellently tolerated in 100 % of COPD patients. Adverse events were rare, mild and transitional.

Резюме

Цель исследования – сравнение клинической и бактериологической эффективности, переносимости препарата-дженерика левофлоксацина (Лефокцин®, *Shreya Life Sciences*) и оригинального препарата левофлоксацина (Таваник®, *sanofi-aventis*) при лечении внебольничной пневмонии и обострений ХОБЛ у больных, госпитализированных в стационар. Исследование было открытым, сравнительным, нерандомизированным, проспективным. В нем участвовали 40 больных с внебольничной пневмонией (средний возраст – 44 ± 13 лет) и 40 больных с обострением ХОБЛ (средний возраст – 63 ± 7 лет, стаж курения – 38 ± 10 пачек / лет). Препараты (оригинальный и дженерический левофлоксацин) назначали в дозе 500 мг в сутки в течение 7 дней, при выделении *P. aeruginosa* – 750 мг в сутки в течение 10 дней. Оценка клинической, микробиологической эффективности терапии, а также ее переносимости проводилась на 3-, 7- и 10-й дни от начала antimicrobial терапии. У пациентов с внебольничной пневмонией клиническая эффективность антибактериальной терапии к концу исследования в обеих группах составила по 95 %. В группе дженерика левофлоксацина бактериологическая эффективность составила 91,6 %, в группе оригинального левофлоксацина – 90,9 %. Хорошая и отличная переносимость препаратов левофлоксацина отмечена у 90 % больных с пневмонией. У пациентов с обострением ХОБЛ клиническая эффективность терапии к концу исследования в обеих группах также составила по 95 %. У больных ХОБЛ бактериологическая эффективность в группе дженерического левофлоксацина составила 75 % и в группе оригинального левофлоксацина – 81,8 %. В 100 % случаев достигнута полная эрадикация *S. pneumoniae*. Хорошая и отличная переносимость терапии у больных ХОБЛ в группе дженерического левофлоксацина составила 95 % и в группе оригинального левофлоксацина – 100 %. Побочные реакции терапии были редкими, легкими и транзиторными. Дженерический препарат левофлоксацин по своей клинической и бактериологической эффективности у пациентов с внебольничной пневмонией и обострением ХОБЛ сравним с оригинальным препаратом левофлоксацина. Дженерический препарат левофлоксацин хорошо переносился больными, не было отмечено развитие серьезных побочных реакций, требующих его отмены.

Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей (ИЗНДП) являются самыми распространенными в терапевтической практике и составляют не менее 25 % всех обращений больных за медицинской помощью [1]. К наиболее серьезным из них относятся внебольничная пневмония и обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1].

Распространенность внебольничной пневмонии в Европе колеблется от 2 до 15 случаев на 1 000 человек в год [2], в России составляет 3,9 случаев на 1 000 человек в год среди лиц старше 18 лет [3]. Летальность при внебольничной пневмонии составляет 1–2 % в амбулаторной практике, 10–15 % в стационаре и до 40–50 % в отделениях интенсивной терапии [4]. Самой частой причиной заболевания у взрослых по-прежнему остается *Streptococcus pneumoniae*, реже встречаются *Haemophilus influenzae* и

Moraxella catarrhalis, еще реже возбудителями являются *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* – в основном, у пожилых и у лиц, злоупотребляющих алкоголем [5]. Важное место среди возбудителей пневмоний занимают "атипичные" микроорганизмы – *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* (до 10–20 %), распространенность которых зависит от сезона, возраста больных, географического региона [4].

Развитие обострений – характерная черта течения ХОБЛ; их частота прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания [6]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к более низкому качеству жизни [7], более быстрому прогрессированию заболевания [8] и является основной причиной смерти пациентов [9]. Ведущей причиной обострений ХОБЛ считается бактериальная инфекция. По

данным нескольких исследований, бактериальные патогены выявляют у 50–60 % больных с обострением ХОБЛ, чаще всего выделяют *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* [10]. У больных с тяжелой ХОБЛ значительно возрастает роль грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *Pseudomonas aeruginosa* [11, 12].

Лечение ИЗНДП остается одной из самых сложных и ответственных проблем современной пульмонологии. Учитывая тяжесть и неблагоприятный прогноз этих заболеваний, антибактериальная терапия должна назначаться в ранние сроки, когда клиницист, как правило, еще не располагает данными о природе возбудителя, поэтому первичный выбор антибиотика носит в основном эмпирический характер [13]. Выбор препарата обычно зависит от анализа эпидемиологической ситуации, особенностей клинической картины и тяжести заболевания, возраста пациентов, сопутствующих заболеваний, предшествующей антибактериальной терапии и переносимости лекарственных препаратов [13].

К числу современных перспективных препаратов для терапии больных с ИЗНДП относятся респираторные фторхинолоны. В отличие от препаратов более ранних поколений (офлоксацина, цiproфлоксацина) респираторные фторхинолоны обладают высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae* [14]. Кроме того, они имеют удобный режим дозирования – применяются 1 раз в сутки, что значительно повышает комплаенс больных к проводимой терапии [15]. Левофлоксацин – синтетический антибиотик широкого спектра действия из группы респираторных фторхинолонов. Антимикробное действие препарата реализуется посредством блокирования ДНК-гиразы, нарушения суперспирализации и сшивки разрывов ДНК, ингибирования синтеза ДНК, что вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микроорганизмов [14].

Высокая клиническая и микробиологическая эффективность левофлоксацина при внебольничной пневмонии и обострении ХОБЛ была продемонстрирована в нескольких крупных исследованиях. В мультицентровом открытом исследовании, проведенном в России, клиническая эффективность левофлоксацина в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней при обострении ХОБЛ (442 пациента) составила 97,5 %, а при внебольничной пневмонии (483 пациента) – 97,6 % [16]. Ни один пациент не был исключен из исследования вследствие развития серьезных нежелательных явлений [16].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке кроме оригинального препарата левофлоксацина появилось несколько его дженерических препаратов. Важнейшим условием использования препарата-дженерика в клинической практике является его доказанная терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату, т. е. дженерик должен содержать ту же активную субстанцию и по результатам клинических исследований обладать такой же эффективностью и безопасностью, как

и оригинальный препарат, эффективность и безопасность которого установлены [17].

Цель исследования – сравнение клинической и бактериологической эффективности и переносимости препарата-дженерика левофлоксацина (Левифокцин®, *Shreya Life Sciences*; далее – левофлоксацин Л) и оригинального препарата левофлоксацина (Таваник®, *sanofi-aventis*; далее – левофлоксацин Т) при лечении ИЗНДП у больных, госпитализированных в отделения терапевтического профиля.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Исследование было открытым, сравнительным, нерандомизированным, проспективным. В нем приняли участие 40 пациентов с внебольничной пневмонией и 40 больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных в стационар. Все они были разделены на 2 группы терапии: 1) больные, которым проводилась терапия левофлоксацином Л *per os* в течение 7 дней по 500 мг 1 раз в сутки; 2) больные, которым назначали левофлоксацин Т *per os* в той же дозировке в течение 7 дней. При обнаружении в мокроте микроорганизма *P. aeruginosa* препарат назначался по 750 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Оценка клинической, микробиологической эффективности лечения, а также его переносимости проводилась на 3, 7 и 10-й дни от начала антимикробной терапии.

Пациенты

Критерии включения пациентов в исследование

Обострение ХОБЛ:

- установленный диагноз ХОБЛ средней и тяжелой степени согласно рекомендациям GOLD [6]: объем форсированного выдоха за 1-ую с (ОФВ₁) / форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) < 70 %_{долж.}, ОФВ₁ < 80 %_{долж.};
- мужчины и женщины от 40 до 75 лет, находящиеся на стационарном лечении по поводу обострения ХОБЛ;
- признаки обострения ХОБЛ по *Anthonisen I–II*: ≥ 2 признаков из нижеперечисленных [18]:
 - 1) усиление одышки;
 - 2) увеличение продукции мокроты;
 - 3) увеличение гнойности мокроты;
- согласие пациента участвовать в клиническом исследовании.

Внебольничная пневмония:

- установленный диагноз внебольничной пневмонии, согласно следующим диагностическим критериям:
 - 1) наличие рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани;
 - 2) наличие, по крайней мере, 2 из нижеперечисленных клинических признаков:
 - острая лихорадка в начале заболевания (температура > 38,0 °С);
 - кашель с мокротой;
 - физические признаки пневмонии (фокус крепитации и / или мелкопузырчатых хрипов,

жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука);

- лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$ и / или палочко-ядерный сдвиг $> 10\%$;
- возраст больных от 18 до 75 лет;
- согласие пациента участвовать в клиническом исследовании.

Критерии исключения из исследования

- Лечение другими антибактериальными препаратами в период настоящего обострения;
- необходимость парентерального назначения антибиотиков;
- сопутствующие заболевания (бронхолегочные: бронхиальная астма, муковисцидоз, эмпиема легких, активный туберкулез; внелегочные: застойная сердечная недостаточность, выраженная мальабсорбция, хроническая почечная и печеночная недостаточность, цирроз печени, злокачественные образования, состояние иммунодефицита);
- признаки другой бактериальной инфекции помимо обострения ХОБЛ и пневмонии, требующей дополнительного приема антибиотиков;
- эпилепсия или судорожная готовность;
- беременность и лактация;
- прием антацидов или других лекарственных средств, по мнению исследователя, замедляющих всасывание левофлоксацина;
- непереносимость фторхинолонов;
- неспособность соблюдения пациентом условий протокола (по мнению исследователя).

Оценка клинической эффективности антибактериальной терапии

Клинические симптомы (кашель, количество мокроты, одышка) оценивались по 4-балльной шкале: 0 – нет симптома, 1 – слабая выраженность симптома, 2 – умеренная выраженность симптома, 3 – сильная выраженность симптома.

Оценка клинической эффективности проводилась по окончании антибиотикотерапии (7-й день лечения) и после окончания терапии (10-й день от начала исследования) с учетом рекомендаций Европейского руководства по клинической оценке противомикробных лекарственных средств [19].

Критерием оценки эффективности служила динамика клинических показателей, таких как лихорадка, кашель, выделение гнойной мокроты, одышка, хрипы, их локализация, характеристика хрипов, боли в грудной клетке на стороне поражения, интоксикация, изменение рентгенологической картины заболевания (наличие / отсутствие рентгенологической инфильтрации легочной ткани). Помимо клинических показателей учитывались данные лабораторных анализов крови и улучшение функциональных показателей (при обострении ХОБЛ).

Оценка бактериологической эффективности антибактериальной терапии

Материалом для бактериологического исследования служила мокрота, полученная после глубокой экс-

пекторации. Порция мокроты, имеющая визуально наибольшую "гнойность", окрашивалась по Граму, после чего под малым увеличением проводился подсчет эпителиальных клеток и лейкоцитов. Только образцы мокроты, удовлетворявшие критериям *Murray–Washington* – < 10 эпителиальных клеток и > 25 лейкоцитов в поле зрения ($\times 100$) – исследовали на культуры [20]. Материал высевали на твердые питательные среды и культивировали в течение 18–24 ч при температуре 36–37 °С. Диагностически значимой считали концентрацию колониеобразующих единиц (КОЕ) $> 10^6/\text{мл}$ ($> 10^5/\text{мл}$ при выделении *S. pneumoniae*) [21]. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам определяли при помощи диско-диффузионного метода, согласно рекомендациям NCCLS [22].

Оценка микробиологической эффективности лечения осуществлялась по окончании антибиотикотерапии (7-й день лечения). Для этого, согласно рекомендациями Европейского руководства по клинической оценке противомикробных лекарственных средств [19], использовались следующие критерии:

- эрадикация возбудителя;
- предполагаемая эрадикация;
- персистенция.

Нежелательные явления

Участники исследования были проинструктированы о необходимости сообщать о развитии любых побочных реакций. Под нежелательными явлениями понимались любые клинически значимые проявления, вновь возникшие на фоне проводимой терапии: жалобы больного, изменение объективного статуса и т. д. Помимо этого, учитывались изменения содержания относительно исходного уровня количества эозинофилов в периферической крови и некоторых биохимических параметров: общий белок, АсТ, АлТ, билирубин, креатинин, электролиты (K^+ , Na^+).

Оценка переносимости антибиотикотерапии

Переносимость антибиотикотерапии оценивалась однократно по окончании исследования по следующей шкале: отличная – отсутствие побочных эффектов; хорошая – легкие побочные эффекты, не требующие медицинского вмешательства; удовлетворительная – умеренные побочные эффекты, необходимо назначение препарата для их устранения; плохая – выраженные побочные эффекты, требующие отмены препарата.

Статистический анализ

Все численные данные представлены как $\text{mean} \pm \text{SD}$. Достоверность различий количественных показателей между группами определялась при помощи непарного *t*-критерия *Student* и критерия *Mann–Whitney U test* (при ненормальном распределении), качественные различия между группами – при помощи *Fisher's exact test*. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows 6.0, StatSoft, Inc.*

Таблица 1
Характеристика пациентов с внебольничной пневмонией

	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)
Мужчины / женщины	13 / 7	15 / 5
Средний возраст, лет	48,73 ± 17,34	40,15 ± 11,49
Курильщики, n (%)	9 (45)	7 (35)
Стаж курения, пачек / лет	26,17 ± 12,72	20,42 ± 9,32
Лихорадка, n (%)	18 (90)	19 (95)
Средняя t°, °C	38,45 ± 1,18	38,61 ± 0,45
Кашель, n (%)	11 (55)	9 (45)
Выделение мокроты, n (%)	9 (45)	9 (45)
Одышка, n (%)	11 (55)	8 (40)
ЧДД, мин ⁻¹	16,43 ± 0,79	16,47 ± 2,18
ЧСС, мин ⁻¹	89,54 ± 7,37	90,16 ± 5,67
Лейкоцитоз (> 9,0 клеток × 10 ⁹ /л), n (%)	10 (50)	12 (60)

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Результаты и обсуждение

Внебольничная пневмония

В исследовании участвовали 40 больных с внебольничной пневмонией среднетяжелого течения. По своим демографическим и клиническим параметрам больные практически не различались (табл. 1). В обеих группах преобладали мужчины, около 1/3 всех пациентов были активными курильщиками. При оценке степени тяжести пневмонии по шкале *Fine* [23] преобладающее большинство больных (около 60 %) было отнесено к II классу, а остальная часть (около 40 %) – к III классу по шкале *Fine*.

Продолжительность антибактериальной терапии в обеих группах составила 7 дней, как и было предусмотрено протоколом исследования. Исследование завершили все включенные в него пациенты.

Практически у всех больных с пневмонией средней степени тяжести на фоне терапии левофлокса-

Таблица 3
Оценка эффективности терапии левофлоксацином больных пневмонией

Эффективность	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)
Отличная, n (%)	18 (90)	18 (90)
Хорошая, n (%)	1 (5)	1 (5)
Удовлетворительная, n (%)	–	–
Неудовлетворительная, n (%)	1 (5)	1 (5)

цином Л было отмечено клиническое улучшение. К 3 и 7-му дням исследования отмечалось статистически значимое уменьшение кашля и одышки, снижение количества мокроты и степени ее гнойности в обеих группах (табл. 2).

Клиническая эффективность антибактериальной терапии по окончании лечения в обеих группах составила 95 % (табл. 3).

Патогенные микроорганизмы выделены у 12 (60 %) больных 1-й группы и у 11 (65 %) пациентов 2-й группы. Среди микроорганизмов лидирующее место занимал *S. pneumoniae*, который был выявлен у 16 больных (69,6 % всех выделенных патогенных штаммов), реже встречались *H. influenzae* – у 3 (13 %) пациентов, *S. aureus* – у 1 (4,3 %) больного, *K. pneumoniae* – у 1 (4,3 %) пациента.

К концу периода терапии в обеих сравниваемых группах была отмечена высокая бактериологическая эффективность сравниваемых препаратов (табл. 4). В группе левофлоксацина Л бактериологическая эффективность составила 91,6 % и в группе левофлоксацина Т – 90,9 % (табл. 4).

При лечении левофлоксацином Л побочные явления были отмечены у 5 пациентов, при терапии левофлоксацином Т – у 4 больных (табл. 5). В большинстве случаев побочные реакции были легкими и транзиторными и не требовали отмены препаратов.

Переносимость препарата левофлоксацин Л была признана отличной у 15 (75 %) больных, хорошей – у 3 (15 %) пациентов. В группе левофлоксацина Т

Таблица 2
Динамика симптомов пневмонии при терапии левофлоксацином

Симптомы	3-й день терапии		7-й день терапии	
	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)
Уменьшение кашля, n (%)	10 (50)	12 (60)	18 (90)	19 (95)
Уменьшение мокроты, n (%)	7 (35)	7 (35)	16 (80)	18 (90)
Уменьшение одышки, n (%)	13 (65)	15 (75)	19 (95)	18 (90)

Таблица 4
Микробиологический ответ на терапию левофлоксацином у больных пневмонией

Возбудитель	1-я группа (левофлоксацин Л)			2-я группа (левофлоксацин Т)		
	эрадикация (n)	предполагаемая эрадикация (n)	персистенция (n)	эрадикация (n)	предполагаемая эрадикация (n)	персистенция (n)
<i>S. pneumoniae</i>	6	2	–	6	3	–
<i>H. influenzae</i>	1	1	–	–	–	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	–	1	–	–	–
<i>S. aureus</i>	–	–	–	1	–	–
Все патогены	8	3	1	7	3	1

Таблица 5
Побочные эффекты терапии левофлоксацином у больных пневмонией

Побочные эффекты	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)
Диарея, n (%)	2 (10)	2 (10)
Тошнота, n (%)	2 (10)	1 (5)
Дискомфорт в эпигастрии, n (%)	1 (5)	1 (5)

переносимость препарата оценена как отличная у 17 (85 %), хорошая — у 1 (5 %) больного.

Обострение ХОБЛ

В исследовании участвовали 40 пациентов, госпитализированных в стационар с обострением ХОБЛ. По своим демографическим и клиническим параметрам больные практически не различались между собой (табл. 6). По степени тяжести болезни в обеих группах преобладали пациенты с тяжелой ХОБЛ (45 %), как показано в табл. 6.

Продолжительность антибактериальной терапии в 1-й и 2-й группах у 18 больных в каждой группе составила 7 дней, и у 2 больных каждой группы, у которых из мокроты были выделены штаммы *P. aeruginosa*, — 10 дней. Исследование завершили по 19 больных из каждой группы. Причиной выбывания пациентов из исследования в группе левофлоксацина Л послужило развитие побочного эффекта, потребовавшего отмены препарата, в группе левофлоксацина Т — отсутствие положительной динамики, потребовавшее сменить антибактериальный препарат и отказаться от его парентерального введения.

Практически у всех больных с обострением ХОБЛ на фоне терапии левофлоксацином было отмечено клиническое улучшение. К 3 и 7-му дням исследования отмечалось статистически значимое уменьшение кашля и одышки, снижение количества мокроты и степени ее гнойности в обеих группах. Динамическое изменение симптомов во время антибактериальной терапии представлено в табл. 7.

Происходили достоверные положительные изменения показателей ФВД у больных ХОБЛ: в 1-й группе — повышение ОФВ₁ с $39,5 \pm 15,7$ до $50,2 \pm 19,4$ %; $p < 0,001$; во 2-й группе — повышение ОФВ₁ с $42,2 \pm 12,4$ до $53,9 \pm 13,5$ %; $p < 0,001$. Клиническая эффективность антибактериальной терапии по окончании лечения в обеих группах составила 95 % (табл. 8).

