



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

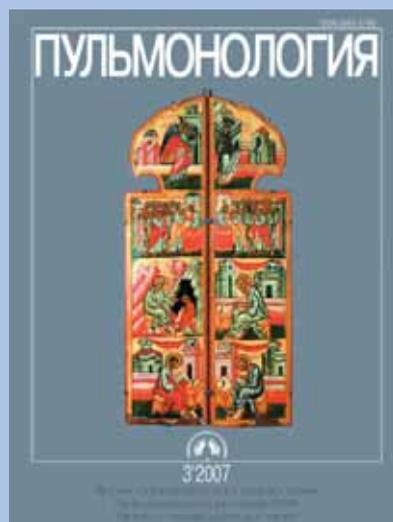
Передовая статья 3-го номера журнала "Пульмонология" за 2007 г., написанная выдающимся ученым проф. *Б.Т.Величковским*, "О путях "сбережения народа" и роли болезней органов дыхания в решении этой проблемы" посвящена практически не описанному в научной медицинской литературе вопросу тяжелой демографической ситуации в России, вкладу в эту проблему заболеваний респираторного тракта, смертности от внешних причин (прежде всего от массового алкоголизма), а главное — пути выхода из этой ситуации. Совокупность процессов, происходящих в обществе и определяющих депопуляцию населения России, автор обозначает как социальный стресс. Чтобы привлечь внимание читателя к этой публикации, хотелось бы привести одну цитату: "Специфическая причина возникновения социального стресса заключается в утрате населением эффективной трудовой мотивации, основанной на возможности честным трудом обеспечить достойное существование себе и своей семье. Чрезмерный хронический социальный стресс, как и любой экстремальный стресс, не мобилизует защитные силы организма. Напротив, он запускает патологические процессы, приводящие к наибольшим потерям здоровья у населения именно трудоспособного возраста: фазу истощения общего адаптационного синдрома, срыв динамического стереотипа высшей нервной деятельности, формирование "феномена запрограммированной смерти организма — феноптоза" и нарушение свободно-радикального равновесия в организме лиц, оказавшихся за чертой бедности..." Глубокий анализ демографической ситуации в различных регионах России позволил сделать вывод о том, что "принятые в настоящее время Государственной Думой состав потребительской корзины и соответствующая ему величина прожиточного минимума не могут быть признаны нормативами длительного пользования. В качестве официального научно обоснованного критерия бедности и минимальной оплаты труда может рассматриваться только величина, в 2,5 раза превышающая прожиточный минимум в данном административно-территориальном образовании. Указанный размер минимальной оплаты труда следует считать таким же обязательным и неустраняемым условием развития экономики соответствующей территории, как, например, длительность в ней зимнего отопительного периода".

Журнал продолжает публиковать руководства международных респираторных обществ по актуальным проблемам современной пульмонологии. Данный раздел представлен "Клиническими рекомендациями по профессиональной астме" Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии. Среди работ, посвященных разнообразным аспектам бронхиальной астмы, хотелось бы отметить также статью *И.В.Демко и соавт.* "Экспрессия Р-гликопротеина на лимфоцитах периферической крови при тяжелых формах бронхиальной астмы и его роль в определении чувствительности к терапии глюкокортикостероидами".

В данном номере представлены интересные клинические наблюдения редко встречающегося вида опухоли легких, описанные сотрудниками Института хирургии им. А.В.Вишневского, — эпителиоидной гемангиоэндотелиомы легких (статья *К.А.Павлова и соавт.*), а также ряд статей, посвященных различным аспектам диагностики, осложнений и лечения ХОБЛ.

Зам. главного редактора журнала "Пульмонология"
профессор

Н.А.Дидковский



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

На обложке

Царские врата. XVI в.

Царскими или святыми называют врата, расположенные в середине иконостаса. Иконостас отделяет алтарь, где совершается бескровная жертва – Евхаристия, от помещения для молящихся. Обычно сверху на царских вратах помещается сцена Благовещения: архангел – на левой створке, Богородица – на правой. А ниже располагаются изображения четырех евангелистов с их символами: у Иоанна орел, у Марка лев, у Луки бык, у Матфея ангел. В данном случае, правда, символы отсутствуют, евангелистов можно опознать по надписям.

Врата из иконостаса Михайло-Архангельского монастыря отличаются наличием дополнительной композиции – Евхаристии, помещенной под Благовещением. Евхаристия (причастие) изображена зеркально дважды: слева Христос причащает 12 апостолов хлебом, справа – вином, которые символизируют его тело и кровь:

*Примите, ядите; сие есть Тело Мое
Сие есть Кровь Моя нового завета,
за многих изливаемая.*

Смысл изображенного в том, что, причастившись и приобщившись таким образом к жертве Христа, верующие спасутся, обретут вечную жизнь.

Письмо царских врат производит яркое, праздничное впечатление. Жесткостью линий и простотой колористического решения (используется ограниченное число красок) оно напоминает народный лубок.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Величковский Б.Т.

О путях "сбережения народа" и роли болезней органов дыхания в решении этой проблемы5

Клинические рекомендации

**Рабочая группа Испанского общества пульмонологии
и торакальной хирургии (SEPAR)**

Клинические рекомендации по профессиональной астме10

Оригинальные исследования

Гаджиева Т.А.

Заболеваемость и распространенность бронхиальной астмы у взрослых в городах и сельской местности Республики Дагестан29

Цой А.Н., Архипов В.В., Чанурип С.А., Чурилин Ю.Ю.

Фармакоэкономическое исследование новой концепции применения Симбикорта у больных бронхиальной астмой34

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 глюкокортикостероидами41

Дворецкий Л.И., Чистякова Е.М., Рубин М.П.

Состояние минеральной плотности кости у больных хронической обструктивной болезнью легких48

Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Батын С.З., Суточникова О.А., Чучалин А.Г.

Эффективность комбинированной терапии ингаляционными β_2 -агонистами и антихолинергическими препаратами при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких: рандомизированное контролируемое исследование56

Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Базулина Л.М.

Диагностическая ценность цитологического метода при исследовании клеточного состава плевральной жидкости66

Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Аллахвердиев А.К.

Систематическая медиастинальная лимфатическая диссекция — стандарт в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого I, II и IIIA стадии72

Кароли Н.А., Ребров А.П.

Предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ (по результатам проспективного динамического наблюдения)77

Игнатова Г.Л., Федосова Н.С., Степанищева Л.А.

Профилактическое и терапевтическое использование пневмококковой вакцины у работающих на промышленном предприятии пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями81

Сагиндикова Г.Е., Коган Е.А., Шаханов Т.Е.

Характеристика заболеваемости и смертности от хронических заболеваний легких у населения Семипалатинского региона и их морфологические проявления87

Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Царева Н.А. Эффективность коротких курсов азитромицина при нетяжелой внебольничной пневмонии	93
Фархутдинов У.Р. Эффективность α -токоферола при внебольничной пневмонии	99
Обзоры	
Аверьянов А.В., Поливанова А.Э. Дефицит α_1 -антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких	103
Авдеев С.Н., Огородова Л.М., Куликов Е.С. Безопасность длительнодействующих β_2 -агонистов при бронхиальной астме	110
Заметки из практики	
Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И., Пикунев М.Ю. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома легких	122
Новости ERS	127

Contents

Editorial	
Velichkovsky B.T. Ways to "keep the population" and the role of respiratory diseases for resolution of this problem	5
Clinical guides	
Recommendations of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Guidelines for occupational asthma	10
Original studies	
Gadzhieva T.A. Morbidity and prevalence of asthma in rural and urban adult inhabitants of Dagestan Republic	29
Tsoy A.N., Arkhipov V.V., Chapurin S.A., Churilin Yu.Yu. Pharmaco-economical trial of a new concept of administration of Symbicort in patients with bronchial asthma	34
Demko I.V., Salmina A.B., Morgun A.V., Malinovskaya N.A. Expression of P-glycoprotein on blood lymphocytes and its role in development of steroid resistance in severe asthma	41
Dvoretzky L.I., Chistyakova E.M., Rubin M.P. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease	48
Avdeev S.N., Nuralieva G.S., Batyn S.Z., Soutochnikova O.A., Chuchalin A.G. Effects of combined therapy with nebulized β_2 -agonist and anticholinergics in severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized controlled trial	56
Grigoruk O.G., Lazarev A.F., Bazulina L.M. Diagnostic value of cytologic investigation of cell count differential of pleural fluid	66

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 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH (Австрия) в г. Москве

ОАО "Щелковский витаминный завод" (Россия)

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

Адрес редакции:

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

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

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Ответственный редактор О.В.Дергачева

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

Подписано в печать 19.06.2007. Формат 60 x 90 1 / 8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 639
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диалогитивов ООО "Лига-Принт"
© Пульмонология, 2007

<hr/>	
<i>Davydov M.I., Polotsky B.E., Allakhverdiev A.K.</i>	
Systematic mediastinal lymph dissection (SMLD) as a standard of surgical treatment of patients with the I, II and IIIA stage nonsmall cell lung cancer (NSSLCL)	72
<i>Karoli N.A., Rebrov A.P.</i>	
Predicting risk factors of death in patients with COPD (based on results of a prospective observational study)	77
<i>Ignatova G.L., Fedosova N.S., Stepanishcheva L.A.</i>	
Preventive and therapeutic use of pneumococcal vaccine in industrial workers with chronic pulmonary diseases	81
<i>Sagindikova G.E., Kogan E.A., Shakhanov T.E.</i>	
Mortality and morbidity of chronic lung disease and its morphological features in population of Semipalatinsk region	87
<i>Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Tsareva N.A.</i>	
Efficacy of short course asythromycin in non-severe community-acquired pneumonia	93
<i>Farkhutdinov U.R.</i>	
Efficacy of α -tocopherol administration in community-acquired pneumonia	99
Reviews	
<hr/>	
<i>Averyanov A.V., Polivanova A.E.</i>	
Alfa-1-antitripsin deficiency and chronic obstructive pulmonary disease	103
<i>Avdeev S.N., Ogorodova L.M., Kulikov E.S.</i>	
Safety of long-acting β_2 -agonists in asthma	110
Practical notes	
<hr/>	
<i>Pavlov K.A., Dubova E.A., Shchegolev A.I., Pikunov M.Yu.</i>	
Pulmonary epithelioid hemangioepithelioma	122
ERS news	
.....	127



Читайте в следующем номере:

Пульмонология и педиатрия: специфика, проблематика, рекомендации

Б.Т.Величковский



О путях "сбережения народа" и роли болезней органов дыхания в решении этой проблемы

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

B.T. Velichkovsky

Ways to "keep the population" and the role of respiratory diseases for resolution of this problem

Социальная политика в стране сейчас направлена на снижение демографических потерь, на "сбережение народа". Президент России *В.В. Путин* в последнем послании Федеральному собранию подчеркнул: "Мы должны в первую очередь решить именно эту, ключевую для всей страны проблему".

Однако, несмотря на устойчивый экономический рост и политическую стабильность, справиться с демографическим кризисом в стране пока не удастся. По-видимому, прежде всего, это происходит из-за неэффективной борьбы с бедностью. Последние 5 лет в России наблюдается удивительный парадокс: бедных в стране из года в год становится меньше на 4–5 млн, но смертность населения не снижается [1] (рис. 1). Причина заключается в том, что в стране неправильно определены параметры бедности. К этой категории сейчас относят людей, у которых величина денежных доходов ниже прожиточного минимума, определяемого размером "потребительской корзины". По мысли законодателей потребительская корзина должна гарантировать рядовому россиянину "сохранение здоровья и обеспечение его жизнедеятельности". Однако в действительности

она неоправданно мала. Так, например, по данным ВОЗ трудоспособный человек должен потреблять 75–80 кг мясопродуктов в год, а по нормам российской "потребительской корзины", утвержденной 10 марта 2006 г., — в два раза меньше.

Оплата труда на уровне прожиточного минимума не решает ни экономических, ни демографических проблем. Поэтому чрезвычайно важно определить, существует ли иной, уже сегодня приемлемый для России уровень оплаты труда, способный привести к позитивным изменениям в состоянии здоровья населения.

Для ответа на этот вопрос был проведен анализ причин и механизмов, обусловивших в ходе социально-экономических преобразований развитие сверхвысокой и сверххранной смертности лиц трудоспособного возраста, ухудшение физического развития и здоровья детей и подростков и отрицательный естественный прирост населения. Совокупность патологических процессов, вызвавших указанные изменения, точнее всего может быть обозначена как социальный стресс. Специфическая причина возникновения социального стресса заключается в утрате населением эффективной трудовой мотивации, основанной на возможности честным трудом обеспечить достойное существование себе и своей семье. Чрезмерный хронический социальный стресс, как и любой экстремальный стресс, не мобилизует защитные силы организма. Напротив, он запускает патологические процессы, приводящие к наибольшим потерям здоровья у населения именно трудоспособного возраста: фазу истощения общего адаптационного синдрома, срыв динамического стереотипа высшей нервной деятельности, формирование феномена "запрограммированной смерти организма — феноптоза" и нарушение свободно-радикального равновесия в организме лиц, оказавшихся за чертой бедности, особенно резкое у индивидов с гетерозиготным генотипом [2].

Проблема трудовой мотивации существует во всех странах мира. Высокопроизводительный труд требует большого волевого усилия работника. Длительно

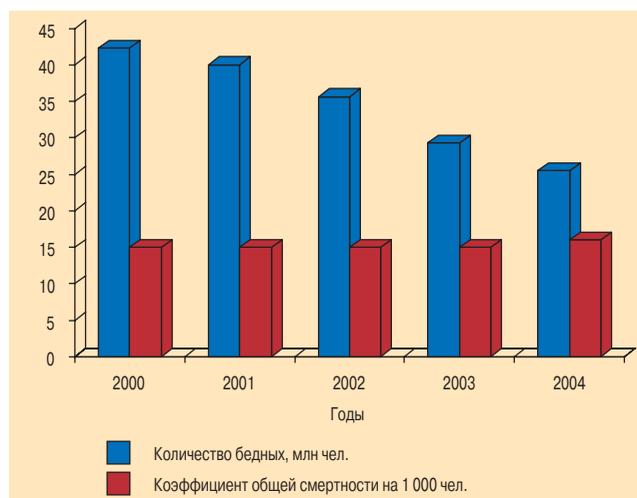


Рис. 1. Соотношение уровня смертности и числа людей с доходами ниже прожиточного минимума

такое усилие может осуществляться только при сильной трудовой мотивации. Частная собственность обеспечивает личную экономическую независимость и свободу выбора, поэтому представляет собой высокий трудовой стимул. Именно в этом заключалось преимущество западных производителей перед Советским Союзом, в котором экстенсивный, затратный путь развития народного хозяйства обесценил заработную плату как действенный стимул к труду.

Необходимо учитывать особенности физиологического механизма формирования трудовой мотивации. Академик П.К.Анохин показал, что мотивационное возбуждение в коре головного мозга извлекает из памяти прошлый опыт [3, 4]. Это принципиально важный момент. Он объясняет, почему трудовая мотивация утрачивается при быстром и резком ухудшении традиционного качества жизни населения независимо от его исходного уровня. По этой же причине различное исходное качество жизни предопределяет неодинаковую критическую величину дохода на душу населения, приводящую к формированию эффективной трудовой мотивации или, наоборот, вызывающую ее утрату и последующие негативные изменения в состоянии здоровья. Для формирования эффективной трудовой мотивации ведущую роль играет прежнее качество жизни, а не тот уровень, на который "опустили" человека обстоятельства. Нищета определяет рост преступности, а не производительности труда [5].

Поскольку уровень жизни людей в различных административно-территориальных образованиях России не совпадает, должна быть неодинакова и величина дохода на душу населения, приводящая к утрате эффективной трудовой мотивации. В связи с этим была велика вероятность того, что критическая величина доходов может быть выявлена.

Для этого было проведено сравнение демографических показателей и покупательской способности населения. Чтобы сгладить различие региональных потребительских цен, покупательная способность населения определялась не в рублях, а в относительных единицах, указывающих, во сколько раз она превышает стоимость местной потребительской корзины (табл. 1).

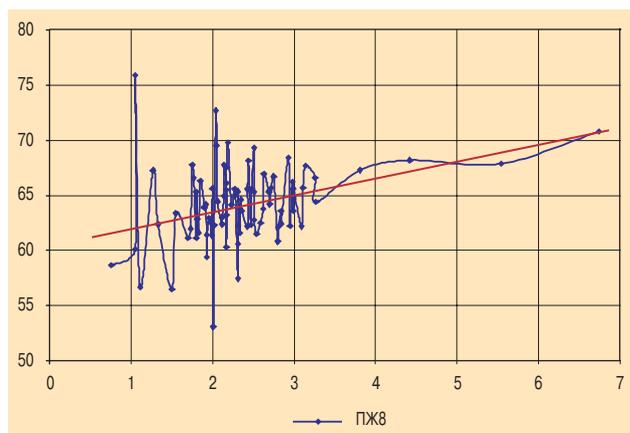


Рис. 2. Соотношение покупательной способности и ожидаемой продолжительности жизни населения в 2004 г.

Оказалось, что коэффициент смертности перестает ухудшаться только в тех административно-территориальных образованиях, где средняя оплата труда не менее чем в 2,5 раза превышает местный прожиточный минимум. Ожидаемая продолжительность жизни населения увеличивается также с ростом его доходов, но критическая величина покупательной способности для этого параметра оказалась более высокой, она составляет стоимость не 2,5, а 3,0 потребительских корзин. Только в таких административно-территориальных образованиях ожидаемая продолжительность жизни населения выше, чем в среднем по Российской Федерации (рис. 2)

Таким образом, принятая сегодня в России потребительская корзина не обеспечивает выживание населения.

Сохраняется ли влияние величины покупательной способности на демографические показатели не только населения в целом, но и людей трудоспособного возраста? Чтобы ответить на этот вопрос, был проведен анализ специально для трудоспособного населения (табл. 2).

Оказалось, что для людей трудоспособного возраста размер дохода сохраняет свое влияние на демографические показатели. Так, в тех административно-территориальных образованиях, где покупательная способность населения самая низкая (мень-

Таблица 1
Соотношение покупательной способности, уровня смертности и ожидаемой продолжительности жизни населения в 2004 г.

Характеристика регионов по средней покупательной способности населения	Количество административно-территориальных образований	Средняя покупательная способность населения региона	Общий коэффициент смертности	Ожидаемая продолжительность жизни (лет)		
				Все население	Мужчины	Женщины
Регионы-лидеры (ПК > 3,0)	9	4,04	12,50	66,76	60,77	73,18
Регионы выше среднего (2,5 < ПК < 3,0)	20	2,75	15,20	64,46	57,66	71,16
Регионы-средняки (2,0 < ПК < 2,5)	32	2,23	16,18	64,26	57,98	71,37
Регионы-аутсайдеры (ПК < 2,0)	26	1,66	17,00	63,06	56,74	70,76
Российская Федерация	88	2,67	16,0	65,3	58,9	72,3

Примечание: ПК — потребительская корзина.

Влияние величины покупательной способности на уровень смертности населения трудоспособного возраста в регионах Российской Федерации в 2004 г.

Характеристика регионов по средней покупательной способности населения (по числу ПК)	Количество административно-территориальных образований	Средняя покупательная способность населения региона	Общий коэффициент смертности	Коэффициент смертности от внешних причин
Регионы-лидеры (ПК > 3,0)	9	4,04	6,97	2,42
Регионы выше среднего (2,5 < ПК < 3,0)	20	2,75	8,66	3,09
Регионы-средняки (2,0 < ПК < 2,5)	32	2,23	8,67	3,94
Регионы-аутсайдеры (ПК < 2,0)	26	1,66	9,50	3,80
Российская Федерация	2,67	8,01	2,75	

Примечание: ПК — потребительская корзина.

ше стоимости 2 потребительских корзин) коэффициент смертности наиболее высокий — 9,50. В административно-территориальных образованиях, где покупательная способность населения больше 2, но меньше 3 потребительских корзин, он снижается и составляет 8,67-8,66. И только там, где покупательная способность населения превышает стоимость 3 потребительских корзин, коэффициент смертности населения становится меньше, чем в целом по Российской Федерации (8,01) и сокращается до 6,97.

Таким образом, критический уровень необходимых доходов для трудоспособной когорты выше, чем в среднем для населения страны. Подобное отличие представляется вполне закономерным, так как семейные и родственные обязательства у трудоспособных лиц наибольшие, поэтому и величина дохода, достаточная для формирования у них эффективной трудовой мотивации, должна быть выше.

Необходимо также оценить роль алкоголя в смертности трудоспособного населения. В ходе реформ у населения трудоспособного возраста преобладающей стала смертность от насильственных действий, травм и отравлений при доминировании алкоголя среди ее непосредственных причин. Поэтому в последнее время снова начинает преобладать мнение, что главной причиной высокой смертности трудоспособного населения является алкоголизм. Так, в изданной в 2003 г. коллективной монографии "Здоровье населения России в социальном контексте 90-х годов: проблемы и перспективы" утверждается, что "доминирующая роль этого фактора несомненна" [6]. Однако алкоголизм, будучи, безусловно, значимой причиной повышения смертности населения, особенно трудоспособного возраста, сам требует выяснения причин широкого распространения.

Как видно из табл. 2, коэффициент смертности от внешних причин, как и общий коэффициент смертности, оказался зависимым от доходов (покупательной способности) трудоспособного населения. В тех административно-территориальных образованиях, где покупательная способность населения трудоспособного возраста превышает стоимость трех потребительских корзин, коэффициент смертности от внеш-

них причин составляет 2,42 — это меньше, чем в целом по Российской Федерации (2,75). При этом уровень смертности от внешних причин более инертен, чем коэффициент общей смертности трудоспособного населения, так как значительно уменьшается только при повышении покупательной способности до 2,5 потребительских корзин, в то время как общая смертность трудоспособного населения достоверно сокращается уже при уровне его покупательной способности больше 2,0 потребительских корзин. Следовательно, смертность от внешних причин тем выше, чем ниже доходы населения, и, если считать ее косвенным показателем распространенности алкоголизма, то и он в большой мере обусловлен социальными причинами.

Таким образом, нельзя бороться с алкоголизмом отдельно от остальных социально-экономических проблем — резкого спада производства и сворачивания систем жизнеобеспечения, особенно на селе, неоправданно низкой оплаты труда, роста социального неравенства и экономической незащищенности. Массовый алкоголизм — показатель тяжелой болезни общества.

На ухудшение демографических показателей в стране, безусловно, влияет смертность от болезней органов дыхания, занимающая четвертое место среди причин смертности населения после заболеваний кровообращения, от внешних причин и от злокачественных новообразований. В связи с этим важно определить, в какой мере она зависит от величины доходов населения (табл. 3). Смертность населения от болезней органов дыхания, как и общая смертность, оказалась тем меньше, чем больше покупательная способность (доход) людей. В депрессивных регионах она достигает 79,7; в регионах-средняках колеблется от 72,3 до 65,4. Только в тех административно-территориальных образованиях, где покупательная способность населения превышала 3 потребительские корзины, она оказалась 45,5 — ниже средней по России (64,6). Поэтому необходима специальная программа снижения заболеваемости и смертности от болезней органов дыхания, дифференцированная в зависимости от административно-территориальных образований с различной величиной доходов населения.

Таблица 3
Соотношение покупательной способности, коэффициента общей смертности и смертности от заболеваний органов дыхания

Характеристика регионов по средней покупательной способности населения	Количество административно-территориальных образований	Средняя покупательная способность населения региона*	Общий коэффициент смертности	Смертность от болезней органов дыхания
Регионы-лидеры (ПК > 3,0)	9	4,04	12,5	45,5
Регионы — выше среднего (2,5 < ПК < 3,0)	20	2,75	15,2	65,4
Регионы-средняки (2,0 < ПК < 2,5)	31	2,23	16,2	72,3
Регионы-аутсайдеры (ПК < 2,0)	26	1,66	17,0	79,7
Российская Федерация	2,67	16,0	64,6	

Примечание: ПК — потребительская корзина; * — по возможности приобрести определенное число местных потребительских корзин.

Так, в сложившихся условиях неоправданно признавать ведущим направлением сохранения здоровья населения пропаганду здорового образа жизни. Для основной массы лиц, работающих по найму, особенно в бюджетной сфере, рекомендации по повышению физической активности и оптимизации питания невыполнимы из-за отсутствия времени, сил и средств, так как по причине недопустимо низкой оплаты труда они вынуждены брать на себя полугорную, двойную трудовую нагрузку.

Как бы то ни было, состав потребительской корзины и соответствующая ему величина прожиточного минимума, принятые в настоящее время Государственной Думой, не могут быть признаны нормативами длительного пользования. В качестве официального научно обоснованного критерия бедности и минимальной оплаты труда может рассматриваться только величина, в 2,5 раза превышающая прожиточный минимум в данном административно-территориальном образовании. Указанный размер минимальной оплаты труда следует считать таким же обязательным и неустрашимым условием развития экономики соответствующей территории, как, например, длительность в ней зимнего отопительного периода.

Региональный подход не утопия. Так, Городская дума г. Санкт-Петербурга уже утвердила местные "Стандарты проживания", по которым средняя величина заработной платы к 2008 г. в 4 раза превысит уровень прожиточного минимума, а сам он увеличится до 4 тысяч рублей. Исходя из полученных данных, законодательная и исполнительная власть на местах получает возможность оценить социальное развитие своей территории и определить размер той минимальной оплаты труда, который необходим для скорейшего "сбережения народа".

В Трудовом кодексе России значится, что минимальный размер оплаты труда (МРОТ) не может быть ниже уровня прожиточного минимума трудоспособного человека. Но в примечании указано, что порядок и сроки введения этой нормы должны определяться специальным федеральным законом. Ни законодательная, ни исполнительная власть не дают четкого ответа на вопрос, когда этот разрыв будет преодолен.

Для построения оптимальной стратегии сбережения народа принципиально важно, что базовой ценностью для дееспособного человека является заработок, а не пособие. Поэтому социальная политика государства, направленная на снижение демографических потерь, должна опираться не столько на бюджетные дотации ("национальные проекты"), сколько на формирование у населения эффективной трудовой мотивации — важнейшего стимула подъема жизнеспособности нации. Необходимо дать людям шанс самим выбраться из нищеты.

В настоящее время господствует мнение, что повышение заработной платы не может опережать рост производительности труда из-за угрозы инфляции. Однако указанный постулат оправдан при соблюдении трех условий. Во-первых, его применение обосновано только тогда, когда у большинства населения, работающего по найму, минимальная оплата труда (потребительская корзина) достаточна для выживания и формирования эффективной трудовой мотивации. В противном случае возникает сверхвысокая смертность людей трудоспособного возраста, сокращается численность населения, подрывается жизнеспособность нации и в итоге не только ухудшаются условия развития экономики, но появляется угроза безопасности государства. Во-вторых, производительность труда и качество продукции в наши дни зависят в основном не от усилий работника, а от внедрения в производство современных наукоемких технологий, то есть от работодателей, которые должны быть в этом заинтересованы, чего в настоящее время нет. В-третьих, конкуренция для работодателей сейчас является лишь опосредованным стимулом к модернизации производства — прямой причиной ее немедленного проведения может стать лишь законодательство, определяющее непреодолимые требования как для внедрения наукоемких технологий, так и для развития конкуренции, подобно тому, как происходит в США. Сегодня российские монополии не инвестируют в производство, тем более что заботу о снижении инфляции, обусловленной тарифами, которые устанавливаются монополиями, взяло на себя правительство.

Таким образом, причина снижения жизнеспособности нации в России заключается не в социально-

экономических преобразованиях как таковых, а в том, каким образом они претворяются в жизнь.

Литература

1. Демографический ежегодник России. Официальное изд. М.: Росстат; 2005.
2. Величковский Б.Т. Патогенетическое обоснование медицинских и социальных приоритетов улучшения здоровья населения России. Успехи соврем. биол. 2004; 124 (2): 99–108.
3. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина; 1975.
4. Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем. М.: Медицина; 1998.
5. Величковский Б.Т. Реформы и здоровье населения (Пути преодоления негативных последствий). М.; Воронеж: ВГУ; 2002.
6. Стародубов В.И., Михайлова Ю.В., Иванова А.Е. Здоровье населения России в социальном аспекте 90-х годов: проблемы и перспективы. М.: Медицина; 2003.

Поступила 23.01.07
© Величковский Б.Т., 2007
УДК 616.2



XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

2–5 октября 2007 г.
г. Казань



УЧАСТИЕ В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ:

Российское респираторное общество

Тел.: +7 (495) 465-52-08, 465-53-64. E-mail: pulmo2007@mail.ru

УЧАСТИЕ В ВЫСТАВКЕ:

Центр выставок и дизайна «ПроффГруп»

Тел.: +7 (495) 255-94-13, 255-95-94, 205-34-46. E-mail: exporprof@ru.ru

РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ, БРОНИРОВАНИЕ ОТЕЛЕЙ В КАЗАНИ:

ООО «Сафари Клуб»

Тел.: +7 (843) 266-58-88, тел./факс: +7 (843) 526-54-15. E-mail: farida-78@mail.ru

Клинические рекомендации по профессиональной астме

Опубликовано в Arch. Bronconeumol. 2006; 42 (9): 457–474.

Recommendations of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR)

Guidelines for occupational asthma

Профессиональная астма (ПА) — наиболее распространенное профессиональное заболевание в индустриальных странах. Установлено, что около 15 % случаев астмы у взрослых имеют профессиональное происхождение. Точный диагноз и раннее лечение являются ключевыми факторами, влияющими на прогноз заболевания и социально-экономические последствия. Пациент, страдающий ПА, — не единственный, кто подвергается воздействию неблагоприятных факторов на рабочем месте. Изменения условий труда могут предотвратить появление других случаев заболевания, что выгодно как с точки зрения здоровья работников, так и с экономической точки зрения в рамках отдельной компании и общества в целом.

Учитывая повсеместную важность проблемы ПА, научный комитет Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR) создал группу высококвалифицированных профессионалов из рабочей группы SEPAR по профессиональным респираторным заболеваниям и астме под руководством д-ра *Ramon Orriols Martinez* для подготовки этих клинических рекомендаций, которые призваны дать четкие и краткие советы по диагностике и ведению больных с предполагаемой ПА.

Определение

ПА — заболевание, характеризующееся обратимой обструкцией и / или гиперреактивностью дыхательных путей, обусловленными воздействием факторов, в большей степени связанных с рабочим местом, чем с другими условиями окружающей среды [1–4].

Классификация

В соответствии с патогенезом выделяют следующие типы ПА [1–4].

1. *Иммунологическая ПА, или ПА, связанная с гиперчувствительностью.* При этом необходим промежуток времени для развития сенсибилизации к этиологическому фактору, и, следовательно, должен быть латентный период между воздействием этого фактора и появлением симптомов заболевания. В соответствии с этиологическими факто-

рами выделяют следующие подтипы иммунологической ПА:

- иммунологическая ПА, вызванная высокомолекулярными соединениями. При этом задействованы иммунологические механизмы, включая иммуноглобулин E (IgE);
 - иммунологическая ПА, вызванная низкомолекулярными соединениями. В этих случаях нет четкого подтверждения участия IgE.
2. *Неиммунологическая ПА, или ПА, индуцированная ирритантами.* Этот тип ПА является результатом раздражения или токсического поражения дыхательных путей. Выделяют 2 подтипа:
 - синдром реактивной дисфункции дыхательных путей (СРДДП), который вызывается однократными или повторными воздействиями высоких доз ирритантов. Начало такой ПА, как правило, связано с конкретным воздействием. Также известно, что такая ПА не имеет латентного периода и симптомы развиваются в течение 24 ч от момента воздействия;
 - ПА, вызванная низкими дозами ирритантов. Она развивается после повторных контактов с низкими дозами этиологического фактора. Это состояние широко обсуждается в мире [3–5].
 3. *Другие варианты ПА.* Эта категория включает ПА с особыми характеристиками:
 - астмаподобные нарушения обусловлены растительной пылью (зерно, хлопок и другие текстильные волокна) и пылью животного происхождения (животные, содержащиеся в неволе);
 - "алюминиевая" астма у рабочих, занятых в производстве алюминия.

Причины

Более 300 веществ участвуют в развитии ПА (табл. 1–3). Полный перечень их можно найти в опубликованных в периодике статьях и обзорах [6–13] и в Интернете [14–16].

Распространенность

Существующие сегодня в медицинской литературе данные по распространенности и частоте ПА во многом противоречивы. Причиной разногласий яв-

Таблица 1
Высокомолекулярные соединения, вызывающие иммунологическую ПА

Вид	Вещество	Продукт, профессия, производство
Злаки	Пшеница, ячмень, рожь, овес, кукуруза, семена подсолнечника, соя и т. д.	Хлебные магазины, пекарни, кондитерские, мельницы, транспорт, сельское хозяйство
Цветы	Подсолнухи, декоративные цветы и т. д.	Флористы, работники теплиц, садовники
Семена, зерна	Кофе, касторовое растение, горох, рожковое дерево, соя, кунжут, фенхель и т. д.	Производство масел, обработка пищевых продуктов, пекарни, мясоперерабатывающее производство и т. д.
Резина	Акации, трагакант, гуар, гуттаперча, гуммиарабик и т. д.	Печатное производство, резиновая промышленность, стоматологи-гигиенисты и т. д.
Ферменты	Bacillus subtilis, трипсин, папаин, пепсин, амилаза	Пекарни, фармацевтическая, пластмассовая промышленность, производство моющих средств и т. д.
Грибы	Aspergillus, Cladosporium, Trichoderma и т. д.	Пекарни, сельское хозяйство, домашнее хозяйство, уборщики, работники лесопилок и т. д.
Животные	Крысы, морские свинки, кролики и т. д.	Лабораторные работники
	Коровы, свиньи, куры, яйца, лактальбумин, казеин и т. д.	Фермеры, молочная промышленность, мясники, кондитерские, дубление кож и т. д.
	Жуки, саранча, тараканы, сверчки, мухи, бабочки, шелкопряд и т. д.	Музеи, лаборатории, рыбоводство, сельское хозяйство, косметика, энтомология, шелководческие фермы и т. д.
	Ракообразные, моллюски, рыба, кораллы и т. д.	Рыбаки, рыбные фермы, производство кормов, кораллов, выращивание жемчуга
Другие	Латекс, клещи домашней пыли, хна	Работники здравоохранения, производство перчаток, презервативов и т. д., контакт с зерном, парикмахеры

Таблица 2
Низкомолекулярные соединения, вызывающие иммунологическую ПА

Вид	Вещество	Продукт, профессия, производство
Диизоцианаты	Толуол, метилен, гексаметилен изоцианат	Полиуретан, лаки для пластика, изоляционные материалы, краски-спреи
Кислые ангидриды	Фталевая кислота, тримеллитовый ангидрид, тетра-хлорофталева кислота, пиромеллитовый диангидрид	Пластмассы и резина, клей, химическая промышленность, огнетушители
Металлы	Соли платины, сульфат кобальта, сульфат и другие соли хрома, дихромат калия, карбид вольфрама	Очистка платины, полировщики, краски, содержащие серебро и хром, дубильные вещества, наждак
Антибиотики	Пенициллин, спирамицин, тетрациклин	Фармацевтическая промышленность
Амины	Пиперазин, этаноламин, диметилпроноламин, этилендиамин, алифатические амины, аминоктанолламин, гексаметилентетрамин	Химическая промышленность, краски-спреи, лыжная промышленность, полировки, фотография, резина, кабели, пайка
Дерево	Красный кедр, канифоль	Деревообделочники, электронщики, занимающиеся пайкой
Смешанные факторы	Глютаральдегид, персульфаты, цианоакрилаты, метилметакрилаты, полиэтилен, хлорамин, полипропилен	Уход за больными, эндоскопия, парикмахеры, ортопедия, клеи, бумажная упаковка, пластиковые пакеты, стерилизаторы в пищевой и фармацевтической промышленности

Таблица 3
Факторы, вызывающие неиммунологическую ПА

Вид	Вещество	Продукт, профессия, производство
Отбеливатели	Хлор	Уборочные работы, производство бумаги, очистные сооружения, производство отбеливателей и т. д.
Дым	Продукты горения	Экстренные службы
Газы	Продукты, образующиеся при гальванизации металлов	Работы с металлами
Другие продукты	Резина, хлористоводородная кислота, гидрохлорид натрия, уксусная кислота	Химическая промышленность, уборочные работы, медицинская промышленность

ляются различия в дизайне эпидемиологических исследований, определениях ПА, обследуемых популяциях и странах, где выполнялись исследования, что затрудняет сопоставление. Некоторые данные можно найти в недавно опубликованном обзоре [4]. Сообщается, что от 4 до 58 % всех случаев астмы могут иметь профессиональный генез. Недавний обзор

литературы установил среднюю распространенность ПА как 15 % [17]. Иммунологическая ПА, вызванная высокомолекулярными веществами, является наиболее частой формой. Распространенность заболевания варьирует в зависимости от причинного фактора и может составлять 4–12 % у сотрудников лабораторий, работающих с животными, 79 % у работников

пекарен и 1–7 % у работников здравоохранения, подвергающихся воздействию латекса [18]. Распространенность ПА, вызванной сенсibilизацией к низкомолекулярным соединениям, менее изучена, хотя некоторые авторы приводят цифру около 40 % от всех случаев ПА [7]. Наиболее часто в промышленных странах причиной болезни являются изоцианаты, вызывающие астму у 2–10 % рабочих [7]. В Британской Колумбии, Канаде, где очень распространена деревообрабатывающая промышленность, чаще всего причинами ПА является кедровая древесина (10 % рабочих) [19]. Другие вещества, такие как глутаральдегид, моющие средства и персульфаты, становятся этиологическими факторами болезни у рабочих медикоиндустриальной промышленности, в производстве моющих средств и в парикмахерских [20–22]. СРДП выявляется у 36 % больных, направленных на госпитализацию для установления диагноза астмы [23–26]. Кроме того, 11–15 % всех случаев ПА обусловлены ирритантами [27–29].

Установить точную частоту ПА можно, используя регистры. Такие программы разработаны во многих странах. В Испании согласно регистру, который ведется с 2002 г. в Астурии, Каталонии и Наварре, частота ПА составляет соответственно 48,4; 77,2 и 75,8 случаев на 1 млн жителей в год. Учитывая, что такие регистры начаты недавно, сравнения с частотой в 92 или 22 случая на 1 млн жителей в год, полученной соответственно из регистров Канады [19] и Великобритании [30], следует делать с осторожностью. Данные о распространенности и частоте ПА в различных странах приведены в одной из последних статей [4].

Патогенез

Генетическая предрасположенность. Атопия является фактором риска для развития астмы, индуцированной высокомолекулярными соединениями [31]. Например, ПА у работников здравоохранения, контактирующих с латексом, возникает чаще среди лиц с атопией, чем неатопиков [32]. То же самое относится к сотрудникам лабораторий, работающим с животными или синтетическими моющими средствами [18]. Фенотип больных с ПА, по-видимому, является результатом вовлечения генов основного комплекса гистосовместимости в хромосоме бр, кодирующих молекулы II класса человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) [4]. Для изоцианатов описана взаимосвязь между этим заболеванием и аллелью HLA-DQBQ0503 и протективной ролью аллели HLA-DBQ0501. Маркером предрасположенности является замещение аспартатного остатка в позиции 57 гена HLA-DBQ [33]. При астме, вызванной красным кедром, наблюдается увеличение аллелей HLA-DQBI*0603 и HLA-DQBI*0302 и уменьшение аллелей DQBI*050134 [34]. Другие авторы подтверждают, что аллели II класса HLA вносят определенный вклад в предрасположенность к астме, вызванной низкомолекулярными соединениями [35]. Однако

для разработки профилактических рекомендаций данных пока недостаточно. Гены глутатиона-S-трансферазы и N-ацетилтрансферазы также участвуют в патогенезе ПА, особенно вызванной воздействием изоцианатов [4].

Этиологические факторы. К высокомолекулярным соединениям, способным вызывать сенсibilизацию, относятся белки, которые являются полными антигенами [36]. Кроме того, некоторые белки обладают ферментной активностью, облегчающей пенетрацию антигена [37]. В противоположность аллергенным белкам низкомолекулярные соединения, провоцирующие ПА, обычно являются неполными антигенами (гаптенами) и для запуска иммунного ответа должны соединяться с другими молекулами [36]. Эти вещества характеризуются высокой реактогенностью и могут связываться с определенными участками белковых молекул в дыхательных путях [38]. Вероятно, при СРДП патогенез болезни зависит от степени ирритативной активности вещества [8].

Тип воздействия. В развитии ПА, вызванной веществами, действующими через IgE-опосредованные механизмы, каковыми являются большинство высокомолекулярных и некоторые низкомолекулярные (соли платины и кислые ангидриды) соединения, определяющее значение имеет уровень воздействия [39, 40]. Риск развития ПА максимален через год воздействия и в случаях, когда картина профессионального риноконъюнктивита появляется раньше бронхиальных симптомов [4]. Существуют также доказательства в пользу взаимодействия ирританта и сенсibilизирующего фактора. Так, курение связано с повышением сенсibilизации к тетрахлорофталевому ангидриду и солям платины [41], а воздействие озона может облегчать развитие бронхиальной гиперреактивности к гексахлороплатинату [42]. Кроме самого этиологического фактора, важным моментом в развитии СРДП является интенсивность воздействия [8].

Патофизиология

Типы ПА в соответствии с механизмами и основными характеристиками представлены в табл. 4.

IgE-зависимые механизмы. Большинство высокомолекулярных соединений, вызывающих ПА, представляют собой белки или гликопротеины животного либо растительного происхождения, которые действуют через IgE-опосредованные механизмы. Они являются полными антигенами и стимулируют выработку IgE. Тем не менее некоторые низкомолекулярные вещества (например, кислые ангидриды и соли платины) обладают свойствами гаптенных и соединяются с белком-носителем, образуя гаптен-белковый комплекс, который также стимулирует синтез IgE. При вдыхании этих веществ они связываются со специфическим IgE, находящимся на поверхности тучных клеток и базофилов, запуская последовательность клеточных реакций, что ведет к высвобождению и синтезу медиаторов и миграции и активации

Типы ПА в соответствии с механизмами и основными характеристиками

Характеристики	Иммунологическая ПА		Неиммунологическая ПА
	IgE-опосредованная	Не-IgE-опосредованная	СРДП
Клинические:			
Период между началом воздействия и симптомами (латентный период)	Длительный	Более короткий	Короткий (< 24 ч)
Типичный результат бронхопровокационного теста	Немедленный, двухфазный	Поздний, двухфазный, атипичный	Не установлен
Эпидемиологические:			
Преобладание в популяции, подвергающейся воздействию	< 5 %	> 5 %	Неизвестно
Предрасполагающие факторы	Атопия, курение	Не определены	Не определены
Гистопатологические:			
Десквамация эпителия	++	++	+++
Субэпителиальный фиброз	++	++	+++
Утолщение базальной мембраны	++	++	++
Эозинофилы	+++	+++	+/-
Лимфоциты	++	++	+/-

воспалительных клеток, формирующих воспалительную реакцию в дыхательных путях, характерную для астмы [36].

IgE-независимые механизмы. Большинство низкомолекулярных соединений, вызывающих ПА, действуют через механизмы, которые, вероятно, являются иммунными, но не включают IgE [36]. Специфические IgG- и IgG4-антитела, по-видимому, в большей степени связаны с уровнем воздействия, чем с заболеванием как таковым [43]. Возможно, что в этих случаях задействована клеточная гиперчувствительность, или гиперчувствительность замедленного типа [44]. CD4-лимфоциты играют поддерживающую роль в продукции IgE за счет В-лимфоцитов и могут также индуцировать воспаление через секрецию ИЛ-5. ИЛ-5 является мощным стимулятором и активатором эозинофилов и основным цитокином, участвующим в миграции и активации эозинофилов во время отсроченной астматической реакции [45]. Повышение числа активированных Т-лимфоцитов (которые экспрессируют рецептор для ИЛ-2), активированных эозинофилов и тучных клеток обнаружено в бронхобиоптатах больных ПА, вызванной низкомолекулярными соединениями [46, 47].

Кроме того, эти соединения могут вызывать неиммунологические провоспалительные эффекты. Если они связывают глутатион, то вызывают дефицит внутриклеточного глутатиона, что снижает антиоксидантную защиту [48]. Воздействие изоцианатов связано с повышением внутриклеточной концентрации пероксида [49]. Повреждение клеток слизистой оболочки бронхов в результате такого процесса может усилить или инициировать реакцию на низкомолекулярные соединения.

Раздражение или токсичность. Механизмы, лежащие в основе СРДП, заслуживают отдельного внимания [8]. После первоначального массивного повреждения эпителия, по-видимому, происходит

прямая активация сенсорных нервов, что запускает неврогенное воспаление. Это не только вызывает изменения сосудистой проницаемости, но и усиливает секрецию слизи, что тоже поддерживает хроническое воспаление, обнаруживаемое в биопсийном материале. В процессе репарации воспаление разрешается, восстанавливаются эпителий и целостность сосудов, подавляется нейрональная активность. Однако полное восстановление достигается не всегда, и могут сохраняться последствия воспалительного ответа в форме гиперреактивности и бронхиальной обструкции.

Диагностика и лечение иммунологической ПА

Диагноз иммунологической ПА состоит из нескольких этапов (см. рисунок) [40, 50].

Анамнез

Для постановки диагноза ПА обязателен сбор анамнеза. Следует расспросить пациента не только о бронхиальных симптомах, но и о симптомах, касающихся носа, глаз, кожи и верхних дыхательных путей. Эти признаки часто предшествуют появлению астмы, особенно при контакте с высокомолекулярными антигенами. Симптомы заболевания обычно появляются после латентного периода, продолжительность которого очень вариабельна — от нескольких недель до многих лет. Таким образом, диагноз ПА не должен отвергаться у рабочего, выполнявшего те же самые обязанности в течение многих лет до появления заболевания. Внезапное начало астмы у взрослого без респираторных или аллергических заболеваний в анамнезе является поводом заподозрить ПА. Важно проследить связь бессимптомного периода с отсутствием воздействия, а появления признаков заболевания — с наличием такого воздействия. Иногда пациент сам сообщает о появлении симптомов черз

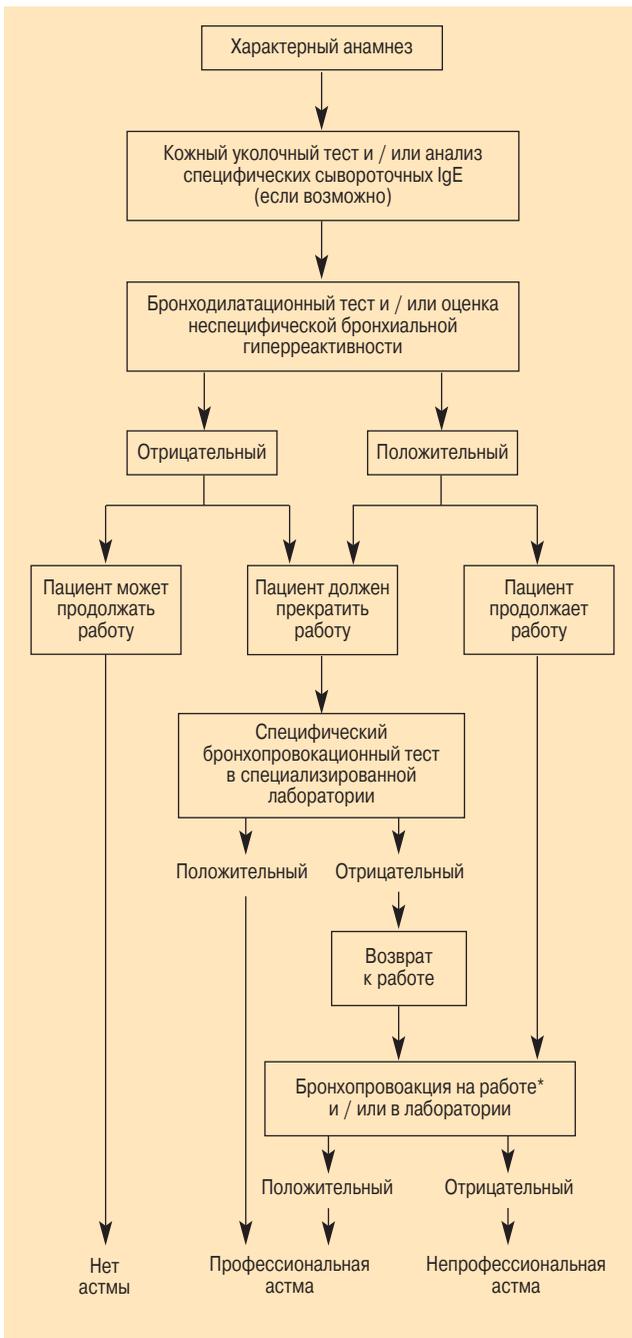


Рисунок. Диагностический алгоритм для иммунологической профессиональной астмы

Примечание: * — может потребоваться количественная оценка воздействия.

несколько минут после воздействия этиологического фактора. В других случаях болезненные проявления возникают по вечерам или только ночью, при этом вряд ли пациент сопоставит их со своей дневной активностью. В целом, улучшение наблюдается по выходным дням или по время отпуска, но не всегда. Фактически эта взаимосвязь чаще встречается в начале клинических проявлений, а по мере прогрессирования заболевания симптомы становятся более постоянными, что мешает больному связать астму с работой. Тем не менее уменьшение симптомов астмы по выходным или во время отпуска имеет боль-

шую диагностическую ценность, чем усиление астматических проявлений во время работы [51]. Иногда, как это бывает при контакте с красным кедром или изоцианатами, симптомы сохраняются месяцами и годами после прекращения воздействия [52]. Более того, в некоторых отраслях промышленности химические и производственные процессы весьма сложны и выброс веществ может остаться незамеченным. По этой причине один из основных моментов в диагностике ПА — сбор профессионального анамнеза по годам и получение информации о веществах, присутствовавших на рабочем месте пациента и способных вызвать астму. Полезно проанализировать информацию о безопасности веществ, с которыми контактировал пациент, и выяснить, связывался ли предполагаемый этиологический фактор с астмой профессионального происхождения. Анамнез, характерный для ПА, недостаточен для постановки диагноза, поскольку мнение врача совпадает с истинным диагнозом ПА немногим более чем в половине случаев [53].

Физикальное обследование. Рентгенограмма органов грудной клетки. Стандартный диагностический поиск и исследование легочной функции

Физикальное обследование, рентгенограмма органов грудной клетки, стандартный диагностический поиск и исследование легочной функции при ПА не отличаются от исследований обычного больного астмой. Однако они необходимы, поскольку, во-первых, позволяют установить диагноз астмы и, во-вторых, дифференцировать ПА от других профессиональных заболеваний со сходными проявлениями. Следует учитывать, что при направлении на обследование у больных часто отсутствуют симптомы заболевания, и они могут жаловаться только на ощущение одышки или сдавливания в грудной клетке, нередко без хрипов и других симптомов. При отрицательном бронходилатационном тесте и отсутствии бронхиальной обструкции в момент обследования необходимо выполнить тесты для выявления неспецифической бронхиальной гиперреактивности, такие как тест с метахолином или гистамином. Эти мероприятия наряду с клинической оценкой, сделанной врачом, представляют собой ценный подход к выявлению бронхиальной астмы (БА) у больных с атопией, заподозренной при сборе анамнеза, физикальном обследовании или исследовании легочной функции [54]. Кроме того, отрицательный тест с метахолином или гистамином практически исключает диагноз ПА, если обследование проводится в период работы больного, так как гиперреактивность дыхательных путей может нормализоваться после устранения воздействия этиологического фактора [55–57].

Иммунологические исследования

Результаты иммунологических тестов могут выявить воздействие неблагоприятного фактора и сенсibilизацию, но сами по себе не подтверждают диагноз

ПА. Положительный тест не всегда подразумевает наличие клинических проявлений заболевания. Во избежание ошибочной интерпретации следует знать чувствительность и специфичность каждого антигена при проведении любого иммунологического исследования, поскольку различные вещества могут вызывать как ложноположительные, так и ложноотрицательные реакции. Можно использовать методики *in vivo* (укольный тест) и *in vitro* (определение специфических IgE-антител). Иногда необходимо готовить экстракт аллергена из-за отсутствия готовых препаратов. В целом высокомолекулярные соединения обладают высокой чувствительностью в тестах, и нередко отрицательная реакция позволяет исключить данное вещество из предполагаемых причин респираторной симптоматики [58]. Большинство низкомолекулярных веществ — ирританты, и, следовательно, для них укольный тест неинформативен. Аналогичным образом, если при этом отсутствуют четкие указания на IgE-опосредованный иммунологический механизм, антитела не определяются, а если определяются, то с очень низкой чувствительностью, которая почти всегда ограничивает применение этих результатов. Только некоторые низкомолекулярные вещества, такие как изоцианаты, обладают хорошей чувствительностью в тестах [59]. При получении положительного результата в неопределенной клинической ситуации или при ранее отвергнутом диагнозе ПА следует еще раз проанализировать его вероятность.

Бронхиальная провокация на рабочем месте

Бронхиальная провокация может подтвердить клинические подозрения на БА, вызванную агентом, присутствующим на рабочем месте или появляющимся в результате профессиональной деятельности. Этот метод связывает профессию и болезнь, но не указывает на этиологический фактор или вещество [60]. Однако, если известно, что в конкретной профессии конкретный фактор является частой причиной ПА, или при получении в иммунологических тестах доказательств сенсибилизации пациента конкретным веществом диагноз ПА, вызванной этим фактором или веществом, высоко вероятен. Бронхиальная провокация выполняется во время или сразу после периода работы и после периода отсутствия пациента на рабочем месте. Длительность этих периодов обычно составляет как минимум 2 нед., при этом следует исключить влияние на результат теста таких факторов, как использование бронходилататоров, обострения заболевания и т. д. В некоторых случаях, например при подозрении на ирритативную концентрацию конкретного вещества на рабочем месте, может появиться необходимость измерить эту концентрацию. Разницу между двумя периодами можно определить несколькими способами. Наиболее широко используемый и, вероятно, обладающий наибольшей диагностической ценностью метод — серийное мониторирование пиковой ско-

рости выдоха (ПСВ) во время и вне воздействия; также применяют серийное мониторирование объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) во время обоих периодов, мониторирование ОФВ₁ или неспецифической бронхиальной гиперреактивности в конце каждого периода [61]. В любом случае, эти методы сопоставимы друг с другом и иногда один из них, например исследование неспецифической бронхиальной гиперреактивности, может подтвердить диагноз, выставленный по результатам других методов, например серийного мониторирования ПСВ [60]. Хотя существуют разногласия, что считать достоверными изменениями, изменения ПСВ или ОФВ₁ более чем на 20 % или снижение концентрации в провокационном тесте, вызывающей снижение ОФВ₁ как минимум на 20 % (ПК20), между двумя периодами как минимум в 3 раза должны расцениваться как определенно положительная динамика [4, 60, 62]. Качественный визуальный анализ экспертом серийной записи ПСВ обладает очень высокой чувствительностью и специфичностью, наибольшими среди всех упомянутых способов контроля [61]. Тем не менее серийная запись ПСВ должна соответствовать требованиям метода [60]. Обычно для большинства больных возможно проведение измерений 4 раза в день [63]. При использовании этого метода различают 4 типа реакции: а) ухудшение в течение рабочего дня, которое полностью исчезает к следующему дню; б) прогрессирующее ухудшение в течение рабочей недели с восстановлением нормального состояния за выходные дни; в) ухудшение от недели к неделе с выздоровлением только после как минимум 3-недельного отсутствия на работе; г) максимальное ухудшение в понедельник с восстановлением в течение недели. Иногда могут наблюдаться другие варианты реакций, например эпизодическое снижение ПСВ при однократном воздействии специфического вещества в течение рабочего дня или в отдельные дни. Однако, как и в отношении других респираторных функциональных тестов, правильная интерпретация результатов должна учитывать возможность сознательного их искажения отдельными пациентами в корыстных целях (поиск другой работы или финансовые компенсации). Сегодня имеется аппаратура, которая посредством компьютерных программ позволяет запоминать информацию, что предотвращает ее подтасовку [64].

Специфический бронхопровокационный тест

Специфические бронхопровокационные тесты признаны "золотым стандартом" в диагностике ПА, но во многих случаях они не могут использоваться в рутинной диагностике [4]. Эти тесты показаны в следующих ситуациях: а) при появлении нового вещества, которое может вызывать астму; б) для определения этиологического фактора астмы среди нескольких веществ, воздействию которых подвергается пациент на рабочем месте; в) при развитии тяжелых астматических реакций при возвращении пациента на работу;

г) если после проведения других тестов диагноз по-прежнему остается сомнительным.

Воздействие вещества на органы дыхания может осуществляться двумя способами, но всегда в специализированной клинике [65].

1. *Через небулайзер*, если вещество растворимо и иммунологические механизмы запускаются при участии IgE. Раствор антигена ингалируется в виде аэрозоля в возрастающих концентрациях. Начальная концентрация вычисляется по формуле, основанной на ПК₂₀ (мг/мл) для метахолина и минимальной концентрации, вызывающей положительную реакцию в кожном уколочном тесте. Через 10 мин после каждой ингаляции проводят форсированную спирометрию. Результат считается положительным, если ОФВ₁ снижается не менее чем на 20 %. Результат выражается как ПК₂₀ аллергена или при использовании дозиметра — как пороговая доза (ПД₂₀) аллергена. Если результат отрицательный, пациенту дают проингалировать максимальную концентрацию. Важно мониторировать ОФВ₁ каждый час в течение 24 ч после ингаляции для выявления отсроченной реакции.

2. *В провокационной камере*, если вещество нерастворимо. В этом случае пациент подвергается воздействию нераздражающих концентраций предполагаемого этиологического фактора. Если возможно, следует измерить концентрацию этого вещества. Длительность воздействия варьирует в зависимости от вещества и характеристик пациента. Результаты считаются положительными при снижении ОФВ₁ более чем на 20 % или значительном снижении ПК₂₀ по сравнению с измеренной до воздействия [56, 57]. Если тест отрицательный, воздействие повторяют в течение более длительного времени или с более высокими концентрациями вещества.

При использовании водонерастворимой пыли ее смешивают с лактозой и создают облако. Использование лактозы без пыли является плацебо [21]. Можно также применять устройства для ингаляции порошкообразных капсулированных лекарств [66].

При исследовании с газом или паром для создания необходимой концентрации используют статические и динамические (непрерывный поток) методы [65, 67, 68]. В статических системах известное количество газа смешивается с известным количеством воздуха до получения нужной концентрации. В динамических системах газ добавляют к воздушному потоку для получения нужного разведения. В этом случае создается непрерывный поток, что позволяет быстро менять концентрацию на нужную величину, хорошо перемешивать газ с воздухом и уменьшает потери вещества за счет адсорбции на стенках камеры.

В качестве альтернативы или при невозможности использовать провокационную камеру некоторые клиники разработали оборудование для воздействия в закрытом контуре, что теоретически позволяет лучше контролировать концентрацию и более безопасно для медицинского персонала [68].