Патогенные микроорганизмы выделены у 12 больных (60 %) 1-й группы и у 11 пациентов (55 %) 2-й группы. Лидирующее место среди них занимал

Таблица 6
Характеристика больных с обострением ХОБЛ

Параметры	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)
Мужчины, n (%)	17 (85)	16 (80)
Женщины, n (%)	3 (15)	4 (20)
Средний возраст, лет	$63,3 \pm 7,1$	$63,2 \pm 7,3$
ИМТ, кг/м ²	$24,6 \pm 4,2$	$24,1 \pm 6,1$
Курение, n (%)	20 (100)	20 (100)
Стаж курения, пачек / лет	$36,3 \pm 11,7$	$40,5 \pm 9,8$
Стадии ХОБЛ (GOLD):		
среднетяжелая (II GOLD), n (%)	6 (30)	7 (35)
тяжелая (III GOLD), n (%)	9 (45)	9 (45)
крайне тяжелая (IV GOLD), n (%)	5 (25)	4 (20)
Длительность ХОБЛ, лет	$8,8 \pm 2,4$	$7,2 \pm 2,1$
Частота обострения ХОБЛ:		
1-2 раза в год, n (%)	15 (75)	12 (60)
3-4 раза в год, n (%)	2 (10)	3 (15)
> 4 раз в год	3 (15)	5 (25)
Кашель:		
слабо выражен, n (%)	1 (5)	4 (20)
умеренно выражен, n (%)	13 (65)	7 (35)
сильный, n (%)	6 (30)	9 (45)
Мокрота:		
слабо выражена, n (%)	5 (25)	13 (65)
умеренно выражена, n (%)	13 (65)	4 (20)
сильно выражена, n (%)	2 (10)	3 (15)
Одышка:		
слабо выражена, n (%)	—	—
умеренно выражена, n (%)	7 (35)	8 (40)
сильно выражена, n (%)	13 (65)	12 (60)
Одышка по шкале Borg, балл	$5,6 \pm 1,3$	$6,0 \pm 1,4$
SpO ₂ , %	$92,4 \pm 3,0$	$91,1 \pm 3,7$
ЧДД, мин ⁻¹	$22,7 \pm 1,9$	$23,6 \pm 2,4$
ЧСС, мин ⁻¹	$97,6 \pm 11,9$	$99,6 \pm 13,5$
Средняя t°, °C	$36,9 \pm 0,42$	$37,1 \pm 0,49$
Адс, мм рт. ст.	$137,8 \pm 18,8$	$140,0 \pm 21,9$
Адд, мм рт. ст.	$83,0 \pm 8,4$	$84,2 \pm 9,6$
Лейкоциты крови, × 10 ⁹ клеток	$9,9 \pm 3,4$	$10,1 \pm 3,7$
ОФВ ₁ , %	$39,5 \pm 15,7$	$42,2 \pm 12,4$
ФЖЕЛ, %	$71,4 \pm 18,9$	$69,2 \pm 12,9$

Примечание: SpO₂ — насыщение артериальной крови кислородом, Адс — систолическое артериальное давление, Адд — диастолическое артериальное давление, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

S. pneumoniae, который был изолирован у 11 больных (47,8 % всех выделенных патогенных штаммов), реже встречались *K. pneumoniae* — у 3 (13,0 %), *S. aureus* — у 3 (13,0 %) больных, *H. influenzae* — у 1 (4,3 %) пациента, *Acinetobacter spp.* — у 1 (4,3 %) пациента. У 4 (17,4 %) пациентов из мокроты был высеян *P. aeruginosa*.

Таблица 7
Динамика симптомов обострения ХОБЛ

Симптомы	3-й день терапии		7-й день терапии	
	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)
Уменьшение кашля, n (%)	9 (45)	8 (40)	19 (95)	19 (95)
Уменьшение мокроты, n (%)	6 (30)	4 (20)	17 (85)	17 (85)
Уменьшение одышки, n (%)	13 (65)	14 (70)	18 (90)	17 (85)

Таблица 8
Оценка эффективности терапии левофлоксацином при обострении ХОБЛ

Эффективность	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)
Отличная, n (%)	16 (80)	17 (85)
Хорошая, n (%)	2 (10)	1 (5)
Удовлетворительная, n (%)	1 (5)	1 (5)
Неудовлетворительная, n (%)	1 (5)	1 (5)

К концу периода терапии в обеих группах больных с обострением ХОБЛ была отмечена высокая бактериологическая эффективность сравниваемых препаратов (табл. 9). В группе левофлоксацина Л бактериологическая эффективность составила 75 % и в группе левофлоксацина Т – 81,8 %. При этом в 100 % случаев достигнута полная эрадикация *S. pneumoniae*. У больных, в мокроте которых был обнаружен *P. aeruginosa*, отмечено персистирование микроорганизма и уменьшение бактериальной нагрузки с 10^6-10^8 до 10^3-10^4 КОЕ/мл (табл. 9).

При лечении левофлоксацином Л побочные явления были отмечены у 4 пациентов, при терапии левофлоксацином Т – у 3 больных (табл. 10). В большинстве случаев побочные реакции были легкими и транзиторными и не требовали отмены препаратов.

Переносимость препарата левофлоксацин Л была признана отличной у 80 % больных, хорошей – у 15 % больных. В группе левофлоксацина Т переносимость препарата оценена как отличная у 90 %, хорошая – у 10 % пациентов.

Выводы

1. Дженерический препарат левофлоксацин Л по своей клинической эффективности у больных, госпитализированных по поводу ИЗНДП, сравним с оригинальным препаратом левофлоксацина. Клиническая эффективность препаратов левофлоксацина по окончании терапии у пациентов с внебольничной пневмонией составила по 95 %, с обострением ХОБЛ – также 95 %.
2. Дженерический препарат левофлоксацин Л по своей бактериологической эффективности у больных, госпитализированных по поводу ИЗНДП, сравним с оригинальным препаратом левофлок-

Таблица 10
Побочные эффекты во время терапии левофлоксацином

Побочные эффекты	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)
Диарея, n (%)	1 (5)	–
Тошнота, n (%)	2 (10)	1 (5)
Сонливость, n (%)	1 (5)	1 (5)
Повышение трансаминаз крови, n (%)	–	1 (5)

сацина. Бактериологическая эффективность препаратов левофлоксацина по окончании терапии у пациентов с внебольничной пневмонией составила 91,6 и 90,9 % (для левофлоксацина Л и левофлоксацина Т соответственно), при обострении ХОБЛ – 75,0 и 81,8 % (для левофлоксацина Л и левофлоксацина Т соответственно).

3. Дженерический препарат левофлоксацин Л хорошо переносился больными; не было отмечено развитие серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата.

Литература

1. Tremolieres F. Epidemiologie microbienne des infections respiratoires basses actualites. Medecine et maladies infectieuses 2006; 36: 546–554.
2. Huchon G., Woodhead M. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. Eur. Respir. Rev. 1998; 8: 391–426.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: издательский дом "М-Вести"; 2006.
4. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect. Dis. 2007; 44: S27–S72.
5. Woodhead M. Community acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur. Respir. J. 2002; 20: 20s–27s.
6. 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 2007. www.goldcopd.org/.
7. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic

Таблица 9
Микробиологический ответ на терапию левофлоксацином у больных с обострением ХОБЛ

Возбудитель	1-я группа (левофлоксацин Л)			2-я группа (левофлоксацин Т)		
	эрадикация (n)	предполагаемая эрадикация (n)	персистирование (n)	эрадикация (n)	предполагаемая эрадикация (n)	персистирование (n)
<i>S. pneumoniae</i>	4	2	–	4	1	–
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	–	–	1	–
<i>H. influenzae</i>	–	–	–	1	–	–
<i>S. aureus</i>	1	–	–	1	1	–
<i>P. aeruginosa</i>	–	–	2	–	–	2
<i>Acinetobacter spp.</i>	–	–	1	–	–	–
Все патогены	6	3	3	6	3	2

ЛЕФОКЦИН

ЛЕВОФЛОКСАЦИН 250 мг и 500 мг табл. № 5

**ТОЧНЫЙ УДАР
ПО ИНФЕКЦИИ**



**ЭФФЕКТИВНО ЛЕЧИТ
ИНФЕКЦИОННО-
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ:**

- ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
и ЛОР-ОРГАНОВ
- ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ
в КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
- СЕПТИЦЕМИЮ/БАКТЕРИЕМИЮ



- obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 151: 1418–1422.
8. *Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A.* Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
 9. *Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al.* Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
 10. *Ewig S., Rodriguez-Roisin R., Torres A.* Indications for and choice of antibiotics in COPD. In: *Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.-P., eds.* Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease. New York: Marcel Dekker Inc, 2002. 427–449.
 11. *Soler N., Torres A., Ewig S. et al.* Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1498–1505.
 12. *Авдеев С.Н., Шанина А.Г., Чучалин А.Г.* Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью. *Клин. микробиол. антимикр. химиотер.* 2005; 7 (3): 245–254.
 13. *Ortqvist A.* Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (suppl. 36): 40s–53s.
 14. *O'Donnell J.A., Gelone S.P.* The newer fluoroquinolones. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2004; 18: 691–716.
 15. *Greenberg R.N.* Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin. Ther.* 1994; 6: 592–599.
 16. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Фесенко О.В.* Результаты открытого нерандомизированного несравнительного исследования эффективности и безопасности левофлоксацина при внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита. *Пульмонология* 2002; 4: 71–78.
 17. The rules governing medicinal products in the European Union. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, 3C; 1998: 231–244.
 18. *Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al.* Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
 19. *Beam T.R. Jr., Gilbert D.N., Kunin C.M., eds.* European guidelines for clinical evaluation of anti-infective drug products, 1993. Пер. с англ. Смоленск: Амипресс; 1996; сс. 320.
 20. *Murray P.R., Washington J.A.* Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50: 339–344.
 21. *Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E. et al.* Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40–46.
 22. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (Vol 17). Philadelphia, PA: NCCLS, 1997; 1: M57–M100.
 23. *Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 243–250.

Поступила 11.03.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.233/24-085.33

И.В.Лещенко¹, Н.Д.Пономарева²

Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов при лечении больных бронхиальной астмой

1 – ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия Росздрава", г. Екатеринбург;

2 – Областная клиническая больница № 1, г. Екатеринбург

I.V.Leshchenko, N.D.Ponomareva

Antagonists of leukotriene receptors in treatment of patients with bronchial asthma

Известно, что в группу лекарственных препаратов, назначаемых для устранения и предотвращения симптомов и обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (БА), входят базисные, контролируемые течение заболевания, и симптоматические средства [1, 2]. В настоящее время вместо ранее существовавшего термина "противовоспалительные средства" употребляется "средства длительного контроля над персистирующей БА". Одной из причин этого, по-видимому, является отсутствие точного указания в рамках *Food and Drug Administration* (FDA) о том, что в действительности означает "золотой стандарт" противовоспалительной терапии при БА.

Созданные в последние годы препараты для лечения БА, казалось, предоставили возможность полного контроля над заболеванием. Однако на практике этого не произошло. По данным *K.F.Rabe et al.* [3], только у 5 % пациентов БА хорошо контролируется. Результаты недавно завершенных, тщательно организованных контролируемых клинических испытаний свидетельствуют о том, что при использовании ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) положительного эффекта удается достичь не у всех, а лишь у 70–80 % больных, низким остается их качество жизни [4, 5]. По данным Российского исследования качества жизни у больных БА [6] установлено, что чаще контролируемое течение БА достигается у больных с легкой БА. Установлено, что процент больных с тяжелой БА увеличивался с возрастом, при этом во всех возрастных группах преобладали пациенты с неконтролируемым течением заболевания [6].

Одной из причин неконтролируемого течения БА может быть небрежное отношение больного к приему базисных препаратов, несоблюдение предписанной схемы лечения и низкая комплаентность. Так, в Великобритании только 41,1 % пациентов регулярно применяют базисную терапию [7, 8], в Нидерландах эта цифра составляет 31 % [7, 8], в США – 21 % [9]. По данным *S.M.Sawyer et al.* [10], в Австралии 45 % взрослых не используют противоастматические препараты для контроля заболевания.

В некоторых работах авторами отмечена низкая приверженность пациентов противоастматическим средствам [11]. Во многих исследованиях констатируется нерегулярность выполнения пациентами врачебных назначений, особенно в отношении ингаляционных лекарственных препаратов и, прежде всего, ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), которые вызывают у больных настороженное отношение [12]. Значительные проблемы у них возникают во время ингаляций лекарственных средств. Многие пациенты плохо владеют техникой ингаляций. Только около 15 % больных БА правильно пользуются противоастматическими препаратами.

В некоторых случаях неконтролируемое течение БА связано с истинной неэффективностью ГКС (например, при развитии устойчивости к ним) [13], недостаточным поступлением препаратов в бронхи или сочетанием этих факторов. Имеются сведения, что в организме человека кортикостероиды не подавляют синтез лейкотриенов [11, 14]. Существует обеспокоенность в отношении безопасности длительного применения иГКС, особенно в высоких дозах, детьми и пожилыми людьми [15]. Актуальной остается и проблема стероидофобии. Среди пациентов с БА широко распространено предубеждение перед лечением кортикостероидными препаратами [16, 17].

Новые лекарственные препараты и схемы лечения БА

Нерешенные проблемы побуждают исследователей к поиску альтернативных фармакологических средств, воздействующих на воспалительные изменения в дыхательных путях, эффективных и обладающих хорошей переносимостью. По мере углубления знаний о патофизиологии БА для решения этих терапевтических задач были разработаны новые модели заболевания (*in vitro* и в экспериментах на животных), синтезированы и изучены новые классы лекарственных препаратов. Проведены клинические испытания антилейкотриеновых препаратов (АЛП), блокаторов фактора активации тромбоцитов и тромбосана, антител к иммуноглобулину E, лимфоцитам CD4,

интерлейкину-4, интерлейкину-5, фактору некроза опухоли, растворимых рецепторов интерлейкина-4, ингибиторов триптазы, антагонистов рецептора NK-2 (рецептор клеток-киллеров).

АЛП относятся к новому классу лекарственных препаратов, которые одобрены для практического применения при лечении больных БА [1, 2, 18, 19]. Известно, что лейкотриены являются наиболее важными медиаторами воспаления дыхательных путей при БА. Это биологически активные жирные кислоты, образующиеся из арахидоновой кислоты под действием 5-липоксигеназы [19, 20]. Цистеиниловые лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) открыты и описаны в конце 70-х гг. XX в., являются мощными провоспалительными медиаторами и вызывают бронхоконстрикторный эффект, повышают продукцию слизи, вызывают отек и гиперреактивность дыхательных путей и ремоделирование стенки бронхов, полностью соответствуя активности медленно действующей субстанции анафилаксии. Важная роль в воспалении дыхательных путей при БА принадлежит цистеиниловому лейкотриену LTD₄, который, взаимодействуя со специфическими рецепторами, вызывает бронхоконстрикцию, усиливает сосудистую проницаемость и секрецию слизи [21].

Поскольку доказана важная роль лейкотриенов и, в частности, LTD₄ в патогенезе БА, фармацевтические компании сосредоточились на разработках соединений, способных подавлять продукцию лейкотриенов или их действие на ткань. Клинические испытания АЛП продолжались более 10 лет. В 1996 г. комиссия FDA одобрила для широкого применения первый препарат этой группы – антагонист рецепторов цистеиниловых лейкотриенов зафирлукаст. Затем на рынок поступили ингибитор синтеза лейкотриенов (ингибитор синтеза 5-липоксигеназы) zileuton и антагонист рецептора цистеиниловых лейкотриенов монтелукаст [21, 22]. Все перечисленные препараты предназначены для приема внутрь. В России зарегистрированы антагонисты рецепторов LTD₄ зафирлукаст и монтелукаст. К их достоинствам можно отнести высокую биодоступность при пероральном применении, возможность одно- или двукратного ежедневного приема, низкую частоту развития побочных эффектов. АЛП эффективны не во всех случаях БА, что можно объяснить различными патогенетическими механизмами этого заболевания и различными механизмами действия самих препаратов. Имеющиеся данные свидетельствуют, что антилейкотриены оказывают лечебное действие не менее чем у 50 % больных с БА разной этиологии, но чаще всего при БА, связанной с непереносимостью аспирина [23].

В международных согласительных документах по БА [1, 2] при легком персистирующем течении заболевания ингибиторы лейкотриеновых рецепторов рассматриваются как альтернатива иГКС, поскольку они обладают высокой биодоступностью при пероральном приеме, противовоспалительным эффектом, уменьшают выраженность симптомов заболевания, безопасны и не требуют длительного обучения

больного [24–26]. Согласно рекомендациям по БА [1, 2] иГКС и длительно действующие β_2 -агонисты следует назначать начиная со средней степени тяжести заболевания. Вероятность их положительного эффекта в подобных ситуациях выше по сравнению с монотерапией высокими дозами иГКС. Перевод на высокие дозы иГКС почти не улучшает контроль БА и повышает риск побочных эффектов [27]. Присоединение к лечению базисного препарата из другого класса предпочтительнее по сравнению с увеличением дозы иГКС [1, 2]. Системные побочные действия ингаляционных длительно действующих β_2 -агонистов, таких как стимуляция сердечно-сосудистой системы, тремор скелетных мышц и гипокалиемия, являются основанием для ограничения их применения. Возможно сочетание иГКС и ингибиторов лейкотриеновых рецепторов [1, 2]. В научной литературе имеются доказательства использования АЛП в качестве дополнения к лечению иГКС, что позволяет улучшить контроль БА у больных, для которых монотерапия иГКС оказалась неэффективной, и снизить их суточную дозу [28, 29]. АЛП хорошо переносятся, и побочные эффекты при их применении встречаются чрезвычайно редко. Лечение зафирлукастом сопровождалось явлениями гепатотоксичности, поэтому в ходе приема этого препарата рекомендуется проводить мониторинг функциональных печеночных проб. Есть сообщения о развитии синдрома *Churg–Strauss* на фоне лечения перечисленными препаратами (1 случай в год на 25–150 тысяч пациентов) [30]. В большинстве эпизодов развитие синдрома *Churg–Strauss* сопутствовало уменьшению дозы системных ГКС у больных с не верифицированным первичным системным васкулитом [31]. Этиологическая связь между приемом АЛП и синдромом *Churg–Strauss* не выявлена [32–34].

Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов в качестве монотерапии у больных персистирующей БА

Систематических обзоров литературы о применении антагонистов лейкотриеновых рецепторов в качестве монотерапии у больных персистирующей БА не найдено. Три рандомизированных плацебо-контролируемых исследования, в которых участвовали 1 300 пациентов с неконтролируемым течением БА, использующих только β_2 -агонисты короткого действия, показали, что применение в течение 13 недель АЛП, по сравнению с плацебо, значительно уменьшает клинические симптомы заболевания и снижает потребность в коротко действующих β_2 -агонистах [35–37]. В данных работах установлено, что терапия зафирлукастом (20 мг ежедневно 2 раза в день) по сравнению с плацебо, значительно сокращает дневные и ночные симптомы БА и суточную потребность в β_2 -агонистах короткого действия. В рандомизированном контролируемом исследовании (762 человека с персистирующей БА) [35] выявлено, что лечение зафирлукастом, по сравнению с плацебо, приводит к значительному уменьшению частоты

дневных симптомов, пробуждения в ночное время и потребности в β_2 -агонистах короткого действия. Утреннее значение ОФВ₁ у пациентов, получающих зафирлукаст, достоверно превышало данный показатель у больных, принимающих плацебо. В систематическом обзоре *F. Ducharme* показано, что АЛП безопасны в использовании, и только превышение стандартной дозы лекарственного средства приводило к достоверному увеличению частоты гиперферментемии печени с 0,7 до 5 % [38].