Лечение и прогноз

В большинстве случаев иммунологической ПА обязательно рекомендовать прекращение воздействия предполагаемого этиологического вещества [4, 69]. Если это неосуществимо, решение проблемы заключается в изменении ситуации на рабочем месте. Если и это невозможно и рабочий продолжает подвергаться нежелательному воздействию, следует оценить технику безопасности и устранить воздействие, насколько это возможно, защитив органы дыхания. В таких случаях эффективность принятых мер должна оцениваться на регулярной основе с помощью респираторных функциональных тестов [51]. Ограничение контакта с помощью защитных масок у сотрудников, осуществляющих уход за животными, и в фармацевтической промышленности приводит к определенному улучшению клинического состояния и легочной функции [70, 71]. Положительный результат у этой категории лиц также наблюдается от применения ингаляционных бронходилататоров и противовоспалительных препаратов [72].

Прекращение воздействия этиологического фактора связано с сокращением симптоматики и улучшением легочной функции, которое обычно наблюдается не более чем у 50 % пораженных лиц. Легочная функция нормализуется и неспецифическая бронхиальная гиперреактивность исчезает примерно у 25 % лиц. В целом, прогноз у конкретного больного после прекращения контакта с этиологическим фактором зависит от тяжести состояния на момент постановки диагноза. С другой стороны, продолжение воздействия почти всегда приводит к клиническому и функциональному ухудшению [69, 72].

Существующая сегодня информация показывает, что если пациент после установления диагноза ПА прекращает работу, то с точки зрения социально-экономических перспектив его состояние значительно ухудшается, так как в странах Восточной Европы система поддержки таких людей развита недостаточно. Фактически во избежание финансовых проблем треть рабочих после установления диагноза ПА не прекращает контакт с этиологическим фактором [4, 73, 74].

Диагностика и лечение неиммунологической ПА

СРДП

Несмотря на сообщения о таких случаях в литературе, термин СРДП не использовался до 1985 г., когда *Brooks et al.* [23] описали серию из 10 пациентов. Диагностические критерии СРДП, установленные этими авторами, продолжают применяться и сегодня [3, 4, 25, 75]:

- 1) отсутствие предшествующей респираторной симптоматики;
- 2) воздействие газа, дыма или пара в высоких концентрациях или ирритативных количествах;

- 3) появление симптомов в первые 24 ч воздействия и сохранение их как минимум 3 мес.;
- 4) симптомы, свойственные астме, — кашель, хрипы и одышка;
- 5) объективные подтверждения БА;
- 6) исключение других легочных заболеваний.

В основе СРДДП лежит прямое токсическое воздействие. Показано, что в острой фазе имеют место деструкция респираторного эпителия и воспаление, а затем — регенерация коллагена и пролиферация. Течение и прогноз заболевания зависят от лечения. Клинический опыт с небольшим числом случаев показал, что раннее начало лечения высокими дозами кортикостероидов может улучшить прогноз [76, 77]. Однако у многих пациентов с СРДДП симптомы раздражения и гиперреактивности бронхов сохраняются в течение нескольких лет после воздействия. Следовательно, достигнув стабилизации состояния после острой фазы, больной должен лечиться и дальше как астматик. С другой стороны, он может вернуться к работе при соблюдении профилактических мер по устранению возможного контакта с веществами в ирритативных концентрациях [8, 26].

ПА, вызванная низкими дозами ирритативных веществ

Появление симптомов астмы после повторных воздействий умеренных или низких концентраций ирритантов представляет особый интерес. В 1989 г. *Tarlo* и *Broder* [24] ввели термин "астма, индуцированная ирритантами" и отнесли к этой категории рабочих, у которых астма развилась после однократного или многократных воздействий ирритантов, даже в низких концентрациях. *Chan-Yeung et al.* [78] также описали подобные случаи. Позже были предложены термины "СРДДП, вызванный низкими дозами" и "отсроченный СРДДП" [8, 79]. Однако в этих наблюдениях не было четко показано, что многократное воздействие умеренной интенсивности может вызвать астму; более того, многие исследования продемонстрировали, что повторные ингаляции умеренной концентрации ирританта не влияют на гиперреактивность дыхательных путей, но такая взаимосвязь характерна для более высоких концентраций даже при однократном воздействии [80, 81]. По словам *Tarlo* [5], сегодня идут настоящие дебаты о существовании астмы, вызванной умеренными или низкими дозами ирритантов [3, 4]. Необходимы дальнейшие исследования для четкой характеристики этого состояния.

Другие варианты ПА

Астмаподобные синдромы

Астмаподобные синдромы имеют определенные отличительные черты: наличие системных проявлений; уменьшение тяжести симптомов в течение недели; изменения экспираторного потока в результате

воздействия менее выражены и бронхиальная гиперреактивность не настолько выраженная и постоянная, как при астме; в дыхательных путях определяется нейтрофильное воспаление [1, 4].

Биссиноз. Биссиноз развивается у рабочих текстильной промышленности, подвергающихся воздействию хлопковой, льняной, конопляной, джутовой пыли и пыты [82]. Основным фактором, вызывающим биссиноз, является высокая концентрация эндотоксина грамотрицательных бактерий, присутствующих в воздухе, но не обязательно [83]. В Европе и США распространенность этого заболевания у рабочих на производстве, связанном с наибольшим количеством пыли, снизилась с 50 до 3 %. В развивающихся странах она остается высокой и составляет 30–50 % [82, 83].

Классической форме биссиноза свойственен набор системных и респираторных симптомов, в основном возникающих через 10 лет и более после воздействия. Характерными признаками являются лихорадка, слабость, потеря аппетита, стеснение в груди, одышка и кашель в первый день рабочей недели (после отсутствия контакта с текстильными растениями в течение 48 ч). В последующие рабочие дни, несмотря на продолжение воздействия, симптомы уменьшаются. По мере прогрессирования болезни они сохраняются дольше в течение рабочей недели, хотя и менее интенсивны; в конце концов они становятся ежедневными, включая и выходные дни. В течение рабочего дня симптомы могут появляться либо в начале смены (60 %), либо во второй половине дня (40 %) и сопровождаются следующими изменениями легочной функции:

- 1) снижение ОФВ₁ к концу рабочего дня по сравнению с величиной до начала работы, которое более выражено в первый день рабочей недели [83];
- 2) неспецифическая бронхиальная гиперреактивность (78 % случаев биссиноза, 38 % рабочих с респираторными симптомами, не связанными с биссинозом, и 17 % рабочих, страдающих астмой [83, 84]);
- 3) долговременное снижение спирометрических показателей [85, 86].

Диагноз биссиноза ставится в первую очередь на основании анамнеза, особенно с учетом того, что симптомы, как правило, появляются или имеют наибольшую выраженность в первый рабочий день недели. Он не должен исключаться у больных, не имеющих острых или хронических изменений легочной функции; аналогично одних только изменений легочной функции недостаточно для постановки диагноза [87].

Астма, вызванная воздействием зерновой пыли. Данное заболевание развивается в основном у рабочих, занимающихся измельчением зерна, помолом муки или выпечкой, а также у сельскохозяйственных рабочих [88]. Специфическая этиология неизвестна — это могут быть компоненты злаков или паразитические грибы, такие как черная плесень, или сапрофиты, такие

как *Aspergillus*, или такие организмы, как долгоносик, клещи или грамотрицательные бактерии.

По данным различных исследований, распространенность этого варианта ПА варьирует в широких пределах. Течение чаще легкое, и трудоспособность пациента не нарушается. Примерно в 50 % случаев симптомы уменьшаются или исчезают спонтанно, что позволяет иногда предположить десенсиитизацию.

Астма у рабочих, контактирующих с сельскохозяйственными животными. У рабочих ферм, которые контактируют с сельскохозяйственными животными, особенно с птицами, крупным рогатым скотом и свиньями, отмечена более высокая распространенность неатопической астмы. Этот тип астмы связан с воздействием эндотоксинов, спор грибов и аммиака [89–91].

Астма у рабочих, занятых на алюминиевом производстве. Астма часто возникает у рабочих, занятых в производстве алюминия из оксида алюминия (корунда) путем электролиза. При этом варианте ПА бронхиальная гиперреактивность во время воздействия, как правило, не повышается и в патогенезе могут участвовать различные как иммунологические, так и неиммунологические механизмы. Причина заболевания остается невыясненной [4, 92].

Дифференциальный диагноз

Астма, усиливающаяся на работе

Термин "астма, усиливающаяся на работе" применяется в ситуациях, когда уже существующее заболевание утяжеляется в результате внешних воздействий на рабочем месте. Это проявляется увеличением частоты и / или тяжести проявлений астмы и / или усилением лекарственной терапии, необходимой для поддержания контроля над заболеванием в рабочие дни. Диагноз устанавливается на основании изменений диаметра бронхов, степени бронхиальной гиперреактивности или усиления воспаления в дыхательных путях в связи с пребыванием на рабочем месте [75].

Однако подобные изменения не всегда легко выявить у человека, имевшего астму до контакта с неблагоприятными факторами на рабочем месте. В результате некоторые авторы считают, что следует различать астму, усиливающуюся на работе, и астму, усиливающуюся из-за работы. Последний вариант встречается гораздо чаще, хотя очень мало публикаций посвящено его патогенезу, лечению и течению [93].

Эозинофильный бронхит

Эозинофильный бронхит проявляется хроническим кашлем с мокротой, одышкой и в редких случаях хрипами. Основной его характеристикой является наличие большого числа эозинофилов в мокроте и отсутствие обратимости бронхиальной обструкции и / или бронхиальной гиперреактивности [94, 95]. Следует заметить, что описанные в литературе случаи эозинофильного бронхита были связаны с воз-

действием определенных веществ на рабочем месте [96]. В таких случаях и при отсутствии бронхиальной гиперреактивности диагноз эозинофильного бронхита выставляется, когда число эозинофилов в мокроте значительно меняется под влиянием каких-либо факторов на рабочем месте.

Некоторые авторы классифицируют эозинофильный бронхит как вариант ПА [3, 4], однако он не соответствует критериям БА.

Бронхиолит

Термин "бронхиолит" применяется ко многим заболеваниям, сопровождаемым воспалением в бронхиолах. Симптомы зависят от основного заболевания, хотя большинство больных жалуются на кашель, одышку, стеснение в груди и иногда откашливание мокроты и / или хрипы [97, 98].

Как профессиональное заболевание, констриктивный бронхиолит связан с ингаляцией различных веществ, присутствующих на рабочем месте, таких как диоксид азота, диоксид серы, аммиак, соляная кислота; недавно он был описан у рабочих фабрики по производству попкорна, вероятно, из-за воздействия диацетила — органического соединения, используемого для приготовления этого продукта [99].

Асбест, диоксид железа, оксид алюминия, тальк, слюда, кремний, силикаты и углерод могут вызывать вторичный бронхиолит, обусловленный вдыханием минеральной пыли. Он характеризуется воспалением в респираторных бронхиолах и иногда в альвеолах, ведущим к обструкции дыхательных путей. Эти изменения могут появляться без сопутствующего пневмокониоза.

Наконец, недавно описан лимфоцитарный бронхиолит у рабочих, занятых в производстве нейлона [100].

Гиперсенситивный пневмонит

Гиперсенситивный пневмонит — заболевание легких, возникающее в результате ингаляции антигенов, к которым пациент был sensibilized ранее. Многие из таких антигенов могут присутствовать на рабочем месте и вызывать профессиональную патологию [101–103]. Важно дифференцировать это состояние от ПА, учитывая, что оба заболевания имеют сходные причины и клинические симптомы. Так, известно, что определенный процент больных с гиперсенситивным пневмонитом имеют хрипы, бронхиальную гиперреактивность и нормальную рентгенограмму легких [104, 105]. Тем не менее гиперсенситивный пневмонит можно заподозрить и / или подтвердить, в отличие от астмы, благодаря системным проявлениям, снижению легочной диффузии с рестриктивными нарушениями или без них, диффузным изменениям на рентгенограмме легких, лимфоцитозу в бронхо-альвеолярном смыве, гранулематозным изменениям при гистологическом исследовании и / или положительном альвеолярном ответе на специфические провокационные тесты [103].

Дисфункция голосовых связок

Дисфункция голосовых связок характеризуется парадоксальной реакцией голосовых связок на вдохе. Это патологическое смыкание голосовых связок вызывает обструкцию дыхательных путей, которая может проявляться стридором, хрипами, стеснением в груди, одышкой и / или кашлем [106]. Дифференциальный диагноз с астмой затруднен, и весьма вероятно, что многие больные с дисфункцией голосовых связок имеют неправильный диагноз и получают противоастматическое лечение. Это заболевание можно заподозрить, если при форсированной спирографии выявляется уплощенная инспираторная кривая. Диагноз подтверждается при бронхоскопии, когда выявляют аномальное смыкание голосовых связок при вдохе.

Это состояние связано с различными психическими нарушениями, но недавно выказано предположение, что некоторые виды производственных воздействий, особенно раздражители, также могут приводить к дисфункции голосовых связок [107]. Важно диагностировать это состояние, поскольку его лечение кардинально отличается от терапии при астме. У больных с дисфункцией голосовых связок часто эффективно обучение, направленное на тренировку мышц гортани. Эффективность применения ингаляционных или системных кортикостероидов и бронходилататоров не доказана.

Синдром множественной химической сенсibilизации

Синдром множественной химической сенсibilизации — состояние, развивающееся после подтвержденного токсического воздействия, и обычно характеризуется рецидивирующими симптомами поражения различных органов и систем [108]. Эти симптомы возникают в ответ на воздействие химических веществ, не имеющих прямого отношения к данным проявлениям, в низких дозах, для которых известны токсические эффекты в популяции в целом. Для постановки диагноза используют следующие критерии: а) симптомы возобновляются при повторных химических воздействиях; б) заболевание носит хронический характер; в) синдром вызывается низкими дозами веществ; г) симптомы уменьшаются или исчезают при устранении воздействия; д) симптомы возникают после контакта с многочисленными химическими веществами, не имеющими прямого отношения к клинической картине; е) имеются признаки поражения множественных органов и систем; ж) не все симптомы можно объяснить мультиорганным заболеванием.

Жалобы больных широко варьируют, но чаще всего встречаются неврологические, желудочно-кишечные и респираторные проявления. Из респираторных проявлений больных обычно беспокоят кашель, одышка, стеснение в груди и загрудинная боль при вдохе. Клиническое обследование не выявляет патологию, как и различные дополнительные ме-

роприятия, в том числе исследования легочной функции и бронхиальной гиперреактивности.

Наиболее частыми причинами этого синдрома являются продукты химической переработки нефти, пестициды, синтетические ароматизаторы, моющие и чистящие средства, красители. Важно отметить, что признаки заболевания могут возникать в ответ на самые разнообразные вещества, что в целом ведет к существенному ухудшению качества жизни больных. Специфического лечения этого синдрома не существует, но многие авторы призывают больных продолжать по мере возможности привычный образ жизни, включая и профессиональную деятельность, которая вызвала болезнь, поскольку сегодня нет доказательств, что это ведет к ухудшению состояния.

Мониторинг химических веществ в окружающей среде

Измерение концентрации веществ — возможных причин ПА в окружающей среде важно по нескольким причинам [109]: а) иногда это необходимо для подтверждения диагноза ПА; б) мониторинг позволяет убедиться, что высокая концентрация определенного вещества снижена, что гарантирует безопасность в отношении ПА; в) поскольку работники с ПА не должны далее подвергаться воздействию этиологического фактора, иногда требуется мониторить его концентрацию после введения мер безопасности или изменения условий труда.

Однако важно иметь в виду, что возможный этиологический фактор должен рассматриваться не изолированно, а как часть общих принципов безопасности на производстве. Учитывая это положение, необходимо выполнять следующее:

1. Схема производственного процесса от первичного материала до конечного продукта. Она включает всесторонний анализ первичного материала от момента его поступления на предприятие, прохождения через все процессы обработки, в которых могут использоваться другие химические вещества, приводящие к появлению промежуточных веществ или других побочных продуктов, до получения итогового продукта.

2. Идентификация веществ, которые могут присутствовать в окружающей среде на производстве. Дополнительно к нашим знаниям о присутствии возможных веществ в окружающей среде на производстве мы должны получить данные производителя о безопасности работы, которые почти всегда содержат необходимую информацию об используемых веществах. Следует также учесть вероятность того, что причиной заболевания является вещество, не присутствующее в норме в производстве, а полученное в результате нарушений производственного процесса, или вещество, которое не должно было использоваться, но применялось по той или иной причине, иногда в течение короткого времени (чистящие и моющие средства, охладители, красители, топливо и т. д.).

3. Оценка накопления веществ, таких как пыль, газ, пар, поскольку это может влиять на их взаимодействие с организмом и на метод анализа.

Прежде чем собирать и анализировать материал, как правило, сначала необходимо определить вещество, являющееся предполагаемой причиной заболевания. В противном случае этиологический фактор трудно и зачастую невозможно идентифицировать. Следует помнить, что отдельные вещества обычно требуют особых методик сбора и анализа. Методы сбора и анализа химических веществ представлены на сайтах различных организаций [110–112].

Методики сбора материала

Сбор материала включает в себя получение образцов воздуха и транспортировку их в лабораторию, где содержащееся в них вещество будет идентифицировано.

Образцы газа собирают в пластиковые, тефлоновые или алюминиевые пакеты при накачивании. Скорость воздушного потока и время использования насоса позволяют рассчитать концентрацию исследуемого вещества. Этот способ подходит только для стабильных газов, не вступающих в реакцию с материалом, из которого изготовлен пакет, и не абсорбирующихся на нем.

Летучие органические вещества обычно собирают, используя абсорбцию на твердом материале, например активированном угле или силикогеле. Это можно активно выполнить с помощью насоса или пассивно в результате диффузии, поместив сорбент в атмосферу, содержащую изучаемое вещество.

Если вещество представляет собой аэрозоль, пыль или дым, его можно собрать, используя фильтры или мембраны из тефлона, целлюлозы, поливинилхлорида или стекловолокна. Фильтр помещают в пластиковый контейнер, соединенный с насосом, с помощью которого через него пропускают комнатный воздух.

Аналитические технологии

Существуют различные аналитические технологии: газовая хроматография, высокоскоростная жидкостная хроматография, атомная абсорбция, ультрафиолет, инфракрасная спектрофотометрия, спектрометрия, ионная хроматография, масс-спектрометрия.

В последнее время разрабатывается оборудование для промышленной гигиены, позволяющее собрать пробу воздуха и одновременно проанализировать содержание в нем различных химических веществ — мономеров изоцианатов, ангидридов, формальдегида. Такое оборудование следует осторожно использовать на рабочем месте из-за вероятности посторонних загрязнений.

Несколько организаций, в том числе Испанская национальная комиссия профессиональной безопасности, установили нормы допустимых воздействий для защиты работников от токсических эффектов химических веществ [113]. Эти нормы недостаточны как для профилактики иммунологи-

ческой ПА, так и для обеспечения безопасности работников, уже страдающих этим заболеванием. Однако они приемлемы для защиты лиц с СРДДП, у которых достигнуто стабильное состояние.

Мониторинг белковых аэроаллергенов в окружающей среде

Количественная оценка аллергенов окружающей среды может использоваться в разных аспектах, в том числе для диагностики ПА. В частности, она позволяет: а) мониторировать концентрацию аллергенов на рабочем месте или в окружающей среде; б) подтвердить воздействие данного аллергена как причины заболевания; в) в отдельных случаях установить концентрацию аллергена, представляющую риск [114].

Сбор образцов

При анализе аллергенов окружающей среды с самого начала следует учитывать, что процесс включает несколько стадий, — этим обусловлена вариабельность результатов; следовательно, необходима стандартизация. Во-первых, образцы воздуха должны содержать частицы вещества, что требует специального оборудования для сбора образцов окружающей среды. Такое оборудование представляет собой аспиратор, засасывающий известный объем воздуха через фильтры, на которых оседают частицы аллергена. Точная стандартизация образцов (время, скорость воздушного потока) необходима для получения достаточного количества аллергена на фильтре и последующей количественной оценки. Объем профильтрованного воздуха обычно варьирует от 0,5 до 1 000 м³, хотя во многих случаях скорость воздушного потока фиксированная, а меняется время сбора образца. При слишком длительном сборе воздуха становится невозможным определить изменения концентрации во времени, и рассчитывают только среднюю концентрацию за период сбора.

Для разных условий окружающей среды существуют разные типы воздухозаборников, дающих возможность измерить концентрацию аллергена, и важно выбрать наиболее подходящий. Образцы воздуха со скоростью потока от 1 до 3 л/с позволяют оценить и подтвердить присутствие данного аллергена. Встроенные анализаторы размеров частиц каскадного типа позволяют количественно оценить биологически активный аллерген. Персональные анализаторы позволяют проводить измерения на конкретном рабочем месте. Однако каскадные и персональные анализаторы имеют ряд недостатков: не собирают достаточного количества аллергена для последующей его идентификации, так как работают при более низких скоростях воздушного потока, чем воздухозаборники.

Экстракция аллергена

Вторым шагом является экстракция растворимых аллергенов из фильтра с помощью водных растворов

буферов. Важен выбор фильтра: он должен оказывать малое сопротивление воздушному потоку и в то же время эффективно удалять респираторные частицы. Кроме того, он не должен допускать денатурацию белков, абсорбцию аллергена, обеспечивать экстракцию при малых объемах для необходимой чувствительности анализа. Лучшими являются фильтры из политетрафторэтилена, тефлона или стекловолокна. При разработке и валидации методов для измерения новых аллергенов необходимыми качествами являются стабильность аллергена на фильтре и эффективность экстракции. Важным моментом является и хранение образцов. Обычно фильтры могут храниться при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение многих месяцев. Иногда аллерген менее стабилен в водном растворе за счет активности протеаз. В этих случаях для лучшей сохранности можно лиофилизировать экстракт.

Аналитические технологии

Существует множество методик измерения аэроаллергенов в сохраненных образцах окружающей среды. Количественную оценку содержания в воздухе некоторых видов пыльцы, имеющей характерное строение, можно получить при оптической микроскопии. Аналогичные методы наряду с посевом используют для количественной оценки содержания микроорганизмов в воздухе; они высокочувствительны и имеют преимущества в том, что позволяют получить и таксономическую характеристику [114]. Однако в большинстве случаев образцы воздуха представляют собой сложную смесь, содержащую в числе других веществ аморфные аллергенные субстанции, которые невозможно идентифицировать визуально. Здесь необходимы специальные методы иммуноанализа — радиоиммунный анализ, ферментосвязывающий иммуносорбентный анализ (ELISA), основанные на захвате аллергена (также известном как сэндвич-метод) или конкурентном связывании (ингибированный ELISA или радиоаллергосорбентный тест RAST).

В настоящее время эти методы применяются для анализа многих различных аэроаллергенов, в том числе продуктов жизнедеятельности клеща домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*) [115], домашних кошек (*Felis domesticus*) [116], лабораторных животных [117], ферментов, таких как α -амилаза [118], и латекса [119]. Совсем недавно описан иммуноанализ, разработанный для определения концентрации в окружающей среде фитазы — фермента, используемого в качестве добавки к корму животных [120].

Иммуноанализы с захватом аллергена характеризуются достаточной воспроизводимостью и чувствительностью, так как могут определить концентрации белка от 100 пг/мл до 1 нг/мл; таким образом, они могут использоваться для определения относительных концентраций в окружающей среде многих аэроаллергенов, которые в большинстве случаев низки,

особенно если аллергены измеряют в атмосфере. Для этого типа анализов требуются 2 специфических моноклональных антитела, которые распознают 2 различных концевых фрагмента аллергена, либо очищенные поликлональные антитела. Использование моноклональных антител имеет свои преимущества — более высокую чувствительность и воспроизводимость и возможность неограниченной продукции антител при поддержании линии продуцирующих клеток [121]. Однако при анализе сложного материала, в том числе образцов окружающей среды, возможны трудности, поскольку он предназначен для определения только одного компонента в смеси и может применяться не для всех аллергенов [122]. Иммуноанализ с захватом аллергена, задействующий поликлональные антитела, имеет преимущества в том, что антитела можно легко готовить, применяя различные материалы животного происхождения. Более того, они частично применимы для анализа денатурированных белков, поскольку распознают несколько концевых фрагментов [121].

При невозможности использовать моноклональные и / или очищенные поликлональные антитела для количественной оценки аллергенов окружающей среды рекомендуются анализы, основанные на конкурентном связывании или ингибировании. Наиболее распространенными реакциями ингибирования являются ингибирование RAST и ELISA [123, 124].

Недостатки методов ингибирования состоят в том, что в большинстве случаев для них не существует международной стандартизации и они считаются полуквантитетными методами, воспроизводимость которых спустя длительное время проблематична из-за применения смеси антител (например, антител человека) [123]. Это затрудняет сопоставление результатов между различными лабораториями и заставляет оценивать эффективность методики для каждого аллергена. Сыворотка, применяемая в этих методах, готовится из IgG-антител животных, что предпочтительнее сыворотки, приготовленной из IgE-антител человека, поскольку используется в 10–1000-кратном разведении. Однако человеческие IgE-антитела позволяют определить вещества, явившиеся причиной болезни (например, аллергены, имеющие клиническое значение), особенно в случаях, когда идентификация аллергена не разработана или используются сложные смеси аллергенов [114].

Нормирование содержания аллергенов в окружающей среде

Целью мониторинга концентрации аэроаллергенов в окружающей среде является не только помощь в постановке диагноза, но и установление безопасных норм, ниже которых сенсibilизированный человек не будет ощущать болезненных проявлений. Однако установление безопасных пределов для аллергенов — более сложная задача, чем для токсических веществ, так как концентрации, вызывающие

проявления заболевания у сенсibilизированного человека, различны и зависят от титров специфических IgE против данного аллергена у конкретного пациента и степени бронхиальной гиперреактивности на метахолин или гистамин [114]. Кроме того, следует принимать во внимание две концентрации аллергена в окружающей среде: сенсibilизирующий уровень и уровень, провоцирующий появление симптомов у сенсibilизированного человека. Разные авторы сообщают, что количество аллергена, необходимое для сенсibilизации, составляет от 100 до 1 000 нг/м³, тогда как количество, необходимое для возникновения симптомов у сенсibilизированного человека, — 10 нг/м³ или менее [114]. Более того, в различных исследованиях, анализирующих сенсibilизацию к аллергенам, например к *D. pteronyssinus*, сообщается, что концентрации выше 80 мкг на 1 г домашней пыли могут сенсibilизировать даже здорового человека [125]. Безопасный уровень, не вызывающий сенсibilизацию и аллергию, установлен только для нескольких аллергенов, таких как пшеничная мука, латекс и α -амилаза [126].

Исследование воспалительных маркеров

У больного ПА воспаление можно оценить по бронхиальной биопсии, полученной во время бронхоскопии. Это инвазивная методика, которая не может использоваться на систематической основе у больных ПА, несмотря на высокую диагностическую точность. В настоящее время доступны неинвазивные методы оценки бронхиального воспаления, которые относительно просты и экономичны; они обладают хорошей воспроизводимостью и не вызывают осложнений у больного. К ним относятся исследование индуцированной мокроты и конденсата выдыхаемого воздуха и количественное определение оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе. Первоначально эти методики использовались только в исследовательских целях, но в последние годы возрастает их значение в клинической практике.

Индукцированная мокрота

Получение индуцированной мокроты — безопасная процедура, которую можно применять без риска осложнений в повседневной клинической практике, при этом получают образцы мокроты, содержащие клетки, клеточные и внеклеточные продукты. Наиболее широко используемая методика описана *Pizzichini et al.* [127]. Она включает лекарственную подготовку пациента ингаляционным сальбутамолом за 10 мин до ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия через небулайзер (3, 4 и 5 %) в течение 5–7 мин. До и после первой ингаляции и после каждой последующей ингаляции пациенту следует очистить полость носа и прополоскать рот водой для уменьшения контаминации мокроты назальным секретом и слюной. Затем его просят от-

кашляться; полученная при этом мокрота из нижних отделов дыхательных путей собирается в стерильный контейнер. Тест заканчивают после 3-й ингаляции. Процедура прекращается в любой момент, если ОФВ₁ снижается более чем на 20 %.

В дальнейшем в лаборатории мокрота разделяется на клеточный осадок и жидкий супернатант. Осадок используют для подсчета общего числа клеток и клеточного состава (эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги). Супернатант можно использовать для исследования воспалительных маркеров, вырабатываемых этими клетками.

Ценность этого метода в диагностике и мониторинге ПА описана многими авторами. Некоторые исследования показали, что повышение числа эозинофилов в мокроте в рабочие дни по сравнению с выходными помогает установить диагноз ПА [128]. Кроме того, в одном из них было продемонстрировано, что анализ клеточного состава индуцированной мокроты повышает специфичность мониторинга ПСВ [129]. Наконец, исследование индуцированной мокроты повышает информативность провокационных тестов. *Lemiere et al.* [130] получили значительное увеличение числа эозинофилов и нейтрофилов после специфического бронхопровокационного теста у больных ПА, вызванной как высоко-, так и низкомолекулярными веществами.

Оксид азота в выдыхаемом воздухе

В различных исследованиях сообщается об изменениях концентрации NO при респираторных заболеваниях, сопровождающихся воспалением. Этот маркер широко изучается при астме и коррелирует с числом эозинофилов и концентрацией эозинофильного катионного протеина в мокроте. NO синтезируется как конституциональной (при физиологических процессах), так и индуцибельной (при патологии) NO-синтазой [131]. Системы, используемые для этого исследования в настоящее время, имеют различную сложность, но все основаны на хемиллюминесценции. Концентрация NO измеряется в порциях воздуха как количество частиц на миллиард (*ppb*), и оборудование рассчитывает концентрацию газа за определенный период времени согласно рекомендациям Европейского респираторного общества и Американского торакального общества [132, 133].

Измерение NO имеет диагностическую ценность при установлении диагноза и последующем наблюдении больных астмой [134], но для ПА его информативность менее ясна. Некоторые авторы полагают, что повышение NO отражает патофизиологический механизм, благодаря которому различные факторы вызывают ПА. Таким образом, повышение концентрации NO наблюдается при астме, обусловленной иммунологическими механизмами с участием IgE; эта взаимосвязь менее четко прослеживается у больных с неиммунологической астмой, индуцированной ирритантами [131]. Кроме того, недавно описано, что измерение NO во время специфических

бронхопровокационных тестов может подтвердить положительный результат теста независимо от степени снижения $ОФВ_1$ [135].

Однако, если учесть, что курильщики могут иметь более низкий уровень NO , чем некурящие, назначение ингаляционных стероидов влияет на NO -синтазу и повышение концентрации NO может наблюдаться при различных легочных заболеваниях или вирусных инфекциях, этот маркер пока не следует широко использовать в диагностике ПА.

Конденсат выдыхаемого воздуха

Выдыхаемый воздух содержит аэрозоль и водяные пары, осаждающиеся при охлаждении. Метод применяется для сбора конденсата при прохождении выдыхаемого воздуха через конденсер, в котором он охлаждается. Это неинвазивная, простая и безопасная процедура. Оборудование широко доступно и позволяет собрать от 1 до 2 мл конденсата в течение примерно 15 мин, хотя его количество зависит в основном от общего объема выдыхаемого воздуха и температуры конденсера [136, 137].

Водные пары могут содержать летучие и нелетучие соединения из респираторной системы — оксиданты (перекись водорода), нейтрофильные хемоаттрактанты (лейкотриен B_4), в которых измеряют рН, концентрацию нитратов и нитритов и т. д. [134, 137]. В настоящее время возрастает интерес к использованию конденсата выдыхаемого воздуха в протеомических исследованиях.

Таким образом, в конденсате выдыхаемого воздуха можно определять различные цитокины, однако при выполнении этих исследований следует помнить, что из-за большого разведения необходимо использовать очень высокочувствительные методы анализа.

Анализ конденсата выдыхаемого воздуха является неинвазивной методикой, которая пригодна для повторного использования в целях мониторинга воспаления и в долговременных (продольных) исследованиях. Однако анализ этого материала должен быть стандартизован для возможности сравнения данных, полученных в разных лабораториях, и оценки их значимости у больных с ПА.

Ухудшение и нетрудоспособность: медико-юридические аспекты

Концепция профилактики на рабочем месте является относительно новой по сравнению с компенсацией ущерба, полученного рабочими на производстве, которую в Швейцарии, Германии и Австрии начали выплачивать еще в конце XIX в., а позже этому примеру последовали и другие страны. В соответствии с этой системой работники соглашались не предпринимать юридических действий против компании по поводу ущерба, причиненного им на производстве, в обмен на финансовое возмещение ущерба, лечение и реабилитацию, оплаченные по частным или госу-

дарственным страховкам. Заболевания, вызванные неорганическими веществами, особенно силикоз, были первыми и наиболее частыми поводами для компенсаций. Однако в настоящее время преобладающим поводом для компенсаций в большинстве индустриальных стран является ПА.

Правила компенсационной политики отличаются в разных странах и регионах. Трудности, связанные с диагностикой этого заболевания и определением факторов, сыгравших роль в развитии астмы, таких как атопия или курение, или трудности при установлении причины болезни, возможность первичной астмы, вариабельность и сохранение астмы после прекращения работы представляют собой некоторые проблемы, осложняющие создание законов. В связи с этим в ряде стран были разработаны списки или таблицы типов астмы, профессий и причин, что позволяло определить ситуации, в которых следует назначать компенсацию по поводу ПА. Эти списки были весьма ограниченными и зачастую не обновлялись в соответствии с новыми научными подходами. Даже сегодня, когда во многих странах приняты законы о профессиональных заболеваниях, получить соответствующую компенсацию по-прежнему проблематично [138].

В Испании, хотя диагноз ПА не имеет жестких критериев, при выявлении нетрудоспособности, связанной с ПА, обычно соблюдаются определенные рекомендации.

1. Диагноз профессиональной болезни определяется как заболевание, полученное в результате трудовой деятельности наемного работника в рамках принятых законов, когда причиной болезни явились вещества или элементы, оговоренные упомянутыми законами для каждой профессиональной болезни (статья 116 Испанского закона социальной защиты от 20 июня 1994 г.). В настоящее время этот закон также распространяется и на независимых сотрудников (Испанский королевский декрет 1273/2003 от 20 октября 2003 г.).
2. Наличие ряда диагностических критериев [139]. Отметим, что положительный бронхопровокационный тест не является обязательным критерием.
3. Наличие ряда этиологических факторов. ПА отнесена к разделу профессиональных заболеваний, вызываемых химическими веществами (в список включены до 43 веществ), и к болезням, вызванным вдыханием веществ, не отнесенных к другим категориям [140]. Таким образом, в Испании существует открытый список, который вскоре будет адаптирован к рекомендациям Европейской комиссии. Уже сейчас его можно найти на сайте испанского Министерства здравоохранения [141].

Если диагноз ПА установлен, лучше всего изменить обязанности пациента на его рабочем месте так, чтобы он не подвергся далее воздействию этиологического фактора, если ПА обусловлена гиперчувствительностью, или вернуть пациента к его исходной работе после достижения стабильного состояния при условии, что он может выполнять эту

Таблица 5

Оценка профессиональной нетрудоспособности при астме

Балл	ОФВ ₁ , %	Изменения ОФВ ₁ , %	Степень гиперреактивности, ПК ₂₀ (мг/мл)	Потребность в лекарствах
0	> 80	< 10	> 8	Лекарственная терапия не нужна
1	70–80	10–19	8–0,6	Бронходилататоры или кромогликаты эпизодически
2	60–69	20–29	0,6–0,125	Бронходилататоры, или кромогликаты, или ингаляционные стероиды ежедневно
3	50–59	> 30	< 0,125	Бронходилататоры, ингаляционные стероиды* или 3 курса системных стероидов в год
4	< 50			Бронходилататоры, ингаляционные стероиды**, пероральные стероиды ежедневно или через день

Примечание: * – 800 мкг беклометазона или эквивалент; ** – 1 мкг беклометазона или эквивалент (> 800 мкг будесонида; > 500 мкг флутиказона; > 2 мг флунизонида или триамсинолона или > 400 мкг циклесонида).

работу и условия безопасности достаточные, если астма обусловлена ирритантами. В последнем случае также можно изменить обязанности рабочего так, чтобы он подвергался воздействию меньших концентраций ирританта.

Если эти варианты невыполнимы, следует оценить степень утраты трудоспособности больного. При этом важно помнить, что медицинская и юридическая терминологии отличаются друг от друга. Последняя специфична в каждой стране и важна для назначения компенсации.

Относительно медицинской терминологии Всемирная организация здравоохранения установила 3 правила [142, 143].

1. Ухудшением называют снижение или утрату функции, которые при астме должны оцениваться количественно с помощью спирометрии и показателей неспецифической бронхиальной гиперреактивности.
2. Утратой трудоспособности называют затруднения или неспособность выполнять работу (утрата профессиональной трудоспособности) или виды повседневной активности (утрата общей трудоспособности). Эту характеристику трудно оценить количественно, поскольку она включает оценку как врачебную, так и самим больным.
3. Инвалидностью называют негативные последствия ухудшения и утраты трудоспособности, повлиявшие на жизнь больного. Инвалидность не всегда оценивается при установлении возможной компенсации.

Таблица 6

Оценка профессиональной нетрудоспособности при астме

Класс	Утрата трудоспособности	Общий балл
1	0 %	0
2	10–25 %	1–5
3	6–50 %	6–9
4	51–100 %	10–11 или неконтролируемая астма, несмотря на максимальный объем терапии

Что касается юридической терминологии в Испании, то существующие законы можно найти на сайте Министерства труда и социальной защиты [144], где приведены Декрет 3158/66 и Испанский королевский декрет 1/1994 от 20 июня 1994 г., а также их последующие модификации.

Законодательство предусматривает следующие положения для человека, страдающего ПА:

1. Временная утрата профессиональной трудоспособности, когда рабочий временно неспособен выполнять свою работу. Обычно это период наблюдения, пока проводятся дальнейшие исследования или пока пациент ждет новую рабочую вакансию. Максимальная продолжительность этого периода составляет 12 мес., но он может быть продлен еще на 6 мес., если за этот срок возможно добиться положительного результата. Эпизоды временной профессиональной нетрудоспособности по поводу одного заболевания суммируются, пока их общая продолжительность не достигнет максимального уровня, даже если они прерывались, но каждый из них включал менее 6 мес.
2. Постоянная общая нетрудоспособность для человека без конкретной профессии, когда он может выполнять различные виды неквалифицированной работы. Эта категория используется, если человек не может быть переведен на другую должность в компании с целью прекращения воздействия этиологического фактора. Размер компенсации при этом соответствует 55 % от рассчитанной базовой суммы.
3. Общая постоянная квалифицированная нетрудоспособность, когда обстоятельства таковы, что для пациента будет затруднительно получить другую работу. Это правило действует при возрасте пациента от 55 лет. Размер компенсации может достигать 75 % от рассчитанной базовой суммы.
4. Абсолютная постоянная нетрудоспособность, когда рабочий не может выполнять никакую работу. Размер компенсации должен составлять 100 % от базовой суммы. В случае ПА такая ситуация возможна, если болезнь мешает пациенту выполнять любые виды деятельности. В этих слу-

чаях оценка утраты трудоспособности проводится при стабильном состоянии пациента на фоне адекватной терапии и как минимум через 2 года после установления диагноза и отсутствия воздействия этиологического фактора. Эти условия предполагают, что достигнуто максимально возможное функциональное улучшение. Существуют различные рекомендации для оценки нетрудоспособности, связанной с астмой. В табл. 5 и 6 приведены рекомендации Американского торакального общества [145].

Литература

- Bernstein I.L., Bernstein D.I., Chan-Yeung M., Malo J.L. Definition and classification of asthma. In: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.I., eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999. 1–3.
- American Thoracic Society. Guidelines for assessing and managing asthma risk at work, school, and recreation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 873–881.
- Vandenplas O., Malo J.L. Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 706–712.
- Mapp C.E., Boschetto P., Maestrelli P., Fabri L.M. Occupational asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 280–305.
- Tarlo S.M. Workplace irritant exposures: do they produce true occupational asthma? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90 (suppl.): 19–23.
- Chang-Yeung M., Lam S. Occupational asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 686–703.
- Bernstein D.I. Occupational asthma caused by exposure to lowmolecular-weight chemicals. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* 2003; 23: 221–234.
- Gautrin D., Bernstein I.L., Brooks S. Reactive airways dysfunction syndrome or irritant induced asthma. In: Bernstein I.L., ChanYeung M., Malo J.L., Bernstein D.I., eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999. 565–593.
- Chan-Yeung M., Malo J.L. Tables of major inducers of occupational asthma. In: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.I., eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999. 683–720.
- Bernstein D.I. Allergic reactions to workplace allergens. *J. A. M. A.* 1997; 278: 1907–1913.
- Cullinan P., Newman Taylor A.J. Aetiology of occupational asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27: 41–46.
- van Kampen V., Merget R., Baur X. Occupational airway sensitizers: an overview on the respective literature. *Am. J. Industr. Med.* 2000; 38: 164–218.
- Mapp C.E. Agents, old and new, causing occupational asthma. *Occup. Environ. Med.* 2001; 58: 354–360.
- Available from: www.worldallergy.org/professional/allergicdiseasecenter/occupationalallergens/index.shtml
- Available from: www.asmanet.com
- Available from: www.asthme.csst.qc.ca
- Balmes J., Becklake M., Blanc P. et al. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 787–797.
- Tilles S.A., Jerath-Tatum A. Differential diagnosis of occupational asthma. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2003; 23: 167–176.
- Contreras G.R., Rousseau R., Chang-Yeung M. Occupational respiratory diseases in British Columbia, Canada in 1991. *Occup. Environ. Med.* 1994; 51: 710–712.
- Kopferschmitt-Kubler M.C., Ameille J., Popin E. et al. Occupational asthma in France: a 1-yr report of the Observatoire National de Asthmes Professionnels projet. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 84–89.
- Munoz X., Cruz M.J., Orriols R. et al. Occupational asthma due to persulfate salts. Diagnosis and follow-up. *Chest* 2003; 123: 2124–2129.
- Orriols R., Costa R., Albanell M. et al. Reported occupational respiratory disease in Catalonia. *Occup. Environ. Med.* 2006. In press
- Brooks S.M., Weiss M.R., Bernstein I.L. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88: 376–384.
- Tarlo S.M., Broder I. Irritant-induced occupational asthma. *Chest* 1989; 96: 297–301.
- Bardana E.J. Reactive airway dysfunction syndrome (RADS): fact or fantasy. *Allergy* 1999; 54: 33–35.
- Costa R., Munoz X., Aviles B. et al. Síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias. Estudio de 18 casos. *Med. Clin. (Barc.)* 2005; 11: 419–426.
- Matte T.D., Hoffman R.E., Rosenman K.D., Stanbury M. Surveillance of occupational asthma under the SENSOR model. *Chest* 1990; 98: 173S–178S.
- McDonald J.C., Keynes H.L., Meredith S.K. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom 1989–1997. *Occup. Environ. Med.* 2000; 57: 823–829.
- Tarlo S.M. Workplace respiratory irritants and asthma. *Occup. Med.* 2000; 15: 471–484.
- Meredith S.K., Taylor V.M., McDonald J.C. Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: a report of the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. *Br. J. Industr. Med.* 1991; 48: 292–298.
- Venables K.M., Hawkins E.R., Tee R.D. et al. Smoking, atopy and laboratory animal allergy. *Br. J. Industr. Med.* 1988; 45: 667–671.
- Fish J.E. Occupational asthma and rhinoconjunctivitis induced by natural rubber latex exposure. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 575–581.
- Mapp C.E., Beghe B., Balboni A. et al. Association between HLA genes and susceptibility to toluene diisocyanate-induced asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 651–656.
- Home C., Quintana P.J., Keuwn P.A. et al. Distribution of DRB1 and DQB1 HLA class alleles in occupational asthma due to western re cedar. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 911–914.
- Newman-Taylor A.J. HLA phenotype and exposure in development of occupational asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90 (suppl. 2): 24–27.
- Sastre J., Vandesplas O., Park H.-S. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 364–367.
- Wan H., Winton H.L., Soeller C. et al. Der p1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 123–133.
- Agius R.M., Nee J., Mc Govern B., Robertson A. Structure activity hypotheses in occupational asthma caused by low molecular weight substances. *Ann. Occup. Hyg.* 1991; 35: 129–137.
- Newman-Taylor A. Asthma and work: the Colt Lecture, delivered at the Ninth International Symposium on

- Inhaled Particles, Cambridge, September 2001. *Ann. Occup. Hyg.* 2002; 46: 563–574.
40. *Chan-Yeung M., Malo J.L.* Occupational asthma. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 107–112.
 41. *Venables K.M., Topping M.D., Howe W. et al.* Interactions of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate. *Br. Med. J.* 1985; 290: 201–204.
 42. *Biagini R.E., Moorman W.J., Lewis T.R., Bernstein I.L.* Ozone enhancement of platinum asthma in a primate model. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 719–725.
 43. *Park H.S., Hong C.S.* The significance of specific IgG and IgG4 antibodies to a reactive dye in exposed workers. *Clin. Exp. Allergy* 1991; 21: 357–362.
 44. *Maestrelli P., Saetta M., Mapp C., Fabri L.M.* Mechanisms of occupational asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27 (suppl. 1): 47–54.
 45. *Maestrelli P., del Prete G.F., de Carli M. et al.* CD8 T-cell clones producing interleukin-5 and interferon-gamma in bronchial mucosa of patients with asthma induced by toluene diisocyanate. *Scand. J. Work Environ. Hlth.* 1994; 20: 376–381.
 46. *Saetta M., Di Stefano A., Maestrelli P. et al.* Airway mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene diisocyanate. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 160–168.
 47. *Frew A.J., Chan H., Lam S., Chan-Yeung M.* Bronchial inflammation in asthma due to western red cedar. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 340–344.
 48. *Day B.W., Jin R., Basalyga D.M. et al.* Formation, solvolysis and transcarbamoylation reactions of bis(s-glutathionyl) adducts of 2,4- and 2,6-diisocyanotoluene. *Chem. Res. Toxicol.* 1997; 10: 424–431.
 49. *Elms J., Beckett P.N., Griffin P., Curran A.D.* Mechanisms of isocyanate sensitization. An in vitro approach. *Toxicol. in Vitro.* 2001; 15: 631–634.
 50. *Quirce S., Sastre J.* Occupational asthma. *Allergy* 1998; 53: 633–641.
 51. *Nicholson P.J., Cullinan P., Taylor A.J. et al.* Evidence based guidelines for the prevention, identification and management of occupational asthma. *Occup. Environ. Med.* 2005; 62: 290–299.
 52. *Chan-Yeung M., Malo J.L.* Natural history of occupational asthma. In: *Chan-Yeung M., Bernstein I.L., Malo J.L., Bernstein D.I.*, eds. *Asthma in the workplace and related disorders*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1999. 129–144.
 53. *Malo J.L., Ghezzi M., L'Archeveque J. et al.* Is the clinical history a satisfactory mean of diagnosis occupational asthma? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 528–532.
 54. *Gilbert R., Auchincloss J.H.* Post-test probability of asthma following methacholine challenge. *Chest* 1990; 97: 562–565.
 55. *Mapp C.E., dal Vecchio L., Boschetto P. et al.* Toluene diisocyanate-induced asthma without airway hyperresponsiveness. *Eur. Respir. J.* 1996; 68: 89–95.
 56. *Sastre J., Fernandez-Nieto M., Novalbos A. et al.* Need for monitoring nonspecific bronchial hyperresponsiveness before and after isocyanate inhalation challenge. *Chest* 2003; 123: 1276–1279.
 57. *Vandenplas O., Delwiche J.P., Jamart J., van de Weyer R.* Increase in nonspecific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during inhalation challenges. *Thorax* 1996; 51: 472–478.
 58. *Ruef F., Thomas P., Reissig G., Przybilla B.* Natural rubber-latex allergy in patients not intensely exposed. *Allergy* 1998; 53: 445–449.
 59. *Tee R.D., Cullinan P., Welch J. et al.* Specific IgE to isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 709–715.
 60. *Burge S., Moscato G.* Physiological assessment: serial measurements of lung function. In: *Bernstein I.L., Chang-Yeung M., Malo J.L. et al.*, eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1993. 193–210.
 61. *Leroyer C., Perfetti L., Trudeau C. et al.* Comparison of serial monitoring of peak expiratory flow and FEV₁ in the diagnosis of occupational asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 827–832.
 62. *Perrin B., Lagier F., L'Archeveque J. et al.* Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 40–48.
 63. *Anees W., Gannon P.F., Huggins V. et al.* Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 730–734.
 64. *Gannon P.F.G., Newton D.T., Belcher J. et al.* Development of OASYS-2: a system for the analysis of serial measurement of peak expiratory flow in workers with suspected occupational asthma. *Thorax* 1996; 51: 484–489.
 65. *Cartier A., Malo J.L.* Occupational challenge tests. In: *Bernstein I.L., Chang-Yeung M., Malo J.L. et al.*, eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1993. 211–233.
 66. *Sastre J., Quirce S., Novalbos A. et al.* Occupational asthma induced by cephalosporins. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1189–1191.
 67. *Hammad Y.Y., Rando R.J., Abdel-Kader H.* Considerations in the design and use of human inhalation challenge delivery systems. *Folia Allergol. Immunol. Clin.* 1985; 32: 37–44.
 68. *Vandesplas O., Malo J.L., Cartier A. et al.* Closed-circuit methodology for inhalation challenge test with isocyanates. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 582–587.
 69. *Orriols R., Drobnic S., Munoz X. et al.* Asma ocupacional por isocianatos: estudio de 21 pacientes. *Med. Clin. (Barc.)* 1999; 113: 659–662.
 70. *Taivainen A.I., Tukiainen H.O., Terho E.O., Husman K.R.* Powered dust respirator helmets in the prevention of occupational asthma among farmers. *Scand. J. Work Environ. Hlth* 1998; 24: 503–507.
 71. *Obase Y., Shimoda T., Mitsuta K. et al.* Two patients with occupational asthma who returned to work with dust respirators. *Occup. Environ. Med.* 2000; 57: 62–64.
 72. *Marabini A., Siracusa A., Stopponi R. et al.* Outcome of occupational asthma in patients with continuous exposure: a 3 year longitudinal study during pharmacologic treatment. *Chest* 2003; 124: 2372–2376.
 73. *Dewitte J.D., Chan-Yeung M., Malo J.L.* Medicolegal and compensation aspects of occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 969–980.
 74. *Vandesplas O., Toren K., Blanc P.D.* Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 689–697.

75. Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statement. American College of Chest Physicians. Chest 1995; 108: 1084–1117.
76. Lemiere C., Malo J.-L., Boulet L. Reactive airways dysfunction syndrome due to chlorine: sequential bronchial biopsies and functional assessment. Eur. Respir. J. 1997; 10: 241–244.
77. Chester E., Kaimal J., Payne C.B. Jr., Kohn P.M. Pulmonary injury following exposure to chlorine gas. Possible beneficial effects of steroid treatment. Chest 1977; 72: 247–250.
78. Chan-Yeung M., Lam S., Kennedy S.M., Frew A. Persistent asthma after repeated exposure to high concentrations of gases in pulpmills. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 1676–1680.
79. Bherer L., Cushman R., Courteau J.P. et al. Survey of construction workers repeatedly exposed to chlorine over a three to six month period in a pulpmill: II. Follow up to affected workers by questionnaire, spirometry, and assessment of bronchial responsiveness 18 to 24 months after exposure ended. Occup. Environ. Med. 1994; 51: 225–228.
80. Gautrin D., Leroyer C., Infante-Rivard C. et al. Longitudinal assessment of airway caliber and responsiveness in workers exposed to chlorine. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 1232–1237.
81. Blanc P.D., Galbo M., Hiatt P., Olson K.R. Morbidity following acute irritant inhalation in a population based study. J. A. M. A. 1991; 266: 664–669.
82. Niven R.M.L., Pickering C.A.C. Byssinosis: a review. Thorax 1996; 51: 632–637.
83. Pickering C.A.C. Byssinosis. In: Hendrick D.J., Sherwood Burge P., Beckett W.S., Churg A., eds. Occupational disorders of the lung: recognition, management and prevention. Edinburgh: Saunders; 2002. 46–47.
84. Fishwick D., Fletcher A.M., Pickering C.A.C., Niven R.M.L., Faragher E.B. Lung function, bronchial reactivity, atopic status and dust exposure in Lancashire mill operatives. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 1103–1108.
85. Glindmeyer H.W., Lefante J.J., Jones R.N., Rando R.J., Weill H. Cotton dust and across-shift change in FEV₁, as predictors of annual change in FEV₁. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 584–590.
86. Christiani D.C., Wang X.-R., Pan L.-D. et al. Longitudinal changes in pulmonary function and respiratory symptoms in cotton textile workers. A 15-year follow-up study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 847–853.
87. WHO. Recommended health-based occupational exposure limits for selected vegetables dust. Report of a WHO study group. (Techn. Rep. Ser. 684). Geneva: WHO; 1983.
88. Chan-Yeung M., Emerson D.A., Kennedy S.M. The impact of grain dust on respiratory health. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 476–487.
89. Magarolas R., Monso E., Aguilar X. et al. Prevalencia y factores de riesgo de síntomas respiratorios en la agricultura y la ganadería. Med. Clin. (Barc.) 2000; 114: 685–689.
90. Borghetti C., Magarolas R., Badorrey I. et al. Sensibilización y asma ocupacional en los avicultores. Med. Clin. (Barc.) 2002; 118: 251–255.
91. Eduard W., Douwes J., Omenaas E., Heederick D. Do farming exposures cause or prevent asthma? Results from a study of adult Norwegian farmers. Thorax 2004; 59: 381–386.
92. Soyseth V., Kongerud J., Ekstrand J., Boe J. Relation between exposure to fluoride and bronchial responsiveness in aluminium potroom workers with work-related asthma-like symptoms. Thorax 1994; 49: 984–989.
93. Tarlo S.M., Leung K., Broder I. et al. Asthmatic subjects symptomatically worse at work: prevalence and characterization among a general asthma clinic population. Chest 2000; 118: 1309–1314.
94. Gibson P.G., Fujimura M., Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implication for treatment. Thorax 2002; 57: 178–182.
95. Quirce S. Eosinophilic bronchitis in the workplace. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2004; 4: 87–91.
96. Quirce S., Fernandez-Nieto M., De Miguel J., Sastre J. Chronic cough due to latex-induced eosinophilic bronchitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108: 143.
97. Ryu J.H., Myers J.L., Swensen S.J. Bronchiolar disorders. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 168: 1277–1292.
98. Orriols R., Bravo C. Bronquiolitis obliterante: dificultades de la definición. Arch. Bronconeumol. 1995; 31: 1–2.
99. Kreiss K., Goma A., Kullman G. et al. Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwavepopcorn plant. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 330–338.
100. Boag A.H., Colby T.V., Fraire A.E. et al. The pathology of interstitial lung disease in nylon flock workers. Am. J. Surg. Pathol. 1999; 23: 1539–1545.
101. Orriols R., Manresa J.M., Aliaga J.L.L. et al. Mollusk shell hypersensitivity pneumonitis. Ann. Intern. Med. 1990; 113: 80–81.
102. Morell F., Roger A., Cruz M.J. et al. Suberosis. Clinical study and new etiologic agents in a series of eight patients. Chest 2003; 124: 1145–1152.
103. Patel A.M., Ryu J.H., Reed C.E. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108: 661–670.
104. Orriols R., Aliaga J.L.L., Anto J.M. et al. High prevalence of mollusk shell hypersensitivity pneumonitis in nacre factory workers. Eur. Respir. J. 1997; 10: 780–786.
105. Lacasse Y., Selman M., Costabel U. et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 168: 952–958.
106. Newman K.B., Mason U.G., Schmalzing K.B. Clinical features of vocal cord dysfunction. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 1382–1386.
107. Perkner J.J., Fennelly K.P., Balkissoon R. et al. Irritant-associated vocal cord dysfunction. J. Occup. Environ. Med. 1998; 40: 136–143.
108. Cullen M.R. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. Occup. Med. 1987; 2: 655–661.
109. Lesage J., Perrault G. Environmental monitoring of chemical agents. In: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.-L., Bernstein D.I., eds. Asthma in the workplace. New York: Marcel Dekker; 1999. 257–277.
110. Available from: www.mtas.es/insht/mta
111. Available from: www.cdc.gov/niosh/nmam/nmammenu.html
112. Available from: www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html
113. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Límites de exposición profesional para agentes químicos en España. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; 2003.
114. Reed C.E., Swanson M.C., Li J.T. Environmental monitoring of protein aeroallergens. In: Bernstein I.L., Chang-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.J., eds. Asthma in the workplace. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 1999. 235–255.

115. Price J.A., Pollock I., Little S.A. et al. Measurement of airborne mite antigen in homes of asthmatic children. *Lancet* 1990; 336: 895–897.
116. Luczynska C.M., Li Y., Chapman M.D., Platts-Mills T.A.E. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cat (*Felis domesticus*). *Am. Rev. Resp. Dis.* 1990; 141: 361–367.
117. Price J.A., Longbottom J.L. ELISA method for the measurement of airborne levels of major laboratory animal allergens. *Clin. Allergy* 1988; 18: 95–107.
118. Lillienberg L., Baur X., Doekes G. et al. Comparison of four methods to assess fungal amylose in flour dust. *Ann. Occup. Hyg.* 2000; 44: 427–433.
119. Raulf-Heimsoth M., Sander I., Chez Z. et al. Development of a monoclonal antibodybased sandwich ELISA for detection of the latex allergen Hev b 1. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000; 123: 236–241.
120. Zahradnik E., Raulf-Heimsoth M., Bruning T. et al. Development of a sandwich enzyme immunoassay for quantification of phytase derived from *Aspergillus niger* [abstract]. In: Actas del exposure assessment in a changing environment congress. Utrecht, The Netherlands, June 2004. Utrecht; 2004. p. 49. 28–5.
121. Coligan J.E., Kruisbeek A.M., Margulies D.H. et al. Antibody detection and preparation. In: Coligan J.E., Kruisbeek A.M., Margulies D.H. et al., eds. Current protocols in immunology. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1997.
122. Renstrom A., Gordon S., Hollander A. et al. Comparison of methods to assess airborne rat and mouse allergen levels II. Factors influencing antigen detection. *Allergy* 1999; 54: 150–157.
123. Renstrom A., Gordon S., Larsson P.H. et al. Antibody detection and preparation Comparison of a radioallergosorbent (RAST) inhibition method and a monoclonal enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for aeroallergen measurement. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27: 1314–1321.
124. Cruz M.J., Rodrigo M.J., Anto J.M., Morell F. An amplified ELISA inhibition method for the measurement of airborne soybean allergens. *Int. Arch. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 122: 42–48.
125. Platts-Mills T.A., Sporik R.B., Wheatley L.M., Heymann P.W. Is there a dose-response relationship between exposure to indoor allergens and symptoms of asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96: 435–440.
126. Baur X. Are we closer to developing threshold limit values for allergens in the workplace? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90 (suppl.): 11–18.
127. Pizzichini E., Pizzichini M.M., Efthimiadis A. et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 308–317.
128. Lemiere C., Pizzichini M.M., Balkissoon R. et al. Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 482–488.
129. Girard F., Chaboilliez S., Cartier A. et al. An effective strategy for diagnosing occupational asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 845–850.
130. Lemiere C., Chaboilliez S., Malo J.L., Cartier A. Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents: What do they mean? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 1063–1068.
131. Lemiere C. Non-invasive assessment of airway inflammation in occupational lung diseases. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 2: 109–114.
132. Kharitonov S., Alving K., Barnes P.J. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1683–1693.
133. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 2104–2117.
134. Kharitonov S., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1693–1722.
135. Campo P., Lummas Z.L., Bernstein D. Advances in methods used in evaluation of occupational asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10: 142–146.
136. Montuschi P., Barnes P. Analysis of exhaled breath condensate for monitoring airway inflammation. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002; 23: 232–237.
137. Hunt J. Exhaled breath condensate: an evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 28–34.
138. Bernstein I.L., Keskiene H., Malo J.-L. Medicolegal and compensation aspects. In: Bernstein I.L., Chang-Young M., Malo J.L., Bernstein D.J., eds. Asthma in the workplace. New York: Marcel Dekker; 1999. 279–297.
139. Available from: www.mtas.es/insh/ntp/ntp-327.htm
140. Cuadro de enfermedades profesionales. Real Decreto 1995/1978 del 12 de mayo. BOE num. 25, de agosto de 1978.
141. Available from: www.mcs.es/Diseno/medioAmbient_salud_laboral.htm
142. WHO. International classification of impairment, disabilities and handicap. Geneva: WHO; 1980.
143. WHO. CIDDM-2. Clasificación internacional del funcionamiento de la discapacidad y de la salud. 2001. Available from: www.who.ch/icidadh
144. Available from: www.mtas.es/guia2003/texto/30/30.6.html
145. American Thoracic Society (ATS). Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1993; 147: 1056–1061.