АЛП и иГКС

Сравнение эффективности АЛП и иГКС

В рандомизированных контролируемых исследованиях сравнивалась эффективность АЛП и иГКС в течение периода от 4 до 37 недель у пациентов с персистирующей легкой и среднетяжелой БА в возрасте ≥ 2 лет [39]. Оценивались количество обострений, требующих применения системных ГКС, функция внешнего дыхания (ФВД), индексы контроля течения БА, неблагоприятные эффекты и число выбывших из исследования. Суточная доза иГКС составляла 400 мкг эквивалента беклометазона. У пациентов, получавших АЛП, на 60 % чаще развивалось обострение БА, требующее назначения системных ГКС, по сравнению с пациентами, которые применяли иГКС. Установлены клинические преимущества и достоверно лучшие показатели ФВД у больных, регулярно использующих иГКС по сравнению с пациентами, принимающими АЛП. Риск побочных эффектов не различался между группами сравнения, но терапия АЛП у 30 % больных приводила к выбыванию из исследования вследствие слабого контроля над течением БА [40]. По результатам систематического обзора терапия иГКС в суточной дозе 400 мкг эквивалента беклометазона более эффективна, чем лечение АЛП, назначенными в обычной суточной дозе [39, 40]. По нашему мнению, в настоящее время точная эквивалентность доз АЛП и иГКС не установлена.

В 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, посвященных сравнительной оценке эффективности беклометазона (400–800 мкг в сутки) и монтелукаста (10 мг в сутки), назначаемых пациентам с легкой персистирующей и среднетяжелой БА в течение 6–12 недель, установлена клиническая эффективность, снижение бронхиальной гиперреактивности и улучшение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и пиковой скорости выдоха (ПСВ) в группах больных, принимающих беклометазон или монтелукаст, по сравнению с пациентами, получающими плацебо [41–43]. В работе *R.A. Baumgartner et al.* [42] у больных БА установлен равнозначный прирост показателя ОФВ₁ через 6 недель лечения беклометазоном (400 мкг в сутки) или монтелукастом (10 мг в сутки) по сравнению с группой плацебо. В исследовании *G. Riccioni et al.* [43] 12-недельная терапия беклометазоном в суточной дозе 800 мкг обеспечила более выраженное уменьшение бронхиальной гиперреактивности и более вы-

раженный прирост ОФВ₁ у больных с БА по сравнению с лечением монтелукастом в дозе 10 мг в сутки. В приведенных исследованиях было показано, что монтелукаст обладает противовоспалительным эффектом и снижает бронхиальную гиперреактивность у больных с легкой персистирующей и среднетяжелой БА. Он оказался сопоставим по эффективности с низкими дозами беклометазона, предотвращая обострения БА, однако беклометазон превосходил монтелукаст по влиянию на показатели ФВД. Мнение о противовоспалительной активности АЛП, высказанное в приведенных выше исследованиях, согласуется с систематическим обзором [40] и рядом других работ, показавшими, что использование АЛП в качестве монотерапии легкой персистирующей БА менее эффективно, чем применение беклометазона 400 мкг в сутки [43].

Доказано, что иГКС, оказывая эффективное противовоспалительное действие на слизистую дыхательных путей, имеют небольшое влияние на цистеиниловые лейкотриены [44]. Кроме того, исследования бронхиальной реактивности в популяции показали, что имеются индивидуальные различия в степени ответа бронхов на препараты: около 40 % пациентов более чувствительны к беклометазону по сравнению с монтелукастом, что объясняется генетическими факторами, регулирующими экспрессию 5-липоксигеназы [45].

G. Riccioni et al. считают, что монтелукаст может использоваться для монотерапии больных легкой персистирующей БА [43]. Пероральный прием этого препарата имеет значительное преимущество перед ингаляционной формой доставки противоастматических лекарственных средств. Режим приема таблетированных АЛП 1–2 раза в сутки улучшает комплаенс и повышает частоту выполнения назначений врача до 80 %, особенно среди детей, пожилых и недисциплинированных больных [46].

В проведенных исследованиях не установлены различия в частоте побочных эффектов между группами больных, принимающих иГКС, монтелукаст и плацебо [41–43]. В мире насчитывается более 2 млн пациентов с БА, у которых отмечена безопасность и хорошая переносимость АЛП. Полученные результаты 3 рандомизированных контролируемых исследований коррелируют с данными систематического обзора [47].

Комбинированное применение АЛП и иГКС

Большинство работ, посвященных применению АЛП при лечении БА, отражают результаты их комбинированного использования с иГКС. В 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у > 3 000 больных БА изучена эффективность комбинированного применения АЛП и иГКС по сравнению с двойной суточной дозой иГКС в течение 4 и 16 недель лечения, а также возможность уменьшения суточной дозы иГКС на фоне приема АЛП. Так, показано достоверное повышение утренней ПСВ, сокращение применения β_2 -агонистов короткого действия и числа эозинофилов в индуцированной

мокроте у больных, которым назначалась комбинированная терапия АЛП и беклометазоном в сравнении с комбинированным лечением плацебо и беклометазоном [29, 48, 49]. Исследования *M.J.Vaquerizo et al.* [44] и *D.B.Price et al.* [47] подтверждают эффективность комбинированной терапии беклометазоном и монтелукастом и свидетельствуют, что добавление монтелукаста к терапии будесонидом в средней суточной дозе 800 мкг у больных со средне-тяжелой БА может быть альтернативой удвоению дозы иГКС. Дополнение к иГКС более высоких доз АЛП снижало частоту обострений БА, требующих назначения системных ГКС, на 66 %, приводило к улучшению показателей ОФВ₁ и ПСВ [29, 50]. При использовании АЛП в комбинации с иГКС отмечается выраженный спарринг-эффект, что позволяет уменьшить их дозу, а прием двойной дозы иГКС связан с более высоким риском кандидоза полости рта по сравнению с приемом АЛП.

В то же время в ряде работ получены отрицательные результаты эффективности комбинированной терапии БА. Так, в плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях [28, 51] у больных с БА, контролируемой различными дозами беклометазона (от 300 до 3 000 мкг в сутки), добавление к иГКС в течение 12 недель АЛП не позволило снизить суточную дозу иГКС и обеспечить контролируемое течение БА. Сходные данные представлены *S.O'Sullivan et al.* [52], которые в плацебо-контролируемом исследовании не обнаружили усиления противовоспалительного действия в результате комбинированной терапии в течение 16 недель флутиказоном в сочетании с монтелукастом у больных с легкой персистирующей БА. В другом плацебо-контролируемом исследовании доказана возможность сохранения контролируемого течения БА на фоне значительного снижения дозы иГКС (на 200 мкг в сутки) при дополнении терапии монтелукастом по сравнению с монотерапией ГКС [28].

Полученные противоречивые данные не позволяют сделать однозначное заключение о противовоспалительной эффективности любого АЛП. Мнение о незначительной противовоспалительной активности АЛП, высказанное в приведенном выше исследовании, согласуется с рядом других работ, показавших, что использование АЛП как единственного противовоспалительного средства для лечения БА менее эффективно, чем применение беклометазона (400 мкг в сутки) [53].

На основании данных литературы можно предположить, что дополнение АЛП терапии иГКС может улучшить контроль за течением БА по сравнению с монотерапией иГКС. Немногочисленные публикации свидетельствуют о возможности использования АЛП в качестве альтернативы увеличения суточной дозы иГКС.

Комбинированное применение АЛП и β_2 -агонистов длительного действия с иГКС

В соответствии с программами *Global strategy for asthma diagnosis and management* (GINA) [1, 2] АЛП рас-

сматриваются в качестве альтернативных препаратов ингаляционным β_2 -агонистам длительного действия при комбинированной терапии с использованием иГКС. В ряде работ отмечается дополнительное противовоспалительное действие при комбинированном применении АЛП и иГКС, которое отсутствует при лечении длительно действующими β_2 -агонистами и иГКС [49, 51, 53–56].

Так, например, в 4 рандомизированных контролируемых исследованиях сравнивали эффективность комбинированного лечения иГКС с длительно действующим β_2 -агонистом и иГКС с АЛП, в которых участвовало > 2 500 пациентов с неконтролируемой БА на протяжении 12–52 недель [57–60]. Оценивались результаты терапии при добавлении к иГКС сальметерола или монтелукаста. Дополнительное применение сальметерола обеспечивало более значительное улучшение показателей ФВД и снижения выраженности симптомов БА по сравнению с комбинированной терапией иГКС и монтелукастом. В исследовании *A.M.Wilson et al.* [60] установлен дополнительный противовоспалительный эффект монтелукаста на основании снижения уровня эозинофилов периферической крови. В наиболее продолжительной работе (52-недельное наблюдение 1 490 больных БА, не контролируемой приемом флутиказона) установлено, что дополнение терапии иГКС монтелукастом обеспечивает клинический контроль заболевания, эквивалентный дополнительной терапии сальметеролом [57]. В этом же исследовании показано, что в результате комбинированной терапии флутиказоном и сальметеролом ОФВ₁ и утренняя ПСВ увеличились больше, чем при комбинированной терапии флутиказоном и монтелукастом.

В то же время у больных, которые лечились флутиказоном и монтелукастом, отмечалось более значимое уменьшение числа эозинофилов крови по сравнению с группой пациентов, которые применяли сальметерол и флутиказон, что могло свидетельствовать о более выраженном противовоспалительном действии комбинации иГКС и АЛП по сравнению с терапией иГКС в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами.

В работе *N.Ringdal et al.* [59] дана сравнительная клиничко-функциональная оценка 12-недельного курса лечения больных с неконтролируемой БА фиксированной комбинацией сальметерола / флутиказона в дозе 50 / 100 мкг, назначаемой 2 раза в сутки и комбинацией флутиказона 100 мкг 2 раза в сутки и монтелукаста 10 мг в сутки. Применение сальметерола / флутиказона привело к более выраженной положительной динамике течения болезни, чем терапия флутиказоном, дополненная монтелукастом. Аналогичные результаты получены и в другом исследовании [58]. Комбинированная терапия сальметеролом и иГКС значительно улучшила показатели ФВД и клинические проявления болезни по сравнению с терапией монтелукастом в сочетании с иГКС. Авторами отмечено отсутствие разницы в частоте обострений БА при использовании обеих

схем лечения. Частота побочных эффектов также существенно не различалась.

Применение АЛП при аспириновой БА

Аспириновая БА представляет собой определенный клинико-патогенетический вариант заболевания, когда одним из бронхоконстрикторных факторов являются нестероидные противовоспалительные препараты, в т. ч. аспирин. Аспириновая БА относится к тяжелым формам и нередко является стероидозависимой. Среди стероидозависимых больных БА ее распространенность составляет > 19 % [61]. Считается доказанным, что проявления аспириновой БА связаны с активацией метаболизма арахидоновой кислоты по 5-липооксигеназному пути и появлением ее провоспалительных дериватов – цистеиновых лейкотриенов. Определение ключевой роли лейкотриенов в патогенезе аспириновой БА расширило возможности ее специфической терапии. Установлено, что ингибиторы синтеза лейкотриенов и антагонисты лейкотриеновых рецепторов подавляют ответ на провокацию аспирином [62].

Безусловно, основными препаратами для лечения аспириновой БА являются топические глюкокортикостероиды [1, 2]. С учетом особенностей патогенеза этого заболевания представляется оправданной возможность расширения спектра противовоспалительных препаратов за счет АЛП. Имеется значительное число клинических исследований, подтверждающих их эффективность в терапии аспириновой БА [63–67].

В цитируемых выше двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях установлено положительное влияние монтелукаста на течение аспириновой БА. Доказано, что его применение в течение 3–6 месяцев в дозе 10 мг в сутки улучшает показатели ФВД. В работе *L. Mastalerz et al.* [65] показано, что после 3-недельной терапии монтелукастом в дозе 10 мг в сутки по сравнению с плацебо установлена достоверная положительная динамика клинико-функциональных показателей в группах больных с аспириновой ($n = 26$) и неаспириновой ($n = 33$) БА. Достоверных различий в изучаемых показателях между 2 группами пациентов БА не было, что позволило сделать вывод о том, что АЛП могут оказывать противовоспалительное действие при различных формах БА.

Нами проведено открытое проспективное сравнительное исследование клинико-функциональной и лабораторной эффективности АЛП у 210 больных БА различной тяжести [68–70]. В течение 6 месяцев 119 пациентам, распределенным по 4 группам, назначался монтелукаст в дозе 10 мг 1 раз в сутки внутрь: в качестве монотерапии при легкой персистирующей БА контролируемого течения, достигнутого посредством иГКС (1-я группа; $n = 27$); при легкой персистирующей БА неконтролируемого течения (2-я группа; $n = 35$); при БА средней тяжести в сочетании с иГКС (3-я группа; $n = 40$); при тяжелом течении БА в сочетании с ингаляционными и системными ГКС (4-я группа; $n = 17$).

У пациентов 1-й группы при достигнутом ранее посредством иГКС контролируемом течении легкой БА последующее назначение в течение 6 месяцев в качестве монотерапии монтелукаста обеспечивает дальнейшее благоприятное течение заболевания. При неконтролируемом течении легкой БА (2-я группа больных) стартовая терапия монтелукастом не позволяет добиться достаточного контроля над течением заболевания. У больных БА средней степени тяжести (3-я группа) клинико-функциональная эффективность комбинации монтелукаста и иГКС менее выражена по сравнению с применением ингаляционных форм β_2 -агониста и ГКС, однако применение монтелукаста в сочетании с иГКС вызывает более выраженное снижение числа эозинофилов в индуцированной мокроте. В результате терапии монтелукастом в сочетании с ингаляционным и системным ГКС в течение 6 месяцев у больных с тяжелой БА (4-я группа) достоверно улучшаются клинико-функциональные и лабораторные показатели и достигается контроль заболевания.

Таким образом, данные литературы подтверждают дополнительное противовоспалительное действие АЛП у больных БА и влияние этих препаратов на улучшение контроля над течением заболевания.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы М.: Атмосфера; 2002.
2. Global strategy for asthma diagnosis and management. The updated 2006 report is available on www.ginasthma.org.
3. *Rabe K.F., Pizzichini E., Stallberg B.* Single inhaler therapy with budesonide / formoterol provides superior asthma control compared with fixed dosing with budesonide plus terbutaline as needed. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 116.
4. *Lane S.J.* Leucotriene antagonists in asthma and rhinitis. *Respir. Med.* 1998; 92: 795–809.
5. *Malmstrom K., Rodriguez-Gomez G., Guerra J. et al.* Oral Montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/ Beclomethasone Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 487–495.
6. *Чучалин А.Г.* (ред.). Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. М.: Атмосфера; 2004.
7. *Van Staa T.P., Cooper C., Leufkens H.G.* The use of inhaled corticosteroids in the United Kingdom and the Netherlands. *Respir. Med.* 2003; 97 (5): 578–585.
8. *Van der Palen J., Klein J.J., Rovers M.M.* Compliance with inhaled medication and self-treatment guidelines following self-management programme in adult asthmatics. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 652–657.
9. *Jones P.W.* Testing health status ("quality of life") questionnaires for asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 1998; 11(1): 5–6.
10. *Sawyer S.M., Fardy H.J.* Bridging the gap between doctors' and patients' expectations of asthma management. *J. Asthma* 2003; 40 (2): 131–138.
11. *Holgate S.T.* What is the place of leukotriene receptor antagonist in clinical practice? *Eur. Respir. Rev.* 2001; 11 (79): 41–46.
12. *Buist A.S.* Development of evidence based guidelines for inhaled therapeutic interventions in asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 58: 322–323.

13. Wenzel S. New approaches to anti-inflammatory therapy for asthma. *Am. J. Med.* 1998; 104 (3): 287–300.
14. Boulet L.P. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. *Chest* 1998; 113 (3): 587–592.
15. Finkelstein J.A., Lozano P., Farber H.J. Underuse of controller medications among Medicaid-insured children with asthma. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2002; 156 (6): 562–567.
16. Белевский А.С. Образовательные программы для больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1999; прил.: Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (формулярная система): 28–33.
17. Barnes N.C., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1–53.
18. Krawiec M.E., Wenzel S.E. Use of leukotriene antagonists in childhood asthma. *Curr. Opin. Pediatr.* 1999; 11: 540–547.
19. Dixon R.A., Diehl R.E., Opas E. Requirement of a 5-lipoxygenase-activating protein for leukotriene synthesis. *Nature* 1990; 343: 282–284.
20. Dahel S.E., Rodger I., Botting J.L., eds. Leucotrienes. New concepts and targets for therapy. London: William Harvey Press; 1998.
21. Smith L.J. Newer asthma therapies. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 531–532.
22. Stevenson D.D., Simon R.A., Mathison D.A., Christiansen S.C. Montelukast is only partially effective in inhibiting aspirin responses in aspirin-sensitive asthmatics. *Ann. Allerg.* 2000; 85: 477–482.
23. Dahlen B., Nizankowska E., Szczeklik A. et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor Zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 4: 1187–1194.
24. Barnes N.C., Miller C.J. Effect of Leucotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of Zafirlukast trials. *Thorax* 2000; 55: 478–483.
25. Drazen J.M., Israel E., O'Byrne P.M. Treatment of asthma with drugs modifying the Leucotriene pathway. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 197.
26. Lipworth B.J. Leucotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353: 57–62.
27. Busse W.W., Chervinsky P., Condemni J. et al. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1998; 101: 457–463.
28. Lofdahl C.G., Reiss T.F., Leff J. et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of Leucotriene receptor antagonist, Montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *Br. Med. J.* 1999; 319: 87–90.
29. Virchow J.C., Prasse A., Naya I. et al. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 578–585.
30. Kalyoncu A., Karakaya G., Sahin A. Experience of 10 years with Churg-Strauss syndrome: An accompaniment to or a transition from aspirin-induced asthma? *Allergol. Immunopathol.* 2002; 29 (5): 185–190.
31. Wechsler D., Finn D., Gunawardena R. et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000; 117: 708–713.
32. Franco J. Pulmonary eosinophilia associated with Montelukast. *Thorax* 1999; 54 (6): 558–560.
33. Hosker H.S., Tuggey J.M. Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2001; 56 (3): 244.
34. Keogh K.A. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and Leucotriene receptor antagonists. *Am. J. Med.* 2003; 115 (4): 284–290.
35. Fish J.E., Kemp J.P., Lockey R.F. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: A 13-week multicenter study. *Clin. Ther.* 1997; 19: 675–690.
36. Nathan R.A., Bernstein J.A., Bielory L. Zafirlukast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate reversible airflow obstruction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102: 935–942.
37. Suissa S., Dennis R., Ernst P. Effectiveness of the Leucotriene receptor antagonist Zafirlukast for mild-to-moderate asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 177–183.
38. Ducharme F. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *The Cochrane Library* 2001; Issue 4.
39. Ducharme F.M. Inhaled glucocorticoids versus Leucotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *Br. Med. J.* 2003; 326 (7390): 621.
40. Ducharme F.M., Hicks G.C. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. (Cochrane Review). *Cochrane Library* 2004; Issue 1.
41. Chervinsky P.S., Friedman B., van Bavel J. et al. Effects of montelukast and beclomethasone on airway function and asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110 (6): 847–854.
42. Baumgartner R.A., Martinez G., Edelman J.M. et al. Montelukast Asthma Study Group. Distribution of therapeutic response in asthma control between oral montelukast and inhaled beclomethasone. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 123–128.
43. Riccioni G., Vecchia R.D., D'Orazio N. et al. Comparison of montelukast and budesonide on bronchial reactivity in subjects with mild-moderate persistent asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16 (2): 111–114.
44. Vaquerizo M.J. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58(3): 204–210.
45. Israel E., Rubin P., Kemp J.P. The effects of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild to moderate asthma. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 1059.
46. Чучалин А.Г., Астафьева Н.Г., Княжеская Н.П. и др. Диагностика и лечение аспириновой астмы. В кн.: Чучалин А.Г.(ред.). Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит. М.: Атмосфера; 2002. 209–229.
47. Price D.B., Hernandez D., Magyar P. et al. Adding Montelukast is at least as efficacious as doubling the Budesonide dose in persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (8): 211–216.
48. Simons F.E.R., Villa J.R., Lee B.W. et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J. Pediatr.* 2001; 138: 694–698.
49. Lavolette M., Malmstrom K., Lu S. et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1862–1868.
50. Tamaoki J., Kondo M., Sakai N. et al. Leucotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1235–1240.
51. Laitinen L.A., Zetterstrom O., Holgate S.T. et al. Effects of Accolate in permitting reduced therapy with inhaled steroids: a multicenter trial in patients with doses of inhaled

- steroids optimised between 800 and 2 000 mcg per day. *Allergy* 1995; 50 (suppl. 26): 320.
52. *O'Sullivan S., Akveld M., Burke C.M., Poulter L.W.* *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (5): 745–750.
 53. *Ducharme F.* Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence. *Br. Med. J.* 2002; 324: 1545.
 54. *Lipworth B.J., Dempsey O.J., Aziz I.* Effects of adding a leukotriene antagonist or a long-acting beta 2-agonist in asthmatic patients with the glycine-16 beta2-adrenoceptor genotype. *Am. J. Med.* 2001; 109: 114–121.
 55. *McIvor R.A., Pizzichini E., Turner M.O.* Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 924–930.
 56. *Solans R., Bosch J.A., Selva A. et al.* Related Articles, Links Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2002; 57 (2): 183–185.
 57. *Kemp J.P.* Related Articles, Links Role of leukotriene receptor antagonists in pediatric asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 30 (2): 177–182.
 58. *Louis R.* Medication of the month. Montelukast (Singulair). *Rev. Med. Liege* 2001; 56(6): 460–462.
 59. *Ringdal N., Pruzinec R., Weber H.H. et al.* Related Articles, Links The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. International Study Group. *Respir Med.* 2003; 97 (3): 234–241.
 60. *Wilson A.M., Dempsey O.J., Sims E.J., Lipworth B.J.* Related evaluation of salmeterol or montelukast as second-line therapy for asthma not controlled with inhaled corticosteroid. *Chest* 2001; 119 (4): 1021–1026.
 61. *Weber R.W., Hoffman M., Reine D.A., Nelson H.S.* Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85: 59.
 62. *Lane S.J.* Leucotriene antagonists in asthma and rhinitis. *Respir. Med.* 1998; 92: 795–809.
 63. *Mastalerz L., Nizankowska E., Sanak M. et al.* Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a Leucotriene receptor antagonist. *Eur. J. Clin. Invest. Relat. Articl.* 2002; 32 (12): 949–955.
 64. *Paganin F., Poubeau P., Yvin J.L.* The effectiveness of Leucotriene antagonists in the treatment of aspirin-intolerant asthmatic patient. *Presse Med.* 2003; 14: 978–984.
 65. *Mastalerz L., Gawlewicz-Mroccka A., Nizankowska E. et al.* Protection against exercise-induced bronchoconstriction by Montelukast in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32 (9): 1360–1365.
 66. *Stevenson D.D., Simon R.A., Mathison D.A.* Montelukast is only partially effective in inhibiting aspirin responses in aspirin-sensitive asthmatics. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85: 477–482.
 67. *Volkman J.A., Pontikes P.J.* Leukotriene modifiers to prevent aspirin-provoked respiratory reactions in asthmatics. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36 (9): 1457–1461.
 68. *Новикова Н.Д., Лещенко И.В.* Эффективность монте-люкаста при 6-месячной терапии больных бронхиальной астмой. *Атмосфера: Пульмонолог. и аллергол.* 2003; 4: 54–56.
 69. *Novikova N.D., Leshchenko I.V.* Application Montelukast at patients with a mild persistent bronchial asthma. *Pulmonology* 2004; suppl.: 777.
 70. *Novikova N.D., Leshchenko I.V.* Application Montelukast at patients with moderate persistent bronchial asthma. *Pulmonology* 2004; suppl.: 778.

Поступила 27.08.07
 © Лещенко И.В., Пономарева Н.Д., 2008
 УДК 616.248-085.234

Инструкция по применению препарата Умкалор

Регистрационный номер: П № 010150

Торговое название препарата: Умкалор (Umckalor®)

Лекарственная форма: раствор для приема внутрь

Состав на 100 г препарата

Активные компоненты: пеларгонии сидовидной (*Pelargonium sidoides* EPs 7630) корней (1:9-11) экстракт жидкий 80 г.
Вспомогательные компоненты: глицерин 85 % 20 г; содержание этанола 12 % (v/v).

Описание

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от светло-коричневого до красновато-коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное средство растительного происхождения.

Фармакологические свойства

Оказывает противомикробное действие, обладает муколитическими свойствами, способствует повышению неспецифической резистентности организма.

Показания к применению

Острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей и ЛОР-органов (синусит, ринофарингит, тонзиллит, бронхит) в составе комплексной терапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, предрасположенность к кровотечениям, тяжелые заболевания печени и почек, беременность, период лактации, возраст до 1 года.

Способ применения и дозы

Взрослым и детям старше 12 лет рекомендуется принимать внутрь по 20–30 капель 3 раза в день.

Детям в возрасте от 6 до 12 лет – по 10–20 капель 3 раза в день.

Детям от 1 года до 6 лет – по 5–10 капель 3 раза в день.

Препарат следует принимать за 30 минут до еды, с небольшим количеством воды.

Средняя продолжительность курса лечения составляет 10 дней. После исчезновения симптомов заболевания рекомендуется продолжать лечение в течение нескольких дней для предотвращения рецидива.

При необходимости продолжения лечения, особенно при хроническом течении заболевания или при частых рецидивах, взрослым и детям старше 12 лет после консультации с врачом рекомендуется принимать по 10–20 капель 3 раза в день.

Побочные действия

Возможны аллергические реакции. В очень редких случаях возможны тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, диарея.

Передозировка

О случаях передозировки препарата до настоящего времени не сообщалось. Препарат обладает хорошей переносимостью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении с производными кумарина возможно усиление их антикоагулянтного действия.

Особые указания

В процессе хранения жидкие растительные экстракты имеют тенденцию к помутнению, однако это не отражается на их фармакологической эффективности. Поскольку Умкалор является природным продуктом, возможны незначительные изменения цвета и вкуса препарата.

Форма выпуска

Раствор для приема внутрь по 20 мл и 50 мл во флаконе из темного стекла гидролитического класса III, снабженном капельницей из полиэтилена низкой плотности (LD-PE) и завинчивающейся крышкой из полипропилена.

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещается в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре от +15 °C до +25 °C в недоступном для детей месте.

Срок годности: 4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускается без рецепта.

Производитель

ISO-Arzneimittel GmbH & Co. KG Bunsenstrasse 6-10 76275 Ettlingen, Germany

ИЗО-Арцнайmittel GmbH & Co. KG Бунсенштрассе 6-10 76275, г. Эттинген, Германия

Телефон: +49 7243 106 03. Телефакс: +49 7243 106 169

Представительство в России

117513, Москва, ул. Островитянова, д. 6. Телефон: 225-71-21/22. Факс: 225-71-20.

УМКАЛОР

ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ
СОВРЕМЕННЫЙ ФИТОПРЕПАРАТ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ

- Предотвращает суперинфекцию
- Предупреждает проникновение бактериальной инфекции в подслизистую оболочку
- Увеличивает количество фагоцитирующих макрофагов
- Иницирует выработку интерферона
- Повышает частоту биения ресничек слизистой оболочки



При ОРВИ, БРОНХИТЕ, ТРОНЗИЛЛИТЕ,
РИНОФАРИНГИТЕ, СИНУСИТЕ

Победа над инфекцией!

УМКАЛОР

Идеальный фармакологический профиль для лечения вирусных и бактериальных инфекций:

- Иммуномодуляторное / противовирусное действие
- Антибактериальное действие
- Секретомоторное действие



Доктор Вильмар Швабе

СИЛА ПРИРОДЫ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ!

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Возможности влияния современной фармакотерапии на исход заболевания при хронической обструктивной болезни легких

ГОУ ВПО "Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова", Москва

A.N.Tsoy, N.B.Lazareva

Modern pharmacotherapy: opportunities to effect outcomes of chronic obstructive pulmonary disease

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одну из лидирующих позиций среди причин смерти во всем мире [1]. Ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,75 миллиона человек, более того, наблюдается стойкая тенденция к росту летальности [2]. Терапия ХОБЛ сфокусирована на минимизации факторов риска, уменьшении симптомов и предотвращении развития обострений заболевания. Разумеется, наряду с этим одной из приоритетных целей фармакотерапии является снижение смертности больных. Однако, по результатам клинических исследований, на сегодняшний день никакие терапевтические мероприятия не оказывают достоверного влияния на продолжительность жизни больных ХОБЛ, за исключением отказа от курения на ранних стадиях заболевания [3], а также длительной кислородотерапии при тяжелом течении заболевания [4] и хирургической резекции части легочной ткани у определенной категории пациентов [5]. Кроме того, ни одна из фармакологических групп не способна предотвратить прогрессирующее снижение функции легких у больных ХОБЛ (уровень доказательности А). Однако этот факт не исключает возможности влияния на выживаемость больных с помощью новых лекарственных средств, сочетания уже известных препаратов, а также оптимизации режимов их дозирования [6].

Улучшение качества жизни (КЖ), уменьшение количества обострений и госпитализаций на сегодняшний день рассматриваются в качестве наиболее важных параметров для оценки фармакотерапии при проведении клинических исследований у больных ХОБЛ. Это положение нашло отражение в рекомендациях по фармакотерапии ХОБЛ, которые перечислены в международном руководстве по диагностике и лечению этого заболевания — *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD, 2006 г.)* [6].

При этом ключевым критерием эффективности терапии с позиции как пациента, так и системы здравоохранения является предотвращение развития обострений, которое резко снижает КЖ больных ХОБЛ и приводит к значительному увеличению затрат со стороны системы здравоохранения. С другой стороны, снижение числа обострений косвенно означает уменьшение риска летального исхода, так

как любое обострение ХОБЛ, требующее госпитализации, на 36–43 % повышает риск смерти больного в течение года после выписки из стационара [7, 8].

Терапия ингаляционными бронхолитиками

Многие годы антихолинергические препараты короткого действия используются как базисная симптоматическая терапия ХОБЛ. Но они не способны влиять на частоту и тяжесть обострений ХОБЛ. Более обнадеживающие результаты в отношении улучшения функции легких и уменьшения количества обострений были получены при применении М-холиноблокаторов длительного действия [9].

Увеличение частоты применения β_2 -агонистов длительного действия (ДДБА) в качестве симптоматической терапии при ХОБЛ способствовало проведению крупных исследований по изучению их влияния на обострения заболевания. Так, в ряде клинических исследований было подтверждено, что ДДБА (сальметерол и формотерол) способствуют сокращению количества обострений ХОБЛ (относительный риск (ОР) — 0,87; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,82–0,93) [10]. В исследовании *D.Mahler et al.*, включавшем 411 пациентов, сальметерол оказался достоверно эффективнее плацебо и ипратропиума бромид в отношении улучшения функции легких, что сопровождалось снижением суточной потребности в бронходилататорах короткого действия на протяжении 12 недель. Сальметерол, в сравнении с плацебо и ипратропиумом, способствовал увеличению периода до наступления 1-го обострения ХОБЛ [11]. Сходные результаты получили *R.Dahl et al.* при изучении сравнительной эффективности формотерола и ипратропиума в предотвращении обострений ХОБЛ [12]. В последние годы ДДБА чаще используются в составе комбинированной терапии с ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС).

Значение иГКС в терапии ХОБЛ

Роль иГКС в терапии ХОБЛ до сих пор остается противоречивой. Четыре крупных клинических исследования продемонстрировали отсутствие влияния длительной монотерапии иГКС на уровень снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду

Таблица 1
Долгосрочные эффекты использования иГКС при ХОБЛ

Исследование	Количество пациентов / продолжительность исследования, месяцев	Влияние на снижение ОФВ ₁ в сравнении с плацебо	Влияние на исходы заболевания
EUROSCOP [16]	1 277, легкое течение ХОБЛ / 36	Отсутствие изменений ОФВ ₁ , 400 мкг будесонида	Не оценивалось
Copenhagen City Lung Study [17]	290, легкое и среднетяжелое течение ХОБЛ / 30	Отсутствие изменений ОФВ ₁ , 800 мкг будесонида	Отсутствие влияния на количество обострений
ISOLDE [18]	750, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ / 36	Отсутствие изменений ОФВ ₁ , 1 000 мкг фликсотида	Уменьшение количества обострений
Health Lung Study-2 [19]	1 116, легкое и среднетяжелое течение ХОБЛ / 40	Отсутствие изменений ОФВ ₁ , 1 200 мкг триамцинолона	Уменьшение бронхиальной гиперреактивности, уменьшение выраженности симптомов, снижение плотности костной ткани

(ОФВ₁) (табл. 1). Но, с другой стороны, исследование ISOLDE показало положительное влияние длительной терапии иГКС в отношении количества обострений ХОБЛ [13]. *A.Alsaedi et al.* при проведении метаанализа клинических исследований подтвердили эффективность иГКС при ХОБЛ, продемонстрировали положительное влияние иГКС в отношении уменьшения количества обострений заболевания [14]. *D.Sin et al.* отметили улучшение выживаемости у пожилых больных ХОБЛ тяжелого течения при применении иГКС [15].

Большинство рандомизированных клинических исследований ХОБЛ, проведенных за последние 10 лет, свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов и числа обострений заболевания, улучшении КЖ больных при длительном использовании иГКС [19–22]. Популяционные исследования ретроспективного характера, использовавшие в качестве источника информации электронные базы данных по заболеваемости ХОБЛ в Канаде и Великобритании, показали, что назначение иГКС снижает риск госпитализации и улучшает выживаемость больных [23].

Исследование *D.Mahler et al.*, сравнивавшее эффективность терапии флутиказоном / салметеролом, флутиказоном или салметеролом и плацебо у больных ХОБЛ, продемонстрировало улучшение показателей легочной функции у пациентов, получавших флутиказон как в комбинации с салметеролом, так и в виде монотерапии, независимо от обратимости ОФВ₁ на момент рандомизации [24]. Сходные результаты были получены *N.Hanania et al.*, которые изучали эффективность длительной терапии ХОБЛ флутиказоном в дозе 250 мкг в сутки [22].

G.Gartlehner et al. в 2006 г. опубликовали данные метаанализа (4 370 пациентов), посвященного оценке эффективности иГКС в отношении симптомов ХОБЛ, количества обострений и исхода заболевания [25]. Оценка летальности от любых причин не показала преимуществ использования иГКС по сравнению с плацебо у больных ХОБЛ (ОР = 0,81; 95%-ный ДИ – 0,60–1,08).

Дополнительный анализ данных исследования ISOLDE, в котором участвовал 751 пациент с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения, выявил тенденцию к увеличению выживаемости больных, получавших флутиказон в сравнении с плацебо [18]. Полученные данные позволили запланировать и провести ряд клинических исследований, посвященных оцен-

ке возможного влияния комбинированной терапии (иГКС + бронхолитики длительного действия) на снижение летальности при ХОБЛ.

Комбинированная терапия (иГКС / ДДБА)

Комбинированное применение иГКС и ДДБА при ХОБЛ обосновано патогенетическим влиянием на выраженность бронхообструкции, мукоцилиарной дисфункции, воспалительного процесса в бронхах и структурных изменений легочной ткани (табл. 2).

Способность иГКС предотвращать развитие толерантности β_2 -адренорецепторов и увеличивать скорость синтеза данного класса рецепторов явилось основанием для тщательного изучения и внедрения в клиническую практику этой фармакологической комбинации для пациентов с ХОБЛ. В большинстве исследований, подтвердивших эффективность в сочетании с адекватным профилем безопасности, суточная доза флутиказона не превышала 1 000 мкг. Эффективность использования комбинированной терапии довольно быстро была подтверждена целым рядом клинических исследований (табл. 3).

Таким образом, большинство клинических исследований, посвященных изучению эффективности комбинированной терапии иГКС / ДДБА, свидетельствуют о ее положительном влиянии на предотвращение обострений у больных ХОБЛ тяжелого течения.

Метаанализ *L.Nannini et al.* (2007 г.), посвященный изучению эффективности длительной комбинированной терапии по сравнению с ДДБА, свидетельствует о достоверном превосходстве комбинированных препаратов над монотерапией ДДБА в отношении предотвращения обострений ХОБЛ, улучшения КЖ и сохранения функции легких при ХОБЛ [35].

На основании гипотезы о возможном влиянии иГКС на выживаемость при ХОБЛ было спланировано и проведено первое крупное рандомизированное

Таблица 2
Влияние комбинированной терапии иГКС / ДДБА на патофизиологию ХОБЛ [26]

Снижение тонуса гладкой мускулатуры бронхов
Уменьшение количества нейтрофилов, макрофагов, CD8+ Т-клеток
Уменьшение уровня маркеров воспаления (IL-8, TNF- α)
Уменьшение легочного фиброза
Улучшение мукоцилиарного транспорта

Таблица 3

Долгосрочные эффекты использования комбинированной терапии (иГКС / ДДБА) при ХОБЛ

Исследование	Количество пациентов / продолжительность исследования, недель	Влияние на исход заболевания
D.Mahler et al. [18]	691, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ / 24	Уменьшение выраженности одышки, улучшение КЖ
P.Calverly et al. (TRISTAN) [20]	1 465, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ / 54	Улучшение КЖ, уменьшение количества обострений на 25 % в течение года
R.Dal Negro et al. [27]	180, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ / 52	Уменьшение количества обострений
P.Kardos et al. [28]	994, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ / 48	Уменьшение количества обострений, улучшение КЖ, в сравнении с монотерапией сальметеролом
S.Aaron et al. [29]	449, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ, 54	Уменьшение количества госпитализаций, улучшение легочной функции при использовании комбинации с тiotропиума бромидом (18 мкг в сутки)
P.Calverly et al. [30] (TORCH)	6 112, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ / 162	Уменьшение количества обострений, госпитализаций, улучшение КЖ, легочной функции в сравнении с монотерапией сальметеролом, флутиказоном или плацебо
J.Wedzicha et al. [31] (INSPIRE)	1 323, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ / 108	Улучшение КЖ, снижение летальности в сравнении с монотерапией тiotропиума бромидом ($p = 0,032$)
P.Calverly, H.Olsson [32]; P.Jones, E.Stahl [33]; P.Calverly, S.Peterson [34]	1 022, среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ / 52	Достоверное улучшение КЖ, снижение развития тяжелых обострений ХОБЛ в течение года на 24 % при комбинированной терапии, 11,6 % – при терапии будесонидом, 3 % – при использовании формотерола (в сравнении с плацебо)

Примечание: КЖ – качество жизни.