Т.А.Гаджиева

Заболееваемость и распространенность бронхиальной астмы у взрослых в городах и сельской местности Республики Дагестан

Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала

Т.А. Gadzhieva

Morbidity and prevalence of asthma in rural and urban adult inhabitants of Dagestan Republic

Summary

The paper contains analysis of morbidity and prevalence of asthma in adult inhabitants of urban and rural regions of Dagestan Republic in 1995 to 2004. The analysis allowed identification of the most ecologically unfavourable regions in term of morbidity and prevalence of asthma. The epidemiologic difference closely depended on a degree of atmospheric pollution. There were important characteristic features of morbidity and prevalence of asthma in rural adult inhabitants at different ecological areas of Dagestan Republic. The population living at southern rural regions had the highest morbidity and prevalence of asthma.

Резюме

В статье представлен анализ заболеваемости и распространенности бронхиальной астмы (БА) у взрослых жителей городов и экологических зон сельской местности Республики Дагестан с 1995 г. по 2004 г. Проведенный анализ по городам позволил определить наиболее неблагоприятные из них по заболеваемости и распространенности БА, причем выявленные различия эпидемиологических особенностей БА по городам находятся в непосредственной зависимости от степени антропогенного загрязнения воздушной среды. Заболеваемость и распространенность БА у взрослого населения сельской местности РД имеют существенные особенности в зависимости от экологических зон. И по уровню заболеваемости, и по уровню распространенности наиболее неблагоприятно взрослое население, проживающее на территории равнины южной экологической зоны сельской местности республики и по всему югу.

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, существенно влияющих на качество жизни больных и являющихся экономическим и социальным бременем для общества [1, 2]. Эпидемиологический процесс БА, отличительной чертой которого является значительный рост численности больных во всем мире, неблагоприятная динамика смертности [1, 3, 4], характеризуется в то же время существенными различиями в распределении заболевания по климато-географическим зонам [5, 6]. Так, анализ итогов исследования ECRHS, проведенного в 22 странах мира, выявил более высокую распространенность БА в англоязычных странах и значительно более низкую — в странах Средиземноморья и Восточной Европы [5]. Характерно, что высокие показатели отмечены в странах, по макросоциологическим показателям относящихся к высокоразвитым [2]. Данные региональные различия свидетельствуют, что факторы окружающей среды играют важнейшую роль в этиологии БА. Неблагоприятные метеорологические условия, такие как низкие температуры, повышенная влажность воздуха, внезапное выпадение большого количества осадков, запыленность, непосредственно связаны с частотой обострений астмы, однако влияние перечисленных климатогеографических факторов систематически не изучалось [3, 6].

Изменения качества экосистемы, происходящие в последние десятилетия и обусловленные поступлением большого количества чужеродных химических загрязнителей, также вносят свой вклад как в неблагоприятную динамику эпидемиологических показателей БА, так и в формирование региональных различий в распространенности заболевания.

Республика Дагестан (РД) является самой южной частью РФ. В Дагестане 10 городов, общая численность населения которых составляет 42,1 % всего населения республики [7]. В сельской местности проживает 57,9 % населения РД [7]. Климатогеографические особенности сельской местности РД послужили основанием для разделения территории с выделением по оси "восток-запад" равнинной, предгорной и горной экологических зон (ЭЗ), а по оси "север-юг" — северной, центральной и южной. Следует отметить, что территория северной ЭЗ — равнина, а центральная и южная ЭЗ по оси "восток-запад" делятся на равнину, предгорье и горы. При этом учитывались не только климатогеографические, т. е. природные условия, но и основные виды хозяйственной деятельности, в значительной степени определяющие совокупность экологических факторов, воздействующих на популяции.

Заболееваемость БА взрослых жителей республики с 1995 г. выросла на 24 %, распространенность —

на 63,7 %, хотя следует отметить, что показатели и распространенности и заболеваемости БА в РД ниже общероссийских.

Цель исследования — оценить особенности заболеваемости и распространенности БА у взрослого населения РД.

Материалы и методы

В качестве источника информации использовались все случаи заболевания, учтенные Министерством здравоохранения республики за 1995–2004 гг., с выборочной идентификацией исходных материалов в городских и территориальных лечебно-профилактических учреждениях. Все сельские районы были сгруппированы по ЭЗ, имеющим общность по природно-климатическим характеристикам и приоритетным видам хозяйственной деятельности населения. Рассчитывались годовые, среднегодовые (1995–1999 гг. и 2000–2004 гг.) и среднемноголетние (1995–2004 гг.) интенсивные показатели (ИП) заболеваемости и распространенности: число случаев на 100 тыс. взрослого населения, доверительные границы среднемноголетних ИП, показатель среднегодовых темпов прироста (СТП), тренд и его ошибка. Вычислялись базовый показатель прироста (БПП) (отношение ИП 2004 г. к 1995 г. в %), а также прирост среднегодовых ИП по городам, экологическим зонам и всей республике.

Результаты и обсуждение

Динамика абсолютных показателей заболеваемости и распространенности БА у взрослых жителей республики представлена на рис. 1. Абсолютное число случаев заболеваемости БА по РД выросло с 1995 г. на 24 %, распространенности — на 65,7 %. В период 1997–1999 гг. отмечалось снижение числа вновь зарегистрированных случаев БА в республике, с 1999 г. по 2004 г. этот показатель повысился на 57,9 %. Абсолютный показатель распространенности БА в период с 1995 г. по 2004 г. имел стабильную тенденцию к росту с несущественными годовыми колебаниями.

Ранжированные среднемноголетние показатели заболеваемости БА взрослого населения по городам РД за 1995–2004 гг. представлены на рис. 2. Наиболее



Рис. 1. Абсолютные показатели заболеваемости и распространенности БА у взрослого населения РД за 1995–2004 гг.

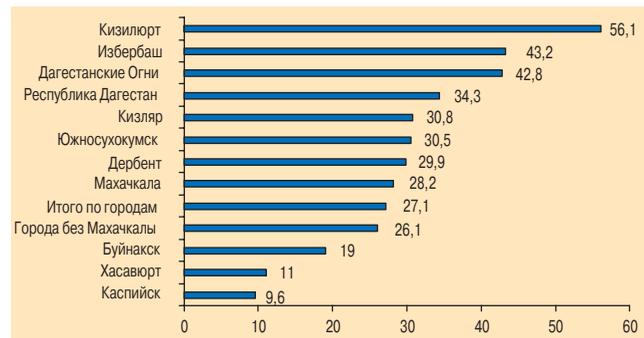


Рис. 2. Ранжированные среднемноголетние показатели заболеваемости БА взрослого населения городов РД за 1995–2004 гг. (число случаев на 100 тыс. взрослого населения)

высокие показатели в г. Кизилюрте, г. Избербаше и г. Дагестанские Огни в сравнении с заболеваемостью БА по всей республике. Так, в г. Кизилюрте заболеваемость БА превысила суммарную по другим городам РД на 20,7 % и по всему Дагестану — на 16,4 %. СТП заболеваемости БА в г. Кизилюрте также был наибольшим и составил 14,8 %, тренд 9,02 (ошибка тренда 4,43). Несмотря на небольшую численность населения (41 тыс. чел.), г. Кизилюрт характеризуется значительной концентрацией предприятий по производству стройматериалов, занимает 2-е место в республике по выбросам в атмосферу загрязняющих веществ и 1-е по выбросам пыли. СТП заболеваемости по г. Дагестанские Огни положителен (8,8 %), тренд 4,33 (ошибка тренда 2,55). В г. Избербаш при высоком уровне заболеваемости СТП отрицательный (3,3 %), тренд также отрицательный 0,03, недостоверный (ошибка 1,24).

Заболеваемость БА взрослого населения в столице республики г. Махачкале в 1995 г. более чем в 2 раза превышала показатели по другим городам республики, а также по всему Дагестану. К 2004 г. показатель заболеваемости по республике и итоговый показатель заболеваемости по другим городам превысили заболеваемость БА в г. Махачкале. Столица занимает первое место в РД по количеству суммарных выбросов вредных веществ в атмосферу — 11 969 тыс. т/год, в городе сосредоточено наибольшее количество производственных объектов и автотранспорта. Одним из объяснений снижения показателей заболеваемости БА в г. Махачкале при возросшей антропогенной нагрузке, возможно, является тот факт, что согласно последней переписи населения 2003 г. население города увеличилось на 46 %. Это связано как с миграцией населения горных районов на постоянное место жительства в г. Махачкалу, так и с административным включением в состав города пригородных поселков.

В целом, итоговый показатель заболеваемости по городам статистически достоверно ниже заболеваемости БА по республике ($p > 0,05$). СТП по городам отрицательные (5,3 %), тренд отрицательный (1,04), ошибка тренда 0,74.

Данные распространенности БА по городам РД представлены в табл. 1. Распространенность БА вы-

Таблица 1
Среднегодовые и среднееголетние интенсивные показатели распространенности БА у взрослого населения городов РД за 1995–2004 гг. (число случаев на 100 тыс. взрослого населения)

Города	1995–1999	2000–2004	Прирост %	1995–2004	95%-ная доверительная граница		СТП	БПП, %	Тренд	Ошибка тренда
					нижняя	верхняя				
Махачкала	641,0	587,1	-8,4	616,7	584,6	641,8	-7,2	-48,9	-17,84	18,32
Буйнакск	316,4	319,1	0,8	318,6	263,7	376,3	-1,8	-14,7	-2,89	3,49
Дагестанские Огни	308,1	460,6	49,5	388,9	296,6	490,0	9,5	127	33,97	6,98
Дербент	388,5	536,5	18,6	468,1	414,6	520,2	5,0	55,0	27,9	11,18
Избербаш	317,7	388,3	22,2	356,6	285,0	433,2	3,4	35,3	12,43	2,73
Каспийск	441,3	365,4	-17,2	401,5	345,8	457,9	0,4	3,3	-14,2	8,47
Кизилюрт	437,7	560,8	28,1	506,1	424,3	589,5	7,3	89,2	16,33	22,23
Кизляр	236,1	325,8	38,0	284,7	228,9	344,8	4,4	47,4	15,73	5,46
Хасавюрт	177,1	225,2	27,1	205,1	169,5	243,2	3,0	29,9	7,2	2,7
Южносухокумск	206,2	239,6	16,2	222,7	123,0	350,1	1,3	12,2	4,48	3,8
Города без Махачкалы	325,3	384,8	18,3	358,2	336,5	378,0	3,6	37,2	9,72	4,17
Итого по городам	471,9	482,3	2,2	480,3	460,8	495,6	-2,3	-18,7	-3,6	7,38
РД	350,4	420,3	19,9	389,4	374,3	401,7	2,5	25,3	11,24	2,07

ше в городах Кизилюрте, Дербенте и Махачкале, причем г. Кизилюрт занимает первое ранговое место и по заболеваемости, и по распространенности БА.

Уникальные климатогеографические особенности сельской местности Дагестана позволяют оценить влияние региональных факторов на заболеваемость и распространенность БА. На рис. 3 и в табл. 2 представлены среднегодовые и среднееголетние ИП заболеваемости и распространенности БА у взрослого населения по экологическим зонам сельской местности РД, а также динамика этих показателей за 1995–1999 гг. и 2000–2004 гг. Максимальные ИП и заболеваемости и распространенности БА отмечены у населения, проживающего на юге Дагестана на трех высотных уровнях. Заболеваемость БА по всему югу на 45,4 %, а на равнине юга — на 75,8 % выше заболеваемости по всей сельской местности. Распространенность БА на юге Дагестана и на равнине юга также превышает распространенность

заболевания по всей сельской местности республики — 32,8 % и 61,4 % соответственно. Максимальный прирост среднегодовых ИП распространенности БА в 2000–2004 гг. по сравнению с 1995–1999 гг. отмечен также на равнине юга (73,7 %), минимальный (2,4 %) — в горах юга. Из приведенных данных следует, что и заболеваемость и распространенность БА за 10-летний период была наибольшей на равнине южной ЭЗ сельской местности РД.

По оси "восток-запад" наибольшая заболеваемость отмечалась на равнине, где проживает 42,5 % всего сельского населения республики, а в возрастной структуре доминирует взрослое население (68 %). Среднееголетний ИП заболеваемости на равнине превысил аналогичный показатель по всей сельской местности на 16 %. СТП заболеваемости по всем экологическим зонам сельской местности отрицательный, за исключением центральной экологической зоны, где этот показатель составил 30,5 %.

Распространенность БА по всей равнине статистически достоверно выше по сравнению с предгорной ($p < 0,05$) и недостоверно выше по сравнению с горной ($p > 0,05$) экологической зоной. Среднееголетний ИП распространенности БА среди взрослого населения всей равнинной экологической зоны превышает аналогичный показатель по всей сельской местности на 9,1 %. Максимальный прирост (78 %) среднегодовых ИП в 2000–2004 гг. по сравнению с 1995–1999 гг. отмечен также на равнине, минимальный (2,4 %) — в горах юга.

Анализ динамики заболеваемости и распространенности на основании среднегодовых ИП позволил обоснованно заключить: заболеваемость и распространенность БА у взрослого населения сельской местности Дагестана и ее динамика наиболее неблагоприятна на территории равнины южной ЭЗ.

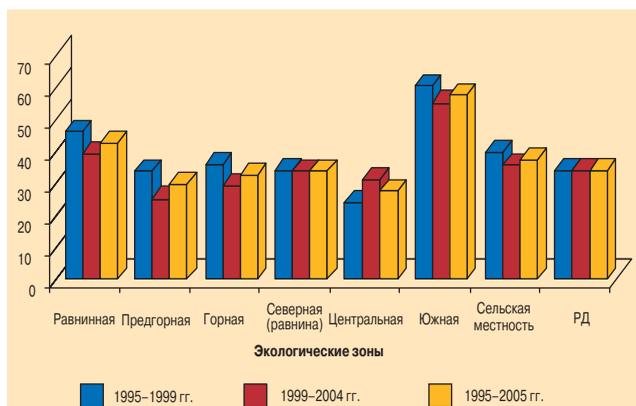


Рис. 3. Среднегодовые и среднееголетние показатели заболеваемости БА в сельской местности РД (число случаев на 100 тыс. взрослого населения)

Таблица 2
Среднегодовые и среднемноголетние интенсивные показатели распространенности БА у взрослого населения экологических зон сельской местности РД за 1995–2004 гг. (число случаев на 100 тыс. взрослого населения)

Города	1995–1999	2000–2004	Прирост %	1995–2004	95%-ная доверительная граница		СТП	БПП, %	Тренд	Ошибка тренда
					нижняя	верхняя				
Равнинная	268,6	420,4	56,5	350,8	329,9	369,8	9,5	125,7	33,8	6,03
Предгорная	226,5	312,2	37,8	271,8	246,0	297,2	7,5	92,1	17,0	2,26
Горная	269,1	348,4	29,4	312,1	291,4	331,5	5,6	63,1	14,12	3,44
Северная (равнина)	199,9	300,9	50,5	269,2	243,2	295,0	4,1	43,9	13,05	2,26
Центральная	210,6	313,2	48,7	266,3	249,1	282,5	7,4	89,8	20,9	3,15
Южная	345,6	497,9	44,0	425,8	399,6	449,0	9,3	121,7	33,05	6,8
Сельская местность	260,3	372,0	42,9	320,4	307,1	331,9	7,7	94,8	23,13	3,19
РД	350,4	420,3	19,9	389,4	374,3	401,7	2,5	25,3	11,24	2,07

Ранжированные в убывающей последовательности показатели СТП заболеваемости и распространенности БА по ЭЗ представлены на рис. 4 и 5. За анализируемый период (1995–2004 гг.) СТП заболеваемости БА у взрослого населения был положителен (рост заболеваемости за исключением гор юга) и характеризовался существенными особенностями по ЭЗ. СТП распространенности по всей сельской местности — 7,7 %. Показатель колеблется от 0,9 % в горах южной ЭЗ до 13,3 % по равнине той же ЭЗ. Высокий СТП отмечен также по всей равнинной ЭЗ. Ранговые места по СТП заболеваемости и распространенности имеют несущественные различия за исключением горной ЭЗ и равнины юга. Первое ранговое место по СТП заболеваемости занимает равнина центра, а по СТП распространенности — равнина юга, что подтверждает большее неблагополучие проблемы БА у взрослых жителей равнины юга и центра.

Таким образом, заболеваемость и распространенность БА у взрослого населения ЭЗ сельской мест-

ности Дагестана имеют существенные особенности. И по уровню заболеваемости, и по уровню распространенности наиболее неблагополучно взрослое население, проживающее на территории равнины юга. Более высокие показатели заболеваемости БА на равнине юга, возможно, связаны с богатством и разнообразием растительного мира данной ЭЗ, а следовательно, с большим разнообразием номенклатуры растительной пыльцы, обладающей выраженным аллергизирующим действием. Развитие виноградарства, являющегося приоритетным видом хозяйственной деятельности населения юга равнины, также может быть связано с повышенной аллергической сенсibilизацией к специфической пыльце. Это предположение находит подтверждение в литературе. Так, в Греции у фермеров, выращивающих виноград, распространенность атопии, снижение исходных показателей ФВД и обратимая обструкция бронхов встречались значительно чаще, чем в контрольной группе [8].

Другим фактором, способствующим росту заболеваемости БА на равнине юга РД, возможно, явля-

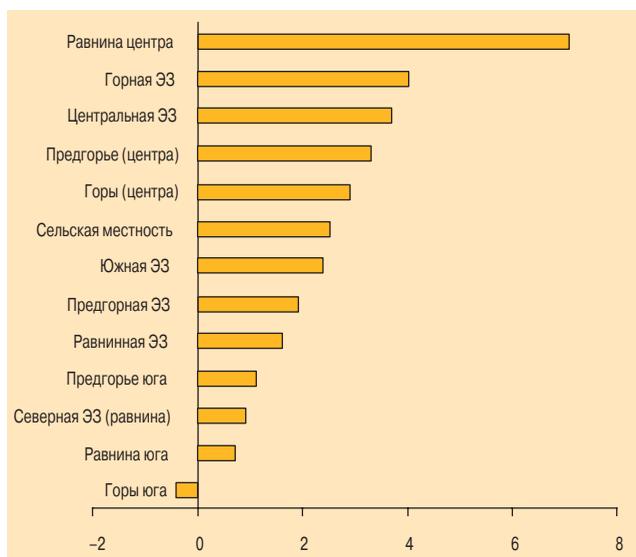


Рис. 4. Ранжированные показатели СТП заболеваемости БА по ЭЗ сельской местности РД (1995–2004 гг.)

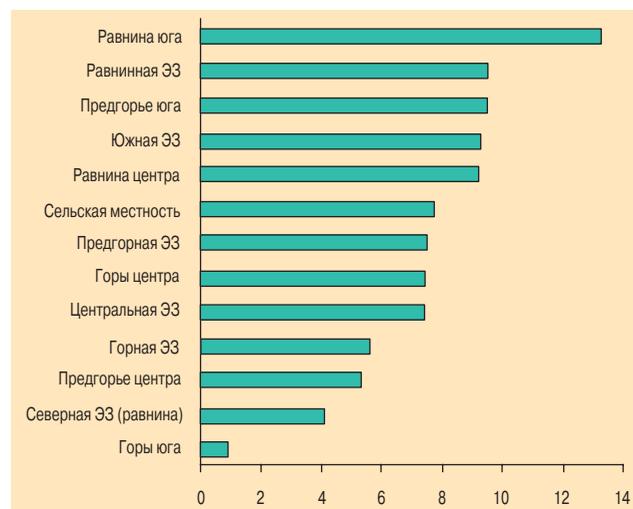


Рис. 5. Ранжированные показатели СТП распространенности БА по ЭЗ сельской местности РД

ется интенсивное использование в сельскохозяйственном производстве агрохимикатов, особенно медьсодержащих пестицидов, обладающих помимо прочих эффектов аллергенными свойствами [4]. Агрохимикаты, являясь антропогенными экологическими факторами риска химической природы, оказывают значимое влияние на распространенность БА в сельской местности [9, 10]. Химическая аллергия имеет отношение к аллергической реакции на низкомолекулярные агенты, которые для стимуляции иммунного ответа как гаптены должны связываться с носителем-макромолекулой. Клинико-патогенетические особенности БА, индуцированной химическими соединениями, идентичны аллергии к агентам, имеющим большой размер, например к пыльце растений и шерсти животных [11].

Выявленные закономерности заболеваемости и распространенности БА в городах и в сельской местности РД могут быть положены в основу более глубоких исследований, которые помогут не только выявить клинико-патогенетические особенности заболевания, но и оценить вклад экзогенных факторов риска в формирование данной патологии в регионе.

Литература

1. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы. В кн.: Бронхиальная астма. Чучалин А.Г. (ред.). М.; Агар. 1997: 400–423.

2. Гамкредидзе А.Г., Готуа М.А., Рухадзе М.Т., Абрамидзе Т.Г. Социальноэкономические и фармакоэкономические особенности бронхиальной астмы в развитых и развивающихся странах мира. Астма 2004; 5 (1): 60–72.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г.: Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2002.
4. Медведь Л.И. Справочник по пестицидам / Под ред. А.В. Павлова. М.; 1986. 11–12.
5. Janson C., Anto J., Burney P. et al. The European community respiratory health survey: what are the main results so far? Eur. Respir. J. 2001; 18 (3): 598–611.
6. Marks G.B. Commentary: Geographical heterogeneity of asthma. Int. J. Epidemiol. 2001; 30: 179–180.
7. Махмудова Т.А., Асхабова Л.М., Ковтюх Т.Е., Кострова В.П. О естественном воспроизводстве населения Республики Дагестан. В кн.: Здравоохранение республики Дагестан. Махачкала; 2005. 58–60.
8. Chatzi L., Prokopakis E., Tzanakis N. et al. Allergic rhinitis, asthma, and atopy among grape farmers in a rural population in Crete, Greece. Chest 2005; 127 (1): 372–378.
9. Ernst P. Pesticide exposure and asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165 (5): 563–564.
10. Fryer A.D., Lein P.J., Howard A.S. et al. Mechanisms of organophosphate insecticide-induced airway hyperreactivity. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2004; 286: L963–L969.
11. Karol M.H., Macina O.T., Cunningham A. Cell and molecular biology of chemical allergy. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2001; 87 (6, suppl. 3): 28–32.

Поступила 25.01.06

© Гаджиева Т.А., 2007

УДК 616.248-053.8:314.4(470.67)

Фармакоэкономическое исследование новой концепции применения Симбикорта у больных бронхиальной астмой

ММА им. И.М.Сеченова, г. Москва

A.N.Tsoy, V.V.Arkhipov, S.A.Chapurin, Yu.Yu.Churilin

Pharmaco-economical trial of a new concept of administration of Symbicort in patients with bronchial asthma

Summary

SMART concept implies administration of Symbicort (budesonid/formoterol both as maintenance and reliever therapy of asthma (BA). The present study was designed to evaluate economic efficacy of SMART regimen (Symbicort 320 / 9 or 640 / 18 μg daily plus Symbicort 160 / 4.5 as needed) compared with current practice of asthma therapy in Russia (64 different medications administered in real practice in 34 cities of Russian federation in 2005) and combined therapy with Seretid Multidisk (fluticason / salmeterol 200 / 100 to 1000 / 100 μg daily plus salbutamol as needed). We performed economic analysis of SMART regimen based on the results of international multi-center randomized COSMOS trial. We assessed direct medical costs (outpatient pharmacotherapy with the given medications, emergency care for asthma exacerbations, related hospitalisations, scheduled visits to a physician) and non-medical expenses and losses (social expenses for temporary disability, loss of income tax for state budget and of non-produced gross national product). As a result, cost of SMART regimen was 1.2-fold to 1.4-fold higher than that of the routine therapy but the former has been eventually decreased by 15 % due to reduction in as-needed doses. The mean dose of Seretid did not changed in time but the total expenses for the drug therapy became 20 % higher when compared with SMART regimen and 1.5-fold higher when compared with the routine therapy. The BA burden, which is a sum of treatment cost and social expenses related to the disease, in routinely treated patients were 2-fold to 3-fold higher than in SMART patients. Therefore, combined drugs for management of BA (Symbicort-SMART and Seretid) have great medical and economical advantaged over the routine therapy.

Резюме

Концепция SMART предусматривает использование Симбикорта (будесонид / формотерол) в качестве базисной терапии бронхиальной астмы (БА) и одновременно для купирования симптомов заболевания. В настоящем исследовании авторы оценивали экономическую эффективность SMART (Симбикорт 320 / 9 или 640 / 18 мкг/сут + Симбикорт 160 / 4,5 мкг по потребности) по сравнению с существующей в нашей стране практикой терапии БА (64 различных препарата, реально назначавшихся в 34 городах РФ в 2005 г.) и с терапией комбинированным препаратом Серетид Мультидиск (флутиказон / сальметерол, от 200 / 100 до 1000 / 100 мкг/сут) в сочетании с салбутамолом по потребности. Проведенный экономический анализ SMART базировался на результатах международного многоцентрового рандомизированного исследования COSMOS. Оценивались прямые медицинские затраты (стоимость амбулаторной фармакотерапии изучаемыми препаратами, обращения за неотложной медицинской помощью по поводу обострений БА, госпитализаций по поводу обострений БА, плановых посещений амбулаторных лечебных учреждений) и немедицинские затраты и потери (социальные затраты из-за временной нетрудоспособности, потери налоговых поступлений в консолидированный бюджет РФ, объем непроедленного ВВП). Результаты показали, что по сравнению с рутинной терапией, проводимой в нашей стране, стоимость SMART в 1,2-1,4 раза дороже, но со временем снижается на 15 % за счет уменьшения потребности в дополнительных дозах. Средние дозы Серетиды со временем практически не изменялись, а общие затраты на фармакотерапию оказались примерно на 20 % выше по сравнению со SMART и в 1,5 раза выше по сравнению с рутинной терапией. Бремя БА (совокупность расходов на терапию и социальных затрат, связанных с заболеванием) при рутинной терапии оказалось в 2-3 раза выше, чем при SMART. Таким образом, комбинированные средства для терапии БА (Симбикорт SMART и Серетид) обладают существенными клинико-экономическими преимуществами по сравнению с рутинной терапией.

Концепция SMART (*Symbicort Maintenance and Reliever Therapy*) [1] была одобрена в странах Евросоюза в 2006 г., а с 2007 г. — и в России. Она предусматривает использование Симбикорта (будесонид / формотерол) в качестве средства базисной терапии бронхиальной астмы (БА) и одновременно по потребности — для купирования симптомов заболевания. Помимо несомненного удобства для больных (лечение заболевания одним ингалятором), применяя Симбикорт в качестве средства для купирования симптомов, пациенты при ухудшениях состояния и появлении потребности в дополнительных ингаляциях наряду с бронхолитиком (формотерол) одновременно получают дополнительную дозу глюкокортикостероида (будесонид). Это позволяет непосредственно увеличить

объем противовоспалительной терапии уже при первых признаках ухудшения состояния и предотвратить развитие обострения бронхиальной астмы (БА) [2].

Эффективность SMART была доказана в ходе 6 крупных рандомизированных исследований с участием 14 219 больных. Они показали, что использование SMART обеспечивает лучшую профилактику обострений БА и более высокую степень контроля над БА по сравнению с приемом более высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [3, 4] или Симбикорта в фиксированной дозе [5, 6]. На основании этих исследований концепция SMART была включена в новую редакцию Глобальной стратегии по лечению и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2006) [7].

Несмотря на очевидные преимущества SMART, использование Симбикорта по потребности заведомо дороже, чем применение традиционных β_2 -адреностимуляторов короткого действия (SABA) [8]. На данный момент мы располагаем результатами фармакоэкономической оценки эффективности SMART, выполненной *G.Johansson et al.* [9] по результатам исследования COSMOS [10]. Этот анализ продемонстрировал возможность уменьшения общих затрат при использовании SMART по сравнению с применением постоянной дозы Серетид (флутиказон / сальметерол). Для Германии и Великобритании подобное снижение затрат составляло в среднем 118 и 73 евро на одного больного в год соответственно. В то же время из-за различий в тарифах и затратах на терапию экономические преимущества SMART для Франции и Италии оказались гораздо менее значительными. Особенности системы здравоохранения РФ требуют дополнительного фармакоэкономического обоснования применения концепции SMART в нашей стране.

В настоящем исследовании авторы ставили перед собой цель оценить экономическую эффективность SMART по сравнению с существующей в нашей стране практикой терапии БА и терапией комбинированным препаратом Серетид Мультидиск (флутиказон / сальметерол).

Материалы и методы

Экономический анализ SMART, проведенный нами, базировался на результатах международного многоцентрового рандомизированного исследования COSMOS, в котором приняли участие 2 143 больных БА из 16 стран. В этом исследовании было проведено сравнение клинической эффективности SMART (Симбикорт по 320 / 9 или 640 / 18 мкг/сут + Симбикорт 160 / 4,5 мкг по потребности) и терапии с постоянной дозой комбинированного препарата Серетид Мультидиск (от 200 / 100 мкг/сут до 1000 / 100 мкг/сут) и сальбутамола по потребности. Дозы Симбикорта и Серетид, назначаемые в качестве базисной терапии, изменялись в зависимости от тяжести течения заболевания у отдельных больных и могли варьироваться в ходе исследования.

Исследование показало, что SMART позволяет снизить риск обострений БА на 25 % (95%-ный доверительный интервал 7–39; $p = 0,01$), уменьшить число обращений за неотложной медицинской помощью на 16 % и сократить общую продолжительность госпитализаций по поводу БА на 37 %. При этом средняя доза иГКС в группе SMART оказалась более низкой, чем в группе Серетид. Выбор в качестве модели именно исследования COSMOS определялся достаточной продолжительностью наблюдения за больными (52 нед.), высокой репрезентативностью (2 143 наблюдений) и наличием детального анализа исходов. Кроме того, результаты исследования COSMOS хорошо согласуются с данными других близких по дизайну исследований, в частности COMPASS [11].

Результаты исследования COSMOS использовались нами для моделирования исходов и затрат у больных, использующих SMART и принимающих Серетид в сочетании с SABA. Для оценки принятой в нашей стране практики лечения БА применялись данные фармакоэпидемиологического исследования амбулаторной терапии у 1 362 больных БА из 20 регионов РФ (2005 г.) [12]. Это исследование проводилось в популяции пациентов, регулярно посещающих амбулаторные лечебные учреждения и составляющих основную долю потребителей противоастматических средств в нашей стране. Информация о характере и объеме фармакотерапии, а также о степени использования ресурсов системы здравоохранения оценивались за период 1 года.

Таким образом, в исследовании было проанализировано три сценария медикаментозной терапии БА (табл. 1): SMART (Симбикорт по 320 / 9 или 640 / 18 мкг/сут + Симбикорт 160 / 4,5 мкг по потребности), рутинная терапия БА в РФ (64 различных препарата, реально назначавшихся в 34 городах РФ в 2005 г.), терапия Серетидом (от 200 / 100 мкг/сут до 1000 / 100 мкг/сут) в сочетании с Сальбутамолом по потребности. Степень использования больными ресурсов здравоохранения при данных сценариях лечения приведена в табл. 2.

В течение исследования COSMOS средние дозы Симбикорта и Серетид изменялись, так как начиная с 4-й нед. врачи могли титровать объем базисной

Таблица 1
Характеристика больных при различных сценариях фармакотерапии БА

Характеристика больных	SMART	Рутинная терапия	Серетид
Число больных	1 067	1 362	1 076
Мужчины / женщины	451 / 616	436 / 926	429 / 647
Средний возраст, лет	45,3 (12–80)	43,5 (14–85)	45,1 (12–84)
Доза иГКС, мкг/сут (беклометазоновый эквивалент)	1 019	910	1 166
Доля больных, получающих LABA, %	100	9	100
Среднее число ингаляций для купирования симптомов, сут ⁻¹	0,58	3,6 (0-30)	0,93
Неработающие*	23	23	23

Примечание: * — безработные, домохозяйки, студенты, пенсионеры. LABA — длительно действующие β_2 -адреностимуляторы.

Таблица 2
Степень использования больными ресурсов здравоохранения

Исходы	Среднее число случаев на 1 больного в год		
	SMART	Рутинная терапия	Серетид
Госпитализации	0,059	2,55	0,095
Обращение за неотложной медицинской помощью	0,04	5,59	0,06
Все случаи обращения к врачу амбулаторного звена	12,85	12,85	12,85

терапии БА (увеличивать или уменьшать) в зависимости от состояния больного. Таким образом, для расчетов сценариев мы использовали две величины средней дозы ГКС: средние дозы Симбикорта или Серетиды за весь период исследования COSMOS (варианты "Симбикорт-1" и "Серетид-1"), средние дозы Симбикорта или Серетиды на момент завершения исследования COSMOS (варианты "Симбикорт-2" и "Серетид-2").

Сравнительный анализ перечисленных вариантов фармакотерапии БА проводился в социальной перспективе. При этом учитывались как затраты системы здравоохранения (консолидированный бюджет системы здравоохранения и социального развития), так и бремя БА в целом. Длительность моделирования составляла 1 год, что соответствует продолжительности исследований, которые легли в основу моделирования.

В ходе исследования проводилось сравнение SMART и альтернативных вариантов фармакотерапии БА по ряду клинических, экономических и макроэкономических параметров. Нами оценивались прямые медицинские затраты, связанные с терапией БА и ее осложнений:

- стоимость амбулаторной фармакотерапии изучаемыми препаратами;
- стоимость обращения за неотложной медицинской помощью по поводу обострений БА;
- стоимость госпитализаций по поводу обострений БА;
- стоимость плановых посещений амбулаторных лечебных учреждений.

Также оценивалась стоимость немедицинских затрат и потерь, связанных с серьезными обострениями БА:

- социальные затраты по причине временной нетрудоспособности;
- потери налоговых поступлений в консолидированный бюджет РФ;
- объем произведенного валового внутреннего продукта (ВВП).

Стоимость амбулаторной лекарственной терапии рассчитывалась в соответствии с ценами на лекарственные препараты для дополнительного лекарственного обеспечения граждан (ДЛО) [13]. Указанные цены умножались на коэффициент 1,496 — произведение ставки НДС и средней предельной по РФ установленной торговой надбавки. Для препаратов, не включенных в перечень ДЛО, применялась

средняя цена по базе данных цен на лекарственные средства в аптеках г. Москвы [14].

Стоимость медицинских услуг рассчитывалась на основании утвержденных Правительством РФ тарифов [15] с учетом методических рекомендаций ФФОМС [16]. При расчете стоимости медицинских услуг базовые тарифы умножались на средневзвешенный региональный коэффициент удорожания 1,144 и относительные коэффициенты по профилю заболевания ("Пульмонология" для расчета стоимости койко-дня, "Терапия" — для расчета стоимости амбулаторного визита городского уровня). Таким образом, принятая в исследовании стоимость медицинских услуг составляла:

- посещение амбулаторного лечебного учреждения — 114,39 руб.;
- стационарное лечение, палата пульмонологического профиля, 1 койко-день — 766,07 руб.;
- вызов скорой медицинской помощи — 1217,20 руб.

Для оценки потерь ВВП в настоящем исследовании применялся так называемый метод "человеческого капитала" (*human capital approach*), при котором учитываются все потери ВВП за время отсутствия человека на рабочем месте. Были определены затраты на терапию БА и ее обострений, а также социальные расходы, связанные с временной нетрудоспособностью пациентов. На основе данных Госкомстата РФ и МЭРТ РФ вычислялись объем ВВП и доля доходов государства в расчете на реально работающего. С учетом долей работающих и неработающих больных БА оценивался баланс доходов и затрат в расчете на пациента — разность суммы, затраченной консолидированным бюджетом РФ на терапию и социальные выплаты, и суммы, получаемой консолидированным бюджетом РФ в виде налоговых сборов. Полное бремя БА определялось как сумма прямых медицинских затрат, социальных выплат по причине нетрудоспособности, потери налоговых поступлений в консолидированный бюджет РФ.

Макроэкономические потери оценивали на основе инновационного сценария социально-экономического развития РФ Минэкономразвития [17], исходя из которого произведенный объем ВВП на одного больного был установлен на уровне 888,65 руб./день. Затраты на социальное обеспечение по причине временной нетрудоспособности рассчитывались на основе ожидаемой средней номинальной заработной платы (283,68 руб./день). Доля больных работоспособного возраста оценивалась

как 77 % от общего числа больных БА, доля работающих среди работоспособных — 98,68 %.

Для сравнения сценариев терапии БА использовался инкрементальный анализ "стоимость—эффективность", посредством которого сценарии сравнивались по значениям отношений.

Разность затрат системы здравоохранения (СЗ) в расчете на рубль дополнительно вложенных средств при сценарии относительно стандартной терапии составила:

$$\frac{\text{Стоимость затрат СЗ (сценарий)} - \text{Стоимость затрат СЗ (рутинная терапия)}}{\text{Стоимость ЛТ (сценарий)} - \text{Стоимость ЛТ (рутинная терапия)}}$$

где ЛТ — лекарственная терапия.

Разность бремени БА в расчете на рубль дополнительно вложенных средств при сценарии относительно стандартной терапии определялась как:

$$\frac{\text{Бремя БА (сценарий)} - \text{Бремя БА (рутинная терапия)}}{\text{Стоимость ЛТ (сценарий)} - \text{Стоимость ЛТ (рутинная терапия)}}$$

Результаты

Расчет стоимости лекарственной терапии (табл. 3) показал, что SMART обходится дороже (в 1,4– 1,2 раза), чем рутинная терапия, проводимая в нашей стране. Это объясняется недостаточно интенсивным использованием ГКС и β_2 -адреностимуляторов длительного действия в реальной клинической практике. С другой стороны, стоимость SMART с течением времени заметно снижается: если учитывать дозы Симбикорта в среднем за 1 год терапии, то среднегодовая стоимость терапии оценивается на уровне 27 964 руб. (сценарий "Симбикорт-1"). Однако больные, получавшие SMART, с течением времени в среднем реже используют Симбикорт, поэтому годовая стоимость терапии, рассчитанная по потреблению Симбикорта на момент завершения исследования COSMOS, оказалась примерно на 15 % ниже — 23 990 руб. в год.

При терапии Серетидом средние дозы препарата с течением времени практически не изменялись, а общие затраты на фармакотерапию оказались примерно на 20 % выше по сравнению со SMART и в 1,5 раза выше по сравнению с рутинной терапией.

Общее бремя БА существенно зависит от продолжительности госпитализации. Поскольку в различ-

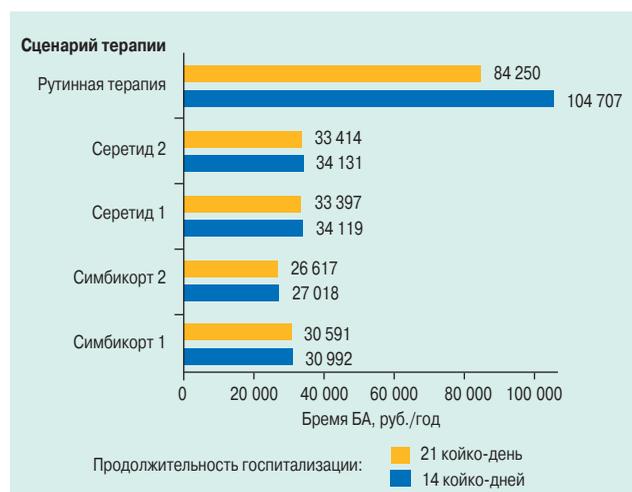


Рис. 1. Бремя БА в расчете на пациента за год

ных регионах РФ средние сроки госпитализации больного БА существенно варьируют, бремя заболевания рассчитывалось исходя из средних сроков госпитализации 14 и 21 койко-день (рис. 1).

Бремя БА (совокупность расходов на терапию и социальных затрат, связанных с заболеванием) при использовании рутинной терапии оказалось в 2–3 раза больше, чем при SMART. Важно отметить, что в случае реальной практики 47 % расходов относились к терапии обострений БА (вызов скорой медицинской помощи, госпитализации), а еще 34 % затрат составляли социальные затраты, связанные с обострениями БА. Таким образом, на долю препаратов для амбулаторной терапии приходилось лишь 19 % от общего бремени БА (табл. 4).

В случае SMART бремя заболевания оказалось не только существенно меньше, но и имело качественно иную структуру. На госпитализации и социальные затраты приходилось лишь 9 и 2 % от общего бремени заболевания соответственно. Таким образом, в рамках построенной модели затраты на фармакотерапию комбинированными препаратами на порядок превосходят стоимость медицинских услуг, связанных с лечением обострений БА (стоимость вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций) и в десятки раз — суммарные социальные потери (налоговые сборы, социальные выплаты), возникающие из-за временной нетрудоспособности больных.

Таблица 3
Стоимость базисной терапии при различных сценариях фармакотерапии БА

Сценарий терапии	Препарат	Стоимость, руб./год	Общая стоимость, руб./год
"Симбикорт 1"	Симбикорт Турбухалер 160 / 4,5 мкг	27 964	27 964
"Симбикорт 2"	Симбикорт Турбухалер 160 / 4,5 мкг	23 990	23 990
Рутинная терапия	Все препараты базисной терапии Все препараты для купирования симптомов БА	17 511 2 388	19 899
"Серетид 1"	Серетид Мультидиск 100 / 50, 250 / 50 и 500 / 50 мкг Саламол Эко Легкое Дыхание 100 мкг	28 341 1 567	29 891
"Серетид 2"	Серетид Мультидиск 100 / 50, 250 / 50 и 500 / 50 мкг Саламол Эко Легкое Дыхание 100 мкг	28 341 1 567	29 908

Таблица 4

Бремя бронхиальной астмы: структура распределения расходов

Сценарий терапии	Длительность госпитализации 21 койко-день				Длительность госпитализации 14 койко-дней			
	ФТ	Обострения*	Социальные затраты	Всего	ФТ	Обострения	Социальные затраты	Всего
"Симбикорт 1"	279 64	2 390	638	30 992	27 964	2 121	505	30 591
"Симбикорт 2"	239 90	2 390	638	27 018	23 990	2 121	505	26 617
"Серетид 1"	298 91	3 111	1 117	34 119	29 891	2 628	878	33 397
"Серетид 2"	299 08	3 111	1 117	34 136	29 908	2 628	878	33 414
Рутинная терапия	198 99	49 589	35 219	10 4707	19 899	35 914	28 436	84 250

Примечание: ФТ — фармакотерапия (расходы на амбулаторное лечение). * — расходы на терапию обострений (вызов скорой медицинской помощи, госпитализация больного).

Структура социальных затрат и потерь приводится в табл. 5. Потери ВВП, суммарные социальные потери и затраты для рутинной терапии в десятки раз превосходят значения для сценариев применения SMART и Серетиды. Наименьшие потери ВВП, социальные потери и затраты приходятся на сценарии SMART.

Проведенный нами анализ "стоимость—эффективность" позволяет констатировать, что применение комбинированных средств для терапии астмы (Симбикорт SMART и Серетид) обладает существенными клинико-экономическими преимуществами по сравнению с рутинной терапией. На рис. 2 показано снижение затрат системы здравоохранения при использовании Серетиды и Симбикорта по сравнению с рутинной терапией. Моделирование показало, что каждый дополнительный рубль, потраченный на SMART, снижает общие затраты системы здравоохранения (по сравнению с рутинной терапией) на 3,19–10,45 руб. в зависимости от сценария и длительности госпитализации. Для Серетиды этот коэффициент оказался существенно меньше — 2,33–3,64 руб. на каждый дополнительно потраченный на фармакотерапию рубль. Одновременно применение SMART позволяет существенно сократить бремя заболевания: в среднем на каждый вложенный в SMART рубль приходится уменьшение общего бремени БА на 6,65–18,99 руб. в зависимости от сценария и длительности госпитализации (рис. 3). Использование Серетиды также уменьшает бремя заболевания, но в меньшей степени — 5,09–7,05 руб. на каждый дополнительно затраченный на фармакотерапию рубль.

Обсуждение

Исследование показало, что применение Симбикорта в режиме SMART обходится в среднем в 1,2–1,4 раза дороже, чем те препараты, которые обычно назначаются больным БА в нашей стране. Стоимость лечения Серетидом в сравнении с рутинной терапией оказалась еще выше.

Это объясняется тем, что в нашей стране 49 % больных получают лечение, не соответствующее рекомендациям GINA. Рутинная терапия БА в России отличается недостаточно активным применением LABA, использованием заниженных доз ИГКС, применением ряда малоэффективных, но сравнительно недорогих препаратов. Современные комбинированные препараты (Симбикорт Турбухалер и Серетид Мультидиск) получают только 3,8 % больных, в то время как в США и Западной Европе эти средства назначаются 61 % больных БА [18]. Невыполнение рекомендаций GINA приводит к более частым обострениям БА и госпитализациям больных, но при этом расходы на амбулаторное лечение относительно невелики.

Благодаря более эффективной профилактике обострений БА при использовании SMART суммарные затраты на терапию серьезных обострений БА и амбулаторные визиты для больных, получающих SMART, значительно ниже, чем при рутинной терапии, — 2 390 руб./год на одного больного по сравнению с 49 589 руб./год при рутинной терапии. Использование SMART также существенно уменьшает социальные затраты, связанные с терапией БА. Так, проведенное моделирование позволяет оценить

Таблица 5

Структура социальных затрат и потерь

Сценарий фармакотерапии (принятая при моделировании средняя продолжительность госпитализации)	Потери ВВП, руб.	Потеря налоговых сборов, руб.	Социальные выплаты по временной нетрудоспособности, руб.	Суммарные социальные потери и затраты, руб.
Симбикорт (21 койко-день)	1 065	298	340	638
Симбикорт (14 койко-дней)	843	236	269	505
Рутинная терапия (21 койко-день)	58 775	16 457	18 763	35 219
Рутинная терапия (14 койко-дней)	47 455	13 287	15 149	28 436
Серетид (21 койко-день)	1 864	522	595	1 117
Серетид (14 койко-дней)	1 465	410	468	878

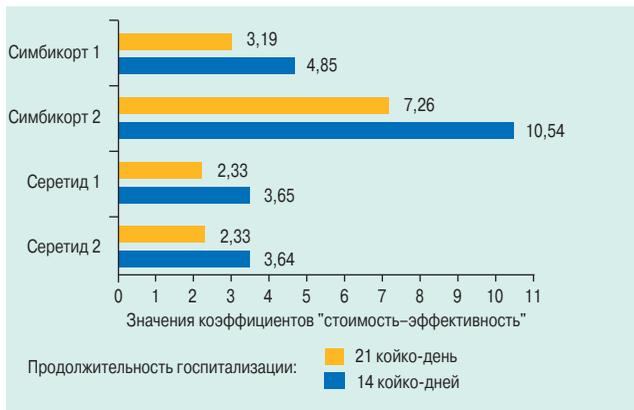


Рис. 2. Снижение затрат системы здравоохранения в расчете на рубль дополнительно вложенных средств по сравнению с рутинной терапией

средний объем социальных затрат при SMART как 638 руб. в год на одного больного. Для рутинной терапии аналогичный показатель составляет в среднем 35 219 руб./год. Таким образом, при SMART дополнительное (по сравнению с рутинной терапией) повышение стоимости амбулаторной терапии многократно компенсируется за счет снижения общей стоимости медицинской помощи и главным образом за счет сокращения расходов на госпитализации и вызов скорой медицинской помощи.

Отличительная черта SMART — способность предотвращать обострения БА — позволяет прогнозировать существенное уменьшение потерь бюджета и ВВП, связанных с временной нетрудоспособностью больных. Например, по сравнению с рутинной терапией SMART сокращает потери ВВП и суммы выплат по временной нетрудоспособности в 55–56 раз.

Проведенное нами моделирование показало, что при переходе с рутинной терапии к лечению Симбикортом в режиме SMART можно ожидать снижения общего бремени БА не менее чем на 57 тыс. руб./год на каждого больного БА. При этом максимальную экономическую выгоду из применения SMART извлекут регионы, в которых средние сроки госпитализации по поводу БА выше. Снижение бремени БА для них будет достигать 78 тыс. руб./год на одного больного.

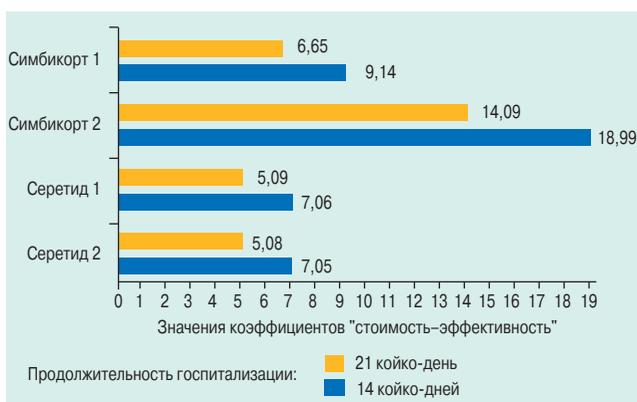


Рис. 3. Снижение бремени БА в расчете на рубль дополнительно вложенных средств по сравнению с рутинной терапией

Результаты исследования демонстрируют, что каждый дополнительный рубль, потраченный на SMART, обеспечит дополнительное (по сравнению с рутинной терапией) снижение общих затрат системы здравоохранения на 3,19–10,45 руб. в зависимости от сценария и длительности госпитализации. Одновременно на 6,65–18,99 руб. уменьшается бремя БА.

В первые месяцы терапии средние дозы Симбикорта, используемые больными, выше, чем к концу исследования. Таким образом, в процессе применения SMART расходы на фармакотерапию снижаются (примерно на 14 %). Ожидается, что долгосрочные результаты использования SMART будут характеризоваться более высокой экономической эффективностью и будут соответствовать результатам моделирования по сценарию "Симбикорт 2". Для Серетиды подобная закономерность в ходе исследования не была выявлена. По всем исследуемым параметрам использование Серетиды оказалось более предпочтительным по сравнению с рутинной терапией, однако уступало по экономической эффективности SMART.

Преимущества SMART в терапии российских пациентов оказались более значительными, чем для стран Западной Европы (Германия, Великобритания, Италия и Франция), в которых частота обострений у больных БА не столь велика, а удельный вес применения комбинированных препаратов для терапии БА на порядок выше, чем в РФ. В целом исследование выявило большой экономический потенциал SMART для нашей страны. Использование SMART в России позволит не только существенно повысить качество медицинской помощи больным БА, но и значительно уменьшить расходы системы здравоохранения и общее бремя БА.

Литература

1. Gibson P.G. Teaching old drugs new tricks: asthma therapy adjusted by patient perception or noninvasive markers. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 397–399.
2. Reddel H.K., Barnes D.J. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (1): 182–199.
3. Rabe KF, Pizzichini E, Bjorn Stallberg B. et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma. *Chest* 2006; 129: 246–256.
4. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (9): 1403–1418.
5. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P. et al. Budesonide / formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 129–136.
6. Rabe K.F., Aizenza T., Magyar P. et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368 (9537): 744–753.

7. GINA report. Global strategy for asthma management and prevention. Published November 2006. (<http://www.ginasthma.org> от 04.04.2007 г.)
8. Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.В. Какая модель базисной терапии бронхиальной астмы является оптимальной для российских больных? прил.: Consilium Medicum 2006; Пульмонология: 23–25.
9. Johansson G., Andreasson E.B., Larsson P.E., Vogelmeier C.F. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol / fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. *Pharmacoeconomics* 2006; 24 (7): 695–708.
10. Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 819–828.
11. Kuna P., Peters M.J., Buhl R. Budesonide / formoterol as maintenance and reliever therapy reduces asthma exacerbations versus a higher maintenance dose of budesonide / formoterol or salmeterol / fluticasone. In: Abstract presented at the ERS Congress 2006. Munich; 2006
12. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.А. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2006; 6: 94–102.
13. Приложение к Приказу Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 02 окт. 2006 г. № 2240-Пр/06.
14. База данных цен на ЛС в аптеках г. Москвы "Медицина для Вас" (<http://www.medlux.ru> от 20.02.2007 г.)
15. Постановление Правительства РФ № 885 от 30 декабря 2006 г. "О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2007 год".
16. Письмо ФФОМС от 24.08.2005 № 4085/40-3/И "О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2006 год".
17. Сценарные условия социально-экономического развития Российской Федерации на 2008 год и на период до 2010 года и предельные уровни цен (тарифов) на продукцию (услуги) субъектов естественных монополий на 2008 год (<http://www.economy.gov.ru> от 04.04.2007 г.)
18. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.-E. and Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006, 6: 13.

Поступила 03.03.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 615.234.035+616.248-085.234

И.В.Демко, А.Б.Салмина, А.В.Моргун, Н.А.Малиновская

Экспрессия Р-гликопротеина на лимфоцитах периферической крови при тяжелых формах бронхиальной астмы и его роль в определении чувствительности к терапии глюкокортикостероидами

ГОУ ВПО КрасГМА Росздрава, г. Красноярск

I.V.Demko, A.B.Salmina, A.V.Morgun, N.A.Malinovskaya

Expression of P-glycoprotein on blood lymphocytes and its role in development of steroid resistance in severe asthma

Summary

P-glycoprotein (Pgp) is a membrane transporter of hydrophobic molecules providing efflux of xenobiotics from the cytosole outside the cell. In epithelial cells, Pgp is thought to be responsible for resistance to steroids. Severe bronchial asthma (SBA) is a heterogenous disease characterized by resistance to and dependence on steroids. The goal of this study was to assess expression of Pgp on peripheral blood lymphocytes in severe bronchial asthma and to evaluate the role of Pgp in developing the resistance to glucocorticoid therapy (GC). Assessment of Pgp expression revealed difference in response to GC treatment. All the patients were susceptible to GC, however, the time of therapeutic effect appearance and the number of Pgp-immunopositive cells differed significantly. Thus, more prolonged application of GC for reducing clinical manifestations was required in patients with aspirin-induced or fatal bronchial asthma. The number of Pgp-immunopositive lymphocytes per one patients was significantly higher in patients with fatal bronchial asthma and in patients with steroid-dependent bronchial asthma (6.8 ± 0.1 and 7.2 ± 0.2 , respectively) comparing with patients with non-stable bronchial asthma being therapeutically resistant (3.2 ± 0.2 and 3.5 ± 0.1 , respectively). Thus, our findings suggest possible pathogenic role of Pgp in development of resistance to GC therapy in patients with bronchial asthma. Detection of Pgp expression on peripheral blood lymphocytes would allow optimizing the volume and duration of intensive anti-inflammatory therapy and predicting the doses of basic drugs.

Резюме

Р-гликопротеин (Рgp) — мембранный транспортер гидрофобных молекул, обеспечивающий выброс ксенобиотиков из цитоплазмы во внеклеточное пространство. В клетках эпителиальной природы Рgp отвечает за стероидорезистентность. Тяжелая БА (ТБА) — гетерогенное заболевание, характеризующееся формированием стероидозависимости или стероидорезистентности. Цель исследования — изучить экспрессию Рgp на лимфоцитах периферической крови при тяжелых формах бронхиальной астмы (БА) и его роль в развитии резистентности к глюкокортикостероидной (ГКС) терапии. Изучение экспрессии Рgp выявило различие в ответе на лечение ГКС. Все пациенты были чувствительны к ГКС, но время наступления терапевтического эффекта и количество клеток Рgp⁺ в исследуемых группах достоверно отличались. Так, у пациентов с аспириновой и фатальной БА (ФБА) потребовалось более продолжительное назначение ГКС для купирования обострения. Количество Рgp⁺-лимфоцитов на одного больного также достоверно оказалось выше и составило $6,8 \pm 0,1$ в группе ФБА и $7,2 \pm 0,2$ у пациентов со стероидозависимой БА, в сравнении с больными с терапевтически резистентной (ТРБА) и нестабильной (НБА) — $3,2 \pm 0,2$ и $3,5 \pm 0,1$ соответственно. Таким образом, проведенное нами исследование подтверждает возможную патогенетическую роль Рgp в развитии резистентности пациентов БА к терапии ГКС. Определение уровня экспрессии Рgp⁺ на лимфоцитах периферической крови поможет оптимизировать объем и продолжительность интенсивной противовоспалительной терапии и прогнозировать дозы базисных препаратов.

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) является гетерогенным заболеванием. Вопросы, касающиеся определения фенотипов, патогенетических аспектов, ответа на фармакотерапию, активно обсуждаются в различных международных и отечественных документах и являются предметом научных исследований [1–3]. К клиническим особенностям бронхиальной астмы (БА) тяжелого течения относятся постоянно выраженные симптомы астмы (дыхательный дискомфорт, экспираторная и смешанная одышка), ограничение физической активности, частые ночные симптомы, частые обострения заболевания, к функциональным особенностям — снижение ОФВ₁ или ПСВ ниже 60 %_{долж.} и ИСВ более 30 % [4]. В основе этих проявлений у части больных лежит не-

обратимая обструкция, возможно, связанная с длительно существующим воспалением и как исходом — структурными изменениями бронхолегочной системы.

При всех клинических вариантах БА имеют место разные типы иммунологических реакций (иммунологическая, патохимическая, патофизиологическая). Степень их выраженности и стадия развития зависят от тяжести астмы. На патохимической стадии происходит образование и освобождение из активированных клеток цитокинов, приводящих к развитию воспаления и гиперреактивности бронхов [5]. Патофизиологическая стадия сопровождается нарушением баланса цитокинов, других биологически активных веществ, дефицитом антиоксидантной

и антипротеолитической систем в тканях бронхов и легких. При этом формируется бронхоспазм, обтурация бронхов за счет гиперсекреции, дискринии, отека слизистой, нарушения мукоцилиарного клиренса. При ТБА к данным механизмам присоединяются фиброз базальной мембраны и ремоделирование бронхов [6]. Применяемые в лечении БА препараты действуют на разные механизмы обструкции. Однако основным противовоспалительным действием обладают глюкокортикостероиды (ГКС), влияя на ранние и поздние патохимические, патофизиологические, иммунологические реакции, а также на раннюю и позднюю фазу воспаления [7].

Несмотря на мощное противовоспалительное действие ГКС, реакция на это лечение у пациентов значительно отличается. Тяжелая, терапевтически резистентная астма недостаточно контролируется, несмотря на применение адекватных доз кортикостероидов. По терапевтическому ответу на ГКС пациенты БА делятся на стероидчувствительных, стероидзависимых и стероидрезистентных. Стероидная резистентность при БА определяется как отсутствие увеличения $ОФВ_1$ более чем на 15 % после недельного курса преднизолона в дозе 20–40 мг/день, а глюкокортикостероидная зависимость при БА возникает при приеме системных кортикостероидов (СКС) в дозе > 5 мг/сут более 6 месяцев.