мультицентровое исследование TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*), посвященное изучению влияния комбинированной терапии (иГКС + ДДБА) на уровень летальности у больных ХОБЛ. В нем участвовали 6 184 пациентов с ХОБЛ; исследование носило проспективный характер, по дизайну являлось двойным слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым [30]. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 4 группы в соответствии с проводимой терапией: 1) комбинированная терапия сальметеролом и флутиказона пропионатом в дозе 50 мкг / 500 мкг 2 раза в сутки; 2) флутиказона пропионат в дозе 500 мкг 2 раза в сутки; 3) сальметерол в дозе 50 мкг 2 раза в сутки; 4) плацебо на протяжении 3 лет (табл. 4). Основной конечной точкой при оценке результатов исследования являлась оценка смертности вследствие любых причин в течение всего периода наблюдения. В качестве вторичных конечных точек выступали частота обострений ХОБЛ и качество жизни больных согласно опроснику *St. George's Respiratory Questionnaire* [36].

За время исследования было зафиксировано 875 случаев летального исхода. Уровень летальности составил 12,6 % в группе комбинированной терапии,

15,2 % в группе плацебо, 13,5 % в группе сальметерола и 16 % среди пациентов, получавших флутиказон. Абсолютное снижение риска смерти у больных, получавших комбинированную терапию, составило 2,6 % по сравнению с плацебо, показатель отношения шансов составил 0,825 (95%-ный ДИ – 0,681–1,002; $p = 0,052$), что соответствует снижению риска смерти в любой точке времени на протяжении 3 лет на 17,5 % (95%-ный ДИ – –0,2–31,9). Сох-анализ позволил выявить снижение риска летального исхода при проведении комбинированной терапии (ОР – 0,811; 95%-ный ДИ – 0,670–0,982; $p = 0,04$). Риск смерти у пациентов, получавших сальметерол или флутиказон в виде монотерапии, не отличался от такового при использовании плацебо. Риск развития летального исхода у больных в группе комбинированной терапии был ниже, чем при лечении флутиказоном (ОР – 0,774; 95%-ный ДИ – 0,641–0,934; $p = 0,007$). Среди причин летального исхода лидировали легочные (35 %), сердечно-сосудистые (27 %) и онкологические заболевания (21 %).

Особый интерес при проведении клинических исследований, посвященных оценке выживаемости пациентов, представляет определение показателя NNT

Таблица 4

Демографическая характеристика популяции пациентов, участвовавших в исследовании TORCH

Параметр	Плацебо (n = 1 524)	Сальметерол (n = 1 521)	Флутиказон (n = 1 534)	Комбинированная терапия (n = 1 533)
Возраст, лет	65,0 ± 8,2	65,1 ± 8,2	65,0 ± 8,4	65,0 ± 8,3
Пол, муж. (%)	1163 (76)	1160 (76)	1157 (75)	1151 (75)
Индекс массы тела	25,4 ± 5,2	25,4 ± 5,2	25,4 ± 5,1	25,4 ± 5,3
Анамнез курения, пачек / лет	48,6 ± 26,9	49,3 ± 27,7	49,2 ± 28,6	47,0 ± 26,5
Функция легких: ОФВ ₁ , %долж.	44,1 ± 12,3	43,6 ± 12,6	44,1 ± 12,3	44,3 ± 12,3
Обратимость, %	3,7 ± 3,7	3,7 ± 3,9	3,7 ± 3,7	3,6 ± 3,6
Предшествующая терапия, n (%)				
иГКС	338 (22)	273 (18)	306 (20)	292 (19)
ДДБА	118 (8)	137 (9)	130 (8)	137 (9)
иГКС + ДДБА	449 (29)	413 (27)	414 (27)	435 (28)

Анализ летальных исходов и риска развития обострений ХОБЛ в исследовании TORCH (комбинированная терапия по сравнению с плацебо)

Ежегодная частота обострений	ОР (95%-ный ДИ)	p
Летальные исходы от любых причин	0,825 (0,681–1,002)	0,052
Обострения средней тяжести	0,75 (0,69–0,81)	< 0,001
Тяжелые обострения, требующие назначения системных ГКС	0,57 (0,51–0,64)	< 0,001
Тяжелые обострения, требующие госпитализации	0,83 (0,71–0,98)	0,03

(*number needed to treat*), отражающего количество больных, которых необходимо лечить исследуемым препаратом для предотвращения 1 случая летального исхода. По результатам TORCH, значение показателя NNT составило 26, что вполне сопоставимо с результатами крупных исследований по изучению ингибиторов АПФ и β -блокаторов в отношении выживаемости больных хронической сердечной недостаточностью (рисунок).

Согласно TORCH ежегодная частота обострений ХОБЛ составила 0,85 (95%-ный ДИ – 0,80–0,90) в группе комбинированной терапии и 1,13 (95%-ный ДИ – 1,07–1,20) в группе плацебо, таким образом, значение величины обострений равнялось 0,75 (95%-ный ДИ – 0,69–0,81; $p < 0,001$), что свидетельствует о 25%-ном снижении риска развития обострений ХОБЛ в течение года (табл. 5).

Количество госпитализаций в год у больных, получавших комбинированную терапию, было на 17 % ниже по сравнению с группой плацебо ($p < 0,03$), что свидетельствует о необходимости применять комбинированную терапию у 32 больных ХОБЛ для предотвращения 1 госпитализации в течение 1 года. Показатели легочной функции, качества жизни пациентов (на основании *St. George's Respiratory Questionnaire*) также оказались наилучшими в группе, получавшей комбинированную терапию, по сравнению с плацебо, монотерапией ДДБА или иГКС. Так, у данных пациентов средний прирост ОФВ₁ в течение исследования составил 0,029 л, в отличие от больных, принимавших плацебо, ДДБА или иГКС или плацебо, когда отмечалось падение ОФВ₁ ($p < 0,001$). Аналогичная закономерность была выявлена и для показателя КЖ пациентов.

Принимая во внимание данные рандомизированных клинических и популяционных обсервационных исследований, можно предположить, что иГКС в сочетании с ДДБА могут оказывать влияние на выживаемость больных ХОБЛ. Несмотря на то, что исследование TORCH является крупнейшим по количеству больных ХОБЛ, в сравнении с другими работами, посвященными изучению выживаемости

(например, при сердечно-сосудистых заболеваниях [37]), его размеры кажутся весьма умеренными. В связи с этим для получения статистически достоверных результатов необходимы дополнительные рандомизированные клинические исследования с большим количеством участников и более длительным периодом наблюдения. Несмотря на то, что у различных пациентов степень терапевтического ответа может варьировать, включение иГКС в терапию ХОБЛ способствует сокращению числа обострений. Результаты исследования TORCH, свидетельствующие о достоверном снижении количества обострений, явились основанием для регистрации нового показания для применения сальметерола / флутиказона пропионата (50 / 500 мкг) при среднетяжелом течении ХОБЛ в странах Европы.

В заключение необходимо отметить, что терапия ингаляционными бронхолитиками остается базисной для больных ХОБЛ. Наиболее обнадеживающие результаты в отношении сохранения легочной функции, частоты и тяжести обострений получены при использовании М-холиноблокатора длительного действия тиотропиума. Учитывая многокомпонентный характер заболевания и растущий объем клинических исследований, посвященных проблеме терапии ХОБЛ, можно говорить об эффективности длительного применения фиксированных комбинаций иГКС и ДДБА, наряду с отказом от курения и участием в реабилитационных мероприятиях. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальном положительном влиянии использования комбинации иГКС и ДДБА при ХОБЛ тяжелого и среднетяжелого течения (ОФВ₁ < 60 %), принимая во внимание достоверные преимущества этих препаратов в снижении количества обострений, улучшении КЖ, сохранении легочной функции и повышении толерантности к физической нагрузке.

Литература

1. Wouters E.F. Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. *Respir. Med* 2003; 97 (suppl. C): S3–S14.
2. Calverley P.M., Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2003; 362: 1053–1061.
3. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
4. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale

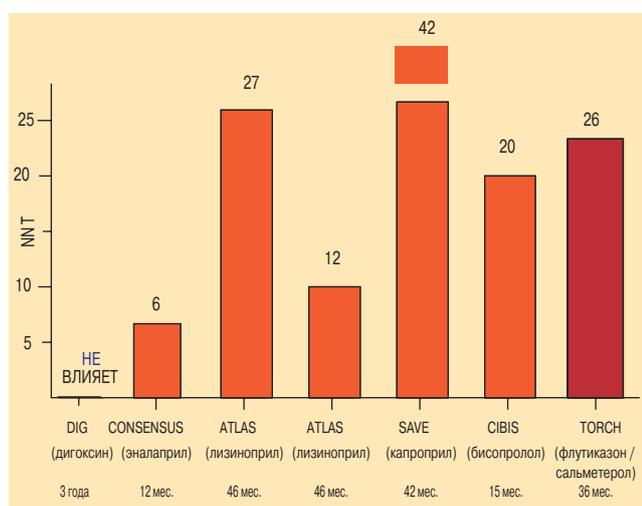


Рисунок. Сравнительный анализ показателя NNT по результатам крупных клинических исследований

- complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681–686.
5. Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B. et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 188–207.
 6. Rabe K.F., Hurd S.A. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 532–555.
 7. Eriksen N., Hansen E.F., Munch E.P. et al. Chronic obstructive pulmonary disease. Admission, course and prognosis. *Ugeskr. Laeger.* 2003; 165 (37):3499–3502.
 8. Connors A.F., Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 959–967.
 9. O'Donnell D.E., Flu ge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 832–840.
 10. Qaseem A., Snow V., Shekelle P. et al. 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.
 11. Mahler D., Donohue J., Barbee R. et al. Efficacy of Salmeterol Xinafoate in the Treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957–965.
 12. Dahl R., Greefhorst L., 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.
 13. Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M.A. et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1256–1276.
 14. Alsaedi A., Sin D.D., McAlister F.A. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am. J. Med.* 2002; 113 (1): 59–65.
 15. Sin D.D., Tu J.V. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 580–584.
 16. 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.
 17. Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819–1823.
 18. Mahler D.A., Wire P., Horstman D. et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the discus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1084–1091.
 19. 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.
 20. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al, for the TRISTAN study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
 21. Szafarski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
 22. Hanania N.A., Darken P., Horstman D. et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124: 834–843.
 23. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B. et al. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1245–1257.
 24. Mahler D.A., Wire P., Horstman D. et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1084–1091.
 25. Gartlehner G., Hansen R.A., Carson S.S. et al. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with copd: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann. Fam. Med.* 2006; 4: 253–262.
 26. Cazzola M., Dahl R. Therapy with long-acting β -agonists and 2 inhaled combination corticosteroids in stable COPD. *Chest* 2004; 126: 220–237.
 27. Dal Negro R.W., Pomari C., Tognella S. et al. Salmeterol & fluticasone 50 g/250 g bid in combination provides a better long-term control than salmeterol 50 g bid alone and placebo in COPD patients already treated with theophylline. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16: 241–246.
 28. Kardos P., Wencker M., Glaab T. et al. 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.
 29. 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.
 30. Calverley P., Anderson J., Bartolome C. et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
 31. Wedzicha J.A., Calverley P.M.A., Seemungal T.A. et al. The prevention of COPD exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (1): 19–26.
 32. Calverley P.M.A., Olsson H. Budesonide / formoterol in a single inhaler sustains improvements in lung function over 12 months compared with monocomponents and placebo in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: A319.
 33. Jones P.W., Stahl E. Budesonide/formoterol in a single inhaler improves health status in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: A320.
 34. Calverley P.M.A., Peterson S. Combining budesonide/ formoterol in a single inhaler reduces exacerbation frequency in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: A948.
 35. Nannini L.J., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, issue 4. Art. No.: CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.
 36. Jones P.W. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 880–887.
 37. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.

Поступила 28.01.08
© Цой А.Н., Лазарева Н.Б., 2008
УДК 616.24-036.12-085.23

Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул и цитокинов при нозокомиальной пневмонии

1 – ГУЗ "Областная клиническая больница", г. Омск;

2 – Омская государственная медицинская академия

E.A. Baygozina, V.I. Sovalkin

Functional polymorphism of genes of regulatory molecules and cytokines in nosocomial pneumonia

Благодаря достижениям программы "Геном человека" идентифицированы гены, мутации которых приводят к наследственным болезням или повышают риск многофакторных заболеваний [1]. В рамках генодиагностики значительный интерес представляет функциональный полиморфизм генов цитокинов и их рецепторов, т. к. именно эти медиаторы вносят наибольший вклад в регуляцию иммунитета [2]. Наиболее частой причиной различий в структуре генов являются точечные мутации – замены единичных нуклеотидов или т. н. полиморфизм единичных нуклеотидов. Реже встречаются и другие генетические изменения, например различное число повторений одинаковых коротких участков гена – тандемные повторы частей гена, а также делеции нуклеотидов или небольших фрагментов генов. Выявляемая взаимосвязь между заболеванием и мутацией необязательно указывает на то, что тот или иной полиморфный маркер является его непосредственной причиной. Ассоциированный с болезнью полиморфизм может быть обусловлен вызывающей дисрегуляцию мутацией и поэтому является достоверным диагностическим маркером.

Из клинических наблюдений известно, что реализация воспалительного ответа у разных лиц может существенно различаться по интенсивности и продолжительности: у одних больных он протекает более остро, агрессивно и сопровождается высокими значениями лихорадки, у других – имеет затяжной характер [2]. Очевидно, индивидуальный ансамбль аллельных вариантов генов цитокинов может отчасти определять характер воспалительного ответа. В зависимости от индивидуального ансамбля высоко- или низкопродуцирующих вариантов генов цитокинов, участвующих в реализации воспаления, характер воспалительного ответа у индивидов с полярными генотипами может значительно различаться: например, определенные гены провоспалительных цитокинов являются высокопродуцирующими, а противовоспалительных цитокинов – низкопродуцирующими, составляя "провоспалительный генотип" или, наоборот, "противовоспалительный генотип" [2].

Рассмотрим предпосылки для развития нозокомиальной пневмонии (НП) как наиболее распрост-

раненного осложнения среди госпитальных инфекций на основании функционального полиморфизма генов регуляторных молекул и цитокинов. Известно, что частота появления замен нуклеотидов в общей популяции составляет > 1 %. Следовательно, можно предположить, что у пациентов, госпитализированных в стационар, возможна неадекватная неспецифическая защитная реакция против патогенов, что и ведет к развитию пневмонии.

Исследования в области генетически обусловленного риска развития инфекционных заболеваний фокусируются на двух основных аспектах иммунного ответа – распознавании молекулярных паттернов патогенов и воспалительных медиаторах, главным образом, цитокинах.

Общие сведения об иммунной рецепции и распознавании антигенов микроорганизмов

Макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и другие популяции клеток, экспрессирующие *Toll*-подобные рецепторы (*Toll-like receptors*, TLR), реализуют врожденный иммунный ответ путем распознавания бактериальных антигенов. Наиболее специфичные из них, TLR2 и TLR4, играют главную роль в распознавании грамположительных и грамотрицательных бактерий соответственно. Все TLR имеют сохраненный цитоплазматический регион (включает примерно 200 аминокислот), который носит название домена Toll-IL-1R (TIR). Его активация происходит при запуске внутриклеточных сигналов, кульминацией которых является транслокация транскрипционного регуляторного фактора-NF-κB в ядрах, где он участвует в регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов и других иммунорегуляторных медиаторов. Поскольку TLR являются ключевыми рецепторами в распознавании антигенов микроорганизмов, представляет интерес изучение их генетической варибельности и ее роли в чувствительности к бактериальным инфекциям, их тяжести и уровне летальности, в частности при НП. На рисунке показана схема развития воспалительной реакции инфекционного генеза с учетом полиморфизма генов регуляторных молекул и цитокинов [3].

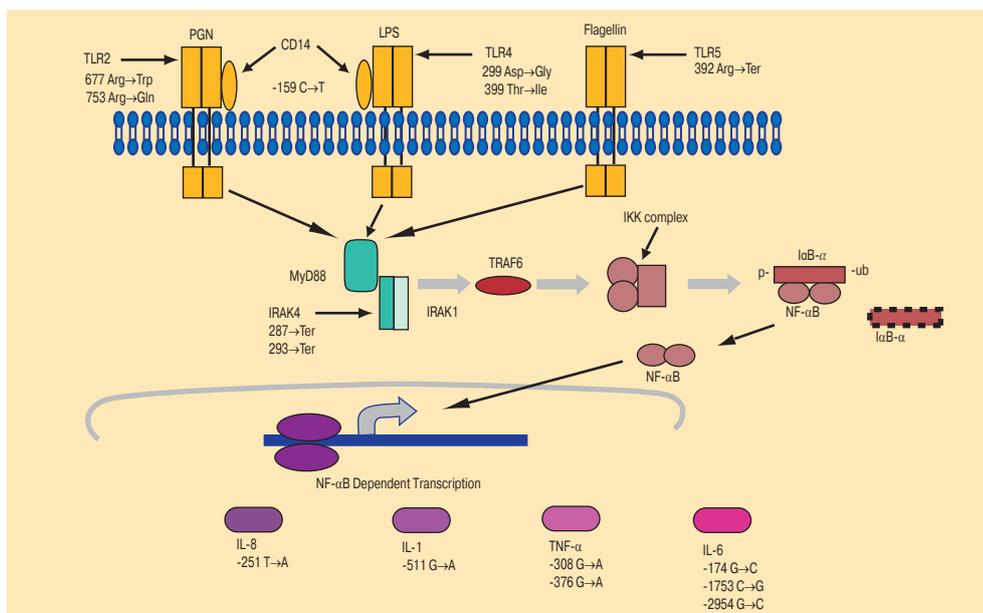


Рисунок. Полиморфизм генов Toll-рецепторов и цитокинов при бактериальных инфекциях [3]

TLR4

В исследовании, проведенном *A. Poltorak et al.*, показано, что мутация гена TLR4 в позиции 712 (замена пролина на гистидин) приводила к снижению иммунного ответа на вводимый эндотоксин у мышей [4]. *J.R. Schurr et al.* обнаружили, что у мышей с генетическим дефектом проведения TLR4-зависимого сигнала (в областях C3H/HeJ и 129/SvJ) была снижена резистентность к *Klebsiella pneumoniae* и возрастал уровень летальности от пневмонии [5]. Выделены 2 типа замены единичных нуклеотидов в гене TLR4: в позиции 299 – аспарагиновая аминокислота (АМК) на глицин, в позиции 399 – треонин на изолейцин [6]. *N.C. Arbour et al.* показали, что у индивидов с полиморфизмом 299/399 при ингаляции эндотоксина наблюдалось снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) [6]. Этими же исследователями показано, что замена аспарагиновой АМК на глицин в позиции 299 приводила к снижению уровня NF-κB при стимуляции липополисахаридами (ЛПС) клеток ТНР-1. Это выражалось в уменьшении продукции эпителиальными клетками бронхиального дерева интерлейкина-1α (IL-1α).

Установлено, что у пациентов с полиморфизмом TLR4 в позиции 299/399 возрастает чувствительность к грамотрицательным инфекциям и достоверно выше уровень летальности от сепсиса к 28-м суткам [7]. Более того, полиморфизм TLR4 в позиции 299 ассоциируется с развитием септического шока [7] и смертности у больных с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) [8]. *R.C. Barber et al.* показали, что при наличии варианта полиморфизма TLR4 299 Asp/Gly у пациентов с ожоговой болезнью в 1,8 раз возрастал риск развития тяжелого сепсиса [9].

В противоположность данным исследованиям имеется ряд публикаций, свидетельствующих об отсутствии риска развития НП и сепсиса у больных с полиморфизмом TLR4 299/399 в послеоперационном периоде [10]. В одном из крупных исследований, охватившем 1 047 пациентов с менингитом ме-

нингококковой этиологии, также не выявлено взаимосвязи между полиморфизмом TLR4 299 и риском развития менингита. Авторы приводят сведения о распространенности полиморфизма TLR4 299 Asp/Gly у больных и в общей популяции: у здоровых добровольцев данная аллель встречалась с частотой 5,9 %, у пациентов с менингитом – 6,5 %, у умерших от менингококковой инфекции – 4,1 %. Следовательно, полиморфизм TLR4 299/399 приводит к aberrantному иммунному ответу только при грамотрицательных инфекциях, в т. ч. при НП, что реализуется посредством повышенной чувствительности к инфекциям и тяжести их протекания.

TLR2 и TLR5

TLR2 играют существенную роль в распознавании антигенов грамположительных бактерий, таких как пептидогликан, липотейхоевая кислота и липопротеины [3]. В отношении TLR2 идентифицировано 2 варианта полиморфизма гена: замена аргинина на триптофан в позиции 677 (677 Arg/Trp) и замена аргинина на глутамин в позиции 753 (753 Arg/Gln) [11]. Эти аллели сосредоточены в области TIR-домена.

Среди грамположительных возбудителей НП значимую роль играет *Staphylococcus aureus*. *E. Lorenz et al.* показали, что пациенты при наличии полиморфизма в позиции 753 предрасположены к инфекции, вызванной *S. aureus* [11].

TLR5, ответственные за распознавание бактериального флагеллина грамположительных и грамотрицательных бактерий, являются активаторами NF-κB и способствуют высвобождению провоспалительных цитокинов [12]. В эксперименте показано, что вариант полиморфизма 392 Arg/TER (TER-termination signal) приводил к стимуляции выработки A-549 и Calu-3 клетками (клетки легочной линии) провоспалительного цитокина интерлейкина-8 (IL-8) при пневмонии, вызванной *Legionella pneumophila*. На основании этого рядом авторов исследована роль полиморфизма

TLR5 в позиции 392 Arg/TER при НП, вызванных флагеллин-содержащими микроорганизмами [13].

CD14

CD14 обладает функцией фиксирующего протеина, усиливающего ответ TLR4 и TLR2 [14]. Растворимая форма CD14 весьма существенна для ответа TLR4- и TLR2-клеток, лишенных мембран-связывающего CD14 [15]. Возрастание содержания сывороточного CD14 коррелирует с развитием шока и летальностью у пациентов с грамположительными и грамотрицательными инфекциями [16]. В ряде исследований показано, что полиморфизм в области региона промотора в позиции -159C/T CD14 ассоциируется с возрастанием риска возникновения грамотрицательных инфекций, развития сепсиса и высоким уровнем летальности при НП [17].

Манноз-связывающий лектин (МСЛ)

МСЛ – острофазовый протеин, включенный в инициальный иммунный ответ. Данный белок обладает свойством связывать карбогидратные структуры микроорганизмов, усиливая фагоцитоз и способствуя активации системы комплемента [18]. Внутри экзона 1 гена МСЛ выделены 3 различных полиморфизма: 52 Arg/Cys (аллель D), 54 Gly/Asp (аллель B) и 57 Gly/Glu (аллель C) [3]. В ряде исследований установлено, что все 3 варианта аллелей ассоциируются с низкими показателями сывороточного МСЛ и повышают чувствительность к широкому ряду бактериальных инфекций, в том числе НП [3].

Определенные гаплотипы связаны с вариабельностью уровня сывороточного МСЛ. Например, индивидуумы с YA-гаплотипом имеют высокий уровень сывороточного МСЛ по сравнению с пациентами с O-гаплотипом [18]. В исследовании *A.M.Sutherland et al.* проанализировано влияние специфического гаплотипа на развитие инфекции, септического шока и на уровень летальности к 28-м суткам [18]. Выявлено, что у пациентов с O-гаплотипом чаще развивался септический шок, однако ассоциации между типом гаплотипа и уровнем летальности не продемонстрировано. По данным *R.G.Wunderink et al.*, генетический полиморфизм МСЛ имеет большее значение среди всех паттерн-распознающих молекул, включая TLR [19].

Провоспалительные цитокины

Фактор некроза опухоли α (TNF- α)

Ген, кодирующий TNF- α , расположен на коротком плече хромосомы 6 (6p21.3), в локусе, кодирующем молекулы главного комплекса гистосовместимости 1-го (HLA-A, B, C) и 2-го классов (HLA-DP, DQ, DR). Расположение в средней части генома определяет большую вариабельность локуса, в частности промоторная зона гена TNFA включает 8 полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами: -1031T/C, -863C/A, -857C/E, -575G/A, -376G/A, -308G/A, -244G/A, -238G/A [50]. Однако

наиболее значимыми для человека считаются 2 из них. Это единичные нуклеотидные замены гуанина на аденин в положениях -308G/A и -238G/A, которые вызывают изменения уровня продукции TNF- α , т. е. являются функциональными. Позиции -308 и -238 приходятся на промотор, что сказывается на возможности транскрипционных факторов связываться с этой частью гена и, таким образом, влиять на скорость транскрипции. Данные нуклеотидные замены – явление достаточно распространенное; например, среди белых европейцев около 27–33 % в своем генотипе содержат полиморфный (редкий) аллель -308*A и около 7–10 % – редкий аллель 238*A [2].

Ряд исследований посвящен роли полиморфизма промоторного участка гена TNF- α -308 у пациентов с сепсисом. *J.P.Mira et al.* выявлено, что у пациентов с аллелью -308A риск летального исхода от септического шока возрастает в 3,7 раза [20]. Отмечено, что уровень циркулирующего в крови TNF- α не отличался у пациентов контрольной группы и группы больных с полиморфизмом -308 TNF- α . Другими исследователями показано, что в случае полиморфизма -308 TNF- α у хирургических больных выше риск летального исхода вследствие септического шока [21].

Полиморфизм промоторного участка гена TNF- α в позиции -376G/A чаще выявлен у умерших от септического шока [20]. Полиморфизм промоторного участка гена TNF- α в позиции -238G/A ассоциируется с развитием внебольничной пневмонии [19].

IL-1

В семейство IL-1 принято включать IL-1 α , IL-1 β , рецепторный антагонист IL-1 (IL-Ra). Генетический полиморфизм промоторного региона (позиция -511) и гена (экзон 5) описаны для IL-1 β [22]. В исследовании *F.Pociot et al.* показано, что гомозиготы по полиморфизму в позиции -511 имеют достоверное повышение продукции IL-1 β моноцитами в ответ на стимуляцию ЛПС [23]. Полиморфизм региона гена IL-1 α (интрон 6: VNTR, 46 bp) или IL-1 β (-511 промотор) не ассоциировались с риском развития сепсиса [24]. В исследовании *P.Ma et al.* у 60 пациентов с сепсисом не были выявлены ассоциации между полиморфизмом гена IL-1 α (интрон 6: VNTR, 46 bp) и чувствительностью к сепсису [25].

IL-6

IL-6, обладающий множеством биологических функций, также представляет собой маркер тяжести сепсиса [26–28]. Являясь плейотропным цитокином, IL-6 играет роль в бактериальном клиренсе, инициации адаптивного иммунного ответа, включая продукцию IL-4 антиген-презентирующими клетками, усиливает активность CD4+ и созревание плазматических клеток. Варианты аллелей описаны в промоторном участке гена (-174 G/C) и гена IL-6 (1753C/G и 2954 G/C) [18]. У пациентов с тяжелым сепсисом и НП с генотипом -174 GG выживаемость была выше по сравнению с больными с генотипом CC. В одном из последних исследований показана корреляция между уровнем летальности у пациентов в критическом

состоянии и гаплотипом IL-6 [18]. В этом исследовании, включавшем 228 пациентов, был изучен генотип в позициях -174, 1753 и 2954. Выявлено, что, по сравнению с пациентами без копии полиморфизма или с 1 копией, у больных с 2 копиями -174C/1753C/2954G (C/C/G), G/G/G или имеющих гаплотип G/C/C достоверно возрастал риск летального исхода [29].

Интерлейкин-8 (IL-8)

В отдельных публикациях анализируется генетический полиморфизм IL-8 в промоторном участке гена в позиции -251T/A [30]. Наличие замены нуклеотидов в данной последовательности приводило к усилению продукции IL-8 в цельной крови, стимулированной ЛПС [30].

Макрофаг-ингибирующий фактор (МИФ)

МИФ – провоспалительный цитокин, который обеспечивает инициацию иммунного ответа, включая высвобождение TNF- α , IL-1 β и оксида азота [31]. В эксперименте на мышах, которым вводились анти-МИФ-антитела, продемонстрирована его роль в защите от ЛПС-индуцированной летальности [32]. Возрастание уровня МИФ у больных с сепсисом и септическим шоком ассоциируется с плохим прогнозом [33]. Идентифицирован полиморфизм промоторного участка гена МИФ: -173 G/C и -794 VNTR (от 5 до 8 повторов) [34]. В исследовании *L. Gao et al.* показана взаимосвязь между аллелью С у пациентов с сепсисом, сепсис-индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и пневмонией [35].

Противовоспалительные цитокины

Интерлейкин-10 (IL-10)

IL-10 – наиболее активный противовоспалительный цитокин. Наличие генетического полиморфизма данного цитокина предопределяет генетическую чувствительность к пневмонии. Гаплотип IL-10 -592C/734G/3367G ассоциируется с риском летального исхода и полиорганной недостаточностью у пациентов в критическом состоянии с сепсисом легочной этиологии в отличие от больных, у которых причины возникновения сепсиса – внелегочные [36]. *P.M. Gallagher et al.* выявили ассоциацию между -1082 G/G генотипом и степенью тяжести пневмонии и уровнем летальности [37].

M.N. Gong et al. выявили взаимосвязь между генотипом -1082 G/G и развитием ОРДС [38]. *Q. Shu et al.* получены данные, что аллель -1082 чаще определяется у пациентов с сепсисом по сравнению с группой здоровых добровольцев [39]. *B.M. Schaaf et al.* обнаружили, что концентрация IL-10 в сыворотке крови у больных с сепсисом с генотипом -1082 G/G, была выше по сравнению с пациентами с генотипом A/A или A/G. Это ассоциировалось с высоким уровнем летальности от сепсиса пневмококковой этиологии [40].

IL1RA

IL1RA – член семейства IL-1, который связывает рецептор к IL-1, тем самым ингибируя провоспалительную

активность IL-1 α и IL-1 β . В настоящее время описан полиморфизм (VNTR 86 bp) внутри гена IL1RA в интроне 2. Идентифицировано 5 аллелей, которые включают A1 (4 повтора), A2 (2 повтора), A3 (5 повторов), A4 (3 повтора) и A5 (6 повторов) [41]. Выявлено, что аллель 2 IL1RA ассоциируется с высокой концентрацией последнего в сыворотке [42]. *F. Arnalich et al.* установили, что у гомозигот по аллелю 2 IL1RA у больных с сепсисом чаще наблюдался неблагоприятный исход [43].

G.W. Waterer et al. доказали роль полиморфизма гена IL1RA в генезе ОРДС и предрасположенности к пневмонии [44].

В целом имеются данные о возрастании риска НП в случае пролонгированного действия противовоспалительных цитокинов, что носит название "иммунологический паралич" [44].

Заключение

Таким образом, генетически запрограммированные изменения регуляторных молекул и продукции цитокинов сказываются на течении защитных реакций организма и предопределяют исход того или иного заболевания, в т. ч. НП. В соответствии с этим знание о генотипе человека должно применяться в клинике: генотипирование цитокинов позволит врачам по-новому подходить к диагностике и прогнозу заболеваний и составлять более эффективные терапевтические схемы лечения [3].

Литература

1. Громова А.Ю., Кабанова В.И., Казаков А.А. и др. Влияние полиморфизма генов IL-1 β и IL-1R α на эффективность терапии рекомбинантным IL-1 β (Беталейкин) больных хроническим вирусным гепатитом С. Цитокины и воспаление 2004; 3: 17–25.
2. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления. Цитокины и воспаление 2005; 4 (1): 3–10.
3. Arcaroli J., Fessler M.B., Abraham E. Genetic polymorphisms and sepsis. Shock 2005; 24 (4): 300–312.
4. Poltorak A., He X., Smirnova I. et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutation in Tlr4 gene. Science 1998; 282: 2085–2088.
5. Schurr J.R., Young E., Byrne P. et al. Central role of Toll-like receptor 4 signaling and host defense in experimental pneumonia caused by gram-negative bacteria. Infect. Immun. 2005; 73: 532–545.
6. Arbour N.C., Lorenz E., Schutte B.C. et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. Nat. Genet. 2000; 25: 187–191.
7. Lorenz E., Mira J.P., Freese K.L. et al. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. Arch. Intern. Med. 2002; 162: 1028–1032.
8. Child N.J., Yang I.A., Puletz M.C. et al. Polymorphisms in Toll-like receptor 4 and the systemic inflammatory response syndrome. Biochem. Soc. Trans. 2003; 31: 652–653.
9. Barber R.C., Aragaki C.C., Rivera-Chavez F.A. et al. TLR4 and TNF- α polymorphisms are associated with increased risk for severe sepsis following burn injury. J. Med. Genet. 2004; 41: 808–813.

10. Feterowski C., Emmanuilidis K., Miethke T. et al. Effects of functional Toll-like receptor-4 mutations on the immune response to human and experimental sepsis. *Immunology* 2003; 109: 426–431.
11. Lorenz E., Mira J.P., Cornish K.L. et al. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect. Immun.* 2000; 68: 6398–6401.
12. Hayashi F., Smith K.D., Ozinsky A. et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001; 410: 1099–1103.
13. Hawn T.R., Verbon A., Lettinga K.D. et al. A common dominant TLR5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signaling and is associated with susceptibility to Legionnaires disease. *J. Exp. Med.* 2003; 198: 1563–1572.
14. Gupta D., Kirkland T.N., Viriyakosol S. et al. CD 14 is a cell-activating receptor for bacterial peptidoglycan. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 23310–23316.
15. Landman R., Reber A.M., Sansano S. et al. Function of soluble CD 14 in serum from patients with septic shock. *J. Infect. Dis.* 1996; 173: 661–668.
16. Burgmann H., Winkler S., Locker G.J. et al. Increased serum concentration of soluble CD 14 is a prognostic marker in gram-positive sepsis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1996; 80: 307–310.
17. Gibot S., Cariou A., Drouet L. et al. Association between a genomic polymorphism within the CD 14 locus and septic shock susceptibility and mortality rate. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 969–973.
18. Sutherland A.M., Walley K.R., Russell J.A. Polymorphisms in CD 14, mannosebinding lectin, and Toll-like receptor-2 are associated with increased prevalence of infection in critically ill adults. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 638–644.
19. Wunderink R.G., Waterer G.W., Cantor R.M. et al. Tumor necrosis factor gene polymorphisms and variable presentation and outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 121: 87.
20. Mira J.P., Cariou A., Grall F. et al. Association of TNF2, a TNF- α promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *J. Am. Med. Assoc.* 1999; 282: 561–568.
21. Tang G.J., Huang S.L., Yen H.W. et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism and septic shock in surgical infection. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 2733–2736.
22. Di Giovine F.S., Takhs E., Blakemore A.I. et al. Single base polymorphism at-511 in the human interleukin-1 β gene (IL1 β). *Hum. Mol. Genet.* 1992; 1: 450.
23. Pociot F., Molvig J., Wogensen L. et al. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 β (IL-1 β) gene correlates with IL-1 β secretion in vitro. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992; 22: 396–402.
24. Fang X.M., Schroder S., Hoefl A. et al. Comparison of two polymorphisms of the interleukin-1 gene family: interleukin-1 receptor antagonist polymorphism contributes to susceptibility to severe sepsis. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 1330–1334.
25. Ma P., Chen D., Pan J. et al. Genomic polymorphism within interleukin-1 family cytokines influences the outcome of septic patients. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 1046–1050.
26. Vianna R.C., Gomes R.N., Bozza F.A. et al. Antibiotic treatment in a murine model of sepsis: impact on cytokines and endotoxin release. *Shock* 2004; 21: 115–120.
27. Turnbull I.R., Javadi P., Buchman T.G. et al. Antibiotics improve survival in sepsis independent of injury severity but do not change mortality in mice with markedly elevated interleukin 6 levels. *Shock* 2004; 21: 121–125.
28. Remick D.G., Bolgos G.R., Siddiqui J. et al. Six at six: interleukin 6 measured 6 h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock* 2002; 17: 463–467.
29. Sutherland A.M., Walley K.R., Manocha S. et al. The association of interleukin 6 haplotype clades with mortality in critically ill adults. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 75–82.
30. Hull J., Thomson A., Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. *Thorax* 2000; 55: 1023–1027.
31. Baugh J.A., Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 27–35.
32. Calandra T., Spiegel L.A., Metz C.N. et al. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of the activation of immune cells by exotoxins of gram-positive bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 11383–11388.
33. Bozza F.A., Gomes R.N., Japiassu A.M. et al. Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis. *Shock* 2004; 22: 309–313.
34. Donn R., Alourfi Z., De Benedetti F. et al. Mutation screening of the macrophage migration inhibitory factor gene: positive association of a functional polymorphism of macrophage migration inhibitory factor with juvenile idiopathic arthritis. *Arthr. And Rheum.* 2002; 46: 2402–2409.
35. Gao L.Y.S., Maloney J., Zambelli A. et al. Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human and animal models of acute lung injury (ALI) and sepsis: association of a promoter polymorphism and increased gene expression. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 162.
36. Wattanathum A., Manocha S., Groshaus H. et al. Interleukin-10 haplotype associated with increased mortality in critically ill patients with sepsis from pneumonia but not in patients with extrapulmonary sepsis. *Chest* 2005; 128: 1690–1698.
37. Gallagher P.M., Lowe G., Fitzgerald T. et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2003; 58: 154–156.
38. Gong M.N., Thompson B.T., Williams P.L. et al. Interleukin-10 polymorphism in position 1082 and acute respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 674–681.
39. Shu Q., Fang X., Chen Q. et al. IL-10 polymorphism is associated with increased incidence of severe sepsis. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2003; 116: 1756–1759.
40. Schaaf B.M., Boehmke F., Esnaashari H. et al. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10 -1082 gene promoter polymorphism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 476–480.
41. Blakemore A.I., Cox A., Gonzalez A.M. et al. Interleukin-1 receptor antagonist allele (IL1RN*2) associated with nephropathy in diabetes mellitus. *Hum. Genet.* 1996; 97: 369–374.
42. Hurme M., Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1R α) plasma levels are coordinately regulated by both IL-1R α and IL-1 β genes. *Eur. J. Immunol.* 1998; 28: 2598–2602.
43. Arnalich F., Lopez-Maderuelo D., Codoceo R. et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and mortality in patients with severe sepsis. *Clin. Exp. Immunol.* 2002; 127: 331–336.
44. Waterer G.W., Wunderink R.G. Science review: genetic variability in the systemic inflammatory response. *Crit. Care* 2003; 7 (4): 308–314.

Поступила 13.11.07

© Байгозина Е.А., Совалкин В.И., 2008

УДК 616.24-002-092

Колосов Виктор Павлович К 55-летию со дня рождения

Kolosov Victor P. To the 55th birthday



23 марта 2008 г. исполнилось 55 лет крупному ученому, директору Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН, д. м. н., проф. Виктору Павловичу Колосову. С отличием окончив в 1976 г. Благовещенский государственный медицинский институт, после обучения в клинической ординатуре и очной аспирантуре на кафедре госпитальной терапии БГМИ он досрочно защитил кандидатскую диссертацию на тему "Сравнительная оценка эффективности различных способов бронхоскопической санации при хроническом бронхите". В эти годы он выполнил ряд исследований, посвященных внедрению щадящих методов диагностической и лечебной бронхоскопии в пульмонологии. С 1984 г. по настоящее время работает в Институте физиологии и патологии дыхания СО РАМН (с 1998 г. Институт реорганизован в ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН) в должности руководителя лаборатории дифференциально-диагностических методов исследования неспецифических заболеваний легких, с 1997 г. — заместителя директора по научной и лечебной работе, а в 2005 г. избран по конкурсу директором. В 1991 г. В.П.Колосов защитил докторскую диссертацию на тему "Профилактика неспецифических заболеваний легких в сельской местности Дальневосточного региона". В 2000 г. ему присвоено ученое звание профессора.