Проблема резистентности активно изучается в различных областях медицины [8–10]. Понятие резистентности к лекарственным препаратам не отражает абсолютную нечувствительность клеток к ним [11–14]. Для врача важны в первую очередь невысокие уровни лекарственной устойчивости, которая встречается в практике и мешает эффективности лечения. За несколько лет до того, как была открыта структура белка — продукта гена MDR-1 (ген множественной лекарственной устойчивости), исследователи обнаружили, что резистентные клетки отличаются от своих чувствительных предков тем, что в них имеется новый большой белок, условно названный р-170 (молекулярной массой около 170 кДа) [15, 16]. Ген MDR-1 принадлежит к семейству MDR, расположен на участке хромосомы 7 (q21-q23) и кодирует транспортный белок Pgp, который является трансмембранным АТФ-зависимым насосом [17, 18].

Pgp — белок-переносчик с широкой специфичностью. Ряд исследований показал, что спектр субстратов Pgp включает не только противоопухолевые препараты, но и флуоресцентные красители, ГКС [19]. Высокий уровень экспрессии Р-гликопротеина установлен во многих тканях млекопитающих: в коре надпочечников, печени, поджелудочной железе, кишечнике, почках, эндотелии капилляров головного мозга и яичников, легких, а также на CD34-положительных гемопоэтических клетках, на NK- и CD8-положительных Т-лимфоцитах. Неизученным остается вопрос о характере экспрессии и функциональной активности Pgp в клетках бронхи-

ального эпителия и иммунной системы при БА. Его решение позволит существенно оптимизировать прогнозирование эффективности терапии БА и чувствительности к ГКС.

Цель исследования — изучить экспрессию Pgp на лимфоцитах периферической крови при тяжелых формах БА и его роль в определении резистентности к терапии ГКС.

Материалы и методы

Исследуемую группу составили 90 пациентов бронхиальной астмой (БА), находившиеся на лечении в краевом легочно-аллергологическом центре ККБ, из них 36 % — мужчины и 64 % — женщины. Средний возраст пациентов — $48,52 \pm 8,64$ года (19–75 лет), а средняя продолжительность заболевания — $8,53 \pm 6,72$ года (от 2 до 50 лет). Все пациенты имели обострение БА, диагноз был установлен / подтвержден согласно критериям GINA 2002, 2006 гг. [2]. Помимо общеклинических исследований оценивали функцию вентиляции с помощью спирометрии и пикфлоуметрии, уровень общего IgE.

Детекция Pgp в лимфоцитах периферической крови, выделенных по стандартной методике, осуществлялась с использованием моноклональных анти-Pgp-антител (клон NCL-1SB1, Novocastra, Великобритания) по стандартному протоколу иммуноцитохимического исследования в фиксированных препаратах. В качестве вторичных антител использовали FITC-меченые антимышинные антитела фирмы "Сорбент" (г. Москва, Россия). Визуализация результатов осуществлялась методом люминесцентной микроскопии. Подсчитывали количество Pgp⁺-лейкоцитов на 100 клеток в препарате.

Статистическая обработка результатов была проведена с помощью прикладных программ *Statistica, Release 6.0, StatSoft Inc.* Для оценки различий показателей по сравнению с исходными данными были использованы t-критерий Стьюдента и непараметрический тест *Wilcoxon* (при ненормальном распределении). Достоверность качественных различий вычислялась с помощью *Fisher's exact test*. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

По клиническим фенотипам течения тяжелой БА было выделено 4 варианта. Терапевтически резистентная БА (ТРБА) была у 24 больных (26,6 %), близкая к фатальной или фатальная БА (ФБА) — у 19 (21 %), пациенты этой группы имели аспириновый вариант астмы или сочетание аспириновой БА с сенсибилизацией к пыльце растений и клещам домашней пыли. Нестабильная БА (НБА) отмечена у 24 человек (26,6 %), хронически тяжело протекающая стероидозависимая астма (СЗБА) — у 23 человек (25,8 %). Пациенты, которые вошли в последнюю группу, находились на терапии СГКС более 6 мес.

Таблица 1
Демографическая, клиническая и функциональная характеристика пациентов в зависимости от фенотипа БА

Показатель	ТРБА (группа 1, n = 24)	ФБА (группа 2, n = 19)	НБА (группа 3, n = 24)	СЗБА (группа 4, n = 23)
Возраст, лет	42,8 ± 3,4**	44,5 ± 2,6**	37,4 ± 3,6**	49,9 ± 8,3
Пол: м / ж	8 / 16	8 / 11	12 / 12	4 / 19
Атопия, n / %	20 / 83,3**	17 / 70,8**	24 / 100**	5 / 21,7
Длительность БА, лет	3,8 ± 2,6	13,7 ± 8,1***	5,4 ± 3,2	18,4 ± 9,6***
ОФВ ₁ , % _{долж.}	53,2 ± 4,7	43,3 ± 3,8***	55,1 ± 3,9	44,7 ± 4,7***
ФЖЕЛ, % _{долж.}	77,1 ± 1,8	73,4 ± 1,5	78,5 ± 5,6	70,0 ± 1,6
ΔОФВ ₁ после бронходилататора, %	28,8 ± 1,1**	23,6 ± 0,9**	27,5 ± 1,6**	14,3 ± 1,8
IgE, Ме / мл	370,9 ± 32,3**	275 ± 56,4**	380,1 ± 45,7**	102,4 ± 34,5
Курение активное, n / %	6 / 25	4 / 21,1	5 / 20,8	3 / 13,0
Стаж курения, пачко-лет	12,8 ± 7,4	8,7 ± 5,9	6,9 ± 8,9	26,4 ± 7,3

Примечание: * — $p < 0,05$ между сравниваемыми группами 1, 2, 3, 4; ** — $p < 0,05$ между группами 1, 2, 3 и 4; *** — $p < 0,05$ между группами 2, 4 и 1, 3. БА — бронхиальная астма; СМП — скорая медицинская помощь.

Как видно из табл. 1, группы имели различия по клинической и функциональной характеристике. Более старший возраст и длительность заболевания отмечены у пациентов СЗБА. Больные с НБА, напротив, имели меньший средний возраст и стаж БА. При аллергологическом обследовании у большинства больных, 66 (74 %), выявлена сенсibilизация к бытовым, эпидермальным, пыльцевым аллергенам, а в группе НБА — у всех. Наследственная отягощенность по аллергопатологии зафиксирована у 75,9 % больных. Повышение уровня общего IgE было во всех группах, наиболее высокие показатели у лиц с ТРБА и НБА. Характеристика функциональных показателей подтверждала тяжелое течение или тяжелое обострение БА: ОФВ₁ был ниже 60 % при поступлении, индекс суточной вариабельности > 30 %. У 18 (20 %) пациентов постбронходилатационный показатель ОФВ₁ / ФЖЕЛ оставался ниже 70 %, что свидетельствовало о наличии сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Известно, что на течение БА влияют факторы риска, приводя к неконтролируемому ходу заболевания, требующему увеличения объема базисной терапии. Кроме того, обострение сопутствующей хронической патологии или ассоциированных аллергических заболеваний также вызывает обострение БА. Среди выявленных факторов курение активное или пассивное имело место у 60 (54 %) исследуемых. Сопутствующие

заболевания были у всех больных: гипертоническая болезнь — у 78 (87 %), гастроэзофагеальный рефлюкс — у 40 (44 %). Аллергический ринит разной степени тяжести имел место у 55 больных (61 %), полипозный синусит, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) — у 19 %; поражение кожи по типу атопического дерматита диагностировано у 3 исследуемых (3 %), хронической рецидивирующей крапивницы — в 4 случаях (4 %). У 18 пациентов (20 %) диагностирована ХОБЛ, это были преимущественно мужчины, имеющие длительный анамнез БА и достаточно высокий индекс курения (табл. 1).

Представляет интерес изучение течения астмы за последние 12 мес. до включения в исследование (табл. 2). В табл. 2 отражено неконтролируемое течение астмы у пациентов, однако в группах имеются отличия. Так, пациенты с ФБА и СЗБА чаще имели обострения БА, требующие госпитализаций и приема (или увеличения дозы при СЗБА) СГКС в связи с обострением заболевания. А пациенты НБА реже вызвали скорую медицинскую помощь и совершали неплановые визиты к врачу в связи с ухудшением состояния.

По данным *P. Barnes*, удельный вес пациентов, страдающих ТРБА, не превышает 5–10 % общей популяции больных БА. Чем же обусловлено такое тяжелое и неконтролируемое течение у некоторых

Таблица 2
Характеристика течения астмы в сравниваемых группах за последние 12 месяцев, M ± t

Показатель	ТРБА (группа 1)	ФБА (группа 2)	НБА (группа 3)	СЗБА (группа 4)
Количество обострений	6,9 ± 1,6	10,1 ± 1,9**	5,9 ± 1,7	8,9 ± 1,58**
Количество неплановых визитов к врачу	4,5 ± 0,4*	5,2 ± 0,6*	3,9 ± 0,7	5,1 ± 0,6*
Количество вызовов СМП	3,2 ± 0,5*	4,3 ± 0,7*	2,1 ± 0,3	3,9 ± 0,2*
Количество госпитализаций	0,8 ± 0,1	1,8 ± 0,2**	0,7 ± 0,1	1,5 ± 0,2**
Количество курсов приема СГКС в связи с ухудшением состояния	3,1 ± 0,4	6,2 ± 0,6**	2,1 ± 0,5	4,1 ± 0,1**

Примечание: * — $p < 0,05$ между сравниваемыми группами 1, 2, 4 и 3; ** — $p < 0,05$ между группами 2, 4 и 1, 3.

Таблица 3

Базисная и симптоматическая терапия у пациентов до поступления в стационар, $M \pm t$

Показатель	ТРБА (группа 1)	ФБА (группа 2)	НБА (группа 3)	СЗБА ¹ (группа 4)
Доза иГКС ² , монотерапия, мкг/сут,	1087 ± 25	1043 ± 39	1056 ± 45	1038 ± 29
Доза иГКС + ДДБА, мкг/сут	1012 ± 43	994 ± 38	1032 ± 29	1015 ± 31
Доза иГКС + ТФ, мкг/сут	1230 ± 26	1100 ± 40	1124 ± 27	1111 ± 43
ККБА, эуфиллин в/в, количество случаев за последнюю неделю	44,8 ± 1,7	53,2 ± 1,9*	43,4 ± 0,9	48,9 ± 1,4*

Примечание: * — $p < 0,05$. СЗБА¹ — средняя доза СГКС за последние 12 мес. на 1 больного $7,1 \pm 2,4$ мг/сут, иГКС² — эквивалент дозы по беклометазону дипропионату; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; ККБА — коротко действующие β_2 -агонисты.

пациентов, можно ли их всех отнести к ТРБА? Представляет особый интерес изучение объема базисной терапии до поступления в стационар (табл. 3).

Таким образом, все пациенты получали базисную терапию, однако объем ее и качество в большинстве случаев не соответствовали рекомендациям GINA. Более тяжелое обострение заболевания было у пациентов с фенотипами ФБА и СЗБА, о чем свидетельствует высокая потребность в симптоматических средствах за последнюю неделю до госпитализации.

В стационаре помимо базисной терапии для купирования обострения назначались СГКС в/в 120 мг/сут или внутрь 40 мг/сут по преднизолону, а 12,2 % больных — будесонид через небулайзер от 4 до 6 мг/сут, бронхолитики через небулайзер. У всех пациентов на 3–5 дни отмечалась положительная клиническая динамика в уменьшении как дневных, так и ночных симптомов астмы, улучшении физической симптоматики и показателей ПСВ, а к 7–12 дням интенсивную терапию отменяли. Следовательно, все пациенты были чувствительны к СГКС. Дозы СГКС, назначенные для купирования обострения, достоверно не отличались в группах, а продолжительность их применения была разной (табл. 4). Как видно из табл. 4, больше времени для купирования обострения потребовалось пациентам с фенотипами ФБА и СЗБА, продолжительность применения СГКС была более длительной.

Для определения Pgp на лимфоцитах периферической крови забор материала проводили в утренние часы, на 2–3-й день поступления больного в стационар.

Иммуноцитохимическое исследование позволило зарегистрировать экспрессию Pgp на лимфоцитах периферической крови пациентов с различными фенотипами заболевания. Антиген идентифицировался в примембранной области клетки, что позволяет предполагать его трансмембранную или субмембранную локализацию (рис. 1).

По относительному количеству Pgp-иммунопозитивных лейкоцитов распределение было весьма разнообразно (рис. 2). Преобладали пациенты с экспрессией Pgp⁺ от 2 до 5 клеток из 100, у 13 % экспрессия достигала 8, отдельные пациенты имели от 10 до 16 Pgp-иммунопозитивных лейкоцитов периферической крови. Достоверных отличий от возраста, пола, способа применения ГКС для купирования обострения выявлено не было. Однако имелись отличия по характеру экспрессии Pgp при разных фенотипах астмы (рис. 3). Большее количество Pgp-иммунопозитивных лимфоцитов в среднем на одного больного оказалось у пациентов с ФБА и СЗБА.

Обсуждение

Данное исследование показало, что больные ТРБА весьма гетерогенны по клиническому течению заболевания. Имеются патогенетические особенности в формировании бронхиальной обструкции и степени выраженности гиперреактивности в зависимости от фенотипа ТРБА. Наиболее тяжелое и неконтролируемое течение выявлено у пациентов с аспириновой БА в сочетании с сенсибилизацией к бытовым, эпи-

Таблица 4

Терапия глюкокортикостероидами в стационаре, $M \pm t$

Фенотип ТБА	СГКС в/в		СГКС per os,		Будесонид, ингаляции	
	мг/сут	дни	мг/сут	дни ¹	мг/сут	дни
ТРБА, n = 24	120	n = 10 7,2 ± 1,2	40	n = 12 7	5,2 ± 1,1	n = 2 7,4 ± 1,1
ФБА, n = 19	120	n = 14 11,1 ± 1,4*	40	n = 1 7	5,3 ± 1,2	n = 4 10,1 ± 0,9*
НБА, n = 24	120	n = 4 5,2 ± 2,1	40	n = 18 7	5,1 ± 0,9	n = 2 6,7 ± 1,1
СЗБА, n = 23	120	n = 18 12,3 ± 0,9*	40	n = 2 7	5,3 ± 1,1	n = 3 11,3 ± 1,1*

Примечание: * — достоверность различий $p < 0,001$ между группами ФБА, СЗБА и ТРБА, НБА; дни¹ — доза СГКС после 7-го дня снижалась индивидуально.

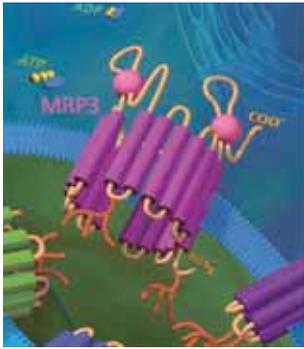


Рис. 1. Структура Р-гликопротеина

дермальным и растительным аллергенам, а также у стероидозависимых больных. Вопрос о ТРБА остается дискуссионным, поскольку выявлено достаточно много факторов, влияющих на неконтролируемое течение астмы в исследуемых группах. Это, прежде всего, наличие курения как активного, так и пассивного, хронических сопутствующих заболеваний, которые при обострении также вызывают ухудшение течения астмы. Объем и качество базисной терапии не всегда соответствовали степени тяжести БА и рекомендациям GINA: недостаточна была суточная доза по ИГКС во всех группах, а комбинация с трансфер-фактором (ТФ) у 85 % пациентов не позволяла контролировать симптомы.

Изучение экспрессии Pgp на лимфоцитах периферической крови у пациентов различных клинических фенотипов тяжелой БА, получавших в период обострения астмы одинаковую интенсивную терапию СГКС, выявило различие в ответе на лечение. Как оказалось, все пациенты были чувствительны к ГКС, но время наступления терапевтического эффекта и количество Pgp⁺-клеток в исследуемых группах достоверно отличались. Так, у пациентов

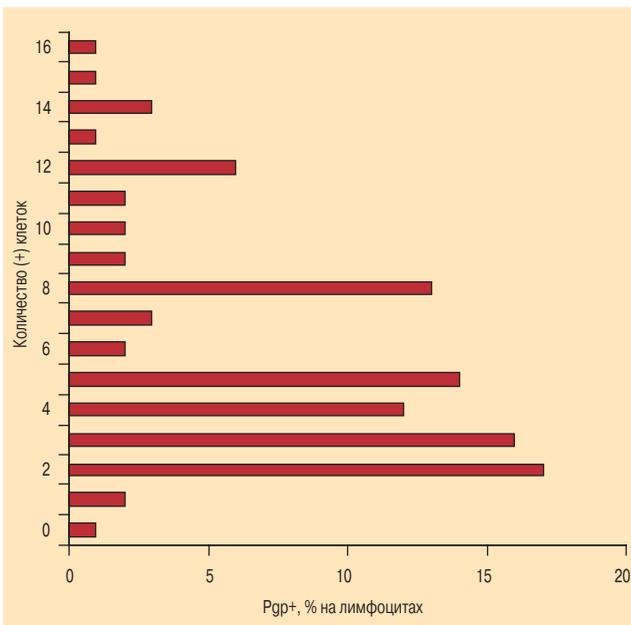


Рис. 2. Распределение пациентов по уровню экспрессии Pgp на лимфоцитах периферической крови (%)

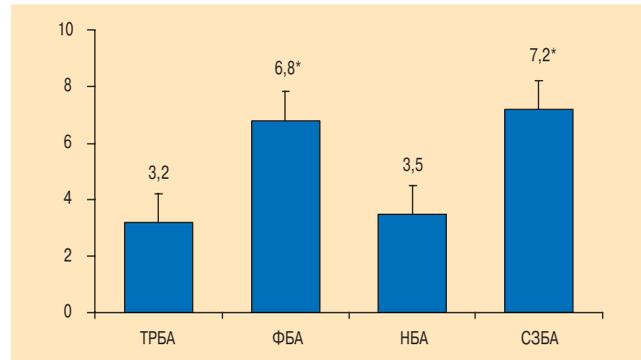


Рис. 3. Средний уровень экспрессии Pgp в лимфоцитах периферической крови на одного больного в зависимости от фенотипа астмы. Примечание: * — $p < 0,001$, значимость различий приравнивания показателей между группами ФБА, СЗБА и ТРБА, НБА.

с аспириновой и СЗБА потребовалось более продолжительное назначение ГКС для купирования обострения. Количество Pgp⁺-клеток на одного больного также достоверно оказалось выше и составило $6,8 \pm 0,1$ в группе ФБА и $7,2 \pm 0,2$ у пациентов с СЗБА в сравнении с больными ТРБА и НБА ($3,2 \pm 0,2$ и $3,5 \pm 0,1$ соответственно). Отдельные пациенты, у которых в нашем исследовании зафиксированы наибольшие значения экспрессии Pgp — 16, 15 и 14 клеток, относились к группе ФБА, имели высокий уровень бытовой и эпидермальной сенсibilизации, поливалентную лекарственную аллергию, были наиболее тяжелыми при поступлении, но выписались с явной положительной клинической динамикой. Вероятно, увеличение экспрессии Р-гликопротеина у них отражает особенности реализации механизма экстрюзии гидрофобных молекул из клеток, в том числе и ГКС.

Контрольную группу составили 24 человека в возрасте 19–60 лет. Это были практически здоровые люди либо имеющие хронические заболевания (хронический гастрит, хронический панкреатит, хронический необструктивный бронхит и др.) вне обострения. ГКС они не получали, аллергическими заболеваниями не страдали. Уровень экспрессии Pgp на лимфоцитах периферической крови в этой группе варьировал от 0 до 8 на 100 клеток. Выявить определенную связь с возрастом, полом, приемом лекарственных препаратов, патологией внутренних органов не удалось, а обнаружение экспрессии на иммунокомпетентных клетках периферической крови свидетельствует о физиологической роли мембранного транспортера.

Таким образом, проведенное нами исследование показало несомненную значимость детекции уровня экспрессии Р-гликопротеина в прогнозировании и определении уровня чувствительности пациентов БА к терапии ГКС. Терапевтическая резистентность пациентов БА требует детального изучения, и при устранении факторов риска у части больных возможно добиться контролируемого течения заболевания. Определение экспрессии Pgp на лимфоцитах периферической крови поможет оптимизировать

объем и продолжительность интенсивной противовоспалительной терапии и прогнозировать дозы базисных препаратов.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2002.
2. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. и др. Сложная астма. Пульмонология 2001; 1: 94–100.
3. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Жестков А.В. и др. Базисная терапия бронхиальной астмы у взрослых. Пульмонология 2004; 6: 68–77.
4. Шапорова Н.Л., Петрова М.А., Трофимов В.И. Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза и лечения. Пульмонология 2003; 6: 108–113.
5. Федосеев Г.Б. Патогенез бронхиальной астмы. В кн.: Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. (ред.) Бронхиальная астма. СПб.: Нордмедиздат; 2006. 22–35.
6. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Тер. арх. 2001; 73 (3): 5–9.
7. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. и др. Некоторые аспекты резистентности к стандартной базисной терапии (результаты исследования в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой). Пульмонология 2001; 2: 69–74.
8. Бутенко Г.М. Механизмы возникновения аллергических и аутоиммунных реакций на лекарственные препараты. http://medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2002/02_2_1.htm
9. Ставровская А.А. Опухолевая клетка в обороне. Сорос. образоват. журн. 2001; 7: 17–23.
10. Arceci R.J. Clinical significance of P-glycoprotein in multidrug resistance malignancies. Blood 1993; 81: 2215–2222.
11. Borst P., Evers R. et al. The multidrug resistance protein family. Biochim. Biophys. Acta 1999; 1461 (2): 347–357.
12. Chan H.S., Thorne P.S., Haddad G. and Ling V. Immunohistochemical detection of P-glycoprotein: prognostic correlation in soft tissue sarcoma of childhood. J. Clin. Oncol. 1990; 8: 689–704.
13. Cullen K., Davey R., Davey M. The drug resistance proteins, multidrug resistance-associated protein and P-glycoprotein, do not confer resistance to Fas-induced cell death. Cytometry 2001; 3: 189–194.
14. Cullen K.V., Davey R.A., Davey M.W. Drug resistance does not correlate with resistance to Fas-mediated apoptosis. Leukemia Res. 2001; 25: 69–75.
15. Dalton W.S., Grogan T. M., Rybski J.A. et al. Immunohistochemical detection and quantitation of P-glycoprotein in multiple drug-resistant human myeloma cells: association with level of drug resistance and drug accumulation. Blood 1989; 73: 747–752.
16. Sarkadi B., Homolya L., Szakacs G. et al. Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoimmunity defense system. Physiol. Rev. 2006; 86: 1179–1236.
17. Schinkel A.H., Els Wagenaar U.M., Mol C.A.A.M. et al. Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking mdr1-type (drug-transporting) P-glycoproteins. Proc. Natl. Acad. Sci. 1997; 94: 4028–4033.
18. Shen D.W., Fojo A., Roninson I.B. et al. Multidrug resistance of DNA-mediated transformants is linked to transfer of the human mdr1 gene. Mol. Cell. Biol. 1986; 6: 4039–4045.
19. Stavrovskaya A.A. Review: cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells. Biochemistry (Moscow) 2000; 1: 95–106.

Поступила 19.03.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.248-07:616.155.32=008.939.6-074

Только Флуимуцил® 600

N-ацетилцистеин

выдержал экзамен...



**Единственный муколитик
с доказанными
антиоксидантными
свойствами**

 **Zambon**

Представительство АО «Замбон Групп С.П.А.» (Италия) в России:
119002 Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17.
Тел.: +7 (495) 933-38-32, Факс: +7 (495) 933-38-31,
<http://www.zambon.ru>

На правах рекламы

Состояние минеральной плотности кости у больных хронической обструктивной болезнью легких

ММА им. И.М.Сеченова; ГКБ № 23, г. Москва

L.I.Dvoretzky, E.M.Chistyakova, M.P.Rubin

Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Osteoporosis is one of extrapulmonary features of COPD. This study was aimed to evaluate bone mineral density (BMD) and its correlation to risk factors in patients with COPD. Forty six patients (28 postmenopausal females, 18 males, the average age, 64.3 ± 7.8 yrs) with different COPD stages participated in the study. Fifteen patients have received inhaled corticosteroids (ICS) 500 to 2000 μg of beclomethasone equivalent daily for 5 to 8 yrs. The controls were 38 non-COPD patients (35 postmenopausal females, 3 males) comparable to age, smoking history, and co-morbidity. BMD was measured in lumbar vertebrae and proximal parts of right and left hips using X-ray dual energy absorptiometry. Osteopenia was found in 20 COPD patients (43.48 %) and osteoporosis was in 11 (23.91 %) ones. The mean T-criterion in lumbar vertebrae and both femoral necks of COPD patients was significantly lower compared to controls ($p = 0.0010-0.0024$). BMD in lumbar vertebrae ($p = 0.0005-0.006$) and femoral necks ($p = 0-0.007$) was also lower in COPD patients. Lumbar vertebra height did not differ in COPD patients and the controls. We also analyzed subgroups of severe ($\text{FEV}_1 < 50\%_{\text{pred}}$) and mild-to-moderate COPD patients separately. Those with severe COPD had osteopenia and osteoporosis more often (52.6 % vs 37 % and 36.8 % vs 14.8 %, respectively) and T-criterion and BMD in both sites reliably lower. These results suppose a role of hypoxia in development of osteoporosis. Both T-criterion and BMD in all sites correlated with body mass index ($r = 0.453-0.743$, $p = 0$; and $r = 0.425-0.663$; $p = 0$, respectively). There was no correlation between cumulative dose of ICS and BMD. No gender differences of BMD in COPD patients indicated that the loss of BMD in COPD could be relevant to chronic pulmonary disease but not to hormonal disorders. We conclude that loss of BMD is one of the systemic effects of COPD.

Резюме

Одним из внелегочных проявлений ХОБЛ является остеопороз. Целью настоящего исследования явилась оценка состояния минеральной плотности кости (МПК) у больных ХОБЛ и выявление связи с различными факторами риска. В исследовании участвовали 46 больных с различными стадиями ХОБЛ, средний возраст $64,3 \pm 7,8$ года (28 женщин в менопаузе, 18 мужчин). 15 больных получали ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК) 500–2 000 мкг/сут в пересчете на беклометазон в течение 5–8 лет. Контрольную группу составили 38 пациентов: 35 женщин в постменопаузальном периоде и 3 мужчины, сравнимых по возрасту, стажу курения, наличию и характеру сопутствующих заболеваний, но без ХОБЛ. МПК поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов обеих бедренных костей определяли методом рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии. Остеопения выявлена у 20 (43,48 %) больных, остеопороз — у 11 (23,91 %) больных ХОБЛ. Среднее значение Т-критерия в поясничных позвонках и шейках правой и левой бедренных костей у больных ХОБЛ было достоверно ниже, чем в группе контроля ($p = 0,0010 - 0,0024$). МПК поясничных позвонков ($p = 0,0005 - 0,006$) и шеек обеих бедренных костей ($p = 0-0,007$) была ниже у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой. Высота поясничных позвонков у больных ХОБЛ и в контрольной группе достоверно не отличалась. При выделении группы больных тяжелой ХОБЛ ($\text{ОФВ}_1, \%_{\text{долж.}} < 50$) получено, что у них остеопения и остеопороз встречались чаще (52,6 % против 37 % и 36,8 % против 14,8 % соответственно), показатели Т-критерия и МПК в поясничных позвонках и шейке бедренной кости были достоверно ниже, чем при легкой и среднетяжелой ХОБЛ. Это позволяет предположить роль гипоксии в развитии остеопороза. Показана корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и показателями Т-критерия в поясничных позвонках и шейке бедренной кости ($r = 0,453-0,743$, $p = 0$), МПК поясничных позвонков и шейки бедренной кости и ИМТ ($r = 0,425-0,663$; $p = 0$). Не выявлена связь между кумулятивной дозой ИГК и показателями МПК. Отсутствие половых различий в показателях МПК свидетельствует, что потеря МПК у больных ХОБЛ связана именно с хронической легочной патологией, а не с дисгормональными нарушениями. Таким образом, потеря МПК является одним из системных проявлений ХОБЛ.

Клиническая практика и данные ряда исследований свидетельствуют о наличии у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) различной внелегочной патологии, трактовка которой не всегда бывает однозначной с точки зрения ее патогенетической связи с ХОБЛ, поскольку многим больным, особенно в пожилом и старческом возрасте, свойственна коморбидность. Своевременное распознавание внелегочной патологии и выбор адекватных лечебных программ приобретают в подобных клинических ситуациях особое значение. Одним из внеле-

гочных проявлений ХОБЛ является остеопороз (ОП). По современным представлениям ОП характеризуется снижением костной массы, нарушением костной микроархитектоники и повышенным риском переломов, что и определяет медико-социальное значение данной патологии. Различают ОП первичный (постменопаузальный и сенильный) и вторичный (на фоне различных заболеваний и лечения некоторыми медикаментами). Для широкого круга практических врачей реальность ОП у больных ХОБЛ, его клиническое значение, возможные меха-

низмы формирования и тактика ведения больных с подобным сочетанием остаются малоизвестными.

Одной из первых работ, посвященных изучению возможной связи ОП с хроническими легочными заболеваниями, было, по-видимому, исследование у больных хроническим бронхитом минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедер, оказавшейся ниже по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту [1]. В более поздних исследованиях установлена высокая частота остеопений (ОПН) и ОП у больных ХОБЛ, достигающая 60 % [2] и нарастающая по мере прогрессирования заболевания.

Поскольку одним из косвенных признаков ОП являются вертебральные и другие переломы, то в ряде исследований изучалась частота переломов различной локализации у больных ХОБЛ. Проблема, однако, заключалась в том, что многие больные ХОБЛ получали системные или топические глюкокортикоиды (ГК), в связи с чем возникали трудности в трактовке причин выявляемых переломов.

В одном из исследований было обращено внимание на более низкие показатели МПК, а также повышенный риск вертебральных переломов у больных ХОБЛ, получавших ГК внутрь [3]. Полученные результаты дали основание приписывать ГК основную роль в развитии ОП у больных ХОБЛ, тем более что у больных ХОБЛ, не получавших ГК, не удалось выявить увеличение риска переломов по сравнению с контрольной группой [4].

Между тем последующие исследования не подтверждали приоритетную роль ГК в развитии ОП при ХОБЛ, поскольку снижение показателей МПК выявлялось у больных ХОБЛ независимо от назначения ГК, хотя последние способствовали более выраженному снижению МПК.

Среди больных заболеваниями легких (главным образом ХОБЛ с объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) ниже 80 %_{долж.}), никогда не получавших ГК, ОП (показатели МПК поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедер по Т-критерию ниже -2,5 стандартного отклонения) регистрировался в 4 раза чаще, чем в контроле [5]. По другим данным, показатели МПК поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедер у мужчин, страдающих ХОБЛ и не леченных ГК, были значительно ниже по сравнению с контрольной группой того же возраста [6]. Примечательно, что в указанных исследованиях речь шла о мужчинах, что само по себе является интересным фактом, поскольку данные об эпидемиологии и факторах риска ОП у мужчин малочисленны и противоречивы.

В то же время в одном из исследований [7] авторам не удалось выявить повышенную по сравнению с контролем частоту ОП у больных ХОБЛ. Проводилось исследование МПК у амбулаторных больных ХОБЛ, получающих постоянное лечение: 28 мужчин со стабильным течением ХОБЛ (средний возраст

63 ± 9 лет) и 20 лиц контрольной группы без нарушения легочных функций (средний возраст 63 ± 5 лет). У всех больных ХОБЛ отмечались умеренно выраженная бронхиальная обструкция, умеренная гипоксемия и нормальные показатели рН крови. МПК оценивали с помощью двухэнергетической абсорбциометрии. ОПН поясничного отдела позвоночника и шеек бедер была обнаружена в 42 и 67 % случаев у больных ХОБЛ, а в контроле — 40 и 50 % соответственно. ОП у больных ХОБЛ выявлен у 35 и 10 %, а в контроле 40 и 15 % соответственно (различия недостоверны). Средние показатели МПК в поясничном отделе у больных ХОБЛ и в контроле составляли 0,871 и 0,853 г/см, а в бедре — 0,790 и 0,795 г/см соответственно (различия недостоверны). Показатели МПК коррелировали со степенью бронхиальной обструкции и показателями рН артериальной крови. Авторы заключают, что у больных с умеренно выраженной ХОБЛ и адекватно леченных, риск развития ОП отсутствует, в связи с чем нет необходимости проводить скрининговые исследования МПК у данной категории пациентов.

Целью настоящего исследования явилась оценка состояния МПК у больных ХОБЛ и выявление связи с различными факторами риска.

Материалы и методы

В исследование были включены 46 больных ХОБЛ различными стадиями заболевания в возрасте от 41 до 75,3 года (средний возраст 64,3 ± 7,8). Среди исследованных было 28 женщин (средний возраст 63,6 ± 7,8 года) и 18 мужчин (средний возраст 65,4 ± 7,4 года). У всех женщин наблюдалась менопауза. Диагноз ХОБЛ ставился на основании клинической картины заболевания, показателей функции внешнего дыхания (ФВД), наличия необратимой или малообратимой бронхиальной обструкции после ингаляционной пробы с β₂-агонистами. Длительность заболевания (по данным анамнеза) у 8 пациентов (17,4 %) составляла менее 5 лет, у 13 пациентов (28,3 %) — от 5 до 10 лет и у 25 пациентов (54,3 %) — более 10 лет. Среди 46 пациентов 25 являлись хроническими курильщиками со средним значением индекса курящего человека 33,26 пачко-лет. Из пациентов, включенных в исследование, у 16 (34,8 %) человек отмечалась I (легкая) стадия заболевания (ОФВ₁ ≥ 80 %_{долж.}), у 12 (26,1 %) — II (средняя) стадия (ОФВ₁ от 50 % до 80 %_{долж.}), у 18 (39,1 %) — III (тяжелая) стадия развития ХОБЛ (ОФВ₁ < 50 %_{долж.}). Клинические признаки хронической дыхательной недостаточности различной степени выраженности имелись у 29 больных (63,04 %). 15 больных получали ингаляционные глюкокортикоиды (иГК) в дозах от 500 до 2 000 мкг в пересчете на беклометазон. Длительность лечения иГК колебалась от 5 до 8 лет, составляя в среднем 6,5 лет.

В качестве сочетанной патологии у больных ХОБЛ диагностировались следующие заболевания:

ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения — у 22 человек (47,8 %), гипертоническая болезнь — у 29 (63 %), постоянная форма мерцательной аритмии — у 4 (8,7 %), хронический гастрит — у 13 (28,3 %), язвенная болезнь вне обострения — у 8 (17,4 %), хронический холецистит — у 7 (15,2 %), хронический панкреатит — у 5 (10,9 %), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — у 3 (6,5 %), хронический колит — у 2 (4,3 %), хронический пиелонефрит вне обострения — у 3 (6,5 %), железодефицитная анемия — у 1 больной (2,2 %).

Контрольную группу составили 38 пациентов: 35 женщин в постменопаузальном периоде (средний возраст $58,8 \pm 8,9$ года) и 3 мужчин (средний возраст $58,8 \pm 8,9$ года), сравнимых по возрасту, стажу курения, наличию и характеру сопутствующих заболеваний, но с отсутствием ХОБЛ. В исследование не включались лица, страдающие тиреотоксикозом и другими эндокринопатиями, диффузными заболеваниями соединительной ткани, различными артропатиями, выраженными нарушениями функции печени и почек, онкологическими заболеваниями.

Определение МПК поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов обеих бедренных костей в прямой проекции выполнено методом рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии на аппарате *Lunar Prodygy*. Учитывались значения следующих показателей: МПК ($\text{г}/\text{см}^2$), высоты позвонков (см), Т-критерия (величина стандартного отклонения — SD), индекса массы тела (ИМТ). Указанные величины определялись для тел поясничных позвонков L1, L2, L3, L4, в смежных зонах L1-2, L1-3, L1-4, L2-3, L2-4, L3-4, а также для шейки бедренной кости справа и слева.

Согласно рекомендациям ВОЗ диагностика ОП и ОПН проводилась с учетом Т-критерия: норма — Т-критерий от 0 до -1 SD, ОПН — Т-критерий от -1 до $-2,5$ SD, ОП — Т-критерий ниже $-2,5$ SD. Заключение о наличии ОП или ОПН базировалось не только на отклонении показателей МПК в L1–L4, а также в двух смежных поясничных позвонках (L1-L2, L2-L3, L3-L4) и в шейках правой и / или левой бедренных костей.

Статистическая обработка данных исследования производилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.0*.

Результаты и обсуждение

Анализ состояния костной ткани путем количественного сравнения индивидуальной МПК (L1, L2, L3, L4 и L2-L4, шейка бедренной кости) с референсной базой данных позволил установить наличие ОПН у 20 (43,48 %) и ОП у 11 (23,91 %) больных ХОБЛ. У 15 (32,61 %) пациентов ХОБЛ были зарегистрированы нормальные показатели МПК.

Среднее значение Т-критерия в позвонках L1, L2, L3, L4, в смежных зонах L2-L4, а также в шейках правой и левой бедренных костей у больных ХОБЛ

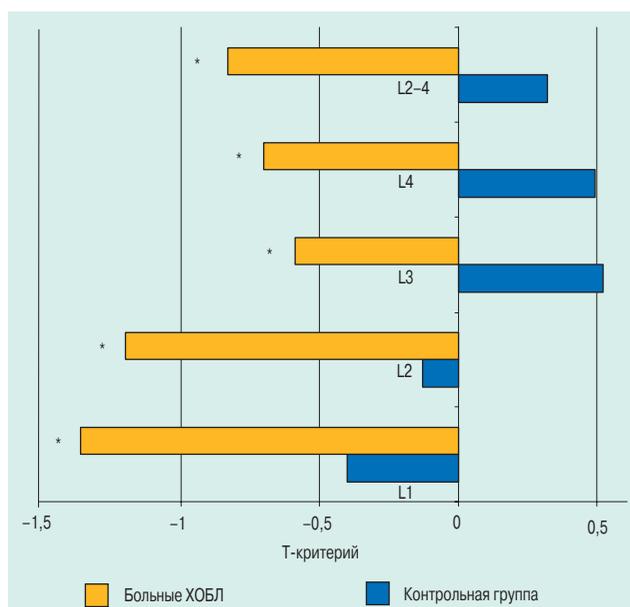


Рис. 1. Значения Т-критерия поясничных позвонков у больных ХОБЛ и в контрольной группе
Примечание: * — достоверность различия.

было достоверно ниже по сравнению с группой контроля ($p = 0,0024$ для L1, $p = 0,0013$ для L2, $p = 0,0017$ для L3, $p = 0,0021$ для L4, $p = 0,0010$ для L2–L4; рис. 1).

Достоверно более низкое среднее значение Т-критерия для правой и левой шейки бедра отмечено у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$ для правой шейки бедренной кости и $p < 0,001$ для левой).

При сравнении показателей МПК поясничных позвонков среди больных ХОБЛ и в контрольной группе были получены сходные результаты с высокой степенью достоверности различий (для L1 $p = 0,006$, для L2 $p = 0,003$, для L3 $p = 0,0005$, для L4 $p = 0,005$ и для L2-L4 $p = 0,002$; рис. 2).

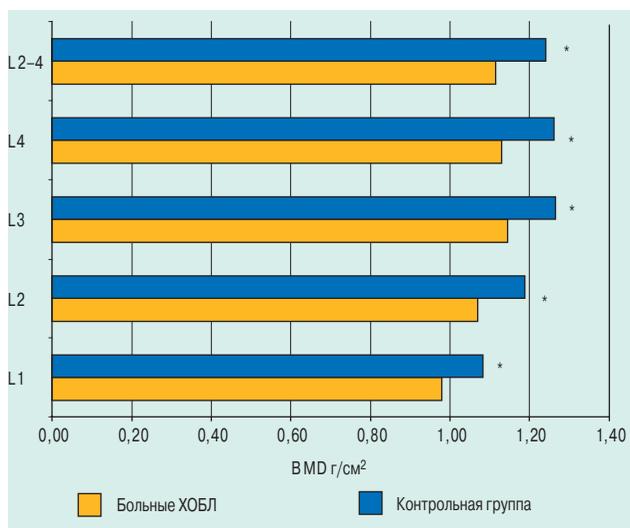


Рис. 2. Показатели МПК поясничных позвонков у больных ХОБЛ и в контрольной группе
Примечание: * — достоверность различия.

Показатели МПК в правой и левой шейках бедра среди больных ХОБЛ также отличались от таковых в контрольной группе исследованных с высокой степенью достоверности (для правой шейки бедренной кости $p = 0,007$, для левой $p < 0,001$).

Достоверного различия в показателях высоты позвонков L1, L2, L3, L4, а также в смежных зонах L2-L4 между больными ХОБЛ и исследуемыми контрольной группы выявить не удалось ($p = 0,925$ для L1, $p = 0,243$ для L2, $p = 0,678$ для L3 и $p = 0,439$ для L4, $p = 0,823$ для L2-L4).

При сравнении показателей МПК (МПК и Т-критерий) поясничных позвонков и шейки бедра у женщин и мужчин, страдающих ХОБЛ, достоверное различие выявить не удалось. Отсутствие полового различия в показателях МПК может свидетельствовать о том, что в развитии ОП у больных ХОБЛ приобретает значение именно наличие хронической легочной патологии, а не дисгормональные нарушения у постменопаузальных женщин, у которых ОП развивается чаще по сравнению с мужчинами того же возраста [8].

С целью выявления возможной связи между показателями МПК и стадией ХОБЛ было выделено 2 группы больных в зависимости от выраженности бронхиальной обструкции. У 27 больных показатели $ОФВ_1$ составляли более 50 %_{долж.}, что соответствовало легкой и средней стадиям ХОБЛ (по рекомендациям GOLD). У 19 пациентов отмечалась тяжелая стадия развития заболевания (показатели $ОФВ_1$ были ниже 50 %_{долж.}).

При сравнении показателей МПК в указанных 2 группах пациентов отмечалась большая частота встречаемости ОПН и ОП среди больных с тяжелой степенью обструкции (для ОПН — 52,6 % против 37 %, для ОП — 36,8 % против 14,8 % соответственно). В группе больных с тяжелой стадией развития ХОБЛ выявлены достоверно более низкие показатели Т-критерия и МПК в поясничных позвонках и

шейке бедренной кости по сравнению с группой легкого и среднетяжелого течения ХОБЛ (по Т-критерию $p = 0,009$ для L1, $p = 0,013$ для L2, $p = 0,024$ для L3 и $p = 0,015$ для L4, $p = 0,012$ для L2-L4, $p = 0,002$ для правой шейки бедренной кости и $p = 0,004$ для левой; по МПК $p = 0,013$ для L1, $p = 0,016$ для L2, $p = 0,034$ для L3 и $p = 0,02$ для L4, $p = 0,017$ для L2-L4, $p = 0,019$ для правой шейки бедренной кости и $p = 0,007$ для левой; рис. 3 и 4).

В отношении связи между состоянием МПК и выраженностью бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ имеются разноречивые результаты. Возможно, это обусловлено тем, что исследовались больные не только с различной выраженностью бронхиальной обструкции, но и в различные фазы течения ХОБЛ (обострения или ремиссия), определяющей выраженность нарушений бронхиальной проходимости. В нашем исследовании больные ХОБЛ находились в фазе затихающего обострения или ремиссии. Выявленная нами зависимость между стадией развития ХОБЛ и состоянием МПК позволяет обсуждать вопрос о роли выраженности функциональных нарушений (т. е. степени гипоксии в конечном итоге) у больных ХОБЛ в развитии ОП у данной категории пациентов. Гипотетически такой механизм вполне возможен, тем более что в некоторых исследованиях [9] выявлена связь между показателями МПК и выраженностью бронхиальной обструкции, которая в конечном счете ведет к формированию альвеолярной гипоксии, а в последующем и артериальной гипоксемии. В пользу подтверждения возможной роли гипоксии в нарушении костного метаболизма при эмфиземе легких могут свидетельствовать результаты экспериментальных исследований. Так, у хомячков через 3 нед. после экспериментальной эмфиземы, вызванной эластазой, МПК бедренной кости, стойкость к переломам, кортикальная площадь и скорость периостальной минерализации оказались ниже, чем в контрольной



Рис. 3. Средние показатели величины Т-критерия поясничных позвонков и шейки бедренной кости у больных ХОБЛ с различной выраженностью бронхиальной обструкции
Примечание: * — достоверность различия.

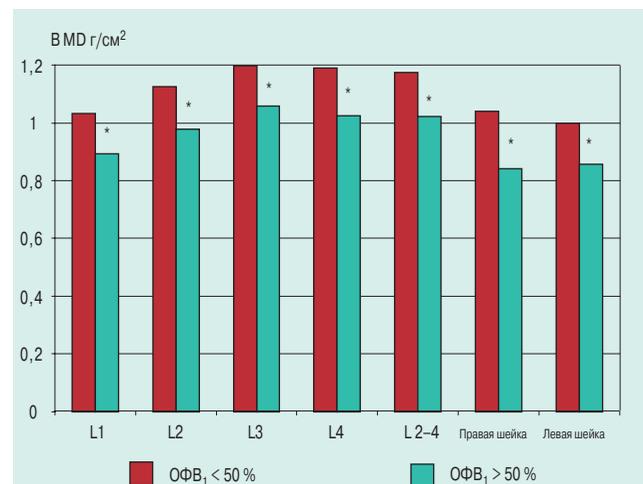


Рис. 4. Средние показатели МПК поясничных позвонков и шейки бедренной кости у больных ХОБЛ с различной выраженностью бронхиальной обструкции
Примечание: * — достоверность различия.

группе животных на 8, 6, 8,4 и 27 % соответственно. Кроме того, отмечался параллелизм между индексами костеобразования и резорбции с одной стороны и изменением структуры и прочности кости с другой [10]. Можно предполагать, что деструкция альвеол при экспериментальной эмфиземе ведет к редукции капиллярного ложа с развитием гипоксии, в результате которой происходят нарушения костного метаболизма. Аналогичная ситуация возникает у больных выраженной эмфиземой легких (эмфизематозный вариант ХОБЛ). В пользу патогенетического значения гипоксии в развитии ОП при ХОБЛ может свидетельствовать также увеличение показателей МПК параллельно улучшению функциональных показателей у больных ХОБЛ с выраженной эмфиземой после резекции эмфизематозных булл [11].

Хотя не только сам факт, но и механизм влияния хронической гипоксии у больных ХОБЛ на костный метаболизм и МПК остаются во многом неясными, может обсуждаться роль гиповитаминоза D. В пользу такого предположения могут свидетельствовать данные о снижении уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке у больных ХОБЛ [12], а к тому же о корреляции между уровнем витамина D и выраженностью бронхиальной обструкции, по данным ОФV₁ [13].

В нашем исследовании удалось выявить высокую степень корреляции между ИМТ и показателями Т-критерия в поясничных позвонках и шейке бедренной кости. Коэффициент корреляции составил соответственно 0,504 ($p < 0,001$) для L1; 0,506 ($p < 0,001$) для L2; 0,513 ($p < 0,001$) для L3; 0,453 ($p < 0,001$) для L4; 0,697 ($p < 0,001$) для правой шейки бедренной кости и 0,743 ($p < 0,001$) для левой (рис. 5).

Аналогичная прямая корреляционная зависимость выявлена между показателями МПК поясничных позвонков и ИМТ (рис. 6). При этом коэффициент корреляции составил 0,479 ($p < 0,001$) для L1; 0,483 ($p < 0,001$) для L2; 0,479 ($p < 0,001$) для L3; 0,425 ($p < 0,001$) для L4; 0,547 ($p < 0,001$) для правой шейки бедренной кости и 0,663 ($p < 0,001$) для левой.

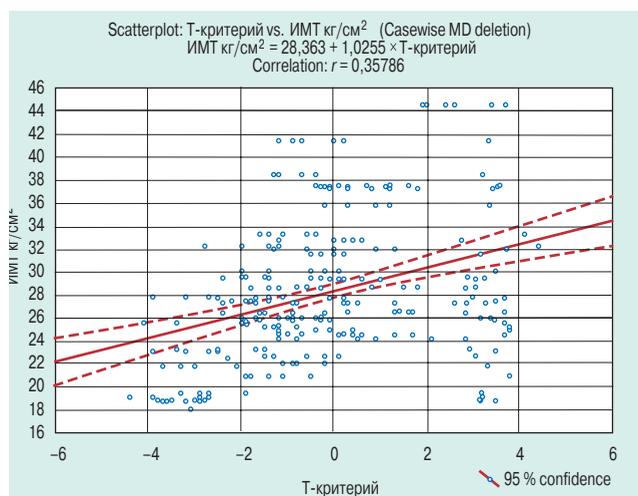


Рис. 5. Корреляция значений Т-критерия в позвонках L1, L2, L3, L4, правой и левой шейках бедренной кости и ИМТ

Выявленная нами корреляция между показателями МПК (по Т-критерию и МПК) и ИМТ может иметь большое значение с точки зрения развития таких системных проявлений ХОБЛ, как ОП и снижение массы тела.

У многих больных ХОБЛ по мере прогрессирования заболевания наблюдается потеря массы тела, особенно среди больных с так называемым эмфизематозным типом ХОБЛ. В свое время был введен такой термин, как легочная кахексия. О потере массы тела говорят в случаях, когда ИМТ, характеризующий отношение веса к поверхности тела, составляет менее 20 кг/м². Относительно механизмов, лежащих в основе потери массы тела при ХОБЛ, высказываются немало гипотез, включая недостаточное потребление пищи, повышенный расход энергии, системное воспаление, тканевую гипоксию, медикаментозную терапию [14].

В одном из исследований [5] наиболее низкие показатели МПК отмечались у больных ХОБЛ с ИМТ ниже средней нормы, причем выявлена положительная корреляция между МПК и ИМТ. По другим данным [2], ИМТ оказался предиктором ОП у больных ХОБЛ. У больных ХОБЛ с наличием ОП выявлялись более низкий ИМТ и жировой ткани, более низкие показатели ОФV₁ и жизненной емкости легких (ЖЕЛ) по сравнению с больными, у которых диагностировалась ОПН [9].

Наличие ОП у больных ХОБЛ коррелировало с потерей безжировой массы тела, которая была выявлена у больных, несмотря на нормальные показатели ИМТ [15].

В настоящее время принято считать, что потеря массы тела при ХОБЛ является одним из внелегочных системных проявлений заболевания, реализуемых повышенной продукцией фактора некроза опухоли альфа (ФНО) и IL-6 [16].

По-видимому, сходный патогенетический механизм имеет место при формировании ОП у больных

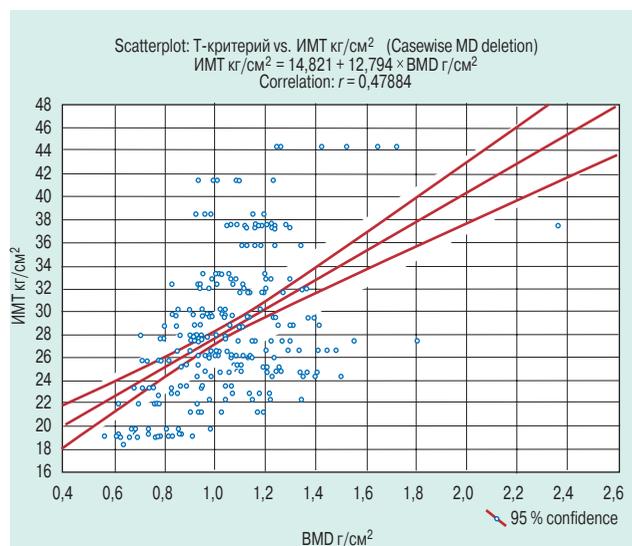


Рис. 6. Корреляция значений показателей МПК в позвонках L1, L2, L3, L4, правой и левой шейках бедренной кости и ИМТ

ХОБЛ, при которой, в отличие от бронхиальной астмы (БА), отмечается повышенная концентрация ФНО и ИЛ-6 [17]. В связи с этим заслуживает внимания исследование МПК у 20 больных ХОБЛ и 24 больных БА, не получавших ГК [18]. Все больные были женского пола, средний возраст 74 года. Средние показатели МПК всего скелета и позвоночника в частности у больных ХОБЛ оказались значительно ниже по сравнению с таковыми у пациенток с БА. Частота ОП у больных ХОБЛ и БА составляла 50 и 21 % соответственно, что, возможно, подтверждает наличие системных эффектов при ХОБЛ в отличие от БА.

В нашем исследовании не была выявлена корреляция между состоянием МПК (Т-критерий и МПК) позвонков и проксимальных отделов бедра и длительностью заболевания (годы), стажем курения (количество пачко-лет), лечением иГК.

Особое значение может представлять вопрос о роли иГК в развитии ОП у больных ХОБЛ. При сравнении групп пациентов, получавших и не получавших базисной терапии иГК, достоверное различие средних значений Т-критерия и МПК в позвонках поясничного отдела позвоночника и в шейке бедренной кости не выявлено.

При сравнении показателей Т-критерия для L1 $p = 0,333$; для L2 $p = 0,595$; для L3 $p = 0,724$; для L4

$p = 0,542$ и для L2-L4 $p = 0,584$; для правой шейки бедренной кости $p = 0,673$ и для левой $p = 0,379$. При сравнении показателей МПК L1 $p = 0,361$; для L2 $p = 0,621$; для L3 $p = 0,758$; для L4 $p = 0,552$ и для L2-L4 $p = 0,623$; для правой шейки бедренной кости $p = 0,355$ и для левой $p = 0,355$.

В то же время среди пациентов, получавших базисную терапию иГК, не удалось выявить корреляцию между кумулятивной дозой иГК (с учетом системной активности) и показателями МПК (значения Т-критерия и МПК) в поясничном отделе позвоночника и в шейке бедренной кости. При оценке корреляции кумулятивной дозы иГК и Т-критерия коэффициент корреляции составил соответственно 0,015 ($p = 0,947$) для L1; 0,071 ($p = 0,748$) для L2; 0,079 ($p = 0,720$) для L3; 0,033 ($p = 0,881$) для L4; 0,014 ($p = 0,951$) для правой шейки бедренной кости и 0,061 ($p = 0,782$) для левой; для МПК: $-0,013$ ($p = 0,952$) для L1; 0,053 ($p = 0,811$) для L2; 0,053 ($p = 0,810$) для L3; 0,010 ($p = 0,963$) для L4; 0,115 ($p = 0,602$) для правой шейки бедренной кости и $-0,020$ ($p = 0,928$) для левой.

При анализе показателей МПК (Т-критерий) среди больных ХОБЛ, леченных иГК в зависимости от дозы и длительности терапии (средняя кумулятивная доза в пересчете на беклометазон 1 000 мкг в течение 12 мес. и выше), достоверное различие в

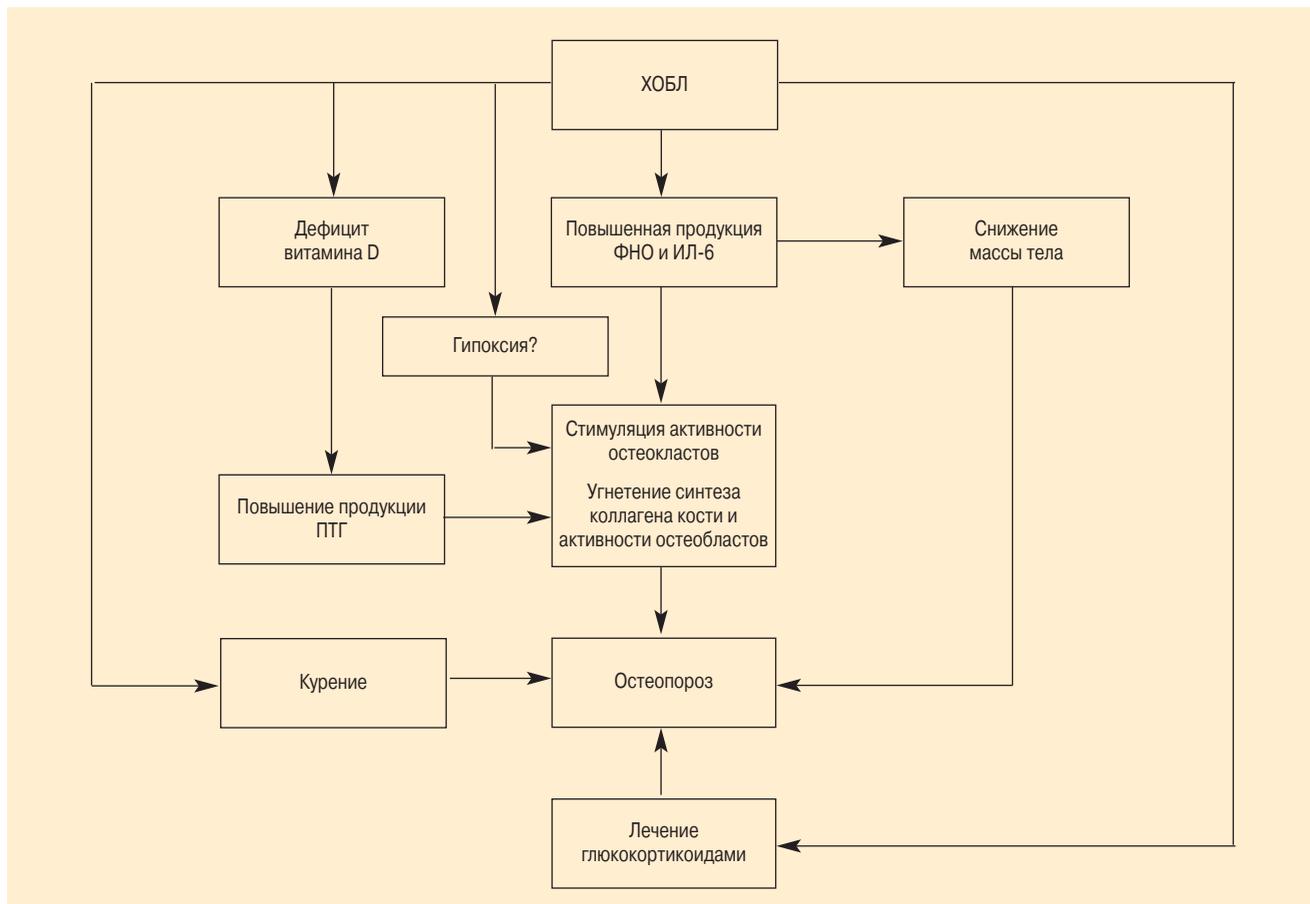


Рис. 7. Возможные механизмы развития остеопороза при ХОБЛ

показателях Т-критерия поясничных позвонков и проксимальных отделов бедер среди этих групп больных также выявить не удалось (для L1 $p = 0,439$, для L2 $p = 0,359$; для L3 $p = 0,415$; для L4 $p = 0,173$ и для L2-L4 $p = 0,245$; для правой шейки бедренной кости $p = 0,377$ и для левой $p = 0,517$).

Полученные нами результаты отсутствия негативного влияния иГК на показатели МПК позвоночника и проксимальных отделов бедра не подтверждают данные ряда исследователей о снижении показателей Т-критерия в позвонках больных ХОБЛ на фоне длительной терапии иГК. В рандомизированном проспективном трехлетнем исследовании у 359 больных ХОБЛ, леченных ингаляционно триамсинолоном в дозе 1 200 мкг, отмечено снижение МПК шейки бедра на 2 %. В контрольной группе, получавшей плацебо, снижение МПК составляло 0,22 % [19].

Среди 1 116 больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести в возрасте 40–69 лет 559 больных получали ингаляционную терапию триамсинолоном в суточной дозе 1 200 мкг (1-я группа), а 557 больных — плацебо (2-я группа). Через 40 мес. среди больных 1-й группы отмечено достоверное снижение МПК позвонков и бедренной кости [19]. В то же время в другом рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом исследовании [20] не выявлено достоверных изменений показателей МПК через 3 года ни в группе больных, получавших иГК (будесонид 800 мкг в сутки), ни в группе плацебо.

При анализе связи между лечением иГК и вертебральными переломами выявлен повышенный риск переломов позвонков у больных ХОБЛ, принимавших высокие дозы иГК (выше 700 мкг/сут беклометазона), по сравнению с контрольной группой [21]. Повышенный риск невертебральных переломов был отмечен также среди больных ХОБЛ, получавших иГК в дозах, эквивалентных 700 мкг беклометазона по сравнению с пациентами, не лечеными иГК [22]. Предполагается, что иГК в высоких дозах могут вызывать снижение МПК, хотя риск развития ОПН и ОП ниже, чем при лечении системными ГК [23].

Однако проблема системного влияния иГК, в частности на состояние МПК, требует дальнейшего изучения.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что одним из внелегочных проявлений ХОБЛ является потеря МПК с развитием ОПН и ОП, что наиболее вероятно является следствием системных эффектов ХОБЛ. На рис. 7 представлены возможные механизмы развития ОП у больных ХОБЛ.

Заключение

1. У больных ХОБЛ частота ОП и ОПН, диагностированных на основании показателей МПК позвоночника и проксимальных отделов бедра, достоверно выше, а средние показатели МПК

(Т-критерий и МПК) достоверно ниже по сравнению с контрольной группой;

2. Средние показатели Т-критерия и МПК позвоночника и проксимальных отделов бедра достоверно ниже среди больных ХОБЛ с тяжелой стадией развития заболевания. Частота наличия ОП и ОПН нарастают по мере утяжеления ХОБЛ;
3. Имеется прямая корреляционная зависимость между показателями МПК (Т-критерий и МПК) и ИТМ.
4. Не выявлено различия в показателях МПК (Т-критерий и МПК) у больных ХОБЛ, леченных иГК, по сравнению с пациентами, не получавшими иГК.

Литература

1. Praet J.P., Peretz A., Rosenberg S. et al. Risk osteoporosis in men with chronic bronchitis. *Osteoporos. Int.* 1992; 2: 257–261.
2. Incalzi R.A., Caradonna P., Ranieri P. et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2000; 94: 1079–1084.
3. McEvoy C.E., Ensrud K.E., Bender E. et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 704–709.
4. Riancho J.A., Gonzalez M.J., DelArco C. et al. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987; 42: 962–966.
5. Iqbal F., Michaelson J., Thaler L. et al. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease. Contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest* 1999; 116: 1616–1624.
6. Del Pino-Montes J., Fernandes J.L., Gomez F. et al. Bone mineral density is related to emphysema and lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Bone Miner. Res.* 1999; 14 (suppl.): SU331.
7. Karadag F., Cildag O., Yurekli Y., Gurgey O. Should COPD patients be routinely evaluated for bone mineral density? *J. Bone Miner. Metab.* 2003; 21 (4): 242–246.
8. Slemenda C.W., Christian J.C., Reed T. et al. Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 286–291.
9. Zbranca V., Mocanu V., Descalescu I. et al. Body composition and osteoporosis in COPD patients. *Eur. Resp. J.* 2003; 22 (Suppl. 45): 538S.
10. Shea J.E., Miller S.C., Poole D.C., Mattson J.P. Cortical bone dynamics, strength, and densitometry after induction of emphysema in hamsters. *J. Appl. Physiol.* 2003, 95: 631–634.
11. Mineo T.C., Ambrogi V., Mineo D. et al. Bone mineral density improvement after lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Chest* 2005; 127: 1960–1966.
12. Riancho J.A., Gonzalez M.J., DelArco C. et al. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987; 42: 962–966.
13. Peter Black N., Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005; 128: 3792–3798.

14. *Wouters E.F.M.* Nutrition and metabolism in COPD. *Chest* 2000; 117: 274S–280S.
15. *Bolton Ch.E., Ionescu Al.A., Shiels K.M. et al.* Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 1286–1293.
16. *Schols A.M., Wouters E.F.* Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2000; 21: 743–762.
17. *Ionescu A.A., Schoon E.* Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 64S–75S.
18. *Katsura H., Kida K.* A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest* 2002; 122: 1949–1955.
19. *Wise R., Connet J., Weinmann G. et al.* Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
20. *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. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
21. *Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C.* Use of inhaled corticosteroids and risk of fracture. *J. Bone Miner. Res.* 2001; 16: 581–588.
22. *Lee T.A., Weiss K.B.* Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 855–859.
23. *Goldstein M.F., Fallon J.J., Harning R.* Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999; 116: 1733–1749.

Поступила 20.02.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.24-036.12-07:616.71-008.92-074

Эффективность комбинированной терапии ингаляционными β_2 -агонистами и антихолинергическими препаратами при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких: рандомизированное контролируемое исследование

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва.

S.N.Avdееv, G.S.Nuralieva, S.Z.Batyn, O.A.Soutochnikova, A.G.Chuchalin

Effects of combined therapy with nebulized β_2 -agonist and anticholinergics in severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized controlled trial

Summary

The aim of the study was to compare the efficacy of nebulized salbutamol and ipratropium with nebulized salbutamol alone in patients with severe exacerbation of COPD. The study was designed as prospective, randomized, single-blind. Inclusion criteria were severe exacerbation of COPD (worsening of dyspnea, FEV₁ at admission < 1 L or < 35 %_{pred}; SpO₂ < 92 %; respiratory rate > 24 min⁻¹); age > 45 yrs; smoking history > 10 packs/yrs; no need for invasive respiratory support. Fifty patients with COPD (M: F = 41: 9; mean age, 68 yrs; mean FEV₁, 0.72 L, mean PaO₂, 46 mm Hg) were included in the study and randomized to receive either nebulized salbutamol 2.5 mg and ipratropium bromide 500 mg q4h for 7 days (*n* = 26) or nebulized salbutamol 2.5 mg alone q4h for 7 days (*n* = 24). All patients also received oral corticosteroids, antibiotics, oxygen and noninvasive ventilation if necessary. There were no differences between the groups in demographic, functional or gasometric parameters. Both groups showed significant improvements in FEV₁, FVC and IC, but treatment with combined therapy rather than salbutamol alone resulted in more rapid improvement in FVC (in 1 day: 1.90 ± 0.51 L vs 1.61 ± 0.50 L, *p* = 0.048; in 3 days: 2.00 ± 0.51 L vs 1.67 ± 0.49 L, *p* = 0.024) and in IC (in 1 day: 1.67 ± 0.39 L vs 1.38 ± 0.37 L, *p* = 0.010; in 3 days: 21.77 ± 0.51 L vs 1.44 ± 0.40 L, *p* = 0.015). Dyspnea (Visual Analog Score) also improved more rapidly in patients received salbutamol and ipratropium (in 1 day: 32 ± 13 mm vs 42 ± 15 mm, *p* = 0.019; in 3 days: 26 ± 11 mm vs 33 ± 13 mm, *p* = 0.045). The need for additional salbutamol inhalations was significantly higher in patients received salbutamol alone (5.6 ± 3.5 vs 1.3 ± 1.5 inhalations per 1 patient during 7 days, *p* < 0.01). There was no difference between two groups with regards to other parameters including respiratory rate, pulse, PaCO₂, pH, and other parameters excepting more marked increase in the PaO₂ in the 1st group after 1 day of the therapy (*p* = 0.019). The incidence of adverse events was similar in both the groups. Therefore, in severe exacerbations of COPD, the combined therapy with nebulized salbutamol and ipratropium is more effective than nebulized salbutamol alone.

Резюме

Целью исследования явилось сравнение двух схем небулайзерной терапии — комбинацией сальбутамола и ипратропиума и монотерапии сальбутамолом — у больных с тяжелым обострением ХОБЛ. Исследование носило проспективный рандомизированный контролируемый слепой характер. Критериями включения в исследование были: тяжелое обострение ХОБЛ (усиление одышки; ОФВ₁ < 1 л или менее 35 %_{полж}; SpO₂ < 92 %; ЧДД > 24 мин⁻¹); возраст > 45 лет; стаж курения > 10 пачко-лет; отсутствие потребности в инвазивной респираторной поддержке. В исследование было включено 50 больных ХОБЛ (М: Ж = 41: 9, средний возраст 68 лет; средний ОФВ₁ 0,72 л, среднее PaO₂ 46 мм рт. ст.). Методом рандомизации больные были разделены на 2 группы: 1) небулайзерная терапия комбинацией сальбутамола 2,5 мг и ипратропиума 500 мкг каждые 4 ч в течение 7 дней (*n* = 26); 2) небулайзерная терапия сальбутамолом 2,5 мг каждые 4 ч в течение 7 дней (*n* = 24). Все больные также получали пероральные кортикостероиды, антибиотики, кислород и неинвазивную вентиляцию легких (при необходимости). Пациенты обеих групп были сравнимы между собой по демографическим, функциональным и газометрическим показателям. В обеих группах больных наблюдалось значительное улучшение параметров ОФВ₁, ФЖЕЛ и емкости вдоха, но комбинированная терапия, по сравнению с монотерапией сальбутамолом, приводила к более быстрому улучшению ФЖЕЛ (через 1 сут терапии: 1,90 ± 0,51 л vs 1,61 ± 0,50 л, *p* = 0,048; через 3 сут: 2,00 ± 0,51 л vs 1,67 ± 0,49 л, *p* = 0,024) и улучшению емкости вдоха (через 1 сут: 1,67 ± 0,39 л vs 1,38 ± 0,37 л, *p* = 0,010; через 3 сут: 21,77 ± 0,51 л vs 1,44 ± 0,40 л, *p* = 0,015). Уменьшение одышки (визуальная аналоговая шкала) также было достигнуто более быстро у больных, принимавших сальбутамолом и ипратропиум (через 1 сут: 32 ± 13 мм vs 42 ± 15 мм, *p* = 0,019; через 3 сут: 26 ± 11 мм vs 33 ± 13 мм, *p* = 0,045). Потребность в назначении дополнительных ингаляций сальбутамола была выше у больных группы монотерапии (5,6 ± 3,5 против 1,3 ± 1,5 ингаляций на одного больного за 7 дней, *p* < 0,01). Между группами больных не было отмечено различий по таким параметрам, как ЧДД, ЧСС, PaO₂ (кроме более значимого прироста PaO₂ в 1-й группе через 1 сут терапии, *p* = 0,019), PaCO₂, pH, и другим показателям. Частота развития побочных эффектов оказалась сходной в обеих группах. У больных с тяжелым обострением ХОБЛ небулайзерная терапия сальбутамолом и ипратропиумом более эффективна, чем монотерапия сальбутамолом.

Развитие обострений является характерной чертой течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), частота обострений прогрессивно увеличи-

вается с нарастанием тяжести заболевания [1]. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной меди-

цинской помощью [2]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к более быстрому прогрессированию заболевания [3], к значимому снижению качества жизни пациентов [4] и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [2, 5]. Более того, тяжелое обострение заболевания, приводящее к острой дыхательной недостаточности (ОДН), является основной причиной смерти больных ХОБЛ [6].

Традиционная терапия обострений ХОБЛ включает антибиотики, бронхорасширяющие препараты, глюкокортикостероиды (ГКС) и кислород [1]. Назначение ингаляционных бронходилататоров является одним из основных звеньев терапии обострения ХОБЛ [7]. Даже небольшое повышение проходимости дыхательных путей у больных ХОБЛ может привести к снижению сопротивления дыхательных путей и динамической легочной гиперинфляции, уменьшению работы дыхания и значительному улучшению клинических симптомов [8]. Традиционно больным с обострением ХОБЛ назначают либо ингаляционные короткодействующие β_2 -агонисты, либо короткодействующие антихолинергические препараты (ипратропиума бромид) [7, 9]. Добавление к ингаляционной терапии парентеральных метилксантинов не приводит к дополнительному положительному эффекту [10].

Эффективность β_2 -агонистов и ипратропиума при обострении ХОБЛ примерно одинакова [7, 11], преимуществом β_2 -агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергических препаратов — высокая безопасность и хорошая переносимость [12, 13].

Многие национальные и международные руководства рекомендуют при обострении ХОБЛ использование комбинированной терапии (антихолинергический препарат + β_2 -агонист) либо в виде фиксированных комбинаций (например, Беродуал = фенотерол + ипратропиум), либо в виде комбинации отдельных препаратов [14–20]. Другие руководства предлагают назначение на первом этапе терапии обострения ХОБЛ короткодействующих β_2 -агонистов и лишь при отсутствии на них быстрого ответа — добавление антихолинергического препарата [1, 21].

С одной стороны, в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у больных с обострением ХОБЛ показано превосходство комбинации β_2 -агониста / ипратропиума над монотерапией данными препаратами [22, 23]. С другой стороны, ряд РКИ не выявил достоинств комбинированной терапии перед монотерапией бронхорасширяющими препаратами [24–28]. Метаанализ *D.C.McCrory* и *C.D.Brown* [29], опубликованный в библиотеке Cochrane, также не подтвердил преимуществ комбинированной терапии β_2 -агонистом / ипратропиумом над монотерапией β_2 -агонистами у больных с обострением ХОБЛ. Однако результаты метаанализа были получены на основе изучения изменений объема форсированного выдоха за 1-ю с

(ОФВ₁) в первые 90 мин от начала терапии и базировались всего на 3 РКИ. Кроме того, во всех известных РКИ, за исключением одного исследования [23], эффективность комбинированной терапии изучалась у больных с нетяжелыми обострениями ХОБЛ.

Целью настоящего исследования явилось сравнение двух схем небулайзерной терапии — монотерапии β_2 -агонистом салбутамолом и комбинацией салбутамола и антихолинергического препарата ипратропиума бромида — у больных с тяжелым обострением ХОБЛ. Изучалось влияние препаратов на функциональные легочные показатели, выраженность одышки, газовый состав артериальной крови и развитие побочных эффектов.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены больные с обострением ХОБЛ в возрасте старше 45 лет и стажем курения более 10 пачко-лет. Диагноз ХОБЛ был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [1]. Все пациенты отвечали критериям тяжелого обострения ХОБЛ [1, 30]: усиление одышки, ОФВ₁ < 1 л (или менее 35 % долж.), SpO₂ < 92 %, ЧДД > 24 мин⁻¹.

Из исследования исключались: больные с наличием в анамнезе бронхиальной астмы, атопии, аллергического ринита; пациенты с пневмонией, застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, тромбозом ветвей легочной артерии; пациенты, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД); больные, нуждавшиеся в инвазивной респираторной поддержке (наличие признаков угнетения сознания, нестабильной гемодинамики, утомления дыхательной мускулатуры, выраженные изменения газового состава артериальной крови, респираторный ацидоз с pH < 7,2). Необходимость проведения неинвазивной вентиляции легких не являлась противопоказанием к включению в исследование.

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

Протокол исследования

Исследование носило проспективный, сравнительный рандомизированный, контролируемый, слепой характер.

Рандомизация больных проводилась в течение первых 12 ч с момента госпитализации в стационар. Больные были случайным методом (непрозрачные запечатанные конверты) разделены на 2 группы:

1. Группа салбутамола: больные получали ингаляционную терапию 0,1%-ным раствором салбутама (Вентолин, *GlaxoSmithKline*) по 2,5 мл (2,5 мг) и 2,0 мл физиологического раствора на 1 ингаляцию (4,5 мл/ингаляция).

2. Группа сальбутамола / ипратропиума: больные получали ингаляционную терапию 0,1%-ным раствором сальбутамола (Вентолин, *GlaxoSmith Kline*) по 2,5 мл (2,5 мг) + 0,025%-ный раствор ипратропиума (Атровент, *Boehringer Ingelheim*) по 2,0 мл (0,5 мг) на ингаляцию (4,5 мл/ингаляция).

Число ингаляций — 5–6 раз в сутки (каждые 4 ч), общая длительность терапии — не менее 7 дней. Кроме бронхорасширяющих препаратов, предусмотренных протоколом исследования, при необходимости разрешалось использование дополнительных ингаляций 0,1%-ным раствором Вентолина по 2,5 мл (2,5 мг), все дополнительные ингаляции подсчитывали в ходе исследования.

Ингаляция активного препарата и плацебо проводилась при помощи небулайзера *Pari LC Plus (Pari GmbH, Starnberg, Германия)* и компрессора *Pulmo-Aide (DeVilbiss, США)* (фиксированный воздушный поток 6 л/мин) до полного осушения камеры небулайзера (*dry chamber*).

Стандартная терапия во всех группах включала кислород (при SpO₂ менее 92 %), антибиотики (при наличии признаков бронхиальной инфекции), пероральные ГКС (средняя доза преднизолона 30 мг/с), неинвазивную вентиляцию легких (при рН < 7,30 и PaCO₂ > 50 мм рт. ст.). Также допускалось применение инфузионной терапии (физиологический раствор, соли калия, магния) и препаратов, необходимых для

терапии сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и др.).

Измерения

В ходе исследования проводилась оценка клинических показателей, включая выраженность одышки (исходно, через 1 ч, 4 ч, затем ежедневно), параметров ФВД (исходно, через 1 ч, в 1-й и 7-й дни исследования), газового состава артериальной крови, электролитов и глюкозы (исходно, на 1 и 7-й дни исследования), побочных эффектов терапии (ежедневно). Первичной конечной точкой исследования являлось изменение показателя емкости вдоха в течение первых 7 дней терапии. В качестве вторичных конечных точек рассматривались изменения параметров газообмена, клинических показателей и развитие побочных эффектов.

Оценка ФВД проводилась путем анализа кривой "поток-объем" на спироанализаторе *Flowscreen (Erich Jaeger, Wurzburg, Германия)*. При анализе спирометрии использовались следующие показатели: ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и емкость вдоха (ЕВД). Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [31].

Газовый анализ артериальной крови проводился экспресс-методом на автоматическом анализаторе

Таблица 1
Характеристика пациентов ХОБЛ

Характеристика больных	Сальбутамол	Сальбутамол / ипратропиум	p
Число больных	24	26	
Возраст, лет	67,2 ± 8,6	69,4 ± 7,9	0,350
Пол: м / ж	19 / 5	22 / 4	0,894
ВМІ, кг/м ²	24,0 ± 4,4	24,5 ± 4,7	0,700
Длительность заболевания, лет	19,2 ± 4,1	18,9 ± 4,7	0,812
Стаж курения, пачко-лет	48 ± 7	50 ± 11	0,451
Число обострений / год	4,5 ± 1,7	4,8 ± 1,9	0,560
ОФВ ₁ , л	0,74 ± 0,27	0,69 ± 0,33	0,562
ОФВ ₁ , %	26 ± 10	24 ± 11	0,506
ФЖЕЛ, л	1,36 ± 0,55	1,31 ± 0,47	0,731
ФЖЕЛ, %	46 ± 16	43 ± 16	0,511
PaO ₂ , мм рт. ст.	47,3 ± 4,8	45,5 ± 5,5	0,225
PaCO ₂ , мм рт. ст.	54,2 ± 5,1	55,9 ± 6,6	0,316
рН	7,34 ± 0,02	7,33 ± 0,02	0,084
Сопутствующие заболевания:			
сахарный диабет	7	6	0,867
артериальная гипертензия	8	12	0,525
ИБС	15	11	0,252
язвенная болезнь	6	8	0,890
Базисная терапия:			
ингаляционные β_2 -агонисты	22	25	0,943
ингаляционный ипратропиум	13	16	0,810
ингаляционные стероиды	11	14	0,777
теофиллины	6	8	0,890
кислород	5	16	0,881

Примечание: ВМІ — индекс массы тела.

Таблица 2
Показатели ОФВ₁, ЧДД и ЧСС больных ХОБЛ на протяжении периода исследования

	Исходно	Ч1	Ч4	Д1	Д3	Д7
ОФВ ₁ , л (С)	0,74 ± 0,27	0,87 ± 0,34	–	0,90 ± 0,29	0,92 ± 0,37	1,00 ± 0,43
ОФВ ₁ , л (С/И)	0,69 ± 0,33	0,90 ± 0,36	–	0,98 ± 0,33	1,05 ± 0,40	1,09 ± 0,54
<i>p</i>	0,086	0,764	–	0,369	0,240	0,520
ЧДД, мин ⁻¹ (С)	25,1 ± 3,0	23,6 ± 3,1	24,1 ± 3,2	22,4 ± 2,8	22,5 ± 2,5	20,8 ± 2,2
ЧДД, мин ⁻¹ (С/И)	25,7 ± 3,3	22,2 ± 3,1	23,0 ± 4,1	23,1 ± 3,4	22,0 ± 3,2	20,6 ± 2,5
<i>p</i>	0,506	0,117	0,298	0,433	0,543	0,766
ЧСС, мин ⁻¹ (С)	105,4 ± 6,7	102,8 ± 5,6	106,6 ± 6,9	103,9 ± 7,7	96,2 ± 9,0	88,8 ± 10,4
ЧСС, мин ⁻¹ (С/И)	108,0 ± 5,3	101,8 ± 7,2	104,2 ± 5,9	100,1 ± 7,0	92,1 ± 9,6	89,0 ± 9,9
<i>p</i>	0,133	0,588	0,191	0,074	0,127	0,945

Примечание: С — группа салбутамола, С/И — группа салбутамола / ипратропиума, Ч1 — показатели через 1 ч, Ч4 — показатели через 4 ч, Д1 — показатели через 1 сут, Ч4 — показатели через 4 сут и т. д.

ABL-500 (*Radiometer Copenhagen*, Дания). Забор крови для анализа осуществлялся путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем. Определение уровня электролитов артериальной крови (Na⁺, K⁺) проводилось при помощи автоматического анализатора EMB-100 (*Radiometer Copenhagen*, Дания).

Клиническое исследование включало оценку одышки, частоты дыхательных движений (ЧДД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД).

Субъективный уровень одышки оценивался пациентом самостоятельно по визуальной аналоговой шкале (VAS, 0–100 мм: 0 мм — нет одышки, 100 мм — максимальная одышка) [32].

Статистический анализ

Все численные данные представлены как *mean* ± *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*. Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определялась при помощи парного *t*-критерия *Student*. Для оценки различий одноименных показателей между группами был использован тест ANOVA. Различия считались статистически достоверными при *p* < 0,05. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0, StatSoft, Inc.*

Результаты

В исследование были включены 50 больных с тяжелым обострением ХОБЛ, отвечавших всем критериям включения и исключения, из них 24 больных были рандомизированы в группу терапии салбутамолом и 26 больных — в группу комбинированной терапии (салбутамолом / ипратропиум). По своим исходным клиническим, демографическим и функциональным показателям группы больных были сравнимы между собой (табл. 1).

В основном участниками исследования были мужчины (по 22 в каждой группе) пожилого возраста (средний возраст около 68 лет), имевшие длительный стаж курения (в среднем, 49 пачко-лет). При поступлении в стационар у большинства больных были отмечены выраженная одышка (в среднем, более 60 мм по шкале VAS), тахипноэ (средняя ЧДД около 25 мин⁻¹), выраженная бронхиальная обструкция (средний ОФВ₁ около 25 %), умеренная гипоксемия (среднее PaO₂ около 46 мм рт. ст.) и умеренная гиперкапния (среднее PaCO₂ около 55 мм рт. ст.). Большинство больных до обострения заболевания принимали β₂-агонисты короткого действия (96 %), ипратропиум (60 %), ингаляционные стероиды (50 %). По данным анамнеза, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у больных ХОБЛ, включенных в исследование, были: ишемическая болезнь сердца (52 %), артериальная гипертензия (46 %), сахарный диабет (26 %).

Во время исследования терапию антибактериальными препаратами получали 44 больных (21 в группе салбутамола и 23 в группе салбутамола / ипратропиума), кислородотерапию — 39 больных (18 и 21 больной в группах салбутамола и комбинированной терапии соответственно), неинвазивную вентиляцию легких — 27 больных (15 и 12 больных в группах салбутамола и салбутамола / ипратропиума соответственно). Дополнительные ингаляции салбутамола чаще назначались больным группы монотерапии (5,6 ± 3,5 против 1,3 ± 1,5 ингаляций на одного больного за 7 дней, *p* < 0,01).

До завершения 7-дневного срока терапии из исследования выбыло 2 больных: 1 больной из группы салбутамола (развитие пневмоторакса и перевод в отделение интенсивной терапии) и 1 больной из группы комбинированной терапии (утяжеление ОДН и назначение инвазивной респираторной поддержки).

В ходе исследования в обеих группах больных отмечалось увеличение показателя ОФВ₁, но достоверных различий между группами не было (табл. 2). Прирост показателей ФЖЕЛ и ЕВД к концу исследования был также существенным в сравниваемых

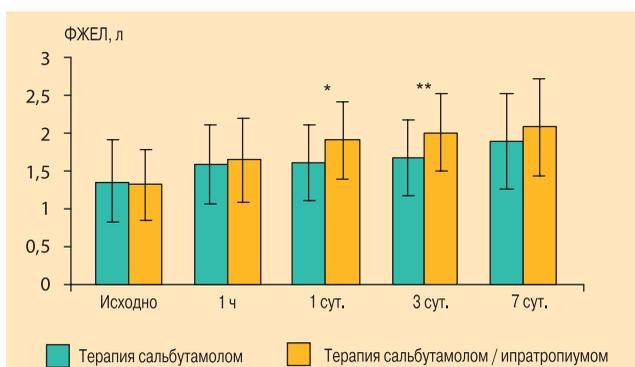


Рис. 1. Изменение показателя ФЖЕЛ у больных с обострением ХОБЛ при терапии салбутамолом и салбутамолом / ипратропиумом
Примечание: * – $p = 0,048$, ** – $p = 0,024$

группах больных ($p < 0,001$ по сравнению с исходными данными). Более значимый прирост ФЖЕЛ был у больных, принимавших комбинированную терапию, через 1 сут ($1,90 \pm 0,51$ л против $1,61 \pm 0,50$ л, $p = 0,048$) и через 3 сут после начала исследования ($2,00 \pm 0,51$ л против $1,67 \pm 0,49$ л, $p = 0,024$) (рис. 1). Также у пациентов группы салбутамола / ипратропиума наблюдалась более выраженная положительная динамика параметра $E_{вд}$ через 1 сут ($1,67 \pm 0,39$ л против $1,38 \pm 0,37$ л, $p = 0,010$) и через 3 сут после начала исследования ($1,77 \pm 0,51$ л против $1,44 \pm 0,40$ л, $p = 0,015$) (рис. 2).

В обеих группах больных к 7-му дню исследования наблюдались достоверный прирост PaO_2 и рН ($p < 0,01$ по сравнению с исходными данными), снижение $PaCO_2$ ($p < 0,01$ по сравнению с исходными

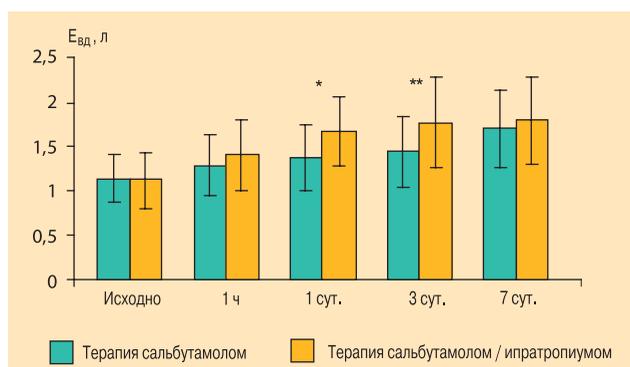


Рис. 2. Изменение показателя $E_{вд}$ у больных с обострением ХОБЛ при терапии салбутамолом и салбутамолом / ипратропиумом
Примечание: * – $p = 0,010$, ** – $p = 0,015$

данными) (табл. 3). Различия между группами больных по показателям газообмена не выявлены, за исключением PaO_2 через 1 сут терапии: в группе терапии салбутамолом / ипратропиумом значения были более высокие ($57,1 \pm 5,4$ мм рт. ст. против $53,7 \pm 4,4$ мм рт. ст., $p = 0,019$). Достоверные изменения со стороны электролитов сыворотки крови (Na^+ и K^+) не отмечены (табл. 3).

Снижение выраженности одышки, оцененной по шкале VAS, наблюдалось у больных ХОБЛ обеих сравниваемых групп (рис. 3). Более значимое уменьшение одышки отмечено у больных, получавших комбинированную терапию, через 1 сут исследования (32 ± 13 мм против 42 ± 15 мм, $p = 0,019$) и через 3 сут терапии (26 ± 11 мм против 33 ± 13 мм, $p = 0,045$) (рис. 3). В ходе терапии в обеих группах наблюдалось снижение тахипноэ ($p < 0,001$ по сравнению с исходными данными) и тахикардии ($p < 0,001$ по сравнению с исходными данными), достоверные межгрупповые различия не обнаружены (табл. 2).

Побочные эффекты, наблюдавшиеся у больных ХОБЛ во время исследования, представлены в табл. 4. Терапия ингаляционными бронходилататорами хорошо переносилась пациентами. Наиболее частыми побочными явлениями были сердцебиение, тремор, головная боль, сухость во рту (табл. 4).

Таблица 3
Показатели газового состава артериальной крови и электролитов больных ХОБЛ на протяжении периода исследования

Параметр	Салбутамолом	Салбутамолом / ипратропиум	p
PaO_2, мм рт. ст.			
исходно	47,3 ± 4,8	45,5 ± 5,5	0,225
1-й день	53,7 ± 4,4	57,1 ± 5,4	0,019
7-й день	60,1 ± 6,4	63,5 ± 6,9	0,078
$PaCO_2$, мм рт. ст.			
исходно	54,2 ± 5,1	55,9 ± 6,6	0,316
1-й день	50,3 ± 6,3	48,9 ± 5,8	0,417
7-й день	46,5 ± 6,1	44,9 ± 5,0	0,314
рН			
исходно	7,34 ± 0,02	7,33 ± 0,02	0,084
1-й день	7,36 ± 0,03	7,37 ± 0,03	0,245
7-й день	7,39 ± 0,03	7,40 ± 0,03	0,245
K^+, ммоль/л			
исходно	4,3 ± 0,3	4,2 ± 0,3	0,246
1-й день	3,9 ± 0,2	4,0 ± 0,3	0,176
7-й день	4,0 ± 0,3	4,1 ± 0,3	0,245
Na^+, ммоль/л			
исходно	135,5 ± 3,6	136,0 ± 3,5	0,621
1-й день	137,3 ± 4,0	138,5 ± 3,9	0,288
7-й день	138,4 ± 4,3	137,0 ± 3,7	0,222

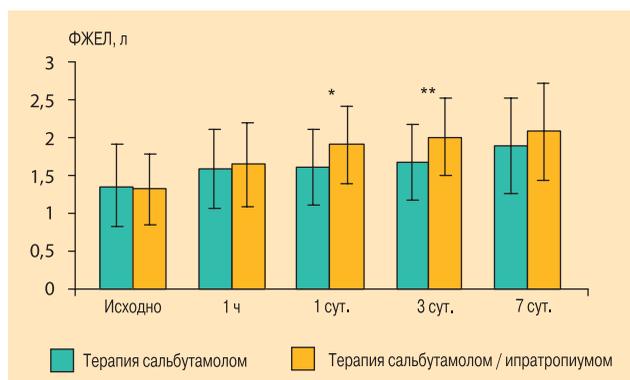


Рис. 3. Изменение диспноэ (VAS) у больных с обострением ХОБЛ при терапии салбутамолом и салбутамолом / ипратропиумом
Примечание: * – $p = 0,019$, ** – $p = 0,045$.

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Теперь в льготном
перечне ДЛО¹

Беродуал® Н

комбинированный бронхолитик

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе
и продолжительности действия
монокомпонентные препараты

Безопасный клинический профиль
за счет снижения дозы симпатомиметика

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

Возможность применения у больных
с сопутствующей сердечно-сосудистой
патологией



1. Приказ Министерства №1136-Н/У от 26.09.2008 «О государственной регистрации цен на лекарственные средства, которые обеспечивают доступ к жизненно важным препаратам»
<http://www.roszdrnadzor.ru/Medicine/docs/1136N-U-08-1046-071.doc>,
<http://www.roszdrnadzor.ru/Medicine/docs/11766279.63713-62879.da.docx#doc125.09.2008>

Регистрационный номер: П № 013312/01-2001
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества
ипратропия бромид – 20 мг, фенотерола гидробромид – 90 мкг.

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

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

На правах рекламы

 Boehringer
Ingelheim

Таблица 4
Побочные эффекты препаратов

Эффекты	Сальбутамол	Сальбутамол / ипратропиум	<i>p</i>
Сердцебиение	6 (25 %)	7 (27 %)	0,867
Тремор	4 (17 %)	4 (15 %)	0,793
Головная боль	6 (25 %)	4 (15 %)	0,620
Сухость во рту	5 (21 %)	6 (23 %)	0,881
Кашель	2 (8 %)	1 (4 %)	0,602
Изжога	2 (8 %)	–	0,225
Тошнота	–	1 (4 %)	1,000
Повышение артериального давления	1 (4 %)	–	0,480

При сравнении побочных эффектов между группами больных достоверных различий обнаружено не было. Ни в одном случае развитие побочных эффектов не препятствовало дальнейшему проведению ингаляционной терапии. Во время исследования не были отмечены значимые изменения ЭКГ и биохимических показателей крови.

Обсуждение

Проведенное нами рандомизированное контролируемое исследование показало, что у больных с тяжелым обострением ХОБЛ ингаляционная комбинированная терапия β_2 -агонистом / ипратропиумом более эффективна, чем монотерапия β_2 -агонистом. У больных, получавших терапию сальбутамолом / ипратропиумом, наблюдалась более быстрая динамика клинических симптомов и функциональных показателей, при этом одновременное назначение двух бронходилататоров не сопровождалось увеличением числа нежелательных явлений.

Преимуществами комбинированной ингаляционной терапии являются: влияние препаратов на различные отделы бронхов (антихолинергических препаратов — преимущественно на проксимальные, β_2 -агонистов — на дистальные), аддитивное действие препаратов (различные механизмы влияния на тонус бронхов), различный временной профиль действия препаратов (более быстрое начало у β_2 -агонистов, более длительное действие антихолинергических препаратов), меньшее число побочных эффектов (меньшая доза каждого из препаратов по сравнению с дозами препарата в виде монотерапии для достижения того же эффекта) [33, 34].

Место комбинированной терапии β_2 -агонистом / ипратропиумом при ведении больного с обострением ХОБЛ на протяжении многих лет является предметом дискуссий [35]. Многие эксперты рассматривают комбинированную терапию как оптимальную стратегию ведения обострения ХОБЛ [36], особенно при лечении больных ХОБЛ с тяжелой дыхательной недостаточностью [37]. Ряд исследований подтверждает обоснованность данного подхода [22, 23]. С другой стороны, несколько других исследований и метаанализ не выявили преимуществ терапии

β_2 -агонистом / ипратропиумом перед монотерапией данными препаратами [24–29].

При детальном анализе проведенных РКИ, посвященных проблеме эффективности комбинированной терапии при обострении ХОБЛ, оказалось, что длительность большинства исследований колебалась от 60 до 180 мин, что явно недостаточно для оценки эффективности комбинированной терапии [23–25, 28]. Во-вторых, в проведенных РКИ изучались различные β_2 -агонисты, в том числе и те, которые в настоящее время уже не используются (метапротеренол, изоэтарин) [13, 22]. В третьих, дозы β_2 -агонистов в данных исследованиях часто отличались от традиционно рекомендуемых при обострении ХОБЛ: например, однократные дозы небулизированного сальбутамола в разных исследованиях варьировали от 0,5 мг до 10 мг [25, 26]. В-четвертых, в некоторые РКИ, кроме больных ХОБЛ, были также включены больные с обострением БА [25, 26]. И, наконец, в проведенных РКИ, за некоторыми исключениями [23], в основном принимали участие больные с легкими / умеренными обострениями ХОБЛ, в то время как данных об эффективности комбинированной терапии при тяжелом обострении ХОБЛ относительно немного.

Преимущество комбинированной терапии при обострении ХОБЛ показано в работе *Fernandez et al.*: комбинация фенотерола и ипратропиума у пациентов ХОБЛ с ОДН, получающих респираторную поддержку, оказалась значительно эффективнее по влиянию на показатели механики дыхания (уровни давления в дыхательных путях, "внутреннее" положительное давление в дыхательных путях, инспираторное сопротивление), чем монотерапия ипратропиумом ($p < 0,05$) [22].

В исследовании *Shrestha et al.* проводилось сравнение монотерапии β_2 -агонистом изоэтаринном и комбинации изоэтарина / ипратропиума у 25 больных с обострением ХОБЛ (ОФВ₁ < 40 %) в условиях отделения неотложной помощи. В конце исследования различий между группами терапии по показателям ОФВ₁ и ФЖЕЛ выявлено не было, однако комбинированная терапия позволила сократить время пребывания больных в отделении по сравнению с больными, которым назначали только β_2 -агонист ($p < 0,05$) [23].

В исследовании *Rebuck et al.* был включен 51 больной с обострением ХОБЛ (ОФВ₁ < 70 %), поступивший в отделение неотложной помощи. Все пациенты были разделены на 3 группы терапии: получали либо монотерапию фенотеролом, либо монотерапию ипратропиумом, либо комбинированную терапию, включавшую оба бронходилататора [24]. Через 90 мин после ингаляции повышение ОФВ₁ во всех трех группах было практически одинаковым.

В РКИ *O'Driscoll et al.* участвовали 47 больных с обострением ХОБЛ, 21 больной получал небулайзерную терапию сальбутамолом и 26 больных — терапию сальбутамолом и ипратропиумом, через 60 мин про-

водилась оценка функциональных показателей [25]. В конце исследования не было отмечено достоверных различий по приросту ПСВ в группах монотерапии сальбутамолом и комбинированной терапии.

В самом длительном на сегодня 14-дневном РКИ *Moayyedi et al.*, включавшем 62 госпитализированных больных ХОБЛ (средний ОФВ₁ 0,78 л), также не было показано преимуществ комбинации небулизированной терапии сальбутамолом 5 мг и ипратропиумом 0,5 мг 4 раза/с по сравнению с монотерапией сальбутамолом 5 мг 4 раза/с [27]. В двух сравниваемых группах больных оказались сходными: длительность госпитализации (10,5 дня в группе сальбутамола и 11,8 дня в группе комбинированной терапии), длительность небулайзерной терапии (8,5 и 8,2 дня соответственно), динамика субъективного улучшения и функциональных показателей. Данное исследование, пожалуй, наиболее близко современным подходам ингаляционной терапии при обострении ХОБЛ.

Различия результатов, полученные в работе *Moayyedi et al.* и в нашем исследовании, можно объяснить разной тяжестью больных ХОБЛ и разными методами оценки эффективности бронхорасширяющей терапии. Пациенты, принявшие участие в нашем исследовании, имели более тяжелое обострение ХОБЛ: у большинства больных наблюдались гипоксемия (среднее PaO₂ ~ 46 мм рт. ст.) и гиперкапния (среднее PaCO₂ ~ 55 мм рт. ст.), 78 % больных получали терапию кислородом, 54 % — неинвазивную вентиляцию легких. Метод оценки одышки в исследовании *Moayyedi et al.* не был стандартизованным в отличие от использованного нами (VAS), кроме того, функциональная оценка больных базировалась в основном на изучении параметра ОФВ₁, и не принимались в расчет показатели, отражающие легочную гиперинфляцию, например ЕВД, как в нашем исследовании.

В нескольких недавно проведенных исследованиях было показано, что определяющее значение в усилении одышки при обострении ХОБЛ играет изменение легочных объемов [38–40]. Были представлены данные о динамических изменениях одышки и функциональных параметров при ведении больных ХОБЛ на протяжении 7–60 дней с начала обострения. Оказалось, что по мере разрешения обострения ХОБЛ и уменьшения одышки показатели бронхиальной обструкции (классический параметр — ОФВ₁) меняются незначительно, а основные изменения затрагивают показатели, характеризующие легочные объемы: происходит повышение ЕВД в среднем на 300–420 мл, что отражает уменьшение легочной гиперинфляции. Интересно отметить, что в нашем исследовании достоверные межгрупповые различия по одышке были выявлены именно в тех временных точках, когда были отмечены значимые отличия между пациентами по параметрам ФЖЕЛ и ЕВД (через 1 и 3 сут терапии).

Особого внимания заслуживает обсуждение правильного выбора доз ингаляционных препаратов. В известных РКИ разовые дозы небулизированного

сальбутамола различались в несколько раз [25, 26]. Возможно, что отсутствие аддитивного эффекта β_2 -агонистов и ипратропиума, показанное в нескольких РКИ, является следствием использования очень высоких доз β_2 -агонистов (до 10 мг!) [25], которые, безусловно, сопряжены с повышенным риском нежелательных эффектов [41].

В недавно проведенном исследовании *Nair et al.* было показано, что при обострении ХОБЛ доза сальбутамола 2,5 мг по своему бронхорасширяющему эффекту не уступает дозе препарата 5 мг, но сопровождается меньшим числом побочных эффектов [42]. Оптимальная доза ипратропиума при использовании небулайзера у больных ХОБЛ составляет 0,4–0,5 мг, дальнейшее ее повышение не приводит к дополнительному бронхорасширяющему эффекту [43, 44]. Таким образом, выбранные нами дозы ингаляционных препаратов можно считать обоснованными и достаточно эффективными.

В некоторых исследованиях, посвященных комбинированной терапии при обострении ХОБЛ, было высказано опасение (но не подтверждено никакими данными!) об увеличении риска развития побочных реакций при одновременном использовании двух бронхорасширяющих препаратов [27]. Наиболее частыми осложнениями терапии β_2 -агонистами являются мышечный тремор, тахикардия, гипокалиемия и гипоксемия [13]. Основным механизмом нарастания гипоксемии является β_2 -индуцированная легочная вазодилатация, в том числе и в регионах с низкой вентиляцией, что приводит к дальнейшему ухудшению вентиляционно-перфузионных соотношений [45]. При использовании обычных доз ипратропиума наиболее частыми побочными эффектами являются металлический привкус и сухость во рту, реже тремор и очень редко — задержка мочеиспускания. В отличие от β_2 -агонистов ипратропиум у больных ХОБЛ не вызывает гипокалиемию и не усугубляет гипоксемию [45], а в некоторых исследованиях даже показано, что у больных с обострением ХОБЛ терапия ипратропиумом сопровождается повышением показателя PaO₂ [13]. Высокий безопасный профиль антихолинергических препаратов позволяет назначать их при обострении даже больным с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [46]. Необходимо отметить, что повышенный риск развития побочных эффектов при использовании комбинации β_2 -агонист / ипратропиум по сравнению с монотерапией β_2 -агонистом не был продемонстрирован ни в одном из известных РКИ, включая и проведенное нами исследование.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать следующие выводы: у больных с тяжелым обострением ХОБЛ ингаляционная терапия комбинацией β_2 -агониста / ипратропиума может рассматриваться как терапия выбора, так как приводит к более быстрому улучшению функциональных показателей и одышки, а по числу побочных эффектов не отличается от монотерапии β_2 -агонистами.

Литература

- 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 2005. www.goldcopd.org/.
- 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.
- 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.
- 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.
- Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449–1455.
- Senoff 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.
- Bach P.B., Brown C., Gelfand S.E., McCrory D.C. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 600–620.
- O'Donnell D.E., Parker C.M. COPD exacerbations: Pathophysiology. *Thorax* 2006; 61: 354–361.
- Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations: management. *Thorax* 2006; 61: 535–544.
- Duffy N., Walker P., Diamante F. et al. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 713–717.
- Brown CD, McCrory D, White J. Inhaled short-acting beta₂-agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001, Issue 1. Art. No.: CD002984. DOI: 10.1002/14651858.CD002984.
- Cuvelier A., Muir J.F., pour le groupe multicentrique. Apport de la nebulisation dans les exacerbations des bronchopneumopathies chroniques obstructives: place des anticholinergiques. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1998; 17 (suppl. 2): 48–51.
- Karpel J.P., Pesin J., Greenberg D., Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990; 98: 835–839.
- Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей. М.; 2004. 1–64.
- O'Donnell, Aaron S., Bourbeau J. et al. State of the Art Compendium: Canadian Thoracic Society DE recommendations for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2004; 11 (suppl. B): 7B–59B.
- Russi E.W., Leuenberger Ph., Brandli O. et al. Management of chronic obstructive pulmonary disease: the Swiss guidelines Official Guidelines of the Swiss Respiratory Society. *Swiss. Med. Wkly* 2002; 132: 67–78.
- Bellamy D., Bouchard J., Henrichsen S. et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) guidelines: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Prim. Care Respir. J.* 2006; 15: 48–57.
- McKenzie D.K., Frith P.A., Burdon J.G.W., Town G.I. The COPDX plan: Australian and New Zealand guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease 2003. *Med. J. Aust.* 2003; 178 (6, suppl. 17): S1–S40.
- Laitinen L.A., Koskela K. and expert advisory group. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: Finnish national guidelines for prevention and treatment 1998–2007. *Respir. Med.* 1999; 93: 297–332.
- COPD Guideline Working Group of the South African Thoracic Society. Guideline for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): 2004 Revision. *S. Afr. Med. J.* 2004; 94: 559–575.
- Societe de Pneumologie de Langue Francaise. Recommandations pour la prise en charge de la BPCO. Prise en charge a l'etat stable. *Bronchodilatateurs. Rev. Mal. Respir.* 2003; 20: 4S32–4S35.
- Fernandez A., Munoz J., Calle B. et al. Comparison of one versus two bronchodilators in ventilated COPD patients. *Int. Care Med.* 1994; 20: 199–202.
- Shrestha M., O'Brien T., Haddoux R. et al. Decreased duration of emergency department treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation with the addition of ipratropium bromide to b-agonist therapy. *Ann. Emerg. Med.* 1991; 20: 1206–1209.
- Rebuck A.S., Chapman K.R., Abboud R. et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airway disease in the emergency room. *Am. J. Med.* 1987; 82: 59–64.
- O'Driscoll B.R., Taylor R.J., Horsley M.G. et al. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989; 2: 1418–1420.
- Patrick D.M., Dales R.E., Stark R.M. et al. Severe exacerbations of COPD and asthma. *Chest* 1990; 98: 295–297.
- Moayyedi P., Congleton J., Page R.L. et al. Comparison of nebulized salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 834–837.
- Koutsogiannis Z., Kelly A.-M. Does high dose ipratropium bromide added to salbutamol improve pulmonary function for patients with chronic obstructive airways disease in the emergency department? *Aust. N. Z. Med. J.* 2000; 30: 41–47.
- McCrory D.C., Brown C.D. Anticholinergic bronchodilators versus beta₂-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; Issue 1. Art. No.: CD003900. DOI: 10.1002/14651858.CD003900.
- Celli B.R., MacNee W., and 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.
- 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.
- Gift A.G. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehab. Nurs.* 1989; 14: 313–325.

33. *Campbell S.* For COPD a combination of ipratropium bromide and albuterol sulfate is more effective than albuterol base. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 156–160.
34. *Авдеев С.Н.* Роль антихолинергических препаратов при обструктивных заболеваниях легких. *Consilium Medicum* 2002; 4 (9): 478–485.
35. *Demirkan K., Kuhl D., Headley A.S., Self T.* Can we justify ipratropium therapy as initial management of acute exacerbations of COPD? *Pharmacotherapy* 1999; 19: 838–843.
36. *Willaert W., Daenen M., Bornans P. et al.* What is the optimal treatment strategy for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations? *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 928–935.
37. *Guerin C., Chevre A., Dessirier P. et al.* Inhaled fenoterol-ipratropium bromide in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1036–1042.
38. *Parker C.M., Voduc N., Aaron S.D. et al.* Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 420–428.
39. *Stevenson N.J., Walker P.P., Costello R.W. et al.* Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1510–1516.
40. *Nuralieva G., Avdeev S., Chuchalin A.* Time course and recovery of respiratory muscles strength in acute exacerbation of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (suppl. 49): abstr. 2341.
41. *Karpel J.P.* The use of anticholinergic drugs in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: Gross N.J., ed. *Anticholinergic therapy in obstructive airways disease.* Franklin Scientific Publications, London, 1993; 145–154.
42. *Nair S, Thomas E, Pearson SB, Henry MT.* A randomized controlled trial to assess the optimal dose and effect of nebulized albuterol in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2005; 128: 48–54.
43. *Jenkins CR, Chow CM, Fisher BL, Marlin GE.* Comparison of ipratropium bromide and salbutamol by aerosolized solution. *Aust. N. Z. J. Med.* 1981; 11: 513–516.
44. *Gross N.J., Petty T.L., Friedman M. et al.* Dose response to ipratropium as a nebulised solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1188–1191.
45. *Gross N.J., Bankwala Z.* Effects of an anticholinergic bronchodilator on arterial blood gases of hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease, comparison with a beta-adrenergic agent. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1091–1094.
46. *Centanni S., Santus P., Casanova F. et al.* Bronchodilating effect of oxitropium bromide in heart disease patients with exacerbations of COPD: double-blind, randomized, controlled study. *Respir. Med.* 2002; 96: 137–141.

Поступила 29.03.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.24-036.12-085.234.032.23

Диагностическая ценность цитологического метода приследовании клеточного состава плевральной жидкости

1 — Алтайский филиал Российского онкологического центра им. Н.Н.Блохина РАМН

2 — ГУЗ "Алтайский краевой онкологический диспансер", г. Барнаул

O.G.Grigoruk, A.F.Lazarev, L.M.Bazulina

Diagnostic value of cytologic investigation of cell count differential of pleural fluid

Summary

The cell count differential of pleural fluid sample is of great importance for estimation of the nature of pleural effusion. In the present article, we compared the efficiencies of routine cytology method with light microscopy, cytological examination with centrifuge Cytospin-4 and immunocytochemical methods. We have studied cytological samples from 1597 patients, with pleural effusion. Effusions associated with malignancies were reported in 22.7 % of patients including carcinomatosis (74.6 %), primary tumors of pleura (21.5 %), effusions associated with non-epithelial malignancies (3.9 %). Benign pleural effusions were reactive (63.6 %), tuberculous (13.5 %), "cholesterol pleurisy" and chylothorax (0.2 %). Carcinomatous pleuritis was found in patients with lung carcinoma (55.4 %), breast cancer (21.8 %) and ovary cancer (12.2 %). Specific malignant features (direct and indirect) were noted in pleural fluid on breast cancer, carcinomas of ovary, stomach, kidney, small cell lung carcinoma and squamous cell lung carcinoma. These features are hardly detected in patients with malignancies of intestines, prostate and endometria because these types of tumours are rarely metastatic to pleura. We were failed to define particular features of lung adenocarcinoma. The centrifuge Cytospin-4 was used in the most difficult cases (13.5 %) providing minimal number of presumable diagnosis. Primary tumours of pleura are the most difficult for detection. Immunocytochemical analysis found monoclonal mesothelial cell of HBEM-1 clone, cytokeratin, vimentin to be positive and carcinoembryonic antigen, Ber-EP4, CD-15 to be negative in the studied tumors.

Резюме

В дифференциальной диагностике природы экссудата изучение клеточного состава эвакуированной плевральной жидкости имеет чрезвычайно важное значение. В настоящем исследовании нами была поставлена цель оценить эффективность использования цитологического метода диагностики рутинным способом с использованием центрифуги *Cytospin-4* и методов иммуноцитохимии. Был изучен цитологический материал 1 597 больных с накоплением жидкости в плевральной полости. Плевриты при злокачественных опухолях были отмечены у 22,7 % больных, в числе которых карциноматозы (74,6 %), первичные опухоли плевры (21,5 %), плевриты при злокачественной неэпителиальной опухоли (3,9 %). Неопухольевые плевриты были представлены реактивными плевритами (63,6 %), туберкулезными (13,5 %), холестериновыми и хилезными (0,2 %). Карциноматозные плевриты чаще отмечены при раке легкого (55,4 %), молочной железы (21,8 %) и яичников (12,2 %). Патогномичные признаки опухоли в плевральной жидкости (прямые или косвенные) отмечены при раке молочной железы, яичника, желудка и раке почки, а также при мелкоклеточном и плоскоклеточном раке легкого. Определить такие признаки при раке кишечника, предстательной железы и эндометрия в виду редких метастазов в плевре затруднительно. Особых признаков, характерных для аденогенного рака легкого, не обнаружено. В диагностически сложных наблюдениях были использованы возможности цитоцентрифуги *Cytospin-4* (13,5 %), с ее помощью количество предположительных цитологических диагнозов сведено к минимуму. Наиболее сложным для диагностики являются первичные опухоли плевры. При иммуноцитохимическом изучении исследуемые опухоли были положительны на опухолеспецифичный иммуноморфологический маркер мезотелиомы антитела клона HBME-1, цитокератина, виментин при отрицательной реакции на раково-эмбриональный антиген, Ber-EP4 и CD-15.

Известно более 50 этиологических факторов, ведущих к появлению жидкости в плевральных полостях [1]. Заболевание плевры выявляют в среднем через 2 нед. после обращения больного за медицинской помощью, верифицируют причину плеврита и назначают адекватное лечение в среднем через 47 дней от начала заболевания [2]. Причиной такого положения является отсутствие четких диагностических критериев у большинства больных с выпотом в плевральной полости.

Основным методом диагностики экссудативного плеврита является рентгенологический метод в сочетании с компьютерными и ультразвуковыми исследованиями [1]. Особое значение в определении природы экссудата имеет изучение клеточного состава

эвакуированной плевральной жидкости [1, 3]. Учитывая разноречивые данные о возможностях цитологического исследования экссудатов при плевритах, нами была поставлена цель оценить эффективность использования цитологического метода диагностики рутинным способом с использованием центрифуги *Cytospin-4* и методов иммуноцитохимии.

Материалы и методы

Были изучены данные цитологического материала 1 597 больных с плевритом за 2002–2005 гг. Плевральная жидкость на исследование чаще поступала из отделения поликлиники ГУЗ "Алтайский краевой онкологический диспансер" (ГУЗ АКОД), включая

дневной стационар (56,0 %). Из различных отделений ГУЗ АКОД, из противотуберкулезного диспансера и в качестве консультаций из различных ЛПУ города и края плевральные жидкости поступали на исследование соответственно в 26,9; 15,3 и 1,8 %.

Исследование начиналось с оценки макроскопического вида, цвета и консистенции доставленной жидкости. Затем ее центрифугировали по стандартным методикам, окрашивали по методике Паппенгейма, изучали на световом микроскопе. В части наблюдений использовали окраску Папаниколау, позволяющую лучше визуализировать ядерный хроматин. С помощью цитоцентрифуги *Cytospin-4* многослойные препараты готовились только у тех больных, у которых при исследовании обычного центрифугата возникали диагностические трудности. При необходимости использовали методики окрашивания на слизь и определение гликогена.

При подозрении на первичную опухоль плевры проводили иммуноцитохимическое исследование, подготовив препараты на цитоцентрифуге. Иммуноцитохимические исследования проводили по стандартной методике. Для визуализации реакции "антиген / антитело" использовали стрептавидин-биотиновую тест-систему LSAB2 для CD-15 *EnVision+* ("ДАКО"). В качестве хромогена использовали DAB ("ДАКО"). Для верификации новообразования был использован набор маркеров, состоящий из антител к цитокератинам (С MNF 116, С AE1 / AE3), СEA, Ber-EP4, *Vimentin*, CD-15 и HBME-1 (*Mesothelial Cell*) [4, 5].

Полученные данные сопоставляли с последующим клиническим течением заболевания с учетом данных канцер-регистра и гистологическим изучением операционного материала первичной опухоли.

Результаты

При проведении цитологической диагностики были необходимы полная клиническая информация о больном, предварительный клинический диагноз, из какой полости и в каком объеме получен выпот, интервалы между пункциями, если эвакуация жидкости проводилась неоднократно. О характере патологического процесса можно было судить после изучения всех имеющихся препаратов, принимая во внимание все цитологические признаки клеточных элементов, нередко с учетом динамики изменений в количественном и качественном соотношении.

Клетки пролиферирующего и реактивно измененного мезотелия, возникающие при химическом, лучевом воздействии на серозные оболочки, а также при бактериальном, вирусном и асептическом воспалении были обнаружены у 1 234 (77,3 %) больных (рис. 1). Карциноматоз серозных оболочек выявлен у 271 больного, злокачественная мезотелиома плевры была диагностирована в 78 наблюдениях, плеврит при злокачественной неэпителиальной опухоли обнаружен у 14 пациентов (табл. 1). Потребность ис-

Таблица 1
Общая характеристика плевритов

№	Характеристика плеврита	Количество больных 2002–2005 гг.
I	Плеврит при химическом, лучевом воздействии, а также бактериальном, вирусном и асептическом воспалении	1 234
II	Плеврит при злокачественной опухоли	363
A	Карциноматозный плеврит	271
Б	Плеврит при злокачественной неэпителиальной опухоли	14
B	Плеврит при первичной опухоли плевры (мезотелиоме)	78
Всего обследуемых больных		1 597

пользования цитоцентрифуги *Cytospin-4* возникала в 13,5 %.

С целью подтверждения туберкулезной этиологии плеврита необходимо проведение бактериологического и бактериоскопического (окраска по Цилю–Нильсену) исследования экссудата. В настоящей работе исследование клеточного состава экссудата у больных из противотуберкулезного диспансера проводилось с целью исключения опухолевого процесса. Из противотуберкулезного диспансера была доставлена плевральная жидкость 232 больных, у 16 из которых были обнаружены клетки злокачественного новообразования (6,9 %). В 14 наблюдениях опухоль была представлена аденогенным раком, в 1 — плоскоклеточным и в 1 — мезотелиомой.