Научные труды В.П.Колосова свидетельствуют о его широкой эрудиции, способности генерировать новые научные направления, формировать актуальные научные программы и организовывать работоспособные коллекти-

вы для их эффективного решения. Работы В.П.Колосова и его учеников посвящены функциональной организации дыхательной системы при сочетанном воздействии техногенных и экстремальных природных факторов в условиях Дальневосточного региона. Под его началом выполнены широкомасштабные исследования эпидемиологии болезней органов дыхания в сельской местности, в результате которых установлены закономерности влияния экологических и социальных факторов на состояние здоровья и особенности клинического течения заболеваний органов дыхания. В.П.Колосов внес большой вклад в разработку и внедрение специализированной пульмонологической помощи в сельской местности с низкой плотностью населения, совершенствование выездных ее форм. За достигнутые результаты в этой области научных исследований и внедрение их в практику награжден Почетной грамотой Министерства здравоохранения РФ (2000 г.). Им сформировано концептуальное представление о роли измененной реактивности дыхательных путей, опосредующей негативное влияние техногенных факторов на дыхательную систему человека, разработано новое направление в пульмонологии, связанное с системным анализом и моделированием экзогенных влияний на дыхательную систему человека, создана технология клинико-физиологического прогнозирования, профилактики и лечения на основе современных методов математического анализа.

В.П.Колосов — автор более 160 научных работ, 7 методических рекомендаций для практического здравоохранения, имеет 21 патент на изобретения. Под его руководством защищены 4 докторских и 21 кандидатская диссертации. Он является членом проблемной комиссии "Физиология и патология дыхания" Научного совета по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера РАМН и МЗиСР РФ, членом диссертационного совета при Амурской государственной медицинской академии, сопредседателем научной секции Российского респираторного общества, членом редакционного совета научных журналов "Бюллетень физиологии и патологии дыхания", "Дальневосточный медицинский журнал", членом редколлегии международного журнала "Респираторная медицина". В 2004 г. ему присвоено почетное звание "Заслуженный врач Российской Федерации".

*Редколлегия журнала "Пульмонология",
администрация и научные сотрудники
Дальневосточного научного центра физиологии
и патологии дыхания СО РАМН, коллеги и друзья
сердечно поздравляют Виктора Павловича и желают ему
крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.*

Авторский указатель статей, опубликованных в журнале "Пульмонология" в 2007 году

Передовая статья

- Васильева О.С.**
Хроническая обструктивная болезнь легких и профессиональные факторы6, 5
- Величковский Б.Т.**
О путях "сбережения народа" и роли болезней органов дыхания в решении этой проблемы3, 5
- Волков И.К. см. Генпе Н.А.**
- Генпе Н.А., Волков И.К.**
Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии в России4, 5
- Зубков М.Н.**
Современные проблемы резистентности пневмотропных патогенов5, 5
- Чучалин А.Г.**
Синдром острого повреждения легких1, 5
- Шмелев Е.И.**
Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания2, 5

Клинические рекомендации

- Американское торакальное общество (АТО) и Европейское респираторное общество (ЕРО)**
Объединенное соглашение по легочной реабилитации1, 12
- Мак-Гарви Л. см. Морис А.Х. Морис А.Х., Мак-Гарви Л., Паворд И.**
Рекомендации по ведению взрослых больных с кашлем2, 10
- Паворд И. см. Морис А.Х.**
- Рабочая группа Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR)**
Клинические рекомендации по профессиональной астме3, 10
- Шеперель А., экспертная группа Франкоязычного общества пульмонологии (SPLF)**
Рекомендации Франкоязычного общества пульмонологии по ведению злокачественной мезотелиомы плевры6, 12

Оригинальные исследования

- Авдеев С.Н. см. Неклюдова Г.В.**
- Авдеев С.Н. см. Чучалин А.Г.**
- Авдеев С.Н. см. Чучалин А.Г.**
- Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Батын С.З., Суточникова О.А., Чучалин А.Г.**
Эффективность комбинированной терапии ингаляционными β_2 -агонистами и антихолинэргическими препаратами при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких: рандомизированное контролируемое исследование ...3, 56
- Авксентьева М.В. см. Воробьев П.А.**
- Агеев Б.Г. см. Капилевич Л.В.**
- Адамова И.В. см. Минеев В.Н.**

- Алдашев А.А. см. Исакова Ж.Т.**
- Алексеев А.А. см. Загдын З.М.**
- Алексеев Д.Ю. см. Загдын З.М.**
- Алиева К.М. см. Масуев К.А.**
- Алиева К.М., Ибрагимова М.И., Масуев К.А.**
Внутрисердечная гемодинамика у больных бронхиальной астмой пожилого возраста и влияние небулайзерной бронхолитической терапии на ее показатели1, 60
- Алиева К.М., Ибрагимова М.И., Масуев К.А.**
Ремоделирование и диастолическая функция правого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста ...5, 80
- Алиева К.М., Хархаров М.А., Масуев К.А.**
Программа льготного лекарственного обеспечения больных бронхиальной астмой в Республике Дагестан6, 74
- Алишеров А.Ш. см. Исакова Ж.Т.**
- Аллахвердиев А.К. см. Давыдов М.И.**
- Антипанова Н.А.**
Риск развития рака трахеи, бронхов, легкого у жителей крупного центра черной металлургии1, 95
- Антонов Н.С. см. Мокина Н.А.**
- Арифханова С.И., Убайдуллаева К.М.**
Клеточные реакции в бронхолегочной системе при обострении хронической обструктивной болезни легких с кумуляцией пестицидов в организме5, 69
- Артюхов И.П. см. Демко И.В.**
- Архипов В.В. см. Цой А.Н.**
- Ахметов Р.Х. см. Васильева О.С.**
- Багишева Н.В. см. Овсянников Н.В.**
- Базулина Л.М. см. Григорук О.Г.**
- Баймаканова Г.Е. см. Чучалин А.Г.**
- Барсуков В.Н. см. Сухова Е.В.**
- Баскаков М.Б. см. Капилевич Л.В.**
- Батын С.З. см. Авдеев С.Н.**
- Белевский А.С. см. Воробьев П.А.**
- Белевский А.С. см. Мещерякова Н.Н.**
- Белевский А.С., см Семенюк С.А.**
- Беляев Д.Л. см. Долгина Е.Н.**
- Берман Б. см. Чучалин А.Г.**
- Болотин А.Е. см. Игнатъев В.А.**
- Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А., Куликова И.И., Курбатова Е.В., Марченко Г.Р., Калинин А.В.**
Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в крупном промышленном центре2, 56
- Бородулина Е.А. см. Бородулин Б.Е.**
- Брагина Е.Ю. см. Огородова Л.М.**
- Браженко Н.А. см. Загдын З.М.**
- Браженко О.Н. см. Загдын З.М.**
- Бримкулов Н.Н., Винников Д.В., Рыжкова Е.В.**
Ведение больных астмой на первичном уровне здравоохранения: влияние образовательной программы для врачей5, 24
- Быканова А.В. см. Неклюдова Г.В.**

- Васильева О.С., Колядова Т.В., Корвяков С.А., Ахметов Р.Х., Шварц Г.Я., Неумолотова Т.Н.**
Исследование терапевтической эффективности тровентола у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких профессионального генеза5, 74
- Вахрушева А.С. см. Циркин В.И.**
- Великая О.В. см. Провоторов В.М.**
- Вербицкая Е.В. см. Загдын З.М.**
- Веренинов А.А. см. Минеев В.Н.**
- Визель А.А., Селиверстов В.Н., Визель И.Ю., Сергеев В.А., Рахматулина Н.М.**
Оценка клинической эквивалентности Беклазона Эко Легкое Дыхание и ДАИ флутиказона пропионата у больных бронхиальной астмой1, 74
- Визель И.Ю. см. Визель А.А.**
- Винников Д.В. см. Бримкулов Н.Н.**
- Воробьев П.А., Белевский А.С., Авксентьева М.В., Смирнова М.С., Гаджиева Т.А.**
Заболеваемость и распространенность бронхиальной астмы у взрослых в городах и сельской местности Республики Дагестан3, 29
- Гаркуша В.Е. см. Гребенников В.А.**
- Геппе Н.А. см. Гребенников В.А.**
- Геппе Н.А., Денисова А.Р., Соколова Н.И.**
Новое в комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей4, 12
- Гервазиева В.Б. см. Чучалин А.Г.**
- Гергерт В.Я. см. Орлова Е.В.**
- Гичкин А.Ю. см. Кузубова Н.А.**
- Гноевых В.В.**
Математическое моделирование ранних никотин-ассоциированных дисфункций пульмо-кардиальной системы на начальных этапах развития ХОБЛ63
- Гончарова З.А. см. Исакова Ж.Т.**
- Гончарова С.А. см. Чучалин А.Г.**
- Гордеева Н.В. см. Демко И.В.**
- Гранитова Л.В. см. Шойхет Я.Н.**
- Гребенников В.А., Гаркуша В.Е., Геппе Н.А.**
Оценка эффективности ингаляций будесонида, применяемого для профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с различным гестационным возрастом4, 7
- Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Базулина Л.М.**
Диагностическая ценность цитологического метода при исследовании клеточного состава плевральной жидкости3, 66
- Григорян С.С. см. Чучалин А.Г.**
- Давлетьярова К.В. см. Капилевич Л.В.**
- Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Аллавердиев А.К.**
Систематическая медиастинальная лимфатическая диссекция – стандарт в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого I, II и IIIA стадии3, 72
- Дворецкий Л.И., Чистякова Е.М., Рубин М.П.**
Состояние минеральной плотности кости у больных хронической обструктивной болезнью легких3, 48
- Деев И.А., Сазонов А.Э., Огородова Л.М.**
Молекулярно-генетические механизмы нарушения программируемой гибели эозинофилов при бронхиальной астме у детей4, 17
- Демко И.В., Гордеева Н.В., Петрова М.М., Артюхов И.П.**
Бронхиальная астма в г. Красноярске: использование различных методов для оценки уровня контроля ...2, 68
- Демко И.В., Салмина А.Б., Моргунов А.В., Малиновская Н.А.**
Экспрессия Р-гликопротеина на лимфоцитах периферической крови при тяжелых формах бронхиальной астмы и его роль в определении чувствительности к терапии глюкокортико-стероидами41
- Денисова А.Р. см. Геппе Н.А.**
- Дидур М.Д. см. Игнатьев В.А.**
- Долгина Е.Н., Беляев Д.Л.**
Иммунорекоррекция лейкинфероном и интерфероном-α как способ снизить уровень заболеваемости респираторного тракта у детей5, 51
- Доровская Н.Л. см. Мизерницкий Ю.Л.**
- Дуков Л.Г. см. Шойхет Я.Н.**
- Дьякова Е.Ю. см. Капилевич Л.В.**
- Егорова В.Ю. см. Загдын З.М.**
- Ермолаева Е.В. см. Кубышева Н.И.**
- Загдын З.М., Браженко Н.А., Браженко О.Н., Лукьянова Ю.В., Алексеев Д.Ю., Тярсова К.Г., Супрун Т.Ю., Алексеев А.А., Крупицкий Е.М., Лиознов Д.А., Цой М.В., Егорова В.Ю., Вербицкая Е.В., Звартау Э.Э., Флеминг М.**
Коморбидность туберкулеза, алкоголизма и наркомании2, 40
- Зайнуллин Н.Р. см. Сухова Е.В.**
- Звартау Э.Э. см. Загдын З.М.**
- Зейлерт В.Ю. см. Мокина Н.А.**
- Ибрагимова М.И. см. Алиева К.М.**
- Ибрагимова М.И. см. Алиева К.М.**
- Иванов А.Ф., Черняк Б.А.**
Показатели контроля бронхиальной астмы и их взаимосвязь с неспецифической гиперреактивностью бронхов у молодых больных ...5, 19
- Иванов В.П. см. Солодилова М.А.**
- Иванов С.Н. см. Старовойтова Е.А.**
- Иванова И.В. см. Черная Н.Л.**
- Иванова О.Г. см. Мордык А.В.**
- Игнатова Г.Л. см. Степанищева Л.А.**
- Игнатова Г.Л., Федосова Н.С., Степанищева Л.А.**
Профилактическое и терапевтическое использование пневмококковой вакцины у работающих на промышленном предприятии пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями ...3, 81
- Игнатьев В.А., Титова О.Н., Дидур М.Д., Болотин А.Е., Суховская О.А., Чернухо Т.И., Тимофеева М.П., Канищева М.В., Шкляревич Н.А.**
Влияние тиотропия бромидом на эффективность легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких1, 88
- Игнатьев В.А., Титова О.Н., Каменева М.А., Суховская О.А.**
Опыт длительного лечения тиотропия бромидом больных хронической обструктивной болезнью легких2, 74
- Исакова Ж.Т., Пак О.А., Юсупова Э.У., Гончарова З.А., Тумашова А.Ф., Кожомкулов М.Д., Кожомкулов Д.К., Чубаков Т.Ч., Алишеров А.Ш., Фриденлэнд Дж., Алдашев А.А.**
Молекулярно-эпидемиологический анализ рифампициностойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных на территории Кыргызской Республики .2, 44
- Кабулов Г.Г.**
Особенности грибковой сенсибилизации в различных климато-географических зонах Азербайджана у детей, больных бронхиальной астмой4, 23
- Казаков А.В. см. Мордык А.В.**
- Казанбеков Д.Г. см. Масуев К.А.**

- Калинкин А.В. см. Бородулин Б.Е.**
- Камалтынова Е.М. см. Петрова И.В.**
- Каменева М.А. см. Игнатьев В.А.**
- Канищева М.В. см. Игнатьев В.А.**
- Капилевич Л.В., Дьякова Е.Ю., Носарев А.В., Давлетьярова К.В., Кистенев Ю.В., Огородова Л.М., Пономарев Ю.Н., Агеев Б.Г., Ковалев И.В., Баскаков М.Б., Медведев М.А.**
Спектральный анализ состава выдыхаемого воздуха в условиях формирования гиперреактивности воздухоносных путей 6, 63
- Карабиненко А.А. см. Полевая О.А.**
- Кароли Н.А., Ребров А.П.**
Предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ (по результатам проспективного динамического наблюдения) 3, 77
- Кистенев Ю.В. см. Капилевич Л.В.**
- Княжеская Н.П. см. Полевая О.А.**
- Ковалев И.В. см. Капилевич Л.В.**
- Коган Е.А. см. Сагиндикова Г.Е.**
- Коган Е.А. см. Сагиндикова Г.Е.**
- Кожомкулов Д.К. см. Исакова Ж.Т.**
- Кожомкулов М.Д. см. Исакова Ж.Т.**
- Кожухов М.А. см. Солодилова М.А.**
- Колядова Т.В. см. Васильева О.С.**
- Кононова Т.Н. см. Циркин В.И.**
- Корвяков С.А. см. Васильева О.С.**
- Корвяков С.А.**
Влияние инфекционного фактора на течение бронхиальной астмы 5, 33
- Корнилова Т.А. см. Шойхет Я.Н.**
- Кривицкая В.З. см. Чучалин А.Г.**
- Крупницкий Е.М. см. Загдын З.М.**
- Кубышева Н.И., Максимова А.В., Постникова Л.Б., Ермолаева Е.В., Лазарева Л.Г., Новиков В.В., Соодаева С.К.**
Участие растворимых антигенов адгезии и молекул гистосовместимости в развитии бронхиальной астмы у детей 4, 33
- Кузубова Н.А., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю., Суркова Е.А., Лукина Е.Ю.**
Влияние ингаляционной глюкокортикостероидной терапии на эндотелиальную функцию и состояние легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких 5, 84
- Куликова И.И. см. Бородулин Б.Е.**
- Курбатова Е.В. см. Бородулин Б.Е.**
- Лазарев А.Ф. см. Григорук О.Г.**
- Лазарева Л.Г. см. Кубышева Н.И.**
- Лемахер В. см. Чучалин А.Г.**
- Лизогуб Н.В. см. Чучалин А.Г.**
- Лиознов Д.А. см. Загдын З.М.**
- Логвинова Т.В. см. Яковлева М.Г.**
- Лукина Е.Ю. см. Кузубова Н.А.**
- Лукьянова Ю.В. см. Загдын З.М.**
- Лунцов А.В., Скороходкина О.В.**
Особенности диагностики и лечения бронхиальной астмы у лиц призывного возраста 4, 29
- Лысов А.В. см. Мордык А.В.**
- Мазурина С.А. см. Чучалин А.Г.**
- Максимова А.В. см. Кубышева Н.И.**
- Максимова Л.В. см. Воробьев П.А.**
- Максимова Л.В., Сура М.В.**
Клинико-экономическое исследование целесообразности применения препарата Симбикорт Турбухалер для лечения бронхиальной астмы средней степени тяжести 1, 54
- Малиновская Н.А. см. Демко И.В.**
- Маренко А.Г. см. Мещеряков В.В.**
- Маренко Е.Ю. см. Мещеряков В.В.**
- Марушков В.И. см. Мизерницкий Ю.Л.**
- Марченко Г.Р. см. Бородулин Б.Е.**
- Масуев К.А. см. Алиева К.М.**
- Масуев К.А. см. Алиева К.М.**
- Масуев К.А. см. Алиева К.М.**
Совершенствование методов реабилитации больных бронхиальной астмой на амбулаторном этапе лечения 5, 29
- Медведев М.А. см. Капилевич Л.В.**
- Мельникова И.М. см. Мизерницкий Ю.Л.**
- Мержоева З.М. см. Неклюдова Г.В.**
- Мещеряков В.В., Маренко Е.Ю., Маренко А.Г.**
Уровень знаний педиатров и качество диагностики бронхиальной астмы у детей в условиях поликлиники 4, 41
- Мещерякова Н.Н. см. Семенюк С.А.**
- Мещерякова Н.Н., Белевский А.С.**
Роль тиотропия бромида в различных методах физической реабилитации больных ХОБЛ 5, 40
- Мизерницкий Ю.Л. см. Цыпленкова С.Э.**
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Доровская Н.Л., Марушков В.И.**
Иммунологические и метаболические особенности детей с частыми заболеваниями органов дыхания и оценка эффективности дифференцированного комплексного оздоровления с включением селексена с аскорбиновой кислотой 4, 46
- Минеев В.Н., Веренинов А.А., Сеницина Т.М., Адамова И.В., Супранович И.Ю.**
Транспорт одновалентных катионов через мембрану эритроцитов и бронхолитическое и протективное действие ингаляции фуросемида при бронхиальной астме 1, 82
- Михалева Л.М. см. Неклюдова Г.В.**
- Мокина Н.А., Зейлерт В.Ю., Сараева Н.И., Сахарова Г.М., Антонов Н.С.**
Распространенность и характерные особенности табакокурения у подростков г. Чапаевска Самарской области 6, 58
- Моргун А.В. см. Демко И.В.**
- Мордык А.В., Лысов А.В., Иванова О.Г., Пузырева Л.В., Казаков А.В.**
Выявление и коррекция психовегетативных расстройств у больных туберкулезом 6, 34
- Науменко Ж.К. см. Неклюдова Г.В.**
- Неклюдова Г.В., Черняев А.Л., Черняк А.В., Авдеев С.Н., Науменко Ж.К., Самсонова М.В., Мержоева З.М., Михалева Л.М., Быканова А.В., Тарасенко И.Ю.**
Легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическим легочным фиброзом: морфофункциональное состояние сосудов системы легочной артерии, взаимосвязь с функциональными изменениями кардиореспираторной системы 6, 23
- Неумолотова Т.Н. см. Васильева О.С.**