Цитологическое заключение при плеврите туберкулезной этиологии, как правило, носило описательный характер. Принцип постоянства клеточного состава экссудатов — преобладание лимфоцитов — положен в основу цитологической диагностики туберкулезных плевритов (рис. 2). Большинство авторов указывают на преимущественно лимфоцитарный клеточный состав экссудатов как выражение туберкулезного влияния [6]. Однако при остро развивающемся выпоте туберкулезного характера обнаруживается большое число сегментоядерных

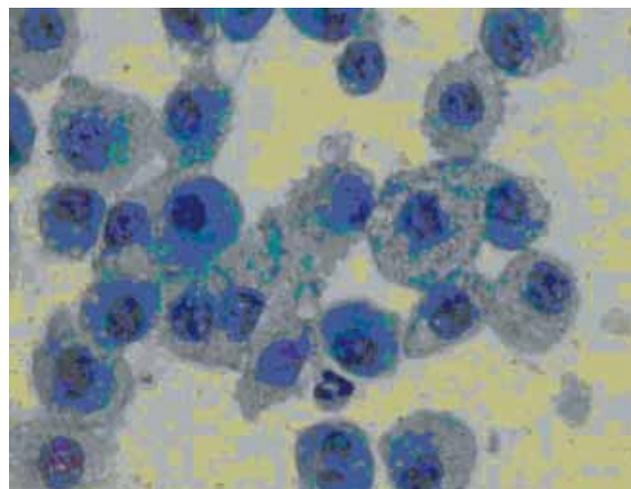


Рис. 1. Проплиферация мезотелиоцитов. Окраска по Май-Грюнвальду; $\times 400$

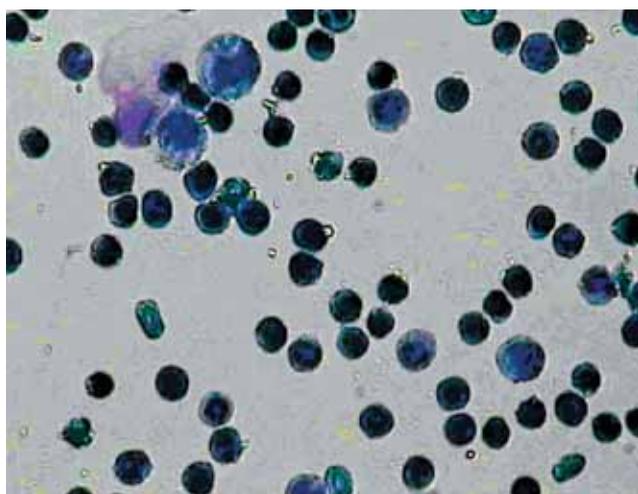


Рис. 2. Преобладание зрелых лимфоцитов (косвенный признак туберкулезного плеврита). Окраска по Май-Грюнвальду; $\times 400$

нейтрофилов. Иногда в плевритах туберкулезной этиологии нарастает число эозинофилов. Продукты творожистого распада, эпителиоидные клетки, многоядерные клетки Пирогова—Лангханса в плевральной жидкости в настоящем исследовании обнаружены не были.

При хронической сердечной недостаточности в плевральной жидкости обнаруживаются характерные многоядерные клетки "симпласты" с большим числом светлых мноморфных ядер, расположенных скученно в центре "симпласта" или по кругу. Подобная цитограмма была обнаружена у 15 больных (0,9 %), плевральная жидкость которых была доставлена на консультацию преимущественно из кардиологического центра.

К числу неопухолевых экссудатов относятся также холестериновые и хилезные, которые в практической работе встречаются редко (3 наблюдения — 0,2 %). Холестериновый плеврит — это застарелый осумкованный плеврит, при пункции которого обычно с трудом удается добыть густую жидкость желтоватого цвета. При микроскопии холестерино-

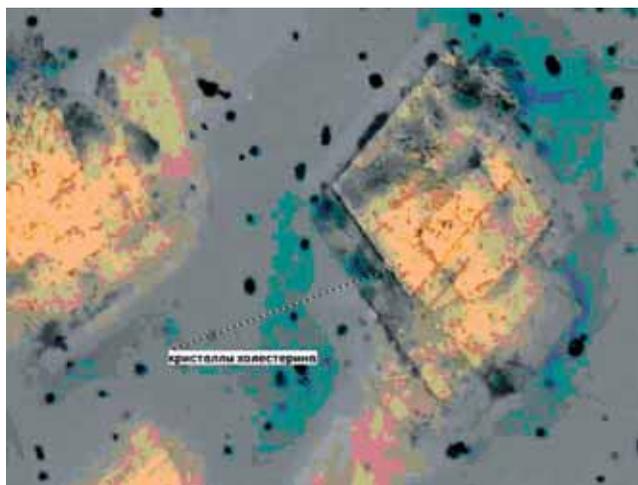


Рис. 3. Кристаллы холестерина. Окраска по Май-Грюнвальду; $\times 400$

вого экссудата обнаруживаются ромбовидные пластинки холестерина с надломленными в виде ступеней углами (рис. 3). Хилезные экссудаты возникают при патологических процессах, влекущих за собой нарушение целостности лимфатических сосудов и излияние лимфы в плевральную полость без развития воспалительной реакции со стороны плевральных листков. По внешнему виду такой плевральный выпот напоминает молоко. При микроскопическом исследовании хилезного экссудата определяются капельки жира.

Диссеминация злокачественных опухолей по серозным оболочкам является частой причиной накопления жидкости в плевральной полости у онкологических больных. Полученные цитологические данные о больных с наличием опухолевых элементов в плевральной жидкости были сопоставлены с данными о последующем клиническом течении заболевания изучаемых пациентов с учетом данных канцер-регистра диспансера и гистологического изучения операционного материала первичной опухоли.

Чаще других онкологических заболеваний в плевральной жидкости был обнаружен аденогенный рак — 242 пациента (табл. 2). Накопление жидкости в плевральной полости при раке легкого было выявлено у 150 больных, что составило большую часть карциноматозов — 55,4 % и 41,3 % всех наблюдений злокачественных плевритов (табл. 2). Мелкоклеточный и плоскоклеточный рак легкого наблюдали у 12 и 8 больных (7,4 %). Рак молочной железы с накоплением плевральных выпотов обнаружен в 21,8 % от числа всех карциноматозов, рак яичников — в 2,2 %, рак желудка — в 5,1 %, рак почки — в 2,6 %, другие злокачественные эпителиальные опухоли — в 3,0 % (табл. 2). Были изучены и оценены клеточные элементы, характерные для карциноматозных плевритов. При микроскопии метастазов аденогенного рака различных локализаций во всех наблюдениях обнаружены железистоподобные структуры, кото-

Таблица 2

Характеристика карциноматозных плевритов

№	Карциноматозный плеврит	Количество больных 2002–2005 гг.
1	Аденокарцинома:	242
	легкое	130
	молочная железа	59
	яичники	33
	желудок	14
	тело матки	3
	прямая кишка	1
	сигмовидная кишка	1
	предстательная железа	1
2	Плоскоклеточный рак легкого	8
3	Мелкоклеточный рак	12
4	Почечно-клеточный рак	7
5	Плоскоклеточный рак пищевода	2
	Всего обследуемых больных	271

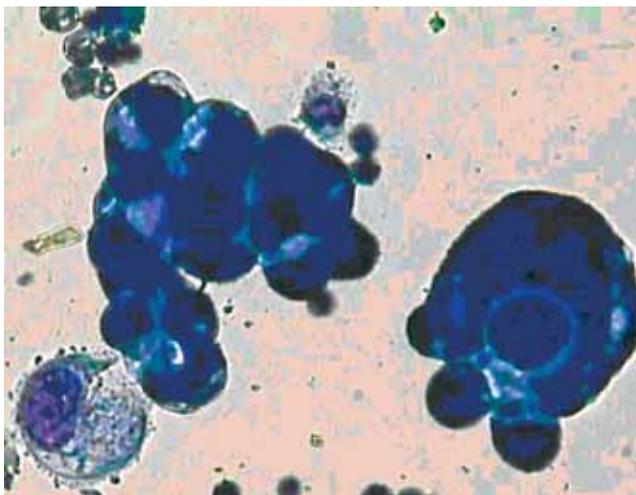


Рис. 4. Аденогенный рак (легкое). Окраска по Май-Грюнвальду; $\times 400$

рые имеют больше однотипных признаков опухолевых клеток, чем различий. Предполагать первичную локализацию опухоли весьма проблематично.

Цитологическая картина экссудата при метастазе рака легкого в большинстве наблюдений имела обильный клеточный состав, состоящий из комплексов опухолевых клеток в виде папиллярных и различного вида железистоподобных структур (рис. 4). Особые признаки, характерные для аденогенного рака легкого, не обнаружены. При мелкоклеточном раке легкого в плевральной жидкости сохраняется характерный признак клеточной "притертости", также как наличие ракеткообразных и ладьевидных клеток среди детритных масс при плоскоклеточном раке.

Опухолевые клетки в экссудатах при раке молочной железы образуют комплексы шаровидной формы с радиальным упорядоченным расположением однотипных опухолевых клеток [7]. Такие патогномичные структуры обнаружены в 80,6 % наблюдений метастазов рака молочной железы в плевру. Клетки с признаками своеобразной секреции — вен-

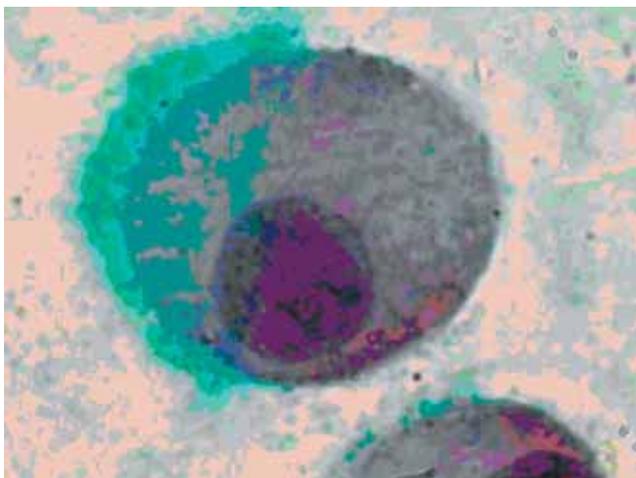


Рис. 5. "Венчик" слизи при аденокарциноме яичника. Окраска альциановым синим; $\times 1\ 000$

чик тонких волокон с одного полюса клетки, напоминающих реснички, характерен для рака яичника (рис. 5). Опухолевые клетки рака желудка у 10 больных были представлены аденокарциномой, в 4 наблюдениях — перстневидно-клеточным раком, при котором отдельные клетки принимают форму перстня с деформированным ядром и вакуолью со слизью, занимающей почти все клеточное тело. При обычном окрашивании цитоплазма с вакуолью выглядит "пустой", при окрашивании альциановым синим слизь принимает голубой цвет. При метастазе рака тела матки в плевральную полость отмечаются многомерные комплексы железистого строения, витиевато переходящие один в другой. Особенностью почечно-клеточных раков является интенсивно вакуолизированная "кружевная" цитоплазма. В числе метастатических поражений плевры обнаружены по 1 наблюдению рак пищевода, прямой и сигмовидной кишки, а также предстательной железы (0,4 %).

Злокачественные опухоли неэпителиальной природы были в 9 наблюдениях представлены неходжкинской лимфомой. В материале из осадка жидкости при лимфоме обнаружены опухолевые клетки лимфоцитарного ряда той или иной степени зрелости. У двух больных были обнаружены опухолевые клетки саркомы при первичной плеоморфной рабдомиосаркоме плеча и остеогенной саркоме верхней челюсти. Одно наблюдение эпителиоидноклеточной меланомы выявлено при первичном образовании на волосистой части головы и другое — при плазмоцитоме. При меланоме в экссудате обнаружены полиморфные опухолевые клетки с обильной цитоплазмой, содержащей гранулы меланина с признаками "траурной каймы". При плазмоцитоме опухолевые клетки имели большое сходство с плазмócитами, отличались более крупными размерами и многоядерностью.

Злокачественная мезотелиома диагностирована у 78 больных. Первичные опухоли плевры отличались наибольшими трудностями диагностики. У 13 больных (16,7 %) только многократные исследования жидкости позволили обнаружить опухолевые клетки мезотелиомы, в 25 наблюдениях (32,1 %) цитологически констатировали злокачественную опухоль, предполагали мезотелиому. Эпителиальная мезотелиома определена в 71 наблюдении (91,0 %). Двухфазная (смешанная) мезотелиома диагностирована в 6 (7,7 %) и в 1 (1,3 %) — саркомоподобная мезотелиома.

Клеточный состав мезотелиомы чрезвычайно разнообразен [7]. Клетки опухоли имеют большое сходство с железистым раком. Нередко признаки анаплазии клеток при мезотелиоме отсутствуют, тогда их трудно дифференцировать с пролиферирующими мезотелиоцитами [8]. При высокодифференцированной эпителиальной мезотелиоме наблюдаются плотные округлые однотипные образования в виде "шаров", состоящие из мелких клеток (рис. 6). Во всех 29 наблюдениях отмечено сходство цитограмм.

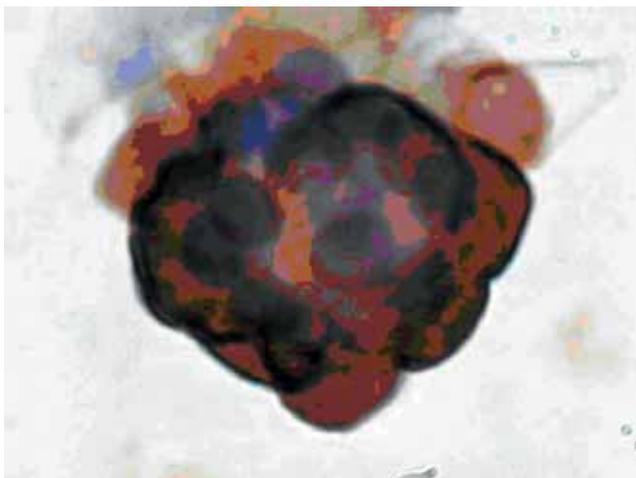


Рис. 6. Положительная иммуноцитохимическая реакция на мезотелин (HBME-1) в комплексе клеток эпителиальной мезотелиомы; $\times 1\ 000$

При эпителиальной мезотелиоме низкой дифференцировки выражен полиморфизм клеток с многочисленными митозами (до 4 в поле зрения).

При двухфазной мезотелиоме клеточные скопления напоминают эпителиальные, а также клетки, характерные для фибросаркомы [9]. В саркомоподобной мезотелиоме обнаружены обширные клеточные скопления из гиперхромных фибробластоподобных клеток, образующих плотные с небольшими ответвлениями структуры.

При использовании цитоцентрифуги *Cytospin-4* диагноз мезотелиомы стало возможным установить у 20 больных (25,6 %), в 13 наблюдениях (16,7 %) при отрицательной окраске на слизь клетки опухоли имели положительную реакцию на гликоген. Иммуноцитохимическое исследование было проведено у 37 (47,4 %) больных мезотелиомой, при отрицательной реакции на раково-эмбриональный антиген (СЕА), Her-EP4 и CD-15 клетки опухоли положительны на HBME-1 (*Mesothelial Cell*), *Vimentin* и цитокератины (С MNF 116, С AE1 / AE3) [10]. Дифференцировали мезотелиому с аденогенным раком в 30 наблюдениях, из которых 18 при использовании дополнительных методик окрашивания в окончательном диагнозе были отнесены к мезотелиоме. В 8 из этих наблюдений был установлен диагноз аденогенного рака легкого, в 2 — рак яичника, в 2 — молочной железы.

Обсуждение

При экссудативном плеврите неясного генеза главная цель — установить диагноз. Высокая реактивность серозного покрова обуславливает большое разнообразие мезотелиального клеточного состава жидкостей серозных полостей. Выраженная пролиферация и реактивные изменения мезотелия возникают при воспалении. Клетки слущенного мезотелия варьируют по объему, в разной интенсивности окрашиваются, создают впечатление "полиморфизма" клеток, что мо-

жет вызвать ошибочное предположение о наличии опухоли. В настоящей работе пролиферирующий мезотелий был заподозрен в отношении принадлежности к клеткам опухоли в 4 наблюдениях (0,3 %).

Плевральный выпот, в котором более 50 % клеток составляют зрелые лимфоциты, в большинстве случаев свидетельствует о туберкулезе. Как правило, при этом мезотелиальные клетки единичные. При лимфоме обнаруживаемые лимфоциты атипичные и значительно больше число пролиферирующих мезотелиоцитов.

Патогномоничные признаки опухоли в плевральной жидкости (прямые или косвенные) наблюдались при раке молочной железы, яичника, желудка и почки. Определить такие признаки при раке толстой кишки, предстательной железы и эндометрия в виду редких метастазов в плевру затруднительно. Необходимость использования цитоцентрифуги возникла в 13,5 % исследований всех плевральных жидкостей. Использование цитоцентрифуги *Cytospin-4* позволило сократить предположительные цитологические диагнозы.

Дифференциальная цитологическая диагностика мезотелиомы и аденогенного рака вызывает наибольшие трудности при исследовании экссудатов. В большинстве наблюдений (89,7 %) диагноз мезотелиомы стал возможным при внедрении в клиническую практику новых методов обработки жидкостного материала (использование цитоцентрифуги *Cytospin-4*), применении наряду с классическими цитологическими методами уточняющих методов исследований (цитохимических и иммуноцитохимических).

Заключение

Злокачественные опухоли в плевральной жидкости выявлены в 22,7 % от числа всех больных с накоплением экссудата в плевральной полости. Карциноматоз серозных оболочек наблюдали чаще всего — у 74,6 %, первичные опухоли составили 21,5 %, неэпителиальные — 3,9 %. Злокачественная опухоль обнаружена у 6,9 % больных из противотуберкулезного диспансера.

Определенные цитологические признаки позволяют диагностировать рак молочной железы с накоплением плевральных выпотов, рак яичника, желудка и почки (41,7 %). Особые признаки, характерные для аденогенного рака легкого, не обнаружены. Диагностика мелкоклеточного и плоскоклеточного рака возможна, патогномоничные признаки опухолевых клеток сохраняются.

Диагноз мезотелиомы при цитологическом исследовании вызывает наибольшие трудности. Установить диагноз мезотелиомы удалось при использовании дополнительных методов обработки и окрашивания жидкости: применения цитоцентрифуги (25,6 %), цитохимических окрасок на слизь и гликоген (16,7 %), иммуноцитохимических исследований на мезотелин, виментин, цитокератины

(47,4 %). В дифференциальной диагностике аденогенного рака и мезотелиомы иммуногистохимические исследования являются необходимыми, позволяя установить окончательный морфологический диагноз.

Литература

1. Добровольский С.Р., Белостоцкий А.В. Диагностика и лечение экссудативного плеврита. Хирургия 2002; 3: 52–57.
2. Ханин А.Л., Варин А.А. Врачебные ошибки в ведении больных с заболеваниями плевры. Клин. мед. 1999; 77 (5): 49–52.
3. Light R.W. Diagnostic principles in pleural disease. Eur. Respir. J. 1997; 10 (2): 476–481.
4. Глузман Д.Ф., Склярченко Л.М., Надгорная В.А., Крячок И.А. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. Киев: Морион; 2003.
5. Dejmek A., Brockstedt U., Hjerpe A. Optimization of a battery using nine immunocytochemical variables for distinguishing betwin epithelial mesothelioma and adenocarcinoma. Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scan. 1997; 105: 889–894.
6. Тюхтин Н.С., Строгова Н.А. Экссудативный плеврит у детей и подростков. Пробл. туб. 1997; 5: 31–32.
7. Липова В.А., Котов В.А. Дифференциальная диагностика опухолей по клеточному составу серозных жидкостей. СПб.; 2003.
8. Бычков М.Б., Шамилов А.К., Иванова Ф.Г., Горбунова В.А. Мезотелиома плевры и брюшины. Рос. онкол. журн. 1997; 4: 48–51.
9. Travis W.D., Colby T.V., Corrin B. et al. Histological typing of lung and pleural tumors. New York: Springer Verlag; 1999.
10. Kayser K., Bohm G., Blum S. et al. Glyco- and immunohistochemical refinement of the differential diagnosis between mesothelioma and metastatic carcinoma and survival analysis of patients. J. Pathol. 2001; 193 (2): 175–180.

Поступила 22.02.06
© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.25-008.8-076.5

Систематическая медиастинальная лимфатическая диссекция — стандарт в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого I, II и IIIA стадии

Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, г. Москва

НИИ клинической онкологии, торако-абдоминальное отделение, г. Москва

M.I.Davydov, B.E.Polotsky, A.K.Allakhverdiev

Systematic mediastinal lymph dissection (SMLD) as a standard of surgical treatment of patients with the I, II and IIIA stage nonsmall cell lung cancer (NSSLCL)

Summary

The reasonability of SMLD in lung carcinoma when compared with resection of enlarged lymph nodes only has been widely discussing in literature. This study was aimed to define the tumour extent and to improve results of surgical treatment of NSSLCL applying the "extended" surgical intervention (with SMLD) as a standard. The study analyzed short-term and long-term outcomes in 1109 NSSLCL patients of 18 to 80 yrs old who were operated at the Russian Oncology Scientific Centre in 1980 to 1999. Of the total number of surgical interventions, 417 (37.6 %) were "extended" and 692 (62.4 %) were typical. In the "extended" surgery group, 86 (44.6 %) of the patients had NSSLCL stage I, 144 (35.5 %) had the stage II and 87 (20.9 %) had the stage IIIA; in the "typical" group, there were 429 (62 %), 146 (21.1 %) and 117 (16.9 %) patients, respectively. The total survival was significantly higher in the SMLD group ($p = 0.03$). The 3-year survival and the 5-year survival was 65 % and 55 % after the extended surgery and 54 % and 43 % after the typical surgery, respectively. The tumour relapse in the bronchial stump in 6.2 %, metastases at the mediastinal lymph nodes in 8.7 % and at the supraclavicular lymph nodes in 1.7 % were found in the typical surgery group. These parameters in the extended surgery group were 1.9 %, 3.6 % and 0.9 %, respectively ($p < 0.05$). Thus, the SMLD technique improves long-term results of surgical treatment of NSSLCL stages I, II and IIIA. It decreases the rate of local relapses of the tumour and does not increase the rate of post-surgery complications and mortality. This type of surgical intervention is thought to be the standard surgical treatment of lung carcinoma and has to be performed in all the patients despite of the tumour size, histological, clinical and anatomical type and of its location in the lung.

Резюме

В мире продолжается дискуссия о целесообразности выполнения систематической медиастинальной лимфатической диссекции (СМЛД) при резектабельном раке легкого по сравнению с удалением только увеличенных лимфатических узлов. Целью нашего исследования явилось уточнение распространенности опухолевого процесса и улучшение результатов хирургического лечения НМРЛ путем внедрения в клиническую практику расширенных операций (с СМЛД) в качестве стандарта. В основу работы положен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения 1109 больных НМРЛ в возрасте 18–80 лет, оперированных в торакальном отделении Российского онкологического научного центра в период с 1980 г. по 1999 г. Из общего числа оперативных вмешательств 417 (37,6 %) были "расширенными", 692 (62,4 %) — "типичными". В группе "расширенных" операций было 186 (44,6 %) больных I стадией, 144 (35,5 %) со II стадией и 87 (20,9 %) с IIIA стадией, среди "типичных" операций — 429 (62 %) с I стадией, 146 (21,1 %) со II и 117 (16,9 %) больных с IIIA стадией. Общая выживаемость была достоверно выше в группе с СМЛД ($p = 0,03$), 3- и 5-летняя выживаемость составила после "расширенных" операций 65 и 55 %, после "типичных" — 54 и 43 % соответственно. После "типичных" операций рецидив опухоли в культе бронха выявлен в 6,2 %, метастазы в лимфатических узлах средостения — в 8,7 %, а в надключичных лимфатических узлах — в 1,7 %. После "расширенных" операций рецидив в культе бронха составил 1,9 %, метастазы в лимфатические узлы средостения и надключичную область — 3,6 и 0,9 % соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, СМЛД улучшает отдаленные результаты хирургического лечения НМРЛ I, II и IIIA стадий, способствуя снижению при этом частоты локо-регионарных рецидивов и не увеличивая частоту послеоперационных осложнений и летальности. Данный объем операции должен служить стандартом в хирургии рака легкого и выполняться всем пациентам вне зависимости от размеров опухоли, ее гистологической структуры и клинико-анатомической формы, а также локализации в легком.

Необходимость выполнения систематической медиастинальной лимфатической диссекции (СМЛД) в хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) все еще остается предметом дискуссии. Термин "систематическая лимфатическая диссекция" был принят как основной на международном семинаре IASLC в г. Лондоне в 1996 г. Одни авторы полагают, что СМЛД должна выполняться у большинства пациентов с резектабельным раком

легкого [1–7]. Другие [8–11] рекомендуют считать стандартом лишь удаление увеличенных лимфатических узлов. По данным литературы, за последнее время проведено два рандомизированных и одно большое нерандомизированное исследование [11–13]. J.R.Izbicki et al. [12] сообщили, что радикальная систематическая лимфодиссекция не влияет на безрецидивную или общую выживаемость больных НМРЛ. По мнению авторов, лишь небольшая группа

пациентов с наличием метастазов в лимфатические узлы средостения может получить преимущество от ее выполнения. По данным *K.Sugi et al.* [11] нет достоверных различий в частоте рецидивирования и выживаемости больных при периферическом НМРЛ меньше 2 см в диаметре. *S.M.Keller et al.* [13], проведя большое нерандомизированное исследование, сообщили, что СМЛД способствует уточнению распространенности опухолевого процесса, в частности более частому выявлению N2 болезни, а так же улучшает отдаленные результаты хирургического лечения больных НМРЛ. Таким образом, роль СМЛД в хирургии НМРЛ остается неоднозначной.

Целью нашего исследования явилось уточнение распространенности опухолевого процесса и улучшение результатов хирургического лечения НМРЛ путем внедрения в клиническую практику в качестве стандарта расширенных операций.

Материалы и методы

В основу работы положен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения 1 109 больных немелкоклеточным раком легкого, оперированных в торакальном отделении Российского онкологического научного центра в период с 1980 по 1999 гг. Мужчин среди них было 948 (85,5 %) и женщин 161 (14,5 %). Возраст пациентов варьировал от 18 до 80 лет. Большинство больных (84,1 % наблюдений) были старше 50 лет, пациентов старше 60 лет было 36,3 %. В возрасте старше 70 лет оперированы 49 человек (4,4 %).

В качестве операционного доступа использовалась боковая торакотомия по V межреберью. Техника резекции легкого не отличалась в сравниваемых группах (использовалась классическая лоб-, билобили пневмонэктомия). Опухоли, врастающие в окружающие органы и структуры (Т3- в перикард, диафрагму, грудную стенку) оперировались с дополнительной резекцией этих структур.

Маркировка лимфатических узлов производилась соответственно международной карте регионарных зон метастазирования рака легкого, предложенной *T.Naruke* [6].

Типичные оперативные вмешательства ограничивались удалением лимфатических (# 10, # 11, # 12) и трахеобронхиальных (# 7 и # 4) узлов корня легкого.

Оперативные вмешательства, сопровождающиеся выполнением СМЛД, были отнесены в разряд расширенных операций. При операциях справа дополнительно удалялась верхняя медиастинальная клетчатка с лимфатическими узлами между трахеей и ее бифуркацией и верхней полой веной от уровня дуги непарной до подключичной вены. Трахея, верхняя полая вена, восходящая часть аорты освобождались от окружающих тканей, при этом всегда выполнялась перевязка и пересечение дуги непарной вены. Удалялись так же прекаважные (# 3а), ретротрахеальные (# 3р), бифуркационные (# 7) и параэзофагальные (# 8) лимфатические узлы, а также лимфоузлы легочной связки (# 9). При левосторонних опухолях всегда удалялся "подаортальный" компонент, находящийся между левой легочной артерией, дугой аорты, левым возвратным и диафрагмальным нервами (# 5 — субаортальные лимфатические узлы и # 6 — парааортальные лимфатические узлы).

Распределение больных в зависимости от распространенности опухолевого процесса, типа и объема выполненной операции показано в табл. 1. Из общего числа оперативных вмешательств 417 (37,6 %) составили "расширенные" операции, 692 (62,4 %) — "типичные" операции. В группе "расширенных" операций больные I стадией составили 186 (44,6 %), II стадия установлена у 144 (35,5 %) и IIIA — у 87 (20,9 %) пациентов. Среди "типичных" операций I стадия диагностирована у 429 (62 %), II — у 146 (21,1 %) и IIIA — у 117 (16,9 %) больных.

В большинстве наблюдений — у 805 пациентов (72,6 %) — был отмечен плоскоклеточный рак, в

Таблица 1
Распределение больных по распространенности и типу хирургического вмешательства в зависимости от объема выполненной операции

Стадия заболевания	Число больных				
	всего	тип операции			
		пневмонэктомия		лоб- и билобэктомия	
		расширенные, абс. / %	типичные, абс. / %	расширенные, абс. / %	типичные, абс. / %
I стадия	615	89 / 34,4*	95 / 39,9*	97 / 61,4*	334 / 73,6*
T1N0M0		7	6	51	96
T2N0M0		82	89	46	238
II стадия	290	101 / 39*	64 / 26,9*	43 / 27,2*	82 / 18*
T1-2N0M0		40	25	37	51
T3N0M0		61	39	6	31
IIIA стадия	204	69 / 26,6*	79 / 33,2*	18 / 11,4*	38 / 8,4*
T1-2N2M0		28	24	14	32
T3N1-2M0		41	55	4	6
Итого:	1 109 / 100	259 / 23,4	238 / 21,5	158 / 14,2	454 / 40,9

Примечание: * — указан процент относительно объема операции.

группе "расширенных" операций он составил 320 (28,9 %), в группе "типичных" — 485 (43,7 %). Аденокарцинома была выявлена у 304 (27,4 %) больных, в группе "расширенных" операций у 97 (8,7 %) и в группе "типичных" — у 207 (18,7 %).

Из общего числа операций пневмонэктомии составили 497 (44,8 %), лоб- и билобэктомии — 612 (55,2 %). При I стадии это соотношение было 184 (29,9 %) против 431 (70,1 %), при II стадии — 165 (56,9 %) против 125 (43,1 %) и при IIIA стадии — 148 (72,5 %) против 56 (27,5 %) соответственно. Из выполненных пневмонэктомий 259 (52,1 %) были "расширенными", 238 (47,9 %) — "типичными". Среди лобэктомий 158 (25,8 %) были выполнены в "расширенном" объеме, 454 (74,2 %) явились "типичными".

При оценке непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения исследовалась кумулятивная выживаемость по методу *Kaplan–Meier* с использованием компьютерной программы *Statistics 5.5*. Для оценки достоверности различий в сравниваемых группах использовались *Log rank test* и *Cox F test*. При оценке достоверности различий в малых выборках использовался критерий Фишера.

Результаты

Сравнение отдаленных результатов проводилось в группах пациентов с одинаковой распространенностью опухоли, соответствующей критериям T, N и M.

При сравнении общей выживаемости последняя была достоверно выше в группе пациентов, которым выполнялась СМЛД ($p = 0,03$, *Log rank test*). После "расширенных" операций 3 и 5 лет прожили 65 и 55 % пациентов, после "типичных" — 54 и 43 % больных соответственно (рис. 1).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что оперативные вмешательства при стадии I, выполняемые с обязательной СМЛД, достоверно улучшают 3- и 5-летнюю выживаемость больных с 65,7 и 51,2 % до 77,8 и 65 % случаев в сравнении

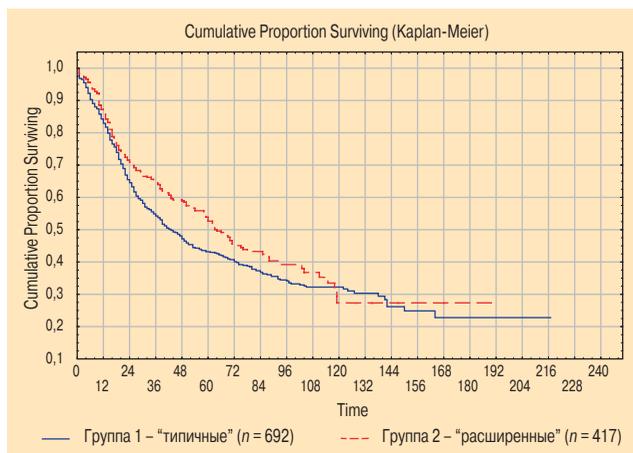


Рис. 1. Кривые общей выживаемости после "расширенных" и "типичных" операций ($p = 0,03$; *Log rank test*)

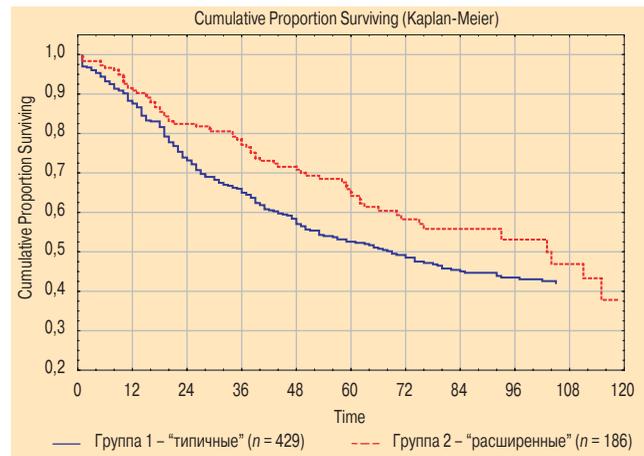


Рис. 2. Сравнительная оценка выживаемости в зависимости от объема операции при I стадии НМРЛ ($p = 0,03$; *Log rank test*)

с "типичными" операциями, не сопровождающимися удалением клетчатки и лимфатических узлов средостения ($p = 0,03$, *Log rank test*; рис. 2).

Статистический анализ продолжительности жизни пациентов II стадии, оперированных по поводу НМРЛ, в зависимости от объема выполненной операции показал следующие результаты: 3- и 5-летняя выживаемость в группе пациентов, которым выполнялась СМЛД, составила 60 и 49,4 %, в группе "типичных" операций те же сроки прожили 38,7 и 31 % соответственно. Полученные различия являются статистически достоверными ($p = 0,003$; *Log rank test*). Сравнительный анализ двух кривых выживаемости приведен на рис. 3. Нужно отметить, что основную массу в анализируемой группе составили пациенты с IV стадией (T2N1M0 и T3N0M0), тогда как пациенты с распространенностью T1N1M0 (IIA стадия) составили лишь 8 % от общего числа больных со II стадией.

При IIIA стадии также получено улучшение отдаленных результатов в группе "расширенных" операций в сравнении с "типичными". Выживаемость 3 и 5 лет составила 44 и 31,3 % против 28,5 и 18 % после

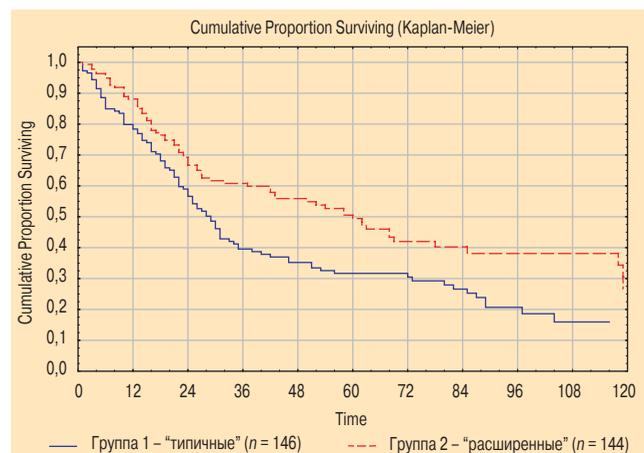


Рис. 3. Кумулятивная выживаемость в зависимости от объема операции при II стадии НМРЛ ($p = 0,003$, *Log rank test*)

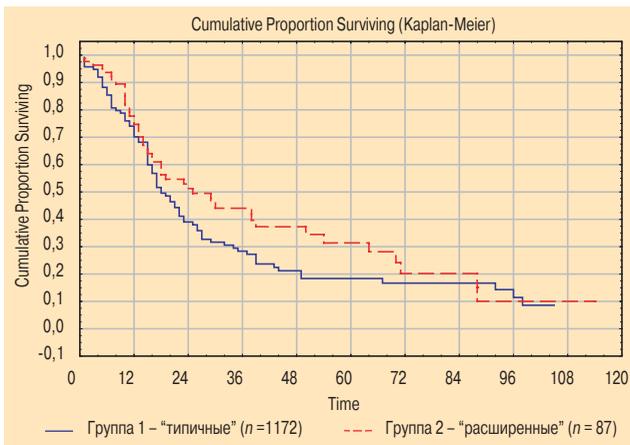


Рис. 4. Кумулятивная выживаемость в зависимости от объема операции при IIIA стадии НМРЛ ($p < 0,05$; *Cox F test*)

оперативных вмешательств с СМЛД и без нее соответственно ($p < 0,05$, *Cox F test*; рис. 4).

Отдаленные результаты хирургического лечения больных НМРЛ характеризуются не только продолжительностью их жизни, но и частотой и характером развития рецидива заболевания. Учитывая особенности выполненных операций, проведен анализ частоты метастазирования во внутригрудные и надключичные лимфатические узлы, а также появление рецидива в области культи бронха.

После "типичных" операций рецидив в культе бронха выявлен в 6,2 %, метастазы в лимфатических узлах средостения в 8,7 % и в надключичных лимфатических узлах — в 1,7 % наблюдений. После "расширенных" операций возврат болезни в культе бронха составил 1,9 %, метастазы в лимфатические узлы средостения и надключичную область — 3,6 и 0,9 % соответственно. Полученные данные свидетельствуют о достоверном снижении локо-регионарных рецидивов в группе больных, у которых оперативное вмешательство сопровождалось СМЛД ($p < 0,05$; табл. 2).

Результаты и обсуждение

СМЛД с технической точки зрения является не сложной, но требующей тщательности выполнения процедурой и может быть применена любым торакальным хирургом. С ростом хирургического опыта и усовершенствованием индивидуальной техники ее выполнения уровень осложнений снижается до стандартных цифр и не увеличивается послеоперационная смертность. *J.R.Izbicki et al.* [14] утверждают, что СМЛД лишь удлиняет продолжительность оперативного вмешательства, не увеличивая при этом кровопотерю, риск повторной операции и смертность. По данным *K.Sugi et al.* [11], уровень осложнений после СМЛД был достоверно выше, чем при типичных операциях (23,8 % против 3,4 %), но при этом не наблюдалось серьезных хирургических осложнений и "смерти на операционном столе". В нашем исследовании после СМЛД осложнения

были в 23 % наблюдений, послеоперационная летальность составила 3,5 %.

Таким образом, как мы отмечали выше, в литературе и практике до сих пор продолжается дискуссия об онкологической целесообразности "расширенных" операций при НМРЛ. В настоящее время, поскольку послеоперационные осложнения и летальность после этих операций не превышают показатели после "типичных" вмешательств, актуальность этого спора особенно ощутима. Очевидны сложности сравнения материалов различных клиник, что связано с существующей установкой, хирургическими, анестезиологическими и послеоперационными особенностями операций, использованием пред- и послеоперационного дополнительного противоопухолевого лечения и так далее. Понимая все это, тем не менее, необходимо определиться в тактике хирургического лечения, так как от этого во многом зависит развитие лечения НМРЛ в целом.

Важно отметить, что первопричиной полученных результатов мы считаем снижение локо-регионарных рецидивов у пациентов, которым выполнялась СМЛД, частота которых в общем составила 13,8 %. После стандартных операций они наблюдались более чем в 2 раза чаще и составили 26,5 %, $p < 0,05$. В частности, возврат болезни в качестве метастазов в лимфатические узлы средостения в группе "расширенных" и "типичных" операций составил 6,9 и 12,8 % соответственно ($p < 0,05$). Различия сохранялись и в отношении метастазирования в надключичные лимфатические узлы (2,3 % против 4,3 %) и рецидивов в культе бронха (4,6 % против 8,5 %) после "расширенных" и "типичных" операций соответственно ($p < 0,05$).

Также следует подчеркнуть, что улучшение результатов операций достигнуто не в результате применения комбинированного лечения, а прежде всего за счет совершенствования самого хирургического метода, его адекватного реанимационно-анестезиологического обеспечения.

Немаловажным обоснованием СМЛД является тот факт, что, только удалив полностью клетчатку средостения с лимфатическими узлами (а не отдельно лимфатические узлы), т. е. выполнив СМЛД, а не лимфаденэктомию, можно объективно оценить внутригрудную распространенность опухоли.

Таблица 2
Рецидивы после "расширенных" и "типичных" операций

Локо-регионарные рецидивы	Объем операции	
	"типичная" (n = 692 / %)	"расширенная" (n = 417 / %)
Рецидив в культе	25 / 6,2	8 / 1,9
Mts внутригрудные, л / у	60 / 8,7	15 / 3,6
Mts надключичные, л / у	12 / 1,7	4 / 0,9

Таким образом, после проведенного анализа можно утверждать, что СМЛД не только уточняет распространенность опухолевого процесса, но также улучшает отдаленные результаты хирургического лечения НМРЛ I, II и IIIA стадий, способствуя снижению при этом частоты локо-регионарных рецидивов и не влияя на увеличение частоты послеоперационных осложнений и летальности. Данный объем операции должен служить стандартом в хирургии рака легкого и выполняться всем пациентам, вне зависимости от размеров опухоли, ее гистологической структуры и клинико-анатомической формы, а также локализации в легком.

Литература

1. Колесников И.С., Лыткин М.И., Шалаев Ш.А. Особенности резекции левого легкого по поводу рака в далеко зашедшей стадии заболевания. *Вопр. онкол.*, 1984; 30 (9): 43.
2. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. М.; 1994
3. Давыдов М.И., Пирогов А.И., Полоцкий Б.Е. и др. Современные принципы хирургического лечения рака легкого. В кн.: Ий съезд онкологов стран СНГ: Материалы. М.; 1996. 2: 375.
4. Полоцкий Б.Е. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого. Биологические особенности опухоли и факторы прогноза: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1995.
5. Naruke T., Goya T., Tsuchiya R., Suemasu K. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann. Thorac. Surg.* 1988; 46: 603–609.
6. Martini N., Flehinger B.J., Zaman M.B., Beattie E.J. Results of resection of non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann. Surg.* 1983; 198: 386–397.
7. Takizawa T., Terashima M., Koike T. et al. Mediastinal lymph node metastasis in patients with clinical stage I peripheral non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 113 (2): 248–252.
8. Вагнер Р.И., Зайцев В.Ф., Шуткин В.А. Характеристика метастазирования рака легкого у больных молодого возраста. *Вестн. хир.* 1986; 11: 11–14.
9. Sorensen J.B., Badsberg J.H. Prognostic factors in resected stages I and II adenocarcinoma of the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1990; 99: 218–226.
10. Thomas P.A., Piantadosi S., Mountain C.F. The Lung Cancer Study Group. Should subcarinal lymph nodes be routinely examined in patients with non-small cell lung cancer? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988; 95: 883–887.
11. Sugi K., Nawata K., Fujita N. et al. Systematic lymph node dissection for clinical diagnosed peripheral non-small lung cancer less than 3 cm in diameter. *Wld. J. Surg.* 1998; 22: 290–295.
12. Izbicki J.R., Passlick B., Pantel K. et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with respectable non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 138–144.
13. Keller S.M., Adak S., Wagner H. et al. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIA non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70: 358–365.
14. Izbicki J.R., Thetter O., Habekost M. et al. Radical systematic lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: A prospective controlled randomized clinical trial. *Br. J. Surg.* 1994; 81: 229–235.
15. Lacquet L.K. Present views of the surgical treatment of non-small cell lung cancer. *Kon. Acad. Geneesk. Belg.*, 1994, 56 (5): 473–493.

Поступила 04.02.05

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.24-006.6-089:616.27-089

Н.А.Кароли, А.П.Ребров

Предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ (по результатам проспективного динамического наблюдения)

Кафедра госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета

N.A.Karoli, A.P.Rebrov

Predicting risk factors of death in patients with COPD (based on results of a prospective observational study)

Summary

The study was aimed to reveal predictors of death in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to create an integral prognostic index of fatal outcome. We have observed 86 patients with COPD during 3 to 5 yrs. Of them, 19 patients died including 15 ones died from COPD and its complications. Poor outcomes were not seen in 39 (45,3 %) of the patients. We have concluded that $FEV_1 < 40\%$ of predictive values, $SaO_2 < 90\%$, distance walked for 6 min < 300 m, systolic pulmonary artery pressure ≥ 40 mm Hg, thickening of the right ventricular wall ≥ 0.7 cm, the right ventriculium size ≥ 3 cm, relative dilation of the right atrium (index ≤ 0.9), right ventricular diastolic dysfunction, clinical signs of heart failure, and hyperkinetic type of circulation predicted risk of death in COPD patients. The risk of death was higher in patients older 60 yrs suffering from dyspnea longer than 10 yrs, with smoking history more than 40 yrs and ≥ 50 pack-years. Thus, risk of death in COPD patients can be defined using a simple integrative index HODEH which is associated with poor outcome being > 9 .

Резюме

Целью работы явились определение предикторов риска смерти пациентов с ХОБЛ в процессе динамического наблюдения и разработка интегрального показателя для оценки прогноза летального исхода. Под нашим наблюдением в течение 3–5 лет находились 86 больных ХОБЛ. За время наблюдения лишь у 39 (45,3 %) больных ХОБЛ не развилось ничего из "неблагоприятных исходов". Девятнадцать пациентов умерли, из них 15 человек — от основного заболевания и его осложнений. Предикторами риска смерти больных с ХОБЛ можно считать: снижение $ОФВ_1 < 40\%$ долж., $SaO_2 < 90\%$, результат теста с 6-минутной ходьбой < 300 м, систолическое давление в легочной артерии ≥ 40 мм рт. ст., наличие толщины стенки правого желудочка $\geq 0,7$ см, размера полости правого желудочка $\geq 3,0$ см, относительное расширение правого предсердия (индекс $\leq 0,9$), диастолическую дисфункцию правого желудочка, развитие клинических симптомов декомпенсации кровообращения, склонность к гиперкинетическому типу кровообращения. Риск смерти выше у пожилых пациентов старше 60 лет с длительностью одышки более 10 лет, курящих более 40 лет с индексом курения ≥ 50 пачко-лет. В качестве простого интегративного показателя, определяющего риск смерти пациентов с ХОБЛ, можно использовать индекс HODEH, значение которого более 9 баллов сопряжено с неблагоприятным прогнозом для больных.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших проблем современной медицины. Это обусловлено значительной распространенностью, высокими показателями смертности и инвалидизации больных в трудоспособном возрасте [1]. В настоящее время достигнуты значительные успехи как в понимании патогенеза воспалительных изменений в дыхательных путях, так и в лечении ХОБЛ. Однако, несмотря на это, доля ХОБЛ в общей структуре заболеваемости и смертности неуклонно увеличивается. В последние годы все шире обсуждаются экстрапульмональные проявления ХОБЛ, наиболее изученными из которых являются метаболические и мышечно-скелетные нарушения: дисфункция скелетных мышц, снижение массы тела, остеопороз и др. [2]. Показано, что развитие внелегочных эффектов ХОБЛ имеет важное клиническое и прогностическое значение [3]. Признание наличия экстрапульмональных проявлений ХОБЛ является клинически значимым и может приводить к лучшему пониманию развития заболевания.

Риск смерти пациентов с ХОБЛ обычно определяется одним физиологическим параметром — объемом форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$), который яв-

ляется хорошим маркером прогрессирования заболевания и смертности [4, 5]. В то же время присутствие других факторов риска, таких как гипоксемия и гиперкапния, ограничение физической активности, выраженность одышки, снижение индекса массы тела также ассоциируются с повышением риска смерти [6–9]. С учетом системных эффектов ХОБЛ в 2004 г. B.R. Celli et al. [10] был разработан индекс BODE, который объединял респираторные и системные проявления ХОБЛ и явился лучшим предиктором смерти пациентов, чем только $ОФВ_1$. В России в настоящее время отсутствуют работы по возможности применения индекса BODE у пациентов с ХОБЛ, как и данные по разработкам интегральных шкал для оценки прогноза больных ХОБЛ в условиях России.

Целью работы явились определение факторов риска смерти и разработка интегрального показателя для оценки прогноза пациентов с ХОБЛ в процессе динамического наблюдения.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в течение 3–5 лет находились 86 больных ХОБЛ. Наличие и степень тяжести

ХОБЛ устанавливалось в соответствии с критериями GOLD (1998 г.). Общая характеристика их представлена в табл. 1. Мы выделили группу больных с так называемыми неблагоприятными исходами, развившимися в процессе наблюдения (табл. 2). За время наблюдения лишь у 39 (45,3 %) больных ХОБЛ не развилось ничего из нижеперечисленных неблагоприятных исходов. Девятнадцать пациентов умерли, из них 15 человек — от основного заболевания и его проявлений (дыхательная недостаточность, декомпенсация кровообращения), 2 пациента скончались от инфаркта миокарда, 1 — от опухоли желудка с метастазами, 1 пациент с сопутствующей астмой умер от фатального обострения астмы (он был исключен из дальнейшего анализа).

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включая общий анализ крови, ЭКГ, определение индекса массы тела, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), пульсоксиметрию. Ультразвуковое исследование сердца проводили на аппарате *Apogee CX* с использованием датчика с частотой 2,75 МГц с одновременной регистрацией двухмерной эхокардиограммы и доплерэхокардиограммы в импульсном режиме. Транстрикуспидальный поток регистрировали из апикального доступа в четырехкамерном сечении сердца при положении стробируемого объема в полости правого желудочка между створками трикуспидального клапана при их открытии. Поток регистрировали во время вдоха при спокойном дыхании. Трикуспидальный поток был двухпиковый. Для оценки диастолической функции правого и левого желудочков определяли максимальную скорость раннего наполнения правого / левого желудочка (Е), максимальную скорость позднего наполнения (А), их отношение (Е / А). Толщину перед-

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Больные ХОБЛ, n = 86
Возраст, лет	54,99 ± 0,87
Тяжесть течения:	
легкое и среднетяжелое	20 (23,3 %)
тяжелое	66 (76,7 %)
Индекс массы тела, кг/м ²	25,67 ± 0,52
Площадь поверхности тела, м ²	1,89 ± 0,02
Длительность одышки, лет	7,97 ± 0,53
Активные курильщики	100 %
Длительность курения, лет	37,05 ± 1,08
Интенсивность курения, пачко-лет	42,93 ± 1,96
Артериальная гипертензия, %	54 (62,8 %)
ИБС, инфаркт миокарда, %	13 (15,1 %)
Систолическое АД, мм рт. ст.	140,10 ± 2,64
Диастолическое АД, мм рт. ст.	88,35 ± 1,59
ЖЕЛ, %	63,59 ± 2,50
ФЖЕЛ, %	46,75 ± 2,47
ОФВ ₁ , %	41,40 ± 2,05
SaO ₂ , %	92,18 ± 1,15
6-минутный тест, м	402,90 ± 21,58

Примечание: ЖЕЛ — жизненная емкость легких.

Таблица 2
Частота встречаемости различных неблагоприятных исходов ХОБЛ в процессе динамического наблюдения

Исход	Частота встречаемости, абс. (%)
Смерть	19 (22,1)
Инфаркт миокарда	5 (5,8)
Артериальная гипертензия	8 (9,3)
Атеросклероз сонных артерий	21 (24,4)

ней стенки правого желудочка определяли из парастерального доступа. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) рассчитывали по систолическому градиенту давления между правым желудочком и правым предсердием с учетом давления в правом предсердии [11].

Статистическая обработка производилась при помощи пакетов статистических программ *Microsoft Excel*, "Биостатистика". Среди методов обработки использовались простая статистика, t-критерий Стьюдента, критерий Манна—Уитни, частотный критерий Пирсона (χ^2). Различие между изучаемыми параметрами признавалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 3, 4 представлены данные по сравнительной характеристике умерших и живых пациентов в течение периода наблюдения. Умершие больные были старше ($p < 0,05$), имели большую длительность одышки ($p < 0,05$), интенсивность ($p < 0,01$) и длительность ($p < 0,01$) курения. Также умершие пациенты имели более низкие показатели ОФВ₁ ($p < 0,05$) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ; $p < 0,05$), SaO₂ ($p < 0,01$) и более плохой результат теста с 6-минутной ходьбой ($p < 0,001$).

При сравнении параметров ЭхоКГ (табл. 5, 6) между двумя группами больных выявлено, что умершие пациенты имели более выраженную легочную гипертензию ($p < 0,001$), гипертрофию ($p < 0,001$) и дилатацию правого желудочка ($p < 0,001$), дилатацию правого предсердия ($p < 0,05$) и расширение диаметра легочной артерии ($p < 0,001$). У этой категории больных более выражена диастолическая дисфункция правого желудочка при отсутствии значимых различий в систолической функции правого желудочка. Также у умерших значимо преобладание правого предсердия над левым ($p < 0,001$), увеличение относительной толщины стенок левого желудочка ($p < 0,05$), систолического индекса ($p < 0,05$).

Таким образом, предикторами риска смерти больных с ХОБЛ можно считать: ОФВ₁ < 40 %_{долж.}, SaO₂ < 90 %, результат теста с 6-минутной ходьбой < 300 м, СДЛА ≥ 40 мм рт. ст., толщину стенки правого желудочка ≥ 0,7 см, размер полости правого желудочка ≥ 3,0 см, относительное расширение правого предсердия (индекс ≤ 0,9), диастолическую дисфункцию правого желудочка, развитие клинических симптомов декомпенсации кровообращения, склонность к

Таблица 3
Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Больные ХОБЛ, n = 67	Умершие больные ХОБЛ, n = 18
Возраст, лет	53,78 ± 0,88	59,26 ± 2,21*
Тяжесть течения:		
легкое и среднетяжелое	18 (26,9 %)	2 (10,5 %)
тяжелое	49 (73,1 %)	17 (89,5 %)
Индекс массы тела, кг/м ²	25,99 ± 0,52	24,55 ± 1,57
Площадь поверхности тела, м ²	1,90 ± 0,02	1,84 ± 0,06
Длительность одышки, лет	7,43 ± 0,57	10,03 ± 1,20*
Индекс тяжести, у. е.	0,49 ± 0,01	0,57 ± 0,03**
Активные курильщики	100 %	100 %
Длительность курения, лет	35,58 ± 1,04	43,22 ± 2,96**
Интенсивность курения, пачко-лет	40,30 ± 1,93	52,58 ± 5,33**
Артериальная гипертензия, %	45 (67,2 %)	9 (47,4 %)
ИБС, инфаркт миокарда, %	10 (14,9 %)	3 (15,8 %)
Систолическое АД, мм рт. ст.	141,80 ± 2,80	133,90 ± 6,96
Диастолическое АД, мм рт. ст.	89,85 ± 1,78	82,78 ± 3,11
ЖЕЛ, %	64,83 ± 2,70	54,38 ± 4,45
ФЖЕЛ, %	48,66 ± 2,62	34,00 ± 4,80*
ОФВ ₁ , %	42,80 ± 2,15	30,12 ± 4,51*
SaO ₂ , %	94,22 ± 0,76	84,00 ± 3,97**
6-минутный тест, м	432,91 ± 19,90	260,31 ± 63,21***
Недостаточность кровообращения по большому кругу, %	16,4 % (11 / 67)	68,4 % (13 / 19)***

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

Таблица 4
Клиническая характеристика больных ХОБЛ с разными исходами

Показатель	Больные ХОБЛ, n = 67	Умершие больные ХОБЛ, n = 18
Возраст ≥ 60 лет, %	14,9 % (10 / 67)	50,0 % (9 / 18)**
Длительность курения > 40 лет, %	22,4 % (15 / 67)	50,0 % (9 / 18)*
Интенсивность курения ≥ 50 пачко-лет, %	23,9 % (16 / 67)	50,0 % (9 / 18)*
Длительность одышки > 10 лет, %	13,4 % (9 / 67)	44,4 % (8 / 18)*
Индекс тяжести > 0,55 у. е.	23,9 % (16 / 67)	53,8 % (7 / 13)*
ОФВ ₁ ≤ 40 % _{дож.} , %	41,8 % (23 / 55)	88,9 % (8 / 9)*
SaO ₂ ≤ 90 %, %	11,1 % (4 / 36)	66,7 % (6 / 9)**
Результат теста с 6-минутной ходьбой ≤ 300 м, %	18,4 % (7 / 38)	77,8 % (14 / 18)***

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

гиперкинетическому типу кровообращения. Риск смерти выше у пожилых пациентов старше 60 лет с длительностью одышки более 10 лет, курящих более 40 лет с индексом курения ≥ 50 пачко-лет.

B.R. Celli et al. [10] разработали индекс BODE, который объединил респираторные и системные проявления ХОБЛ и стал лучшим предиктором смерти пациентов, чем только ОФВ₁. Возможность применения индекса была проанализирована на примере трех стран: Испании, Венесуэлы и США. Было показано, что индекс BODE является информативным предиктором смерти пациентов от всех причин, включая респираторные, во всех странах. Как показали дан-

ные проведенного нами анализа, для обследованных пациентов значимыми предикторами смерти являются выраженность гипоксемии, легочной гипертензии, ОФВ₁, в то время как значимых различий по индексу массы тела получено не было. В связи с этим нами был разработан индекс HODEN (*Hypoxemia, airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity, pulmonary Hypertension*), который мы использовали для анализа прогноза у пациентов с ХОБЛ (табл. 7). Было выделено 5 маркеров, по выраженности изменения которых был разработан балльный индекс.

Мы проанализировали возможность применения индекса HODEN в группе наблюдаемых нами пациентов: он был почти в 2 раза больше в группе умерших пациентов (9,83 ± 0,58 и 5,90 ± 0,23, $p < 0,001$), в то время как различия по ОФВ₁ были менее значимыми (30,12 ± 4,51 и 42,80 ± 2,15, $p < 0,05$). Распределение пациентов по индексу выживаемости представлено в табл. 8. Как видно из приведенных

Таблица 5
Легочная гипертензия и параметры правых отделов сердца у больных ХОБЛ с разными исходами заболевания

Показатель	Больные ХОБЛ, n = 67	Умершие больные, n = 18
СДЛА, мм рт. ст.	40,28 ± 1,32	55,17 ± 5,02***
Толщина передней стенки ПЖ, см	0,62 ± 0,009	0,74 ± 0,04***
Конечный диастолический размер ПЖ, см	2,87 ± 0,04	3,25 ± 0,12***
Конечный диастолический размер правого предсердия, см	4,05 ± 0,05	4,34 ± 0,10*
Диаметр легочной артерии, см	2,24 ± 0,02	2,50 ± 0,05***
Максимальная скорость раннего наполнения ПЖ (Е), м/с	0,48 ± 0,02	0,44 ± 0,03
Максимальная скорость позднего наполнения ПЖ (А), м/с	0,53 ± 0,03	0,59 ± 0,04
Отношение Е / А, у. е.	0,99 ± 0,05	0,79 ± 0,10*
Диастолическая дисфункция правого желудочка, %	61,4 % (35 / 57)	88,9 % (8 / 9)*
Фракция выброса ПЖ, %	47,83 ± 1,62	46,10 ± 4,55

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

Таблица 6
Частота выявления параметров легочного сердца у больных ХОБЛ с разными исходами

Показатель	Больные ХОБЛ, n = 67	Умершие больные ХОБЛ, n = 18
СДЛА ≥ 40 мм рт. ст., %	32,8 % (22 / 67)	87,5 % (14 / 16)***
Толщина передней стенки правого желудочка ≥ 0,7 см, %	14,9 % (10 / 67)	61,1 % (11 / 18)***
КДР правого желудочка ≥ 3 см, %	28,4 % (19 / 67)	61,1 % (11 / 18)*
КДР левого предсердия / КДР правого предсердия ≤ 0,9 у. е., %	16,4 % (11 / 67)	52,6 % (10 / 18)**

Примечание: КДР – конечный диастолический размер; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 7
Индекс HODEH у пациентов с ХОБЛ

Показатель	0	1	2	3
ОФВ ₁ , % _{долж.}	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
6-минутный тест с нагрузкой, м	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Индекс одышки по шкале MMRC, балл	0-1	2	3	4
СДЛА, мм рт. ст.	< 30	30-39	40-49	≥ 50
SaO ₂ , %	> 90	≤ 90		

данных, у умерших пациентов достоверно чаще отмечался индекс 9–13 баллов, что можно определить как прогностически неблагоприятный фактор риска смерти пациентов ХОБЛ. При этом была получена достоверная взаимосвязь между индексом и периодом времени, прошедшим от момента определения индекса до смерти больных ($r = -0,60, p < 0,01$).

Таким образом, в качестве предиктора смерти у пациентов с ХОБЛ можно использовать индекс как отдельные показатели (ОФВ₁, выраженность гипоксемии и т. д.), так и интегральные показатели, которые более точно, чем отдельные показатели, отражают прогноз больных. Индекс HODEH включает в себя как респираторные проявления ХОБЛ (ОФВ₁ и индекс одышки MMRC, гипоксемия), так и системные эффекты ХОБЛ (результат 6-минутного теста с ходьбой и легочная гипертензия).

Заключение

1. Предикторами риска смерти больных с ХОБЛ можно считать ОФВ₁ < 40 %_{долж.}, SaO₂ < 90 %, результат теста с 6-минутной ходьбой < 300 м, СДЛА ≥ 40 мм рт. ст., толщину стенки правого желудочка ≥ 0,7 см, размер полости правого желудочка ≥ 3,0 см, относительное расширение правого предсердия (индекс ≤ 0,9), диастолическую дисфункцию правого желудочка, развитие клинических симптомов декомпенсации кровообращения, склонность к гиперкинетическому типу кровообращения.
2. Риск смерти выше у пациентов старше 60 лет с длительностью одышки более 10 лет, курящих более 40 лет с индексом курения ≥ 50 пачко-лет.

Таблица 8
Распределение обследованных больных ХОБЛ по индексу HODEH

Индекс, баллы	Вся группа, n = 85 (%)	Больные ХОБЛ, n = 67 (%)	Умершие больные, n = 18 (%)
0-2	1 (1,2)	1 (1,5)	0
3-5	47 (55,3)	45 (67,2)	2 (11,1)***
6-8	20 (23,5)	16 (23,8)	4 (22,2)
9-13	17 (20,0)	5 (7,5)	12 (66,7)***

Примечание: *** — достоверность различий между группами $p < 0,001$.

3. В качестве простого интегративного показателя, определяющего риск смерти пациентов с ХОБЛ, можно использовать индекс HODEH, значение которого более 9 баллов сопряжено с неблагоприятным прогнозом для больных.

Литература

1. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 269-280.
2. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2003; 21: 347-360.
3. Andreassen H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective. Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 46): 2s-4s.
4. 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.
5. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur. Respir. J. 1995; 8: 1398-1420.
6. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease: a clinical trial. Ann. Intern. Med. 1980; 93: 391-398.
7. Gerardi D.A., Lovett L., Benoit-Connors M.L. et al. Variables related to increased mortality following outpatient pulmonary rehabilitation. Eur. Respir. J. 1996; 9: 431-435.
8. Schols A.M., Slangen J., Volovics L., Wouters E.F. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 1791-1797.
9. Landbo C., Prescott E., Lange P. et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 1856-1861.
10. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 1005-1012.
11. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Медицина: 1993.

Поступила 04.04.06
© Кароли Н.А., Ребров А.П., 2007
УДК 616.24-036.12-036.88-02

Г.Л.Игнатова, Н.С.Федосова, Л.А.Степанничева

Профилактическое и терапевтическое использование пневмококковой вакцины у работающих на промышленном предприятии пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями

Кафедра терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава, г. Челябинск

G.L.Ignatova, N.S.Fedosova, L.A.Stepanishcheva

Preventive and therapeutic use of pneumococcal vaccine in industrial workers with chronic pulmonary diseases

Summary

The efficacy of immunization against various pathogens has been proved in a long-term practice worldwide. A delayed effect of vaccination with pneumococcal vaccine Pneumo 23 in 243 workers in a large industrial enterprise in Chelyabinsk has been analyzed in the article. One year after the vaccination a second examination was carried out in 102 persons (38 with chronic simple bronchitis (CSB) and 64 with COPD) and 1.5 years after vaccination it was done in 92 persons (59 persons with CSB and 33 with COPD). The efficacy of the vaccination was assessed by the rate, length and severity of exacerbations of chronic respiratory diseases, as well as by clinical symptoms, results of physical examination, lung function parameters, and quality of life. The 1st control group included 33 patients with COPD, the 2nd control group included 57 patients with chronic bronchitis working in the same enterprise. The groups were compatible for age, length of work, duration of the disease and FEV₁. After immunization the exacerbation rate in the vaccinated patients with CSB decreased by 3.6 and 2.5 times within 1 and 1.5 years correspondingly ($p < 0.01$). The vaccinated patients with COPD demonstrated a 2.4-fold and a 2.2-fold reduction respectively ($p < 0.01$). The duration of exacerbations in patients with CSB decreased by 1.6 and 1.1 respectively ($p < 0.01$) and by 1.78 and 1.2 in patients with COPD respectively ($p < 0.01$). Of vaccinated patients with COPD 39.4 % did not experience any exacerbations during the follow-up period compared to 0 % in the control group. The quality of life of the vaccinated patients improved in terms of physical activity, general and psychological health, vitality, reduction of discomfort. The results allow us to recommend pneumococcal vaccination for wide implementation in high-risk industrial workers.

Резюме

Эффективность вакцинации против многих инфекций доказана многолетним мировым опытом. В данной статье анализируются отдаленные (спустя 1,5 года) результаты вакцинации 243 человек, работающих на крупном машиностроительном предприятии г. Челябинска, антипневмококковой вакциной "Пневмо 23". Через год после вакцинации были повторно обследованы 102 человека (38 с хроническим простым бронхитом (ХПБ) и 64 с ХОБЛ), через 1,5 года — 92 человека (59 с ХПБ и 33 с ХОБЛ). Эффективность вакцинации оценивали по частоте, длительности и тяжести обострений ХОБЛ и ХПБ, выраженности клинических симптомов, данным физикального обследования, функции внешнего дыхания, качеству жизни. 1-ю группу контроля составили 33 пациента с ХОБЛ, 2-ю группу контроля — 57 больных с хроническим бронхитом, работающих на том же предприятии, сопоставимых по возрасту, стажу работы, длительности заболевания и ОФВ₁. Частота обострений у привитых пациентов с ХПБ снизилась через год в 3,6 раза, через 1,5 года — в 2,5 раза ($p < 0,01$), у привитых больных с ХОБЛ — в 2,4 и 2,2 раза соответственно ($p < 0,01$). Длительность обострений снизилась в 1,6 и 1,1 раза соответственно при ХПБ ($p < 0,01$) и в 1,78 и 1,2 раза соответственно при ХОБЛ ($p < 0,01$). Среди привитых пациентов с ХОБЛ 39,4 % не имели обострений за время наблюдения, тогда как в группе контроля таких пациентов не было. После вакцинации улучшилось качество жизни больных с ХОБЛ, в первую очередь физическая активность, общее и психологическое здоровье, жизнеспособность, уменьшились болевые ощущения. Полученные результаты позволяют рекомендовать широкое внедрение пневмококковой вакцинации в группах риска на предприятиях.

Инфекция, вызванная пневмококком, является одной из актуальных проблем современной медицины, так как составляет значительную часть заболеваемости и смертности во всем мире, лежит в основе тяжелых пневмоний, а также менингитов у лиц с приобретенными нарушениями иммунитета [1]. Риск заболеваемости этой инфекцией значительно выше у людей в возрасте до 5 и старше 65 лет, проживающих в домах престарелых, страдающих алкоголизмом, иммунодефицитом и хроническими заболеваниями [2, 3]. Особую эпидемиологическую опасность представляет носительство пенициллин-резистентных штаммов пневмококка [4, 5].

Эффективность вакцинации против многих инфекций доказана многолетним мировым опытом. В развитых странах вакцинация против пневмококковой инфекции входит в обязательный перечень вакцин для ВИЧ-инфицированных взрослых и детей, ею иммунизируют людей старше 65 лет и тех, кто страдает хроническими заболеваниями [6].

Применение пневмококковой вакцины для предупреждения инфекционных обострений такой широко распространенной патологии, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), описано в литературе [7, 8], вошло в стандарты Американского торакального общества [9] и в протоколы ведения

этой категории больных в России [10]. Согласно эпидемиологическим данным пациенты с ХОБЛ переносят от 1 до 4 обострений заболевания и более в течение года, что служит основной причиной обращений за медицинской помощью, госпитализаций, летальных исходов. Как показали недавно проведенные исследования, именно частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери [11].

Ключевое место в развитии инфекционных обострений ХОБЛ занимают бактериальные возбудители, которые, согласно результатам многочисленных исследований, выделяются из мокроты и бронхиального секрета в 40–50 % случаев инфекционно-зависимых обострений заболевания [12]. Доказано, что в мокроте у 50 % пациентов с обострением ХОБЛ преобладают различные виды *Haemophilus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Pseudomonas aeruginosa* [13–15]. Полученные в последнее время данные не только верифицируют бронхолегочную инфекцию при обострениях ХОБЛ, но и свидетельствуют о взаимосвязи тяжести обострения заболевания и характера выделенной микробной флоры. Так, среди пациентов с обострением ХОБЛ и показателями объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) более 50 %_{долж.} этиологическим фактором инфекционного обострения оказались *S. pneumoniae* и *S. aureus* (46,7 %). По мере ухудшения бронхиальной проходимости (ОФВ₁ от 35 до 50 %_{долж.}) удельный вес *S. pneumoniae* и *S. aureus* составлял 26,7 %, а при ОФВ₁ ниже 35 %_{долж.} он уменьшался до 23,1 % [13]. У пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ доказана этиологическая связь обострений с грамотрицательными микроорганизмами, такими как *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* [9, 10].

С 1987 г. в противоэпидемической практике ряда развитых стран, а в настоящее время более чем в 80 странах мира применяется полисахаридная 23-валентная пневмококковая вакцина "Пневмо 23". Она содержит очищенные капсульные полисахариды *S. pneumoniae* 23 серотипов, наиболее часто вызывающих тяжелые формы пневмококковой инфекции во всем мире. Точная продолжительность защитного действия вакцины неизвестна, однако согласно исследованиям у здоровых взрослых она составляет до 10 лет [6]. У пациентов групп риска рекомендуемые сроки ревакцинации — от 3 до 5 лет [6, 16].

Опубликованы международные и российские данные о побочном действии "Пневмо 23". Вакцина слабо реактогенна. Чаще после вакцинации отмечаются болезненность, покраснение в месте инъекции, у 1–3 % пациентов возможно повышение температуры тела, миалгия и очень редко тяжелые реакции [17,18].

Изучению эффективности пневмококковых вакцин были посвящены многочисленные международные и российские исследования. Так, по данным российских авторов, после вакцинации у взрослых

существенно, в 2-3 раза, снижается заболеваемость пневмониями, острыми бронхитами, средними отитами и синуситами [19, 20]. Снижается заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей, уменьшается смертность, частота развития дыхательной недостаточности, других осложнений пневмонии [21]. Известны международные данные об уменьшении обострений ХОБЛ у пожилых людей, вакцинированных пневмококковой вакциной [8, 22].

Не вызывает сомнений (по зарубежным данным, высшая степень доказательности А) высокая эпидемиологическая и клиническая эффективность вакцинации у лиц старше 65 лет, а также у лиц с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной (например, ХОБЛ) и других систем, включая лиц с аспленией [6]. Вместе с тем в российских условиях остается практически не изученным влияние вакцинации на частоту и тяжесть обострений ХОБЛ и другой хронической бронхолегочной патологии в организованных коллективах взрослых. Это существенно тормозит, несмотря на существование проблемы, введение пневмококковой вакцинации среди работников крупных промышленных предприятий с наличием факторов риска профессиональной природы. С учетом широкой распространенности ХОБЛ (согласно оценкам Российского респираторного общества в РФ число таких больных достигает 11 млн) и других хронических бронхолегочных патологий в России лица с этими заболеваниями имеют практически на любом крупном производстве, а их ежегодные обострения, несомненно, отрицательно влияют на экономику предприятий.

Материалы и методы

В 2005 г. 243 человека, работающих на крупном машиностроительном предприятии г. Челябинска ("УралТрак-ЧТЗ"), были обследованы и иммунизированы "Пневмо 23". Предварительные результаты по итогам 9-месячного наблюдения за привитыми были опубликованы в № 3 журнала "Пульмонология" за 2006 г. Данная статья отражает дальнейшее развитие нашего опыта, в ней изложены результаты изучения эффективности вакцинации в течение 1,5 лет.

Среди привитых 101 пациент страдал хроническим простым бронхитом (ХПБ), 85 человек — ХОБЛ, 5 — бронхиальной астмой (БА), и 52 принадлежали к группе длительно и часто болеющих. Для постановки диагноза ХОБЛ использовалась скрининговая компьютерная программа, разработанная сотрудниками кафедры и официально зарегистрированная в 2004 г. Кроме стандартного обследования для всех пациентов проводились анкетирование ("Респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия" для определения качества жизни), тест Фагерстрема для уточнения степени табачной зависимости, пикфлоуметрия, спирография с бронходилатацион-

ным тестом. Диагноз ХОБЛ основывался на критериях российской Федеральной программы (2004 г.).

Через 1 год были повторно обследованы 102 человека, из них 38 с ХПБ и 64 с ХОБЛ. Через 1,5 года после вакцинации были снова обследованы 92 человека — 59 с ХПБ и 33 с ХОБЛ, из них 5 пациентов с тяжелой ХОБЛ, 24 — со средне-тяжелой и 4 — с легкой. В качестве критериев клинической эффективности вакцинации использовались:

- осмотр врача с оценкой частоты, длительности, тяжести обострений ХОБЛ и ХПБ, выраженности клинических симптомов; данные физикально-го обследования;
- исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с выполнением бронходилатационного теста.

Для оценки качества жизни использовались русскоязычные версии вопросников качества жизни MOS SF-36 и SGRQ. 1-ю группу контроля составили 33 пациента с ХОБЛ, 2-ю группу контроля — 57 больных с хроническим бронхитом, работающих на том же предприятии, сопоставимые по возрасту, стажу работы, длительности заболевания и ОФВ₁. Полученные данные обрабатывались статистически с использованием пакета программ *Statistica 6.0*, применялись методы параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

Динамика клинических показателей оценивалась исходно, через 1 и 1,5 года после вакцинации. Нами были проанализированы частота и выраженность клинических симптомов у привитых и непривитых пациентов с ХПБ и ХОБЛ.

Привитые пациенты с ХПБ по сравнению с непривитыми статистически значимо реже отмечали непостоянный и постоянный кашель (76,27 и 23,73 % против 40,35 и 59,65 % в группах привитых и непривитых соответственно, $p < 0,05$). Одышка, отделение гнойной мокроты в группе привитых также присутствовали реже, хотя разница не была статистически значимой. При оценке выраженности клинических симптомов имела подобная закономерность, в группе непривитых пациентов с ХПБ преобладали такие симптомы, как кашель и отделение мокроты, был выше общий кумулятивный индекс. При оценке частоты клинических симптомов у привитых и непривитых пациентов с ХОБЛ было отмечено, что привитых пациентов с ХОБЛ так же, как и пациентов с ХПБ, реже беспокоил кашель, причем отделение гнойной мокроты по сравнению с непривитой группой отмечалось статистически значимо реже (у 6,06 % против 33,33 %, $p < 0,05$).

В группе непривитых пациентов с ХОБЛ более выражены были такие симптомы, как кашель и отделение мокроты, был выше общий кумулятивный индекс.

Нами были подсчитаны количество и тяжесть обострений у больных ХПБ и ХОБЛ (рис. 1, 2).

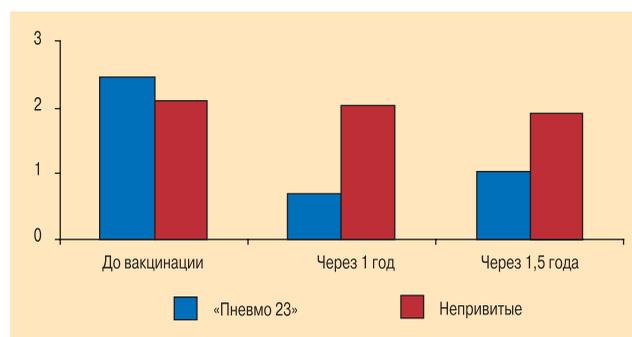


Рис. 1. Частота обострений у пациентов с ХПБ после вакцинации в сравнении с непривитыми пациентами

У привитых пациентов с ХПБ частота обострений через год снизилась в 3,6 раза до показателя 0,68 на 1 привитого, а во 2-й группе контроля она практически не изменилась (с 2,1 до 2,03 при $p < 0,01$). Через 1,5 года у привитых пациентов с ХПБ частота обострений снизилась в 2,5 раза и составила 1,03 на 1 привитого, а во 2-й группе контроля — 1,9 ($p < 0,01$), как показано на рис. 1.

В группе непривитых пациентов с ХПБ обострения отсутствовали у 17,54 % (10 человек), а в группе привитых аналогичный показатель составил 52,54 % (31 человек) при $p = 0,053$. Длительность обострения у привитых пациентов с ХПБ через год снизилась в 1,6 раза и составила 6,93 дня на 1 привитого, а во 2-й группе контроля — 11,05 дня ($p < 0,01$). Через 1,5 года длительность одного обострения снизилась в 1,1 раза и составила 10,9 дня на 1 привитого, а во 2-й группе контроля — 13,3 дня ($p < 0,01$).

В группе привитых пациентов с ХОБЛ частота обострений через год снизилась в 2,4 раза и составила 1,11 на 1 привитого, а в 1-й группе контроля — в 1,1 раза (с 2,5 до 2,2 при $p < 0,01$). Через 1,5 года в группе привитых пациентов с ХОБЛ частота обострений снизилась в 2,2 раза и составила 1,3 на 1 привитого, а в 1-й группе контроля она выросла до 2,6 ($p < 0,01$), как показано на рис. 2.

Длительность одного обострения у привитых с ХОБЛ через год снизилась в 1,78 раза и составила 7,91 дня на 1 привитого, а в 1-й группе контроля — в 1,06 раза до 12,7 дня ($p < 0,01$). Длительность одного обострения через 1,5 года снизилась в 1,2 раза и

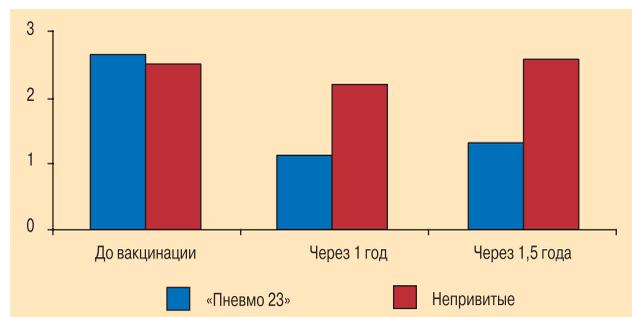


Рис. 2. Частота обострений у пациентов с ХОБЛ после вакцинации в сравнении с непривитыми пациентами

Таблица 1
Частота и длительность обострений у пациентов в зависимости от степени тяжести ХОБЛ до и после вакцинации

Показатели	ХОБЛ I (n = 4)			ХОБЛ II (n = 24)			ХОБЛ III (n = 5)		
	до	после	p	до	после	p	до	после	p
Частота	2,83 ± 0,21	1,3 ± 0,34	**	2,5 ± 0,29	1,5 ± 0,5	*	3,0 ± 0,001	2,8 ± 0,2	**
Длительность	13,5 ± 1,63	9,25 ± 1,12	**	12,0 ± 1,16	6,0 ± 2,12	*	14,2 ± 0,2	13,2 ± 1,86	**

Примечание: * — $p < 0,01$; ** — $p > 0,05$.

составила 10,1 дня на 1 привитого, а в 1-й группе контроля увеличилась до 14,6 дня ($p < 0,01$).

При анализе тяжести обострений в обеих группах преобладали легкие обострения. Однако важно подчеркнуть, что в группе привитых пациентов с ХОБЛ обострения отсутствовали у 39,4 % пациентов, тогда как в группе контроля таковых не было.

Далее была оценена эффективность вакцинации при разных стадиях ХОБЛ путем сравнения частоты и длительности обострений до и через 1,5 года после вакцинации (табл. 1).

У пациентов со 2-й стадией ХОБЛ наблюдается достоверное снижение частоты и длительности обострений после вакцинации. При 1-й стадии ХОБЛ также происходит уменьшение частоты и длительности обострений, но статистически не значимое. При 3-й стадии ХОБЛ обострения практически не отличаются по частоте и продолжительности после вакцинации (табл. 1), что, возможно, связано со снижением доли пневмококка в обострении заболевания.

При оценке качества жизни привитых пациентов с ХОБЛ их физический и психосоциальный статус оказался статистически значимо выше по таким показателям, как физическая активность, общее здоровье, жизнеспособность, значительно меньше они испытывали болевые ощущения (табл. 2).

Привитые пациенты имели меньшую степень ограничения физической активности в результате развития ХОБЛ, меньше психологических проблем, а также более низкий суммарный балл, характеризующий общее влияние болезни на статус здоровья пациента. Кроме того, как следствие улучшения состояния здоровья хронических больных, был отмечен экономический эффект в виде 2,6-кратного снижения затрат на терапию обострений ХОБЛ (госпитализация, амбулаторное лечение, обслуживание вызова на дом) на 1 привитого работника.

Заключение

Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о высоком профилактическом, терапевтическом, а также экономическом эффекте вакцинации "Пневмо 23", проявляющемся:

- в снижении частоты обострений хронических бронхолегочных заболеваний до 3,6 раза;
- снижении длительности обострений до 2 раз;
- отсутствии обострений ХОБЛ у 40 % привитых;
- 2,6-кратном снижении затрат на терапию обострений бронхо-легочных патологий.

Как показало исследование, вакцинация более эффективна на 1-й и 2-й стадиях заболевания. Проведение вакцинации у больных с ХОБЛ также улучшает такие параметры качества жизни, как физическая активность, общее и психологическое здоровье, жизнеспособность, уменьшение болевых ощущений. Полученные результаты позволяют рекомендовать широкое внедрение пневмококковой вакцинации в группах риска на предприятиях (прежде всего крупных). Помощь в организации таких программ могли бы оказать страховые компании и региональные ФОМС, напрямую заинтересованные в снижении заболеваемости и связанного с ней экономического ущерба.

Литература

1. Мешкова Р.Я. Иммунопрофилактика: Руководство для врачей. Смоленск: Русич; 1999.
2. Schlech W.F. III, Ward J.I., Band J.D. et al. Bacterial meningitis in the United States, 1878 through 1981, The National Bacterial Meningitis Surveillance Study. J. A. M. A. 1985, 253: 1749–5754.
3. Sims R.V., Boyko E.J., Maislin G. et al. The role of age in susceptibility to pneumococcal infections. Age and Ageing 1992; 21: 357–361.
4. Breiman R.F., Butler J.C., Tenover F.C. et al. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. J. A. M. A. 1994; 271: 1831–1835.

Таблица 2
Параметры качества жизни у привитых пациентов с ХОБЛ в сравнении с непривитыми

Группа	Шкалы вопросника SF-36							
	ФА	РФ	Б	ОЗ	ЖС	СА	РЭ	ПЗ
Привитые	74,39 ± 2,54	68,18 ± 6,73	22,12 ± 4,3	75,6 ± 1,6	62,58 ± 1,74	49,24 ± 1,53	61,62 ± 6,82	66,3 ± 1,6
Непривитые	55,3 ± 1,6	41,5 ± 3,2	66,2 ± 2,5	40,8 ± 1,6	42,5 ± 1,4	65,9 ± 1,8	51,8 ± 3,2	63,9 ± 1,3
p	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05	> 0,05

Примечание: ФА — физическая активность, РФ — ролевое функционирование, Б — боль, ОЗ — общее здоровье, ЖС — жизнеспособность, СА — социальная активность, РЭ — роль эмоциональных проблем, ПЗ — психическое здоровье.



ПНЕВМО 23

французская вакцина против пневмококковой инфекции

- Защита от 23 наиболее опасных серотипов пневмококков
- 7-10 кратное снижение заболеваемости ОРЗ в группах риска
- Эффект санации респираторного тракта, подтвержденный российскими исследованиями
- Доказанная эффективность применения в комплексе лечения хронических заболеваний (бронхиальная астма, ХОБЛ, сахарный диабет и др.)
- 2,6-кратное снижение затрат на лечение обострений ХОБЛ
- Пастеровское качество

Больше, чем вакцина против пневмонии



Французская компания санofi пастер – крупнейший мировой производитель вакцин. У истоков компании стоял великий французский ученый Луи Пастер. Компания имеет 120-летний опыт производства иммунобиологических препаратов. В России санofi пастер предлагает вакцины против 10 инфекций.

Горячая линия: (495) 937 70 07

www.privivka.ru



санofi пастер • Представительство в СНГ
тел. (495) 935 8690/91/92/93/94/95 www.sanofipasteur.com

На правах рекламы

5. Hoffman J., Cetron M.S., Farley M.M. et al. The prevalence of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in the Atlanta. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 481–486.
6. Centers for Disease Control. Pneumococcal polysaccharide vaccine: recommendations of the Immunization. Practices Advisory Committee (ACIP). Morb. Mortal Wkly Rep. 1989; 38: 64–68, 73–76.
7. Дворецкий Л.И. Инфекция и ХОБЛ. Consilium Medicum 2001; 3 (12): 587–584.
8. Ansaldi F., Turello V., Lai P. et al. Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people: a large-scale retrospective cohort study. J. Int. Med. Res. 2005; 33 (5): 490–500.
9. Шмелев Е.И. Бактериальная иммунокоррекция при хроническом бронхите и ХОБЛ. Пульмонолог. и аллергол. Атмосфера 2005; 1: 33–38.
10. Протокол ведения больных ХОБЛ. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2007; 1: 10–18.
11. Авдеев С.Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия. Рус. мед. журн. 2003; 11 (22): 1205–1210.
12. Sethi S., Murphy T.F. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. Clin. Microbiol. Rev. 2001; 14 (2): 336–363.
13. Eller J., Ede A., Schaberg T. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. Chest 1998; 113: 1542–1548.
14. 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.
15. Чучалин А.Г. (ред.) Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 2003. 69–93.
16. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. 2004; 6 (19): 24–27.
17. Austrian R. Surveillance of pneumococcal infection for field trials of polyvalent pneumococcal vaccines. Report DAB-VDP-12-84. Bethesda: National Institute of Health; 1980.
18. Генне Н.А., Малахов А.Б. Пневмококковая инфекция респираторной системы в детском возрасте: Практическое руководство для врачей. М.; 2005.
19. Мельниченко П.И., Мосягин В.Д., Жоголев С.Д. Применение пневмококковой вакцины пневмо-23 для профилактики инфекций респираторного тракта и лор-органов в воинских коллективах. Бюл. "Вакцинация" 2003; 5 (29): 9–11.
20. Зарубина Е.Г., Турковский Ю.В. Профилактика заболеваемости пневмониями среди военнослужащих по призыву. В кн.: Российское респираторное о-во. 15-й Национальный конгресс: Сборник тезисов. 2005. 9.
21. Fisman D.N., Abrutyn E., Spaude K.A. et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. Clin. Infect. Dis. 2006; 42 (8): 1093–1101.
22. Цеймах И.Я., Мартыненко Т.И., Параева О.С. и др. Эффективность вакцинопрофилактики респираторных инфекций у больных с ХОБЛ. В кн.: Российское Респираторное о-во. 15й Национальный конгресс: Сборник тезисов. 2005. 239.

Поступила 20.04.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.24-036.12-085.371:579.862

Г.Е.Сагиндикова¹, Е.А.Коган¹, Т.Е.Шаханов²

Характеристика заболеваемости и смертности от хронических заболеваний легких у населения Семипалатинского региона и их морфологические проявления

1 – кафедра патологической анатомии ММА им. И.М.Сеченова, г. Москва

2 – Государственная медицинская академия, г. Семипалатинск

G.E.Sagindikova, E.A.Kogan, T.E.Shakhanov

Mortality and morbidity of chronic lung disease and its morphological features in population of Semipalatinsk region

Summary

This work was aimed to study prevalence, morbidity, mortality and morphological features of chronic respiratory pathology (CRP) in population living for a long time at Semipalatinsk region contaminated with radioactive products. We analyzed healthcare reports on prevalence, mortality and morbidity of CRP in population of Semipalatinsk region from 1969 to 2003 and questioned 7 274 residents of Semipalatinsk region using a specially developed screening questionnaire. The latter considered the radiation-related route and clinical status of the person. We have also analysed 631 autopsy reports of died patients with CRP and archive autopsy, biopsy and resected samples from 300 patients with CRP living near the experimental range from their childhood to 2003. The resected and autopsy samples of 22 patients with CRP living at the territories with normal radiation level was the control group. The results showed a tendency to increase in morbidity and mortality of CRP in proportion of the radiation dose and neighbourhood of the living place to the experimental range. The morbidity and mortality of CPR tended to decrease in 1992–2003 when nuclear experiments were stopped. Besides of well-known morphological features of CRP we found severe sclerosis of the bronchial walls and interstitial tissue, vascular injuries and haemosiderosis, neuroendocrine cell hyperplasia, dysplasia of bronchial, bronchiolar and alveolar epithelium. These facts suppose the role of radiation as etiological and pathogenic factor of CRP.

Резюме

Цель работы заключалась в изучении распространенности патологии органов дыхания, особенностей показателей заболеваемости, смертности и морфологических проявлений хронических заболеваний легких (ХЗЛ) у представителей населения Семипалатинского региона, длительное время проживавших на радиоактивно-загрязненных территориях. Проанализированы данные отчетов органов здравоохранения по распространенности, смертности и заболеваемости органов дыхания у жителей Семипалатинского региона за период 1969–2003 гг. Проведено скрининг-анкетирование 7 274 жителей Семипалатинского региона. Всего было охвачено 7 274 жителей Абайского и Бескарагайского районов, с. Кайнар и г. Семипалатинска. Проведено эпидемиологическое исследование наиболее часто наблюдаемых форм ХЗЛ в Семипалатинском регионе, и разработана анкета для скринингового обследования населения. Скрининг-анкета была составлена с учетом климато-экологических особенностей обследуемого региона и состоит из двух частей: паспортные и клинические данные. В 1-ю часть, кроме обычных паспортных данных, были включены сведения, указывающие на радиационный маршрут каждого анкетированного. Клиническая часть анкеты охватывала вопросы, указывающие на стадии развития и особенности клинического течения болезни: предболезнь, развернутая стадия, осложнения. Изучен 631 протокол вскрытий патологоанатомического бюро г. Семипалатинска за 1969–2003 гг. с диагнозами ХЗЛ. Проведено морфологическое исследование архивного аутопсийного, операционного (удаленные легкие и их части) и биопсийного материала 300 больных с ХЗЛ от пациентов с детских лет до 2003 г., проживавших вблизи полигона и в течение длительного времени подвергавшихся воздействию радиации (годовая доза облучения превысила 0,1 бэр). В качестве контрольной группы использовался операционный и аутопсийный материал 56 больных ХЗЛ, из которых 22 человека проживали на территориях Казахстана с неизменным радиационным фоном, а 34 – в г. Москве. Для исследования использовались парафиновые блоки. С каждого блока готовили серийные срезы толщиной 3 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим, пикрофуксином по Ван Гизону, по Вейгерту на эластике. Нейроэндокринную дифференцировку клеток выявляли с помощью иммуногистохимического непрямого метода с антителами к хромогранину А (ДАКО). В результате проведенного исследования выявлена тенденция к увеличению показателей заболеваемости и смертности от ХЗЛ по мере повышения мощности экспозиционной дозы (МЭД) и близости населенного пункта к полигону. Также обнаружена тенденция к снижению показателей заболеваемости ХЗЛ в период 1992–2003 гг. после прекращения ядерных испытаний, что может подтверждать значение радиации как этиопатогенетического фактора. Структура заболеваемости и смертности от ХЗЛ с преобладанием хронической обструктивной эмфиземы легких (ХОЭЛ) и фиброзирующего альвеолита (ФА) у населения Семипалатинского региона подтверждает патогенетическую роль радиации в повреждении сосудов, интерстиция и эпителия легких. Выявлены различия в структуре заболеваемости и смертности от ХЗЛ: наиболее высокие показатели заболеваемости установлены при ХОБЛ, а смертности – при ХОЭ и ФА. ФА при жизни практически не диагностируется. При ХЗЛ помимо известных морфологических особенностей следует отметить выраженный склероз стенок бронхов и интерстицию, сосудистую патологию с развитием гемосидероза, накопление пыли как косвенный показатель отложения радионуклидов, гиперплазию нейроэндокринных клеток, дисплазии бронхиального, бронхиолярного и альвеолярного эпителия. При ХОБЛ радиация непосредственно может приводить к лизису эластики и деструкции бронхиальной стенки, а также посредством клеток воспаления (макрофаги, нейтрофильные лейкоциты) с активацией протеаз и радикалов кислорода – к склерозу и дисплазии эпителия. При ФА, имеющем морфологию радиационного фиброза легких, радиация посредством клеточного воспаления приводит к фиброзу или непосредственно повреждает интерстиций респираторных отделов, что обуславливает возникновение сотового легкого. Как показал анализ заболеваемости, смертности, снижение этих показателей после закрытия полигона, а также морфологические данные и данные литературы, радиация имеет большое значение в патогенезе ХЗЛ.

Прогрессирующий рост хронического бронхита и рака легких в последние десятилетия зафиксирован во всем мире. По данным официальной статистики Министерства здравоохранения РФ за 2000 г. болезни органов дыхания занимают в структуре заболеваемости 2-е место. По показателю смертности патология органов дыхания находится на 3-4-м местах, составляет 5 % и остается на этом уровне в течение последних 10 лет [1]. Отмечается повышение заболеваемости органов дыхания в регионах с усиленным радиационным фоном [2, 3]. В последние годы при обследовании большого числа лиц было отмечено значительное повышение уровня заболеваемости и смертности от рака легкого среди населения, контактировавшего с радиацией на полигонах в области г. Семипалатинска и Маршалловых островов, во время аварии 1986 г. на Чернобыльской АЭС, пострадавших от последствий атомной бомбардировки г. Хиросимы и г. Нагасаки [4, 5].

С момента широкого внедрения достижений ядерной физики в различные области человеческой деятельности проблема радиационного поражения органов дыхания приобрела определенное практическое значение [6].

Радиационное поражение (РП) может быть прямым или косвенным. Прямое РП вызывает повреждение клеточной ДНК, мембран, других структур клетки. Косвенное РП в первую очередь вызывает продукцию активных радикалов кислорода в пораженной клетке, которые являются очень токсичными и повреждают не только радиоактивно пораженные, но и соседние клетки [7].

РП высокой силы обычно смертельно и приводит к гибели клеток путем некроза и апоптоза, в то время как низкоэнергетическое РП способно вызывать гибель клеток или мутации, которые могут способствовать развитию злокачественных преобразований [8, 9].

Существуют два пути воздействия радиации на организм — внешний и внутренний. Наибольшие трудности вызывает внутреннее облучение, когда радиоактивные вещества поступают в организм через легкие при дыхании, вместе с пищей, через повреждения и разрывы на теле и непосредственно проникают через здоровую кожу. Вот поэтому проведение на полигоне с 1949 г. по 1963 г. наземных и воздушных взрывов было наиболее опасным и имело самые тяжелые последствия [10].

Попавшие в легкие радиоактивные частицы практически не выводятся из организма естественным путем, а оседают на внутренних поверхностях легочной ткани. В зависимости от размеров вдыхаемые ядерные частицы могут поступать, а затем оседать и задерживаться в различных участках дыхательной системы. Осаждение зависит от их диаметра. Так, в носовой полости задерживаются частицы диаметром более 50 мкм, в трахее — 30–50 мкм, в бронхах — 10–30 мкм, в бронхиолах — 3–10 мкм, в альвеолах — 1–3 мкм (могут захватываться и

накапливаться альвеолярными макрофагами). Частицы, диаметр которых меньше 0,5 мкм, в легких практически не задерживаются [11–13]. Изотоп Cs-137 входит в состав частиц 5–25 мкм, Pu-239 — 12 мкм. Это свидетельствует о том, что данные частицы оседают в основном в мелких бронхах и бронхиолах.

Излучение приводит к разрыву ДНК. В респираторном эпителии, который характеризуется высокой активной пролиферацией, отчетливая реакция развивается в течение 2–3 нед. с момента облучения. Признаки повреждения появляются лишь спустя месяцы или годы. В дополнение к молекулярным изменениям возникает отдельный воспалительный синдром. Он может быть инициирован высвобождением свободных радикалов, аналогичным наблюдаемому при респираторном дистресс-синдроме взрослых (РДСВ). Другой источник повреждения ткани при радиации представляют нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты, которые поступают в интерстиций и альвеолярные пространства.

Поражения кровеносных сосудов приводят к экссудации протеинов плазмы в экстравакулярные зоны, и этот экссудат может инициировать фиброз. В данный процесс могут быть вовлечены цитокины. При помощи фибронектина и альвеолярного макрофагального фактора роста альвеолярные макрофаги и нейтрофилы становятся важными клетками в индукции радиационного фиброза [14].

Данные особенности локализации инициального повреждения легочных тканей при радионуклидных поражениях и лежат в основе развивающихся в легких патологических процессов. При мелком размере частиц и повреждении слизистой мелких бронхов, бронхиол и альвеол возникают бронхиты, бронхиолиты и фиброзирующий альвеолит (ФА). Накопление радионуклидов в интерстиции, а также хроническое воспаление приводят к возникновению очагового и диффузного интерстициального пневмосклероза.

В естественных условиях радионуклидные частицы имеют сложный состав и содержат не только радиоактивные элементы, но и пылевые частицы различной природы, что может приводить к сочетанному воздействию на легочную ткань — радиоактивному и пылевому [15]. Развивающийся при этом фиброз также благоприятствует накоплению в легочной ткани радиоактивного материала, поскольку ведет к нарушениям лимфо- и кровообращения в легочной ткани.

Изучению спектра и морфологических особенностей хронических заболеваний легких (ХЗЛ), возникших на радиоактивно загрязненных территориях, посвящены единичные исследования [2].

Цель настоящей работы состояла в изучении распространенности патологии органов дыхания, особенностей показателей заболеваемости, смертности и морфологических проявлений ХЗЛ у населения Семипалатинского региона, длительное время проживавшего на радиоактивно загрязненных территориях.

Материалы и методы

В 1990–1992 гг. было проведено целевое обследование территории вокруг Семипалатинского полигона [12], включавшее определение мощности экспозиционной дозы (МЭД), плотности поверхностного загрязнения почвы и растительности радионуклидами, содержания ^{90}Sr и ^{137}Cs в воде; отбирались контрольные пробы аэрозолей из атмосферного воздуха и радона в жилищах.

За период 1949–1990 гг. радиоактивные осадки распространились на территории 304 тыс. км² с населением около 1,7 млн человек. В 711 населенных пунктах доза облучения населения превысила годовую норму (0,1 бэр). Для пос. Долонь (70 км от границы полигона) суммарная доза облучения составила 200 бэр – половину летальной дозы. Максимальное значение дозы достигало 448 бэр за весь период испытания.

Проанализированы данные отчетов органов здравоохранения по распространенности, смертности и заболеваемости органов дыхания у жителей Семипалатинского региона за период 1969–2003 гг. Проведено скрининг-анкетирование 7 274 жителей Семипалатинского региона. Всего было охвачено 7 274 жителей Абайского и Бескарагайского районов, с. Кайнар и г. Семипалатинска. Проведено эпидемиологическое исследование наиболее часто наблюдаемых форм ХЗЛ в Семипалатинском регионе, и с этой целью была разработана анкета для скринингового обследования населения. Она составлена с учетом климато-экологических особенностей обследуемого региона и состоит из двух частей, содержащих паспортные и клинические данные. В 1-ю часть помимо обычных сведений были включены данные, указывающие на радиационный маршрут каждого анкетированного. Клиническая часть анкеты охватывала вопросы, указывающие на стадии развития и особенности клинического течения болезни: предболезнь, развернутая стадия, осложнения. Изучен 631 протокол вскрытий патологоанатомического бюро г. Семипалатинска с 1969 г. по 2003 г. с диагнозом ХЗЛ. Проведено морфологическое исследование архивного аутопсийного, операционного (удаленные легкие и их части) и биопсийного материала 300 больных с ХЗЛ от пациентов с детских лет до 2003 г., проживавших вблизи полигона и в течение длительного времени подвергавшихся воздействию радиации (годовая доза облучения превысила 0,1 бэр). В качестве контрольной группы использовался операционный и аутопсийный материал 56 больных ХЗЛ, из которых 22 человека проживали на территориях Казахстана с неизменным радиационным фоном, а 34 – в г. Москве.

Для исследования использовались парафиновые блоки. С каждого из них готовили серийные срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим, пикрофуксином по Ван Гизону, по Вейгерту на эластик. Нейро-

эндокринную дифференцировку клеток выявляли с помощью иммуногистохимического непрямого метода с антителами к хромогранину А (DAKO).

Результаты и обсуждение

По данным скрининг-анкетирования выявлена тенденция к учащению ХЗЛ по мере увеличения МЭД и близости населенного пункта к полигону. Так, например, частота ХЗЛ в населенном пункте на расстоянии 130 км составляла 64 393 на 100 тыс. населения, а на расстоянии 200 км – 48 746 на 100 тыс. В воздухе изученных районов обнаружены высокие показатели цезия и плутония, относящихся к частицам малого размера, что индуцирует возникновение бронхолитов и альвеолитов.

Из числа опрошенных лиц выделены 2 группы. В 1-ю группу вошли практически здоровые люди, подразделенные на 3 подгруппы: 1) абсолютно здоровые, т. е. не болеющие даже острыми респираторными инфекциями или редко болеющие (не более 1 раза в год); 2) часто болеющие только острыми респираторными вирусными инфекциями (2 раза или более в год); 3) имеющие хронические заболевания верхних дыхательных путей и / или придаточных пазух носа. 2-ю группу составили лица с хроническими заболеваниями легких, но не специфического и профессионального характера.

Из опрошенных 5 910 (81,25 %) чел. являются практически здоровыми. Среди них 3 520 (59,56 %) чел. имели факторы повышенного риска развития болезни, т. е. были в стадии предболезненного состояния. К ним относили часто болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями (2 раза и более в год) – 1 211 чел. (20,49 %), а также лиц с хроническими болезнями верхних дыхательных путей (хронические фарингиты, тонзиллиты и др.) и придаточных пазух носа (гаймориты, фронтиты) – 2309 чел. (39,07 %). Хронические болезни легких наблюдались у 1 364 чел. (18,75 %). Таким образом, общее количество больных ХЗЛ и лиц предболезненного состояния с повышенным риском составило 4 884 чел. (78,31 %).

Скрининг-анкетирование показало, что при анализе частоты ХЗЛ среди городского и сельского населения удельный вес лиц с хроническими заболеваниями легких больше среди городских жителей – 24,58 %, тогда как среди сельских – 16,24 %.

Наиболее частыми ХЗЛ среди опрошенных жителей Семипалатинского региона оказались хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 86,0 %, бронхиальная астма (БА) – 10,56 %. Также наблюдались бронхоэктатическая болезнь (БЭБ), составившая 2,13 %, и врожденные пороки развития органов дыхания (чаще гипоплазия долей легкого) с признаками хронического воспаления – 1,31 % (рис. 1А).

Выявлена тенденция к увеличению заболеваемости ХОБЛ по мере повышения МЭД. По другим заболеваниям данная тенденция отсутствует по разным

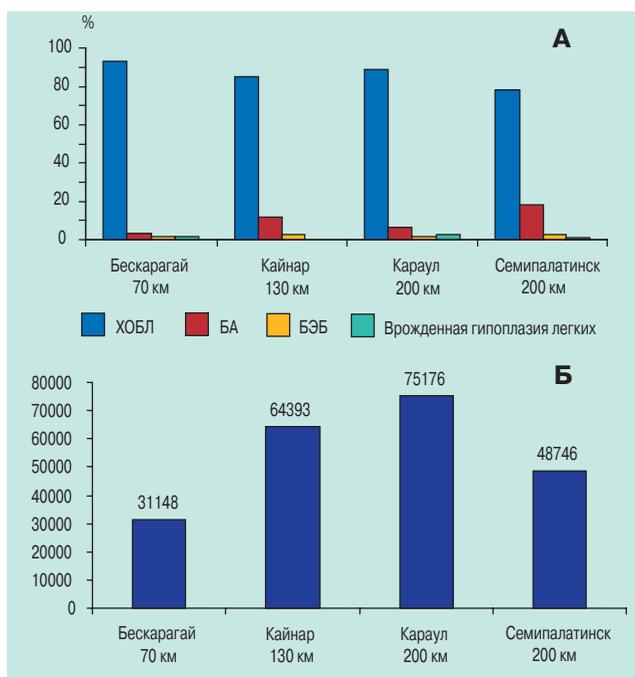


Рис. 1. Заболеваемость ХЗЛ у населения Семипалатинского региона: А — в различных населенных пунктах, 2003 г.; Б — заболеваемость ХЗЛ на 100 тыс. населения

причинам: уровень БА в промышленных городах выше, так как имеют значение другие факторы; нет различий БЭБ; пороки развития трудно диагностируются и пропускаются.

Анализ отчетов показал, что в период 1992–2003 гг. прослеживается тенденция к снижению заболеваемости ХЗЛ, что может быть связано с прекращением взрывов с 1989 г. В то же время в РФ отмечается рост заболеваемости ХЗЛ [3]. Интерстициальные болезни практически не диагностировались.

В Семипалатинском регионе заболеваемость ХЗЛ в десятки раз превышает показатели в целом по России. (Информация о заболеваемости ХЗЛ по Семипалатинскому региону получена из областного и городского управления здравоохранения от главного терапевта Т.Н. Свитич; рис. 1Б).

Резюмируя результаты скрининг-анкетирования населения изучаемого региона, следует отметить:

1. Хронические болезни легких наблюдаются у каждого 5-го жителя и встречаются в 18,75 % случаев.
2. Наиболее часто среди ХЗЛ встречаются обструктивные болезни легких, из них ведущей является ХОБЛ.
3. 59,56 % населения изучаемого региона страдают частыми острыми респираторными вирусными инфекциями и хроническими болезнями верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа.

Анализ смертности и изучение протоколов вскрытий и гистологических препаратов показали, что удельный вес различных ХЗЛ как причин смерти различен и не совпадает с показателями заболеваемости (рис. 2А). Показатели смертности выше у мужчин, чем у женщин (рис. 2Б). Смертность есть и в молодом возрасте, но пик ее наступает после 50 лет.

От ХОБЛ умирают реже, чем от хронической обструктивной эмфиземы легких (ХОЭЛ) и ФА. ФА при жизни практически не диагностируется, хотя после морфологического исследования выявляется в 26,3 % случаев. Самые частые заболевания, ХОБЛ и ФА, — это патология, включающая поражение легочного интерстиция, что может отражать патогенез радиационного поражения соединительной ткани.

Микроскопическое изучение аутопсийного материала легких позволило выявить некоторые морфологические особенности ХЗЛ по сравнению с контрольной группой. Микроскопические изменения при ХОБЛ у населения Семипалатинского региона, длительное время проживавшего на радиоактивно-загрязненных территориях, связаны с развитием в бронхах хронического катарального воспаления с метаплазией и дисплазией покровного эпителия, гиперплазией нейроэндокринных и бокаловидных клеток (рис. 3А). В стенке бронха выражены клеточная воспалительная инфильтрация, разрастание грануляционной ткани с формированием воспалительных полипов слизистой оболочки бронха, склероз и атрофия мышечного слоя, ангиоматоз.

При хроническом бронхиолите обнаруживаются дисплазия эпителия, гемосидероз, фиброз легочного интерстиция, венозное полнокровие, периваскулярные инфильтраты, склероз сосудов, пролиферация эпителия, гиперплазия слизистых клеток бронхиол. В стадии обострения присоединяется лейкоцитарная инфильтрация с деструкцией стенки и скоплением экссудата в просвете (рис. 3Б). Хромогранин также выявил гиперплазию нейроэндокринных клеток.

При БЭБ покровный эпителий представлен оголенными базальными клетками с гиперплазией и атипией, очагами полипоза и плоскоклеточной метаплазии. Базальная мембрана гиалинизирована, имеет гофрированный вид. В альвеолярном эпителии есть крупные клетки с гиперхромными ядрами.

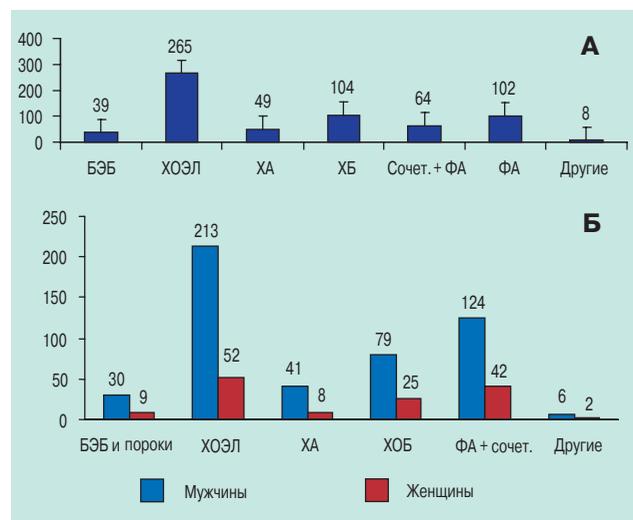


Рис. 2. Смертность от ХЗЛ у населения Семипалатинского региона: А — смертность от заболеваний легких за период 1969–2003 гг.; Б — смертность от ХЗЛ по полу, 1969–2003 гг.

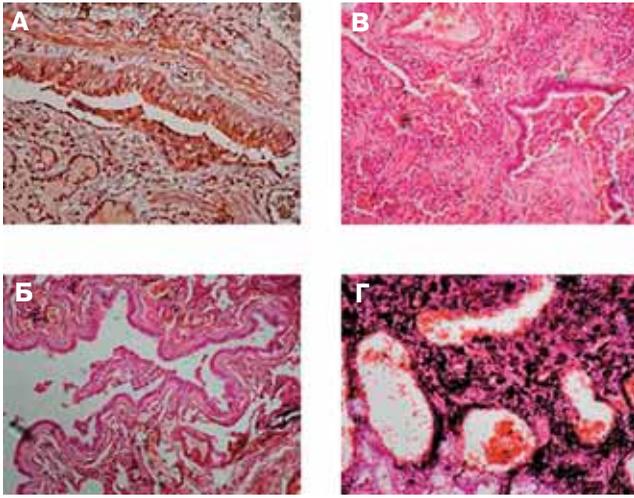


Рис. 3. Морфология ХЗЛ у населения Семипалатинского региона: А — ХОБЛ, $\times 400$, окраска хромогранином; Б — хронический бронхит с признаками активности воспаления, $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином; В — БЭБ, $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином; Г — ФА, $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином

В деформированных просветах бронхов обнаруживаются полипоз, дистрофия, разрушение хрящевой пластинки бронха (и ее отсутствие), что указывает на порок развития, а также гиперплазия слизистых клеток и дисплазия. Мышечный и эластический слой атрофированы и разрушены, отмечаются склероз и диффузная гистиолимфоцитарная воспалительная инфильтрация всех слоев стенки бронхоэктаза с примесью полиморфноядерных лейкоцитов. В прилежащей легочной паренхиме — поля фиброза с ангиоматозом, большие скопления пылевых частиц, очаги ХОЭЛ (рис. 3В). Выявлена нейроэндокринная дифференцировка эпителиальных клеток.

При ХОЭЛ микроскопически отмечаются расширение и уплощение альвеол, истончение альвеолярных перегородок с лизисом и фрагментацией эластики, гипертрофия и гиперэластоз замыкательных пластинок, очаги склероза, ангиоматоз, накопление пылевых частиц в очагах склероза как косвенный показатель отложения радионуклидов.

При ФА выявляются выраженный склероз интерстиция респираторных отделов легких и кистозная перестройка легочной ткани с плоскоклеточной метаплазией, дисплазией эпителия с очагами аденоматоза. Происходит гемосидероз альвеолярного эпителия, создается картина интерстициального фиброза. Отмечаются альвеолит, ангиоматоз с полнокровием, тромбозами, скопление пылевых частиц, воспалительный инфильтрат, представленный лимфогистиоцитарными элементами с примесью нейтрофилов в интерстиции и просвете альвеол (рис. 3Г). Выявлена гиперплазия нейроэндокринных клеток в структурах сотового легкого и в очагах склероза.

В целом течение ХЗЛ у представителей населения Семипалатинского региона, длительное время проживавших на радиоактивно-загрязненных территориях, отличает хронизация воспаления, повышенный фиброз, увеличение дисплазии. Фиброз связан

с эндотелиальной дисфункцией. Начальные повреждения в эндотелиальных клетках происходят в течение 5 дней. Эти клетки увеличиваются и отделяются от базальной мембраны и тромбоцитарных тромбов, которые затем вызывают обструкцию капиллярной пластинки. Альвеолярные эпителиальные клетки также повреждаются, но не так рано. Неоднородные зоны ателектаза возникают в течение первых месяцев после воздействия радиации. Фиброз начинается в 1-й месяц и в дальнейшем прогрессирует. Радиационное повреждение обычно сопровождается поражением мелких сосудов (капилляры и артериолы) в различных тканях. Через 8 нед. после воздействия радиации происходит повреждение капилляров с образованием везикул, через 12 нед. после облучения — повреждение атипичных клеток II типа, регенерация капилляров, инфильтрация полиморфноядерными нейтрофилами, тучными клетками и фиброз. Через 6 мес. повышается содержание коллагена в альвеолярной перегородке и увеличивается число тучных клеток. Через 12 мес. некоторые альвеолярные перегородки содержат капилляры, локализованные в утолщенной базальной мембране, содержащей коллаген, эластин и ретикулярные волокна, а также увеличенные эндотелиальные клетки [2, 7, 14].

Заключение

В результате проведенного исследования выявлена тенденция к увеличению показателей заболеваемости и смертности от ХЗЛ по мере увеличения МЭД и близости населенного пункта к полигону. Также обнаружена тенденция к снижению показателей заболеваемости ХЗЛ в период 1992–2003 гг. после прекращения ядерных испытаний, что может подтверждать значение радиации как этиопатогенетического фактора. Структура заболеваемости и смертности от ХЗЛ с преобладанием ХОЭЛ и ФА у населения Семипалатинского региона подтверждает патогенетическую роль радиации в повреждении сосудов, интерстиция и эпителия легких. Выявлены различия в структуре заболеваемости и смертности от ХЗЛ: наиболее высокие показатели заболеваемости установлены при ХОБЛ, а смертности — при ХОЭЛ и ФА. ФА при жизни практически не диагностируется. При ХЗЛ помимо известных морфологических особенностей следует отметить выраженный склероз стенок бронхов и интерстиция, сосудистую патологию с развитием гемосидероза, накопление пыли как косвенный показатель отложения радионуклидов, гиперплазию нейроэндокринных клеток, дисплазии бронхиального, бронхиолярного и альвеолярного эпителия.

Литература

1. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1999 г. Статистические материалы. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2000. 210.

2. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 3–5.
3. Yamamoto T., Nishimori I., Tahara E., Sekine I. In: Shigematsu I., Kagan A., eds. Cancer in Atomic Bomb Survivors. Tokyo; 1986. 143–154.
4. Дубасов Ю.В., Зеленцов С.А., Красилов Г.А. Хронология ядерных испытаний в атмосфере на Семипалатинском полигоне и их радиационная характеристика. Вестн. науч. программы "Семипалатинский полигон – Алтай" 1994; 4: 78–86.
5. Doll R. Epidemiology of human neoplasia. In: Mcgee J., Isaacson P., Wright N., eds. Oxford textbook of pathology. Oxford; 1992. 679–693.
6. Шойхет Я.Н., Киселев В.И., Алгазин А.И. и др. Ядерные испытания на Семипалатинском полигоне и здоровье населения Алтайского края. Пульмонология 1993; 4: 77–81.
7. Anderson R.E., Berthrong M., Fajardo L.F. Radiation injury. In: Damjanov I., Linder J., eds. Anderson's pathology. 10th ed. Boston; 1996. 484–512.
8. Exposure to enhanced natural radiation and its regulatory implications. Proceedings of seminar held in Maastricht, March, 1985. The Sci. Total Environ. 1985; 45: 233.
9. Schneider C. The indoor pollution burden. EPA J. 1986; 51 (August): 14.
10. Москалев Ю.И., Стрельцов В.Н., Василенко И.Я. О радиации и облучении как факторах риска возникновения злокачественных новообразований у человека. Вопр. онкол. 1983; 29 (3): 95–106.
11. Бондаренко О.А., Сорока С.В., Фризюк М.А. Исследование микродозиметрических характеристик горячих частиц после аварии на ЧАЭС. В кн.: Проблемы радиационной медицины. Киев: Здоровье; 1992; вып. 4. 24–28.
12. Маренный А.М., Ковалев Е.Е., Шойхет Я.Н. и др. Радионуклиды в тканях легких онкологических больных Алтайского края. Вестн. науч. программы "Семипалатинский полигон – Алтай" 1999; 4: 73–77.
13. Чучалин А.Г., Грובהва О.М., Черникова В.П. Радионуклид в ткани легких у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Пульмонология 1993; 4: 27–32.
14. Коган Е.А., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Морфологические и молекулярно-генетические особенности рака легкого, развившегося у лиц, работавших на радиационных производствах и проживавших на загрязненных после аварии на Чернобыльской АЭС территориях России. Арх. пат. 1999; 1: 22–26.
15. Alavanja M.C., Brownson R.C., Lubin J.N. et al. Residential radon exposure and lung cancer among nonsmoking women. J. Natl. Cancer. Inst. 1994; 86 (24): 1829–1837.

Поступила 24.04.06
© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.24-036.12-91:31

Уважаемые читатели!

С 2001 г. объем журнала "Пульмонология" увеличился с 96 до 128 полос, а с 2005 г. издание стало полноцветным, чтобы наиболее полно и качественно предоставлять актуальную научную информацию. Все эти пять лет его цена для физических лиц не менялась, составляя 77 руб. за экземпляр по РФ. Обращаем ваше внимание: с января 2008 г. с учетом регулярного периодического повышения тарифов ОАО "Агентство "Роспечать" вводится новая цена — 121 руб. за номер (действительна для физических лиц).

А.Г.Чучалин, С.Н.Авдеев, Н.А.Царева

Эффективность коротких курсов азитромицина при нетяжелой внебольничной пневмонии

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

A.G.Chuchalin, S.N.Avdeev, N.A.Tsareva

Efficacy of short course azithromycin in non-severe community-acquired pneumonia

Summary

The study was aimed to evaluate clinical efficacy, safety, and tolerability of 3-day course of azythromycin (Zitrolid forte) in comparison with a standard 7- to 10-day therapy with amoxicillin (Flemoxin solutab) in patients with mild community-acquired pneumonia (CAP). Included patients were randomized in 2 groups: 1) 20 patients taking Zitrolid 500 mg daily for 3 days (15 males, 5 females, mean age, 40.7 ± 18.4 yrs); 2) 20 patients taking amoxicillin 500 mg t.i.d. for 7 to 10 days (13 males, 7 females, mean age, 39.8 ± 12.5 yrs). Pneumonia was confirmed by chest X-ray in all the patients. Severity of pneumonia was assessed with PSI score. In the 1st group, 12 (60 %) of patients had PSI class I and 8 (40 %) had PSI class II. In the 2nd group, there were 13 (65 %) and 7 (35 %), respectively. In the 1st group patients, improvement in clinical signs and laboratory parameters was noted at the 3rd day of therapy and complete recovery was detected at the 7th day. The 2nd group patients demonstrated similar dynamics at the 7th and the 14th days, respectively. Microbiological efficacy of the drugs was equal (100 %). The drugs did not differ in rate of adverse events. Therefore, 3-day course of azythromycin in patients with mild CAP were as effective as standard (7 to 10 days) therapy with amoxicillin. Azythromycin (Zitrolid-forte) was well-tolerated with no serious adverse events requiring interruption the treatment.