- Никонова А.А. см. Чучалин А.Г.**
Новиков В.В. см. Кубышева Н.И.
Новоженков В.Г. см. Хамитов Р.Ф.
Носарев А.В. см. Капилевич Л.В.
Нуралиева Г.С. см. Авдеев С.Н.
Нуралиева Г.С. см. Чучалин А.Г.
Овсянников Н.В., Багизева Н.В., Сердюк Л.В., Суворова С.Г., Сабакарь Т.М.
 Оценка уровня контроля бронхиальной астмы в практике участкового терапевта1, 100
Огородова Л.М. см. Деев И.А.
Огородова Л.М. см. Капилевич Л.В.
Огородова Л.М. см. Петрова И.В.
Огородова Л.М. см. Старовойтова Е.А.
Огородова Л.М., Федорова О.С., Брагина Е.Ю., Фрейдин М.Б., Петровская М.И.
 Генетические маркеры бронхиальной астмы у детей, больных атопическим дерматитом4, 37
Орлова В.С. см. Орлова Е.В.
Орлова Е.В., Орлова В.С., Гергерт В.Я.
 Применение нуклеотидного био корректора из дрожжей рода *Saccharomyces cerevisiae* в комбинированной терапии туберкулеза1, 107
Осипова Г.Л. см. Чучалин А.Г.
Оспельникова Т.П. см. Чучалин А.Г.
Пак О.А. см. Исакова Ж.Т.
Пальмова Л.Ю. см. Хамитов Р.Ф.
Панкратова В.Н. см. Чучалин А.Г.
Панфилов В.И. см. Солодилова М.А.
Перлей В.Е. см. Кузубова Н.А.
Петрова И.В., Козырицкая Д.В., Камалтынова Е.М., Огородова Л.М.
 Ассоциация полиморфизма промоторной области генов NO-синтаз с развитием бронхиальной астмы . .4, 52
Козырицкая Д.В. см. Петрова И.В.
Петрова М.М. см. Демко И.В.
Петровская М.И. см. Огородова Л.М.
Полевая О.А., Карабиненко А.А., Княжеская Н.П.
 Влияние соблюдения базисной терапии на частоту госпитализаций у больных бронхиальной астмой . . .1, 69
Полоников А.В. см. Солодилова М.А.
Полоцкий Б.Е. см. Давыдов М.И.
Пономарев Ю.Н. см. Капилевич Л.В.
Попова И.В. см. Циркин В.И.
Постникова Л.Б. см. Кубышева Н.И.
Провоторов В.М., Великая О.В.
 Влияние сурфактанта на клиническое течение медленно разрешающейся пневмонии6, 29
Пузырева Л.В. см. Мордык А.В.
Рахматуллина Н.М. см. Визель А.А.
Ребров А.П. см. Кароли Н.А.
Рубин М.П. см. Дворецкий Л.И.
Рыжкова Е.В. см. Бримкулов Н.Н.
Сабакарь Т.М. см. Овсянников Н.В.
Сагиндикова Г.Е., Коган Е.А., Сатбаева Э.Б.
 Особенности ангиогенеза и стромообразования рака легкого, развившегося у лиц, длительное время проживавших на радиоактивно загрязненных территориях Семипалатинской области Казахстана . .5, 64
Сагиндикова Г.Е., Коган Е.А., Шаханов Т.Е.
 Характеристика заболеваемости и смертности от хронических заболеваний легких у населения Семипалатинского региона и их морфологические проявления3, 87
Садрутдинова Н.Р. см. Степанищева Л.А.
Сазонов А.Э. см. Деев И.А.
Салмина А.Б. см. Демко И.В.
Самсонова М.В. см. Неклюдова Г.В.
Сараева Н.И. см. Мокина Н.А.
Сатбаева Э.Б. см. Сагиндикова Г.Е.
Сахарова Г.М. см. Мокина Н.А.
Селиверстов В.Н. см. Визель А.А.
Семенюк С.А., Белевский А.С., Мещерякова Н.Н.
 Эффективность обучения больных ХОБЛ6, 43
Сергеев В.А. см. Визель А.А.
Сердюк Л.В. см. Овсянников Н.В.
Сероклинов В.Н. см. Яковлева М.Г.
Сизова Е.Н. см. Циркин В.И.
Синицина Т.М. см. Минеев В.Н.
Скороходкина О.В. см. Луницев А.В.
Смирнова М.С., см. Воробьев П.А.
Соколова Н.И. см. Геппе Н.А.
Солодилова М.А., Иванов В.П., Полоников А.В., Хорошая И.В., Кожухов М.А., Панфилов В.И.
 Влияние полиморфизма Pro198Leu гена глутатионпероксидазы I-го типа на риск развития аллергической бронхиальной астмы у мужчин1, 50
Соодаева С.К. см. Кубышева Н.И.
Старовойтова Е.А., Иванов С.Н., Огородова Л.М.
 Особенности гемодинамики малого круга кровообращения и функционального состояния эндотелия у детей с бронхиальной астмой4, 56
Степанищева Л.А. см. Игнатова Г.Л.
Степанищева Л.А., Игнатова Г.Л., Садрутдинова Н.Р., Филочкина Л.П.
 Опыт применения препарата Амиксин для профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких у пациентов трудоспособного возраста2, 59
Суворова А.В. см. Яковлева М.Г.
Суворова С.Г. см. Овсянников Н.В.
Супранович И.Ю. см. Минеев В.Н.
Супрун Т.Ю. см. Загдын З.М.
Сура М.В. см. Воробьев П.А.
Суркова Е.А. см. Кузубова Н.А.
Суточникова О.А. см. Авдеев С.Н.
Сухов В.М. см. Сухова Е.В.
Сухова Е.В., Барсуков В.Н., Сухов В.М., Зайнуллин Н.Р.
 Факторы, снижающие дисциплину лечения у больных туберкулезом легких, и возможности повышения мотивации к лечению2, 50
Суховская О.А. см. Игнатьев В.А.
Суховская О.А. см. Игнатьев В.А.
Тарасенко И.Ю. см. Неклюдова Г.В.
Тимофеев В.В. см. Шойхет Я.Н.
Тимофеева М.П. см. Игнатьев В.А.
Титова Е.А. см. Шойхет Я.Н.
Титова О.Н. см. Игнатьев В.А.

- Титова О.Н. см. Игнатъев В.А.**
Токарева Т.А. см. Яковлева М.Г.
Тумашова А.Ф. см. Исакова Ж.Т.
Тярасова К.Г. см. Загдын З.М.
Убайдуллаева К.М. см. Арифханова С.И.
Ульченко Н.В. см. Яковлева М.Г.
Файзулов Е.Б., см. Чучалин А.Г.
Фархутдинов У.Р.
 Эффективность α -токоферола при внебольничной пневмонии3, 99
- Федорова О.С. см. Огородова Л.М.**
Федосова Н.С. см. Игнатова Г.Л.
Филичкина Л.П. см. Степанищева Л.А.
Флеминг М. см. Загдын З.М.
Фомина О.В. см. Черная Н.Л.
Фрейдлин М.Б. см. Огородова Л.М.
Фриденд Дж. см. Исакова Ж.Т.
Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Новоженев В.Г.
 Антибактериальная терапия у больных бронхиальной астмой с бессимптомной инфекцией *Mycoplasma Pneumoniae*1, 64
- Хархаров М.А. см. Алиева К.М.**
Хорошая И.В. см. Солодилова М.А.
Царева Н.А. см. Чучалин А.Г.
Циркин В.И., Кононова Т.Н., Сизова Е.Н., Попова И.В., Вахрушева А.С.
 О возможной роли эндогенных модуляторов β -адрено- и М-холинореактивности в патогенезе бронхиальной астмы5, 46
- Цой А.Н., Архипов В.В., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю.**
 Фармакоэкономическое исследование новой концепции применения Симбикорта у больных бронхиальной астмой3, 34
- Цой М.В. см. Загдын З.М.**
Цытленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л.
 Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе как биологический маркер аллергических воспалений дыхательных путей у детей4, 69
- Чапурин С.А. см. Цой А.Н.**
Черная Н.Л., Фомина О.В., Иванова И.В.
 Диагностика ранних нарушений функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой по данным импульсной осциллометрии4, 62
- Чернухо Т.И. см. Игнатъев В.А.**
Черняев А.Л. см. Неклюдова Г.В.
Черняк А.В. см. Неклюдова Г.В.
Черняк Б.А. см. Иванов А.Ф.
Чистякова Е.М. см. Дворецкий Л.И.
Чубаков Т.Ч. см. Исакова Ж.Т.
Чурилин Ю.Ю. см. Цой А.Н.
Чурсин А.А. см. Яковлева М.Г.
Чучалин А.Г. см. Авдеев С.Н.
Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Нуралиева Г.С.
 Открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности левофлоксацина при обострении ХОБЛ6, 67
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Царева Н.А.**
 Эффективность коротких курсов азитромицина при нетяжелой внебольничной пневмонии3, 93
- Чучалин А.Г., Берман Б., Лемахер В.**
 Лечение острого бронхита у взрослых экстрактом пеларгонии сидовидной (*Pelargonium Sidoides*; EPs 7630): рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование6, 49
- Чучалин А.Г., Оспельникова Т.П., Осипова Г.Л., Лизогуб Н.В., Гервасиева В.Б., Кривицкая В.З., Григорян С.С., Мазурина С.А., Файзулов Е.Б., Никонова А.А., Панкратова В.Н., Гончарова С.А.**
 Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы5, 14
- Шаханов Т.Е. см. Сагиндикова Г.Е.**
Шварц Г.Я. см. Васильева О.С.
Шкляревич Н.А. см. Игнатъев В.А.
Шойхет Я.Н., Титова Е.А., Дуков Л.Г., Корнилова Т.А., Тимофеев В.В., Гранитова Л.В.
 Влияние фенотерола и гистамина на показатели функции внешнего дыхания у больных сахарным диабетом6, 39
- Юсупова Э.У. см. Исакова Ж.Т.**
Яковлева М.Г., Сероклинов В.Н., Суворова А.В., Чурсин А.А., Токарева Т.А., Логвинова Т.В., Ульченко Н.В.
 Новые возможности лечения детей с бронхиальной астмой в амбулаторной практике ...5, 58

Обзоры

- Авдеев С.Н.**
 Возможность уменьшения числа обострений у больных ХОБЛ при длительном приеме N-ацетилцистеина2, 89
- Авдеев С.Н.**
 Небулайзерная терапия суспензией будесонида при обострениях бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких6, 110
- Авдеев С.Н.**
 Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание2, 104
- Авдеев С.Н., Огородова Л.М., Куликов Е.С.**
 Безопасность длительнодействующих β_2 -агонистов при бронхиальной астме3, 110
- Аверьянов А.В., Поливанова А.Э.**
 Дефицит α_1 -антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких3, 103
- Айрапетова Н.С., Рассулова М.А., Разумов А.Н.**
 Обоснование и подходы к восстановительному лечению больных с хроническими заболеваниями органов дыхания6, 104
- Айсанов З.Р., Калманова Е.Н.**
 Результаты исследования TORCH: новая эпоха в терапии ХОБЛ5, 88
- Архипов В.В. см. Чучалин А.Г.**
Богорад А.Е., Розилова Н.Н.
 Первичная цилиарная дискинезия как генетически детерминированная патология4, 79
- Боркина А.Н.**
 Роль клеток Клара в гистофизиологии бронхиолярного эпителия и их значение в развитии легочной патологии5, 94
- Визель А.А., Визель И.Ю., Пронина И.Ю.**
 Противовоспалительный препарат фенспирид2, 80
- Визель И.Ю. см. Визель А.А.**
Воробьев А.В. см. Синопальников А.И.
Григорян С.С. см. Осипова В.В.
Деев И.А. см. Огородова Л.М.

Захаров П.П. см. Розина Н.Н.
Калманова Е.Н. см. Айсанов З.Р.
Княжеская Н.П.
 Будесонид / формотерол — ингалятор для базисного лечения и купирования симптомов бронхиальной астмы (стратегия SMART)6, 87
Кузьменко Л.Г. см. Овсянников Д.Ю.
Куликов Е.С. см. Авдеев С.Н.
Лев Н.С. см. Розина Н.Н.
Лещенко И.В. см. Царькова С.А.
Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г.
 Бронхолегочная дисплазия4, 84
Огородова Л.М. см. Авдеев С.Н.
Огородова Л.М., Деев И.А., Селиванова П.А.
 GINA 2006: контроль астмы как основная цель лечения и критерий эффективности терапии6, 98
Осипова В.В., Чучалин А.Г., Григорян С.С.
 Новый подход в терапии поллинозов5, 108
Поливанова А.Э. см. Аверьянов А.В.
Пронина И.Ю. см. Визель А.А.
Разумов А.Н. см. Айрапетова Н.С.
Расулова М.А. см. Айрапетова Н.С.
Розина Н.Н. см. Богорад А.Е.
Розина Н.Н., Лев Н.С., Захаров П.П.
 Бронхоэктатическая болезнь у детей4, 91
Селиванова П.А. см. Огородова Л.М.
Синопальников А.И., Воробьев А.В.
 Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы6, 78
Тарасенко И.Ю.
 Телемедицина в пульмонологии6, 93
Фассахов Р.С.
 Ксолар (омализумаб): новые возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы4, 100
Фисенко В.П.
 Омализумаб (Ксолар): принципы действия, эффективность и безопасность5, 100
Царькова С.А., Лещенко И.В.
 Беродуал в лечении бронхообструктивного синдрома: классика и современность4, 96
Цой А.Н. см. Чучалин А.Г.
Чучалин А.Г. см. Осипова В.В.
Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архивов В.В.
 Симбикорт (будесонид / формотерол): одновременное применение в качестве базисной терапии и для купирования симптомов бронхиальной астмы2, 98
Явлов И.С.
 О безопасности длительнодействующих β_2 -агонистов. Взгляд кардиолога1, 112

Организационные вопросы здравоохранения

Белусов Ю.Б. см. Чучалин А.Г.
Битюцкая Т.М. см. Геппе Н.А.
Бутьльченко О.В. см. Приймак А.А.
Геппе Н.А., Мокина Н.А., Битюцкая Т.М.
 Опыт организации реабилитационных мероприятий у детей с бронхиальной астмой в современном специализированном санатории4, 123
Козлов Р.С. см. Чучалин А.Г.
Мокина Н.А. см. Геппе Н.А.

Приймак А.А., Бутьльченко О.В.
 Сложности организации выявления туберкулеза в современных условиях6, 120
Синопальников А.И. см. Чучалин А.Г.
Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б., Синопальников А.И., Козлов Р.С.
 Решение экспертного совещания "Новые возможности лечения внебольничной пневмонии и бактериального синусита"1, 117

Юбилейные даты

Миррахимов Мирсаид Мирхамидович.
 К 80-летию со дня рождения1, 121
 Порханов Владимир Алексеевич.
 К 60-летию со дня рождения2, 126
 Зубков Михаил Николаевич.
 К 60-летию со дня рождения4, 122
 Приймак Алексей Алексеевич.
 К 75-летию со дня рождения5, 125
 Визель Александр Андреевич.
 К 50-летию со дня рождения5, 126

Лекции

Глазголев Н.А.
 Комплексная (КТ, УЗИ) диагностика пристеночных образований грудной полости5, 114
Зайцева О.В.
 Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей4, 106
Лощилов Ю.А.
 Липопротеиноз при действии промышленных аэрозолей как отражение повреждения сурфактантной системы5, 111
Лощилов Ю.А.
 Патологическая анатомия пневмокониоза2, 117
Розина Н.Н. см. Шахназарова М.Д.
Семьякина А.Н. см. Шахназарова М.Д.
Таточенко В.К.
 О календаре иммунопрофилактики4, 112
Шахназарова М.Д., Розина Н.Н., Семьякина А.Н.
 Клинические варианты патологии легких при синдромах Марфана и Элерса—Данлоса4, 118

Заметки из практики

Дубова Е.А. см. Павлов К.А.
Дубова Е.А., Шишин К.В., Щеголев А.И.
 Папиллярная аденома легкого5, 121
Захаров О.Д. см. Сорокина Е.А.
Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И., Пикунов М.Ю.
 Эпителиоидная гемангиоэндотелиома легких3, 122
Пикунов М.Ю. см. Павлов К.А.
Самсонова М.В. см. Сорокина Е.А.
Сорокина Е.А., Черняев А.Л., Захаров О.Д., Самсонова М.В.
 Поражение легких при сочетанной химио- и рентгено-терапии лимфомы2, 122
Черняев А.Л. см. Сорокина Е.А.
Шишин К.В. см. Дубова Е.А.
Щеголев А.И. см. Дубова Е.А.
Щеголев А.И. см. Павлов К.А.

Новости ERS ...1, 127; 2, 127; 3, 127; 4, 127; 5, 127; 6, 127



НОВОСТИ ERS

Впервые за историю своего существования ERS готовится к тому, чтобы провести экзамены для молодых врачей. Их методика разработана экспертами ERS и названа HERMES (*Harmonised education in respiratory medicine for european specialists* – гармонизированное образование в области респираторной медицины для европейских специалистов). Эта программа построена по модульной системе, содержит самые передовые подходы, которые развивались в разных странах – Великобритании, Германии и др. В ее подготовке приняли участие ведущие европейские специалисты, каждый из которых внес в проект свой индивидуальный уникальный вклад. Российскую пульмонологическую науку представлял акад. РАМН, проф. А.Г. Чучалин.

На предстоящем конгрессе ERS, который пройдет с 4 по 8 октября в Берлине, у врачей появится возможность сдать экзамен и получить европейский диплом по респираторной медицине. Для ERS это большое достижение и еще один шаг в расширении деятельности организации, а для молодых специалистов, в том числе и отечественных, – прекрасный шанс приобрести глубокие, отвечающие актуальным требованиям науки и клинической практики знания, испытать себя и подняться на еще одну профессиональную ступень.

В данном случае речь идет не о личных амбициях человека, который пытается получить европейский диплом, но, в первую очередь, о стремлении как можно полнее охватить все аспекты респираторной медицины на современном этапе ее развития. Из года в год появляются новые динамично развивающиеся направления в каждой из областей респираторной медицины – исследования инфекций дыхательных путей, в том числе туберкулеза, аллергических заболеваний дыхательных путей, неопластических процессов и особенно – редко встречающихся патологий. Несмотря на то, что в целом диагностика редких заболеваний, например интерстициального легочного фиброза, значительно усовершенствовалась, сохраняется группа так называемых арфанных заболеваний, которые требуют как можно более тщательного изучения.

Для молодого российского врача HERMES – это не только возможность овладеть новыми знаниями, но и проверить, насколько хорошо и глубоко он подготовлен к таким экзаменам. Это своеобразный вызов самому себе, испытание профессиональной компетентности и уверенности. Специалист такого уровня способен сыграть очень большую роль в системе государственного здравоохранения и оказать существенное влияние на развитие определенных направлений в отечественной респираторной медицине. Он мог бы руководить крупным пульмонологическим отделением краевой, областной больницы, возглавить подразделение научно-исследовательского института, создать кафедру по подготовке пульмонологов. Хочется надеяться, что уже в ближайшее время среди наших врачей появятся те, кто смогут успешно получить диплом европейского специалиста.