Резюме

Цель — оценить клиническую эффективность, безопасность и переносимость 3-дневного курса азитромицина (Зитролид форте) по сравнению со стандартным курсом (7-10 дней) амоксициллина (Флемоксин Солютаб) у больных с внебольничной пневмонией легкого течения. Больные, включенные в исследование, были рандомизированы в 2 группы: 1) больные, получавшие Зитролид (20 человек — 15 мужчин и 5 женщин, средний возраст $40,7 \pm 18,4$ года); 2) больные, получавшие амоксициллин (20 человек — 13 мужчин, 7 женщин, средний возраст $39,8 \pm 12,5$ года). 1-я группа больных получала Зитролид по 500 мг в сутки в течение 3 дней, 2-я группа больных получала Флемоксин по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7-10 дней. У всех больных пневмония была подтверждена рентгенологически, тяжесть пневмонии оценивалась по шкале Fine; в 1-й группе к I классу Fine были отнесены 12 (60 %) больных, ко II классу — 8 (40 %) больных; во 2-й группе к I классу Fine — 13 (65 %), ко II классу — 7 (35 %) больных. В 1-й группе, получающей Зитролид, положительная динамика клинических и лабораторных симптомов отмечалась уже на 3-й день терапии, и полное выздоровление наступало на 7-й день. Во 2-й группе, получающей амоксициллин, улучшение клинических и лабораторных показателей наблюдалось лишь на 7-й день терапии, и полное выздоровление было зафиксировано на 14-й день. Микробиологическая эффективность препаратов была сходной (100 %). По числу развития побочных эффектов сравниваемые препараты также не различались. У больных с легкой внебольничной пневмонией 3-дневные курсы азитромицина по своей эффективности сравнимы с традиционной (7-10-дневной) терапией амоксициллином. Азитромицин (Зитролид форте) хорошо переносился больными, не было отмечено развития серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата.

Пневмония относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека. Заболеваемость внебольничной пневмонией (ВБП) в Европе колеблется от 2 до 15 случаев на 1 000 человек в год [1], в России — 3,9 случаев на 1 000 человек в год среди лиц старше 18 лет [2]. Ее лечение остается одной из самых сложных и ответственных проблем современной пульмонологии [3]. Учитывая тяжесть и неблагоприятный прогноз этих заболеваний, антибактериальная терапия должна назначаться в ранние сроки, когда клиницист, как правило, не располагает данными о природе возбудителя, поэтому первичный выбор антибиотика в основном носит эмпирический характер. Выбор препарата обычно основывается на анализе эпидемиологической ситуации, особенностях клинической картины и тяжести заболевания, возрасте больных и наличии сопутствующих заболеваний, сведений о предшествующей антибактериальной терапии и переносимости лекарственных препаратов [2, 3].

Самым частым причинным фактором пневмоний у взрослых по-прежнему является *Streptococcus pneumoniae* [4]. Важное место по значению среди причин внебольничных пневмоний занимают "атипичные" микроорганизмы — *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* (до 10–20 %), распространенность данных возбудителей зависит от сезона, возраста больных, географического региона [5].

В рекомендациях Российского респираторного общества по лечению ВБП макролиды рассматриваются в качестве препаратов первого выбора [2]. Их эффективность и безопасность при пневмониях подтверждается результатами многочисленных клинических исследований и метаанализов клинических исследований [6]. Достоинства макролидов — низкая токсичность и хорошая переносимость, включая низкий аллергический потенциал [7]. В России уровень устойчивости к макролидам самого распространенного возбудителя ВБП *S. pneumoniae* составляет менее 7 % [8]. Преимуществом азитромицина перед

остальными макролидами, а также большинством антибиотиков других групп является однократный прием в сутки и возможность использования коротких курсов лечения (в течение 3 дней), что удобно для больных [9–16]. В результате повышается аккуратность выполнения терапевтических рекомендаций и уменьшается риск селекции резистентных штаммов [17]. Несмотря на высокую эффективность коротких курсов азитромицина, показанную в нескольких клинических исследованиях, на практике такой режим используется достаточно редко.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности, безопасности и переносимости 3-дневного курса азитромицина (Зитролид форте, ОАО "Отечественные Лекарства") по сравнению с 7–10-дневной терапией амоксициллином (Флемоксин Солютаб, *Yamanouchi Europe B.V.*) у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией.

Материалы и методы

Пациенты

Критериями включения в исследование были:

- нетяжелое течение пневмонии (< 70 баллов по модифицированной шкале риска *Fine*) [18];
- возникновение заболевания вне стационара и организованных коллективов (дома престарелых, санатории и др.);
- возраст больных от 18 до 60 лет;
- амбулаторное лечение;
- начало терапии в течение первых 6 ч с момента постановки диагноза.

Критериями исключения стали: предшествующая антибиотикотерапия в течение последних 3 мес.; сопутствующие заболевания (легочные: муковисцидоз, абсцесс легких, эмпиема плевры, активный туберкулез; внелегочные: застойная сердечная недостаточность, мальабсорбция, хроническая почечная и печеночная недостаточность, цирроз печени, злокачественные образования, состояние иммунодефицита, цирроз печени); пациенты, имеющие частые пневмонии (чаще 2 раз в год); пациенты, по тяжести течения пневмонии нуждающиеся в лечении в условиях отделения интенсивной терапии [2]; беременность и лактация; прием антацидов или других лекарственных средств, по мнению исследователя, замедляющих всасывание азитромицина; наличие других инфекционных заболеваний, требующих комбинированной или системной антибактериальной терапии (синусит, пиелонефрит, эндокардит и др.); непереносимость азитромицина и амоксициллина; одновременное участие в другом клиническом исследовании.

Дизайн исследования: открытое, сравнительное, рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах. Больные были случайным методом разделены на 2 группы. Рандомизация проводилась при помощи слепых непрозрачных пакетов. Пациенты, включенные в 1-ю группу, принима-

ли азитромицин (Зитролид форте, ОАО "Отечественные Лекарства") по 1 капсуле 500 мг 1 раз в сутки за 1 час до еды в течение 3 дней. Пациенты, включенные во 2-ю группу, принимали амоксициллин (Флемоксин Солютаб, *Yamanouchi Europe B.V.*) по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней. Помимо этого, пациенты основной и контрольной групп сравнения при необходимости получали одинаковую стандартную терапию пневмонии (растворы, витамины, отхаркивающие и т. д.).

Оценка клинической эффективности антибактериальной терапии

Для оценки степени тяжести пневмонии использовалась шкала *Fine* [18]. Симптомы пневмонии (кашель, продукция мокроты, одышка, лихорадка и др.) оценивали исходно, на 3-й, 7-й и 14-й дни от начала исследования. Оценка клинической эффективности проводилась по окончании антибиотикотерапии (7-й и 14-й дни с начала исследования) с учетом рекомендаций "Европейского руководства по клинической оценке противомикробных лекарственных средств" [19] по таким показателям:

- клиническая эффективность;
- клиническая неэффективность;
- неопределенный результат.

Критериями оценки эффективности служили показатели динамики клинических показателей — лихорадка, кашель, выделение гнойной мокроты, одышка, аускультативная картина, учитывались также боли в грудной клетке на стороне поражения, динамика рентгенологической картины заболевания (наличие / отсутствие рентгенологической инфильтрации легочной ткани). Помимо клинических показателей учитывались данные лабораторных анализов крови в динамике.

Оценка бактериологической эффективности антибактериальной терапии

Материалом для бактериологического исследования служила мокрота, полученная после глубокой экспекторации. Порция мокроты, имеющая визуальную наибольшую "гнойность", окрашивалась по Граму, после чего под малым увеличением проводился подсчет эпителиальных клеток и лейкоцитов. Только образцы мокроты, удовлетворявшие критериям *Murray–Washington* — менее 10 эпителиальных клеток и более 25 лейкоцитов в поле зрения (г 100) — исследовали на культуры микроорганизмов [20]. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам определяли при помощи диско-диффузионного метода согласно рекомендациям NCCLS [21].

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

- эрадикация возбудителя;
- предполагаемая эрадикация;
- персистенция;
- предполагаемое персистирование.

Статистический анализ

Все численные данные представлены как $mean \pm SD$. Достоверность различий количественных показателей между группами определялись при помощи непарного t-критерия *Student* и критерия *Mann–Whitney U test* (при ненормальном распределении), качественные различия между группами — посредством *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, Release 6.0. StatSoft, Inc.*

Результаты

Пациенты

В исследование было включено 40 больных с внебольничной пневмонией нетяжелого течения, находившихся на амбулаторном лечении в клиническом отделе НИИ пульмонологии Росздрава, в апреле-сентябре 2006 г. По своим демографическим и клиническим параметрам пациенты практически не отличались (табл. 1). В обеих группах преобладали мужчины, около трети всех пациентов были активными курильщиками. При оценке степени тяжести пневмонии по шкале *Fine* преобладающее большинство больных (около 60 %) было отнесено к I классу, и остальная часть больных (около 40 %) соответствовала II классу по шкале *Fine*. У пациентов, принимавших участие в исследовании, не было значимых сопутствующих заболеваний.

Таблица 1
Характеристика больных (начало исследования)

	1-я группа (Зитролид) (n = 20)	2-я группа (Флемоксин) (n = 20)
Мужчины / женщины	15 / 5	13 / 7
Средний возраст, лет	40,65 ± 18,36	39,8 ± 12,46
Курильщики, n (%)	5 (25 %)	6 (30 %)
Стаж курения, пачко-лет	23,12 ± 11,82	20,83 ± 11,95
Лихорадка, n (%)	18 (90 %)	19 (95 %)
Средняя t, °C	38,17 ± 0,29	38,03 ± 0,41
Кашель, n (%)	11 (55 %)	13 (65 %)
Выделение мокроты, n (%)	7 (35 %)	9 (45 %)
Одышка, n (%)	2 (10 %)	3 (15 %)
ЧДД, мин ⁻¹	16,4 ± 0,8	16,5 ± 2,2
ЧСС, мин ⁻¹	89,5 ± 7,4	90,2 ± 5,7
Тяжесть состояния:		
Fine I класс	12 (60 %)	13 (65 %)
Fine II класс	8 (40 %)	7 (35 %)
Лейкоциты крови (клеток × 10 ⁹ /л)	13,53 ± 2,36	12,10 ± 1,19

Примечание: ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений.

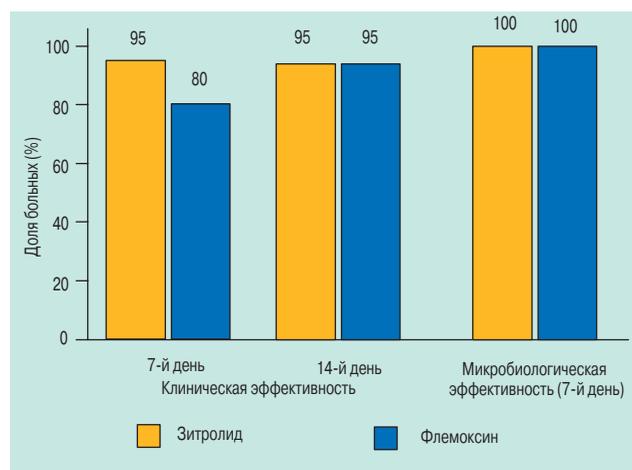


Рис. 1. Оценка эффективности антибактериальной терапии

Продолжительность антибактериальной терапии группы у больных 1-й группы составила 3,0 дня, как и было предусмотрено протоколом, у больных 2-й группы — $8,2 \pm 2,4$ дня. Исследование завершили 19 больных из 1-й группы и 19 больных из 2-й группы. Причиной выбывания пациентов из исследования в обоих случаях послужило отсутствие клинического эффекта от проводимой терапии (не отмечалась динамика клинических симптомов) на 3-й день, что потребовало смены антибактериально-го препарата.

Микробиологическая картина и оценка бактериологической эффективности

Патогенные микроорганизмы выделены у 7 больных (35 %) 1-й группы и у 8 больных (40 %) 2-й группы. Среди них лидирующее место занимал *S. pneumoniae*, который был обнаружен у 14 больных (у 7 больных каждой группы). *H. influenzae* был выделен у 1 больного 2-й группы. Во всех случаях к 7-му дню исследования была достигнута полная эрадикация возбудителей (рис. 1).

Оценка клинической эффективности антибактериальной терапии

Практически у всех больных клиническое улучшение отмечалось на 3–7-й дни антибактериальной терапии. Снижалась лихорадка, уменьшались кашель и одышка, сокращались количество мокроты и степень ее гнойности, разрешались симптомы интоксикации, улучшалась аускультативная картина в легких. Динамическое изменение симптомов у больных во время антибактериальной терапии показано на рис. 2. Однако в группе больных, получавших Зитролид, полное выздоровление на 7-й день терапии отмечалось у 95 % пациентов, тогда как в группе больных, получавших Флемоксин, полное выздоровление на 7-й день наблюдалось у 80 % больных. К 14-му дню исследования клиническая эффективность антибактериальной терапии была сходной в обеих группах терапии и составила 95 % (рис. 1).

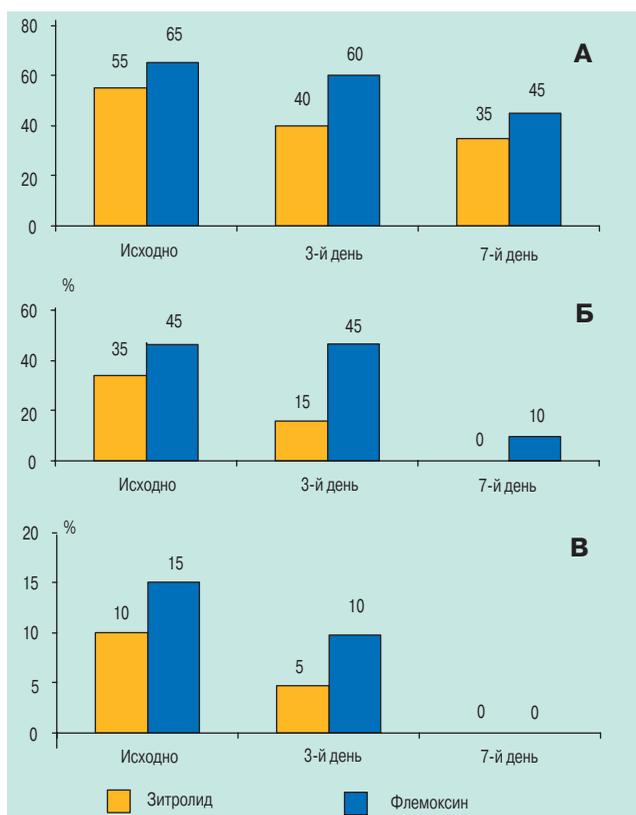


Рис. 2. Динамика симптомов пневмонии: А — кашля, Б — продукции мокроты, В — одышки у больных двух групп терапии исходно, на 3-й и 7-й дни исследования. Данные представлены как доля больных (%)

Нежелательные эффекты

В большинстве случаев побочные реакции были легкими и транзиторными и не требовали отмены препаратов (табл. 2). При приеме антибактериальных препаратов не было отмечено каких-либо значимых изменений параметров ЭКГ и анализов крови.

По мнению больных, принявших участие в данном исследовании, в большинстве случаев переносимость терапии антибактериальными препаратами была хорошей или очень хорошей (азитромицин — 90 % пациентов, амоксициллин — 80 % пациентов).

Обсуждение

Результаты проведенного открытого, сравнительного, рандомизированного контролируемого исследования свидетельствуют о том, что у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией терапия азитромицином в течение 3 дней по своей клинической и микробиологической эффективности не уступает традиционной (7–10-дневной) терапии амоксициллином. Более того, у больных, принимавших короткие курсы азитромицина, отмечены более быстрая динамика клинических симптомов и относительно меньшее число нежелательных явлений по сравнению с больными, принимавшими амоксициллин.

Короткие курсы (3–5 дней) антибактериальной терапии, по сравнению с "традиционными" продол-

жительными курсами, гарантируют более высокий комплаенс больных к терапии, особенно в амбулаторных условиях [22]. Для пациентов, принимающих antimicrobial терапию, пропуск приема препаратов или незапланированное прерывание курса терапии означает не только снижение эффективности терапии, но повышение вероятности "селекции" резистентных микроорганизмов [22]. Многочисленные исследования показывают, что, чем длиннее продолжительность лечения, тем меньше больных полностью его заканчивают [23, 24]. Однократный прием препарата в течение суток также значительно улучшает приверженность пациентов терапии [23].

Эффективность коротких курсов азитромицина при внебольничной пневмонии была продемонстрирована в нескольких проведенных ранее исследованиях [9–16]. В открытом проспективном рандомизированном мультицентровом исследовании *Rahav et al.* сравнивали эффективность 3-дневной терапии азитромицином и 10-дневной терапии другими антибиотиками (эритромицин, амоксициллин / клавуланат, рокситромицин, доксициклин, цефуроксима аксетил и цефаклор) у амбулаторных пациентов с внебольничной пневмонией [16]. Группы больных были сравнимы между собой по возрасту и тяжести заболевания. Разрешение пневмонии было отмечено у 98,4 % пациентов, получавших азитромицин, и у 87 %, принимавших другие препараты ($p < 0,017$). В группе азитромицина разрешение пневмонии было более быстрым, и они раньше возвращались к работе ($p < 0,001$), чем пациенты группы сравнения. Кроме того, общие затраты на терапию при использовании коротких курсов азитромицина были примерно в 2 раза ниже, чем при традиционном подходе.

Относительно недавно было показано, что при легкой / среднетяжелой пневмонии короткие курсы antimicrobial терапии возможны не только с использованием азитромицина, но и других препаратов — левофлоксацина, телитромицина и амоксициллина [25–27]. Все эти исследования демонстрируют, что короткие курсы antimicrobial терапии по своей эффективности не уступают "стандартным" курсам.

Кроме того, есть данные, свидетельствующие о том, что высокие дозы антибиотиков, используемых на протяжении короткого времени, снижают риск "селекции" резистентных штаммов микроорганизмов. *Schrag et al.* показали, что у детей с респираторными

Таблица 2
Побочные эффекты

	1-я группа (Зитролид)	2-я группа (Флемоксин)
Диарея	1 (5 %)	3 (15 %)
Сонливость	1 (5 %)	–
Тошнота	1 (5 %)	2 (10 %)
Боль в эпигастрии	–	1 (5 %)
Кожная сыпь	1 (5 %)	2 (10 %)
Головная боль	–	2 (5 %)
Всего	4 (20 %)	10 (50 %)

Зитролид® форте

азитромицин 500 мг

От удобства приема
к эффективному лечению!

1 капсула на прием

1 раз в сутки

Короткий курс 3–6 дней

Хорошая переносимость



ОАО «Отечественные лекарства»
Произведено ОАО «Щелковский витаминный завод»
141100, Московская область, Щелково-1, ул. Фабричная, 2.
Тел. (495) 933 6080, факс (495) 933 6081
Произведено в сотрудничестве с компанией «Chemo Iberica S.A.» Испания
PH 00245501
На правах рекламы



инфекциями короткие курсы высоких доз амоксициллина (90 мг/кг в течение 5 дней) в последующем приводят к достоверно меньшему числу случаев носительства *S. pneumoniae* в носоглотке по сравнению с детьми, получавшими стандартный режим терапии амоксициллином (40 мг/кг в течение 10 дней) [28].

Таким образом, у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией 3-дневные курсы азитромицина по своей эффективности сравнимы с традиционной (7–10-дневной) терапией амоксициллином. Азитромицин (Зитролид форте) хорошо переносился больными, не было отмечено развитие серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата.

Литература

- Huchon G., Woodhead M. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 8: 391–426.
- Чучалин А.Г., Синопольников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: издательский дом "М-Вести"; 2006.
- Oosterheert J.J., Bonten M.J., Hak E. et al. How good is the evidence for the recommended empirical antimicrobial treatment of patients hospitalized because of community-acquired pneumonia? A systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52 (4): 555–563.
- Woodhead M. Community acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 20s–27s.
- Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 171–181.
- Contopoulos-Ioannidis D.G., Ioannidis J.P.A., Chewc P., Law J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 48: 691–703.
- Dukes M.N.G. (eds.). *Meyler's side effects of drugs*. 13th ed. Elsevier Science; 1996.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2006; 8: 33–47.
- Schonwald S., Skerk Vio, Petricevic I. et al. Comparison of three day and five day courses of azithromycin in the treatment of atypical pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1991; 10: 877–880.
- Schonwald S., Barsic B., Klinar I., Gunjaca M. Three day azithromycin compared with ten day roxithromycin treatment of atypical pneumonia. *Scand. J. Infect. Dis.* 1994; 26: 706–710.
- Rizzato G., Montemurro L., Fraioli P. et al. Efficacy of a three days course of azithromycin in moderately severe community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 398–402.
- Bohte R., van't Wout J.W., Lobatto S. et al. Efficacy and safety of azithromycin in community acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1995; 14: 182–187.
- Roord J.J., Wolf B.H., Gossens M.M., Kimpfen J.L. Prospective open randomized study comparing efficacies and safeties of a 3-day course of azithromycin and a 10-day course of erythromycin in children with community-acquired acute lower respiratory tract infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40: 2765–2768.
- Hoepelman I.M., Mollers M.J., van Schie M.H. et al. A short (3-day) course of azithromycin tablets versus a 10-day course of amoxicillin-clavulanic acid (co-amoxiclav) in the treatment of adults with lower respiratory tract infections and effects on long-term outcome. *Intern. J. Antimicrob. Agents* 1998; 9: 141–146.
- O'Doherty B., Muller O., the Azithromycin Study Group. Randomized, multicentre study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1998; 17: 828–833.
- Rahav G., Fidel J., Gibor Y., Shapiro M. Azithromycin versus comparative therapy for the treatment of community acquired pneumonia. *Intern. J. Antimicrob. Agents* 2004; 24: 181–184.
- Guay D.R.P. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Drugs* 2003; 63: 2169–2184.
- 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.
- Beam T.R., Gilbert D.N., Kunin C.M. (eds.). Европейское руководство клинической оценки антимикробных препаратов. Пер. с англ. Смоленск: Амипресс; 1996.
- Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50: 339–344.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (Vol. 17). Philadelphia, PA: NCCLS 1997; 1: M57–M100.
- Blasi F., Tarsia P. Value of short-course antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. *Intern. J. Antimicrob. Agents* 2005; 26 (suppl. 3): S148–S155.
- Kardas R. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 49: 897–903.
- Reyes H., Guiscafne H., Munoz O. et al. Antibiotic noncompliance and waste in upper respiratory infections and acute diarrhea. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50: 1297–304.
- Dunbar L.M., Wunderink R.G., Habib M.P. et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 752–760.
- Tellier G., Niederman M.S., Nusrat R. et al. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 54: 515–523.
- el Moussaoui R., de Borgie C.A.J.M., van den Broek P. et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *Br. Med. J.* 2006; 332: 1355.
- Schrag S.J., Pefla C., Fernandez J. et al. Effect of short course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2001; 286: 49–56.

У.Р. Фархутдинов

Эффективность α -токоферола при внебольничной пневмонии

Больница № 21, г. Уфа

U.R. Farkhutdinov

Efficacy of α -tocopherol administration in community-acquired pneumonia

Summary

We studied effect of α -tocopherol on clinical course and production of reactive oxygen species (ROS) in the whole blood in patients with community-acquired pneumonia (CAP). The trial involved 70 patients with CAP. Generation of ROS was studied using the luminol-dependent chemiluminescence (LDCL) method. Conventional treatment was given to all the patients. Besides this, 35 patients received α -tocopherol. LDCL intensity of the blood was enhanced in all the patients. Treatment with α -tocopherol decreased ROS blood concentration and resulted in positive dynamics of clinical and laboratory parameters. By contrast, patients on the conventional treatment maintained high LDCL intensity and there was slowly-resolved course of inflammation in many cases. So, α -tocopherol improved redox status in patients with CAP and increased efficiency of the treatment.

Резюме

Изучено влияние α -токоферола на течение заболевания и продукцию активных форм кислорода (АФК) в цельной крови у пациентов с внебольничной пневмонией (ВП). В исследование были включены 70 больных ВП. Продукцию АФК в цельной крови больных изучали методом регистрации люминол-зависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). Общепринятую терапию получали 35 больных ВП. В комплексе лечения 35 больных был использован α -токоферол. У больных ВП интенсивность ХЛ цельной крови была повышена. Лечение α -токоферолом сопровождалось снижением генерации АФК в крови, положительной динамикой клинических и лабораторных показателей больных ВП. Напротив, у больных, получавших общепринятую терапию, сохранялась высокая интенсивность ХЛ цельной крови, воспалительный процесс часто приобретал затяжное течение. Следовательно, использование α -токоферола у больных ВП коррегировало состояние свободнорадикального окисления и повышало эффективность их лечения.

Проблема внебольничной пневмонии (ВП) является одной из наиболее актуальных в современной медицине [1–3]. Несмотря на постоянное совершенствование антибактериальной терапии, заболеваемость ВП остается на высоком уровне и не имеет тенденции к снижению [1, 2]. В литературе имеются указания на изменение характера течения ВП, частое развитие осложнений и рост летальности при этом заболевании [3, 4]. До настоящего времени затруднена этиологическая верификация ВП, остается низким уровень ее клинической и рентгенологической диагностики [5–7]. Вышеизложенное указывает на необходимость дальнейшего совершенствования лечебных и диагностических мероприятий при этом заболевании.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о важном значении процессов свободнорадикального окисления (СРО) в патогенезе неспецифических заболеваний легких (НЗЛ) [8, 9]. В органах дыхания имеются все условия для развития окислительного стресса: прямой контакт с кислородом атмосферного воздуха, высокие концентрации ненасыщенных жирных кислот, являющихся основным субстратом свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ), присутствие альвеолярных макрофагов, продуцирующих в процессе фагоцитоза активные формы кислорода (АФК) [10, 11]. Избыточная генерация АФК фагоцитами, при несостоятельности защитной антиокси-

дантной системы, инициирует ПОЛ, оказывает повреждающее действие на окружающие ткани, вызывает появление ряда биологически активных соединений [12, 13]. Исходя из этого, использование препаратов, устраняющих нарушения СРО при заболеваниях легких, является патогенетически оправданным. Одним из эффективных средств воздействия на процессы СРО липидов при различных патологических процессах является природный антиоксидант α -токоферол (α -ТФ). Его привлекательной особенностью является способность выступать в роли как антирадикального, так и структурного стабилизирующего фактора биологических мембран, обрывающего цепи СРО липидов [14, 15].

Целью данной работы явилось изучение эффективности использования α -токоферола в комплексной терапии ВП.

Материалы и методы

В исследование были включены 70 больных ВП в возрасте от 20 до 60 лет, из них женщин — 18 (25,7%), мужчин — 52 (74,3%). Средний возраст обследованных составил $38,2 \pm 4,5$ лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по полу и возрасту. Диагноз пневмонии устанавливался на основании характерных для данного заболевания эпидемиологических, клинико-рентгенологических и лабораторных данных [1].

У всех больных в динамике проводились клинико-лабораторные, рентгенологические, инструментальные методы исследования, оценивалась функция внешнего дыхания (ФВД). В цельной крови больных ВП исследовали продукцию АФК методом регистрации спонтанной (СП) и индуцированной (ИН) люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) [16]. Регистрацию ЛЗХЛ осуществляли аппаратом "Хемилюминомер-0003" (УГАТУ, Россия). В качестве индуктора фагоцитоза клеток крови использовали 18-часовую культуру стафилококка штамма 209 концентрацией 10^9 микробных клеток в 1 мл. Анализировали спонтанное свечение (СпС), максимальную светимость (МС), светосумму свечения (СС), СПЛЗХЛ и ИНЛЗХЛ цельной крови больных. 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 ВП проводили расчет клинического индекса тяжести заболевания (ПК) [17]. В зависимости от характера проводимого лечения все больные были разделены на 2 группы, рандомизированные по полу, возрасту, тяжести заболевания. В группу сравнения вошли 35 больных, получавших общепринятую терапию (ОТ) антибактериальными, дезинтоксикационными, муколитическими средствами. Основную группу составили 35 больных ВП, которым наряду с общепринятой терапией был назначен α -ТФ. Препарат больным вводили внутримышечно ежедневно по 1,0 мл 30%-ного раствора. Лечение α -ТФ проводили на фоне антибиотикотерапии в течение 7–10 дней. Результаты исследования в основной группе сопоставляли с данными, полученными при лечении больных группы сравнения. Эффективность лечения оценивали по динамике клинических симптомов, лабораторных и рентгенологических данных, показателей ЛЗХЛ цельной крови больных.

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

Результаты и обсуждение

При госпитализации состояние у 63 больных ВП было расценено как средней тяжести, у 7 — как тяжелое. Экстренность госпитализации больных составила 81,4 % случаев, в первые 3 сут заболевания обратились в стационар 25,7 % пациентов. Повышение температуры наблюдалось у 87,1 % больных, кашель — у всех обследованных, гнойный характер мокроты — у 77,1 %, одышка различной степени выраженности у 68,6 %, боли в грудной клетке у 78,6 % больных. При физикальном обследовании укорочение перкуторного звука отмечалось у 78,6 %, а хрипы в легких выслушивались у 91,4 % пациентов. В анализах крови у 72,8 % больных выявлялся лейкоцитоз свыше $8,0 \times 10^9$ /л, у 14,3 % — палочко-ядерный сдвиг нейтрофилов в лейкоформуле, у 92,8 % боль-

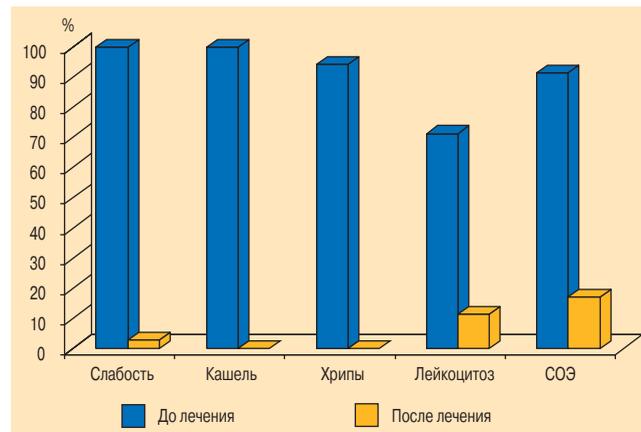


Рис. 1. Динамика клинических симптомов и показателей гемогаммы у больных ВП на фоне терапии α -токоферолом

ных — ускоренное СОЭ. При рентгенологическом исследовании в 60,0 % случаев пневмонический процесс локализовался в правом легком, а в 40,0 % — в левом легком. В 40,0 % случаев поражалась нижняя доля правого легкого. Объем поражения легочной ткани у 41,4 % обследованных составил один сегмент, у 22,9 % — два и более сегмента, у 35,7 % — занимал целую долю. При микробиологическом исследовании у 54,3 % пациентов удалось выделить из мокроты *Str. Pneumoniae*. Различного характера осложнения (шок, абсцедирование, плеврит) отмечались у 11,4 % больных. Клинический индекс тяжести (ПК) больных ВП, рассчитанный с учетом вышеперечисленных данных, составил $3,14 \pm 0,18$.

При исследовании ЛЗХЛ у больных ВП было выявлено повышение интенсивности свечения цельной крови (табл. 1). По сравнению со здоровыми, у больных СС СПЛЗХЛ была повышена до $0,43 \pm 0,06$ отн. ед. ($p < 0,05$), а СС ИНЛЗХЛ увеличена до $1,54 \pm 0,13$ отн. ед. ($p < 0,05$). Проведенный сравнительный анализ показал наличие корреляционной связи СС СПЛЗХЛ и СС ИНЛЗХЛ с содержанием лейкоцитов ($r = 0,44$; $r = 0,46$; $p < 0,05$) и палочко-ядерных нейтрофилов в периферической крови ($r = 0,35$; $r = 0,42$; $p < 0,05$), с СОЭ ($r = 0,49$; $r = 0,51$; $p < 0,05$) и сывороточным уровнем γ -глобулинов ($r = 0,78$; $r = 0,76$; $p < 0,05$). Таким образом, для боль-

Таблица 1
Показатели ЛЗХЛ крови (отн. ед.) у больных ВП ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n = 30)	Больные ВП (n = 70)
СПЛЗХЛ:СпС	$0,43 \pm 0,06$	$0,83 \pm 0,06^*$
МС	$1,49 \pm 0,09$	$5,6 \pm 0,55^*$
СС	$8,8 \pm 0,62$	$34,59 \pm 4,71^*$
ИНЛЗХЛ:СпС	$1,54 \pm 0,13$	$3,98 \pm 0,44^*$
МС	$2,73 \pm 0,18$	$16,51 \pm 1,6^*$
СС	$22,17 \pm 1,08$	$102,69 \pm 8,04^*$

Примечание: СПЛЗХЛ — спонтанная люминол-зависимая хемилюминесценция; ИНЛЗХЛ — индуцированная люминол-зависимая хемилюминесценция; СпС — спонтанное свечение; МС — максимальная светимость; СС — светосумма свечения; * — отличия от группы контроля ($p < 0,05$).

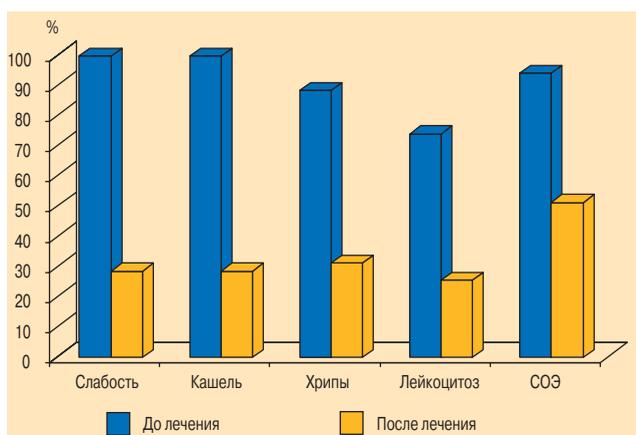


Рис. 2. Динамика клинических симптомов и показателей гемограммы у больных ВП на фоне общепринятой терапии

ных ВП в разгар заболевания было характерным повышение генерации АФК в крови.

Полученные данные явились основанием для включения природного антиоксиданта α -ТФ в комплексную терапию больных ВП.

На 3 сутки антиоксидантной терапии у 80,0 % больных основной группы нормализовалась температура тела. После лечения с использованием α -ТФ у них прекратился кашель, исчезли хрипы в легких, в единичных случаях отмечались слабость и повышенная потливость (рис. 1). Демонстративной оказалась и динамика показателей общеклинического анализа крови у больных основной группы. Умеренный лейкоцитоз выявлялся у 11,4 %, а ускоренное СОЭ — у 17,1 % обследованных. Полное разрешение рентгенологических признаков ВП к исходу лечения α -ТФ отмечалось у 71,4 % больных, затяжное течение заболевания у них наблюдалось только в 2 случаях (5,7 %). После лечения у больных пневмонией основной группы ПК составил $0,60 \pm 0,01$.

Совершенно иной была картина заболевания у больных ВП, получавших только общепринятую терапию. На фоне лечения у них в 74,3 % случаев наблюдался длительный субфебрилитет. После лечения жалобы на слабость и кашель отмечались у 28,6 % больных, хрипы в легких сохранялись у 31,4 % об-

следованных (рис. 2). В общеклинических анализах крови у этих больных в 25,3 % случаев выявлялся лейкоцитоз, и в 51,4 % — ускоренное СОЭ. После окончания антибактериальной терапии рентгенологические признаки ВП регистрировались у 62,8 % больных. Затяжное течение заболевания у них наблюдалось в 31,4 % случаев, т. е. чаще чем в основной группе. После общепринятой терапии у больных пневмонией ПК был выше, чем у лечившихся α -ТФ ($1,02 \pm 0,08$ против $0,60 \pm 0,01$; $p < 0,05$).

Клинический эффект антиоксидантной терапии у больных ВП сопровождался нормализацией ЛЗХЛ крови. На фоне лечения с использованием α -ТФ отмечалось снижение повышенных показателей ЛЗХЛ крови больных (табл. 2). В этой группе СС СПЛЗХЛ снизилась с $34,81 \pm 4,69$ отн. ед. до $7,12 \pm 0,88$ отн. ед. ($p < 0,05$), а СС ИНЛЗХЛ понизилась с $102,82 \pm 8,01$ отн. ед. до $28,94 \pm 3,81$ отн. ед. ($p < 0,05$). При общепринятой терапии у больных динамика показателей ЛЗХЛ крови была менее выраженной. Большинство из них превышали контрольные данные, что свидетельствовало о сохраняющихся нарушениях продукции АФК в крови.

Таким образом, применение α -ТФ в комплексной терапии больных ВП способствовало улучшению течения заболевания, более полному разрешению воспалительного процесса, нормализации лабораторных показателей и рентгенологической картины в легких, снижению интенсивности генерации АФК в крови. В группе больных, получавших только общепринятую терапию, чаще наблюдались случаи затяжного течения заболевания и замедленная динамика клинико-лабораторных показателей, сохранялись нарушения в состоянии СРО.

Обсуждая механизмы терапевтической эффективности α -ТФ у больных ВП нельзя не учитывать роль, принадлежащую СРО в осуществлении типовых реакций организма. С одной стороны, СРО — необходимый биологический процесс, обеспечивающий нормальную жизнедеятельность организма, с другой — его нарушение является универсальным механизмом, лежащим в основе различных патологических состояний, в том числе и заболеваний

Таблица 2
Влияние α -ТФ на показатели ЛЗХЛ крови (отн. ед.) у больных ВП ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n = 30)	Больные ВП (n = 70)			
		ОТ + α -ТФ (n = 35)		ОТ (n = 35)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СПЛЗХЛ:СпС	$0,43 \pm 0,06$	$0,84 \pm 0,05^*$	$0,35 \pm 0,06^{**}$	$0,82 \pm 0,04^*$	$0,37 \pm 0,05^{**}$
МС	$1,49 \pm 0,09$	$5,7 \pm 0,51^*$	$1,09 \pm 0,13^{***}$	$5,6 \pm 0,53^*$	$2,01 \pm 0,37^{**}$
СС	$8,8 \pm 0,62$	$34,81 \pm 4,69^*$	$7,12 \pm 0,88^{***}$	$34,31 \pm 4,55^*$	$11,23 \pm 0,88^{**}$
ИНЛЗХЛ:СпС	$1,54 \pm 0,13$	$4,01 \pm 0,42^*$	$1,31 \pm 0,18^{***}$	$3,97 \pm 0,43^*$	$2,03 \pm 0,2^{**}$
МС	$2,73 \pm 0,18$	$16,57 \pm 1,58^*$	$4,37 \pm 0,61^{***}$	$16,46 \pm 0,52^*$	$5,32 \pm 0,61^*$
СС	$22,17 \pm 1,08$	$102,82 \pm 8,01^*$	$28,94 \pm 3,81^{***}$	$102,44 \pm 7,93^*$	$44,67 \pm 4,6^{**}$

Примечание: СПЛЗХЛ — спонтанная люминолзависимая хемилюминесценция; ИНЛЗХЛ — индуцированная люминолзависимая хемилюминесценция; СпС — спонтанное свечение; МС — максимальная светимость; СС — светосумма свечения; * — отличия от группы контроля ($p < 0,05$); ** — отличия от данных до лечения ($p < 0,05$); # — отличия между группами больных после лечения ($p < 0,05$).

органов дыхания [8, 12]. Нарушение состояния равновесия между инициаторами СРО, в том числе АФК и механизмами, сдерживающими этот процесс, приводит к развитию патологии. Поэтому вполне обоснованным является использование антиоксидантов в комплексной терапии у больных НЗЛ. Природный антиоксидант α -ТФ обладает высокой антирадикальной активностью, способностью ингибировать АФК, регулировать скорость ПОЛ и физико-химические свойства биомембран, обрывать СРО липидов [14]. Устраняя нарушения СРО у больных ВП, α -ТФ позволяет оптимизировать результаты их лечения.

Заключение

1. У больных ВП высокая интенсивность ЛЗХЛ цельной крови свидетельствует о повышенной генерации АФК.
2. Использование α -ТФ в комплексной терапии у больных ВП снижает продукцию АФК в крови, улучшает результаты лечения.
Регистрация ЛЗХЛ крови у больных ВП позволяет обосновать назначение им антиоксидантной терапии и контролировать ее эффективность.

Литература

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. М.: М — Вести; 2006.
2. Metlay J.P., Fine M.J. Testing strategies in the initial management of patients with community — acquired pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 109–118.
3. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. Practice guidelines for the management of community — acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 347–382.
4. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Каминский В.В. Внебольничные стафилококковые пневмонии. Инфекции и антимикроб. тер. 2001; 3: 44–47.
5. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония: диагностика и дифференциальная диагностика. *Атмосфера* 2003; 3: 7–10.
6. Зубков М.Н. Внебольничные пневмонии: этиологическая диагностика и антимикробная терапия. *Рус. мед. журнал* 2004; 5: 290–296.
7. Черняев А.Л. Диагностические ошибки в пульмонологии. *Пульмонология* 2005; 3: 5–9.
8. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в генезе ХОБЛ. *Атмосфера* 2002; 4: 24–25.
9. Kelly F.J., Mudway I., Biomberg A. et al. Altered lung antioxidant status in patients with mild asthma. *Lancet* 1999; 354 (9): 482–483.
10. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. Л.; 1987.
11. Янковский О.Ю. Токсичность кислорода и биологические системы (эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты). СПб.: Игра; 2000.
12. Коган А.Х. Фагоцитзависимые кислородные — свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней. *Вестн. РАМН* 1999; 2: 3–10.
13. Yoshida Y., Maruyama M., Fujita T. et al. Reactive oxygen intermediates stimulate interleukin — 6 production in human bronchial epithelial cells. *Am.J. Physiol.* 1999; 276: 900–908.
14. Евстигнеева Р.П., Волков И.М., Чудинова В.В. Витамин Е как универсальный антиоксидант и стабилизатор биологических мембран. *Биол. мембраны* 1998; 2: 119–136.
15. Niki E. α -Tocopherol. In: Cadenas E., Packer L., eds. *Handbook of antioxidants. Antioxidants in health and disease.* New-York: Dekker Inc.; 1996. 3–25.
16. Фархутдинов Р.Р. Методы исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминомере ХЛ — 003. В кн.: Бурлакова Е.В. (ред.) *Методы оценки антиоксидантной активности веществ лечебного и профилактического назначения.* М.: РУДН; 2005. 147–155.
17. 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.

Поступила 20.07.06
© Фархутдинов У.Р., 2007
УДК 616.24-002-085.356:577.161.3

А.В.Аверьянов, А.Э.Поливанова

Дефицит α_1 -антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

A.V.Averyanov, A.E.Polivanova

Alfa-1-antitrypsin deficiency and chronic obstructive pulmonary disease

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — первичное хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, паренхимы легких и формированием эмфиземы; оно характеризуется ограничением воздушного потока с развитием необратимой (или не полностью обратимой) бронхиальной обструкции, вызванной продуктивной неспецифической персистирующей воспалительной реакцией. Болезнь развивается у предрасположенных лиц и проявляется кашлем, отделением мокроты и нарастающей одышкой, имеет неуклонно прогрессирующий характер с исходом в хроническую дыхательную недостаточность и легочное сердце [1, 2].

Как следует из определения, ХОБЛ развивается далеко не у всех людей, а только у предрасположенных лиц и при воздействии определенных условий. Помимо общепризнанных и не вызывающих сомнения факторов риска развития ХОБЛ — табакокурения, аэрополлютантов и др., значительную роль в патогенезе этого заболевания играют и генетические факторы, среди которых первое место занимает дефицит α_1 -антитрипсина (ААТ).

Протеазы и их ингибиторы в легких

В патогенезе ХОБЛ можно выделить три основных процесса, запускающих патофизиологические "порочные круги" прогрессирования болезни. Это, во-первых, воспаление в дистальных отделах нижних дыхательных путей, во-вторых, оксидативный стресс и, в-третьих, нарушение баланса в системе "протеолиз / антипротеолиз" [3].

Таблица 1
Протеазы — участники патогенеза ХОБЛ

Сериновые протеазы	Цистеиновые протеазы	Матриксные ММП
НЭ	катепсин В	ММП-1 (коллагеназа)
катепсин G	катепсин К	ММП-3 (стромелизин)
протеиназа 3	катепсин L	ММП-7 (матрилизин)
	катепсин S	ММП-9 (желатиназа В)
		ММП-12 (макрофагальная металлоэластаза)

Нарушение баланса протеаз и антипротеаз при ХОБЛ может возникать за счет гиперпродукции (или увеличения активности) протеаз или при подавлении активности (уменьшении активности) антипротеаз.

Основными группами протеаз, принимающими участие в патогенезе ХОБЛ, являются сериновые, цистеиновые, а также матриксные металлопротеиназы (ММП; табл. 1). Сериновые протеазы содержат в своем активном центре аминокислоту серин, цистеиновые — цистеин, а матриксные ММП — цинк. Источниками протеаз в легких служат непосредственные участники воспаления — макрофаги и нейтрофилы и в некоторой степени — бронхиальный эпителий (рисунок). Наиболее изученной сериновой протеазой является нейтрофильная эластаза (НЭ), которая участвует в естественной деградации белков экстрацеллюлярного матрикса легочной паренхимы — эластина, коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов. НЭ является мощным индуктором секреции слизи и гиперплазии слизистых желез. Она также выступает как активный компонент инфекционной защиты, участвуя в расщеплении белковых компонентов бактериальной стенки.



Рисунок. Источники протеаз в легких

Таблица 2
Ингибиторы протеаз в легких

Протеазный ингибитор	Источник	Физиологическая цель
ААТ	сыворотка крови (гепатоциты), бронхиальный эпителий, макрофаги	НЭ, протеиназа 3, катепсин G
α_1 -антихимотрипсин	сыворотка крови (гепатоциты)	катепсин G
α_2 -макроглобулин	сыворотка крови (гепатоциты)	цистеиновые протеиназы, НЭ
Секреторный лейкопротеазный ингибитор	тканевые макрофаги	сериновые протеазы
Цистатины А, С, S	макрофаги	цистеиновые протеазы
Тканевые ингибиторы ММП тип 1, 2	альвеолярные и тканевые макрофаги	металлопротеиназы

Выделение НЭ из нейтрофилов в экстрацеллюлярное пространство происходит под влиянием различных субстанций: цитокинов (ФНО- α , IL-8), липополисахаридов, фрагментов бактериальной стенки [4].

В группу антипротеаз, противостоящих деструктивному действию протеаз, входят ААТ, α_2 -макроглобулин, цистатины, секреторные ингибиторы лейкопротеиназы и тканевые ингибиторы ММП (табл. 2) [5, 6].

ААТ: строение, функции, следствия дефицита

ААТ — это низкомолекулярный белок, состоящий из 394 аминокислот и 3 карбогидратных цепочек, относящийся к группе серпинов-ингибиторов сериновых протеаз. Он синтезируется и секретируется эндоплазматическим ретикулом гепатоцитов, в меньшей степени макрофагами и бронхиальным эпителием. ААТ обладает широким спектром антипротеазной активности, включающим подавление протеиназы 3, катепсина G, активатора плазминогена, трипсина и др. Однако главной его физиологической целью является ингибирование НЭ. Невозможность ААТ нейтрализовать избыточные количества НЭ приводит к повреждению эластического каркаса легких и развитию эмфиземы. Такие же механизмы предполагаются и при дисбалансе в других группах протеаз-антипротеаз.

Курение (и другие возможные факторы риска ХОБЛ) приводит, с одной стороны, к миграции макрофагов и нейтрофилов в дыхательные пути с освобождением избытка протеаз, с другой — к развитию оксидативного стресса, продукты которого окисляют антипротеазы, снижая их ингибирующую активность.

На сегодняшний день протеазно-антипротеазная гипотеза происхождения эмфиземы является доминирующей. Подтверждением данной концепции служат эксперименты по искусственному индуцированию эмфиземы путем эндотрахеального введения эластазы [7].

ААТ обладает также противовоспалительными свойствами. Механизмы его противовоспалительных

и протективных эффектов связывают с ингибированием НЭ. Установлено, что НЭ разрушает не только легочную паренхиму, но и фосфатидилсериновые рецепторы, ответственные за удаление погибших в зоне воспаления клеток путем запуска фагоцитарных механизмов. В частности, такие эффекты наблюдаются у больных муковисцидозом и бронхоэктазами. Нейтрализуя НЭ, ААТ, вероятно, способствует улучшению фагоцитоза [8]. На конгрессе Европейского респираторного общества в г. Копенгагене в сентябре 2005 г. *S.Janciauskiene* продемонстрировала предварительные результаты собственных исследований, свидетельствующих о возможных новых механизмах противовоспалительного действия ААТ путем усиления каскадной иммунной реакции в ответ на липополисахаридную стимуляцию. Как известно, липополисахариды являются обязательными компонентами клеточной стенки грамотрицательных бактерий — частых возбудителей обострения ХОБЛ. Заместительная терапия у больных с тяжелым дефицитом ААТ приводит к снижению маркеров воспаления в крови и мокроте, подтверждая противовоспалительные свойства ААТ [9].

Весьма важным представляется не только абсолютный дефицит ААТ, но и потеря его антиэластазной активности при сохранении нормальной концентрации фермента. Определена главная причина функциональной недостаточности ААТ. В ее основе лежит окисление метионина (положение 351 и 358) в активном центре молекулы ААТ в результате хронического воздействия табачного дыма, содержащего оксиданты, а также избыточного образования пероксида водорода у больных ХОБЛ [10, 11]. Вероятно, именно продолжающимся оксидативным стрессом объясняется сниженная активность ААТ у пациентов, прекративших курение, на поздних стадиях ХОБЛ.

Помимо окисления серьезным проявлением полиморфизма молекулы ААТ является феномен ее полимеризации у больных с PiZZ-фенотипом. Полимерные формы ААТ характеризуются большим молекулярным весом, худшей растворимостью, склонностью к агрегации и низкой функциональной активностью в отношении своей физиологической цели, НЭ, но самое главное — они являются самостоятельными хемоаттрактантами нейтрофилов [12]. Образование и чрезмерное накопление полимеров ААТ в гепатоцитах у больных PiZZ-дефицитом ААТ приводит к миграции нейтрофилов в ткани печени с ее последующим повреждением и развитием гепатитов и циррозов в младенческом возрасте. Подобные процессы, вероятно, происходят и в легочной ткани, причем полимеры ААТ могут синтезироваться внутри легких. Об этом свидетельствуют факты обнаружения полимерных форм ААТ в бронхоальвеолярном лаваже у больных с PiZZ-фенотипом, перенесших трансплантацию печени [13]. Видимо, хемотаксическими свойствами полимеров ААТ в отношении нейтрофилов можно объяснить развитие эмфиземы у лиц

Таблица 3
Уровень ААТ в сыворотке крови и риск развития эмфиземы у различных фенотипов

Фенотип	Уровень ААТ, мкмоль/л (мг/дл)	Риск развития эмфиземы
MM	20–50 (150–350)	не возрастает
MZ	12–35 (90–210)	не возрастает
SS	15–33 (100–140)	не возрастает
MS	18–52 (94–270)	не возрастает
SZ	8–19 (75–120)	средний риск
ZZ	2,5–7 (20–45)	высокий риск
Null-null	0 (0)	очень высокий риск

с PiZZ-фенотипом без сопутствующих факторов хронического ингаляционного повреждения и легочных инфекций.

Генетические аспекты дефицита ААТ

За последние годы был сделан большой шаг вперед — выявлен и изучен ген, отвечающий за синтез ААТ. Ген, кодирующий синтез ААТ, обладает выраженным полиморфизмом, к середине 2005 г. в международной базе данных генома человека зафиксировано 186 его мутаций [14]. В результате мутаций могут нарушаться синтез, секреция и функциональная активность ААТ.

На основании анализа электрофоретической подвижности молекул, аллелям гена ААТ присваивается буквенный код от А до Z. Нормальный вариант аллелей ААТ обозначается буквой М (существуют М1, М2 и М3 варианты). Среди дефицитных чаще всего встречаются S и Z аллели. Различные комбинации существующих аллелей определяют фенотип конкретного человека, который обозначается как Pi (*Proteinase inhibitor*). Нормальным является PiMM фенотип, он характеризуется уровнем ААТ в сыворотке крови более 20 мкмоль/л. При остальных вариантах происходит снижение концентрации ААТ в той или иной степени (табл. 3). Как видно, наибольший вклад в дефицит ААТ вносят 0-(*null*) и Z-аллели. В случае редкого фенотипа Pi00 ААТ в крови полностью отсутствует.

Итоги многочисленных эпидемиологических исследований, выполненных в 58 странах, по распространенности M-, S- и Z-аллелей были подведены в 2002 г. F.J. de Serres (табл. 4, 5) [15]. Оказалось, что M-аллель встречается у 95 % населения. Второй по

Таблица 4
Распределение аллелей гена ААТ в популяции [15]

Регион	PiM, %	PiS, %	PiZ, %
Африка	95,91	2,22	0,52
Австралия и Новая Зеландия	94,1	3,95	1,51
Азия:			
Центральная	98,72	0,43	0,4
Дальневосточная	99,37	0,07	0,04
Юго-восточная	97,3	1,6	0,36
Европа:			
Центральная	97,08	1,92	0,74
Северная	95,77	1,76	1,53
Южная	92,72	5,64	1,25
Западная	93,7	4,51	1,28
Северная Америка	95,29	3,28	0,92

частоте S-аллель занимает около 3 % случаев, а Z-аллель — чуть больше 1 %. Интересно, что мутантные аллели более всего распространены среди лиц европейского происхождения, причем Z-аллель чаще обнаруживается у жителей Скандинавии, в то время как у представителей Центральной, Южной и Западной Европы и их прямых потомков в Северной Америке и Австралии преобладает S-вариант. Согласно расчетам в мире проживают более 175 тыс. носителей ZZ-фенотипа, свыше 3 млн дефицитных SZ- и SS-фенотипов.

Существуют некоторые сложности, связанные с количественным определением ААТ в сыворотке крови. Во-первых, различные методы диагностики определяют различные нормы ААТ. Так, например, наиболее доступные методы иммуноэлектрофореза и радиальной иммунодиффузии трактуют нормальные значения уровня ААТ как 150–350 мг/дл. В то время как более специфичный метод нефелометрии устанавливает норму ААТ на уровне 120–220 мг/дл. Соответственно, минимальный уровень концентрации ААТ, обеспечивающий защиту легких от протеазного повреждения, в случае измерения методом радиальной иммунодиффузии составляет 80 мг/дл, а при нефелометрии протективный порог определяется как 50 мг/дл. Подобные разночтения обязательно должны учитываться при сопоставлении результатов исследований, использовавших различные методологии.

Второй проблемой адекватной оценки уровня ААТ являются его значительные колебания в зависимости от состояния индивидуума. Например, в

Таблица 5
Распределение фенотипов больных с дефицитом ААТ [15]

	PiMM, %	PiMS, %	PiMZ, %	PiSS, %	PiSZ, %	PiZZ, %
Африка	83	6,2	0,75	0,21	0,035	0,005
Австралия и Новая Зеландия	88,1	7,95	2,8	0,18	0,12	0,02
Азия	97,85	0,39	0,21	0,002	0,003	0,001
Европа	90,6	6,24	1,75	0,2	0,074	0,011
Северная Америка	83,7	5,88	2,28	0,11	0,08	0,017

период острого воспалительного процесса любой локализации, стрессовой реакции, шока и других ситуаций, сопровождающихся освобождением НЭ, происходит увеличение концентрации ААТ, нередко многократно превышающее его обычный уровень.

В настоящее время количество ААТ измеряется в мкмоль/л (рекомендовано US Institute of Health), и пороговым протективным значением считается 11 мкмоль/л. Лица, имеющие более низкие значения ААТ, относятся к категории больных с тяжелым дефицитом ААТ. Больше всего подвергаются риску развития эмфиземы PiZZ гомозиготы, гомозиготы с нулевым значением ААТ и PiSZ гетерозиготы, а у PiSS гомозигот и других гетерозигот (PiMZ, PiMS) этот риск невысок (табл. 3) [16].

В зависимости от уровня ААТ в крови и его активности можно выделить 4 группы больных ХОБЛ [17]:

1. нормальные: сочетание нормального уровня ААТ в сыворотке крови с нормальной функциональной активностью;
2. дефицитные: снижение уровня ААТ в сыворотке крови ниже 20 мкмоль/л (тяжелый дефицит < 11 мкмоль/л);
3. дисфункциональные: ААТ присутствует в сыворотке крови, однако функционально неактивен;
4. нулевые: ААТ в сыворотке не определяется.

Согласно рекомендациям, выработанным в 2003 г. рабочими группами Американского торакального и Европейского респираторного общества, генетические исследования по выявлению мутаций гена ААТ делятся на 3 категории (табл. 6):

- а) диагностические — у лиц со сниженным уровнем ААТ или клиническими проявлениями, характерными для этого состояния или имеющих экзогенные факторы риска ХОБЛ;
- б) семейные — обследование родственников больных;
- в) скрининговые — производящиеся на больших выборках.

Проведение диагностических генетических тестирований является обязательным, в то время как решение о семейных и скрининговых программах должно приниматься с учетом множества факторов в каждом конкретном случае. Определение мутантных аллелей ААТ проводится либо методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), тогда говорят о геноти-

пе больного, либо традиционным методом изоэлектрического фокусирования белка плазмы. В этом случае речь идет о фенотипе. С практической точки зрения, данные термины равнозначны [18].

Клиническое значение дефицита ААТ

Впервые на значение ААТ в развитии легочной патологии указали в 1963 г. *Laurell* и *Ericsson* [19], обнаружившие у 3 из 5 больных с дефицитом ААТ признаки эмфиземы легких.

В настоящее время установлена связь между дефицитом ААТ и тремя заболеваниями органов дыхания: легочной эмфиземой, бронхиальной астмой (БА) и бронхоэктазами. Безусловным фактором риска развития эмфиземы у лиц с дефицитом ААТ является курение. Так, например, средняя продолжительность жизни курильщиков с ZZ-фенотипом приблизительно на 10 лет короче по сравнению с некурящими, а средний возраст появления первого клинического симптома, одышки, составляет 40 лет против 52 лет у некурящих, причем разница между женским и мужским полом отсутствует [18, 20].

Подозрение на наличие дефицита ААТ должно возникать при клинически выраженной эмфиземе у лиц 45 лет и моложе, при развитии ее в отсутствие факторов риска (провоцирующих факторов), при наличии бронхоэктазов неясной этиологии или отягощенной наследственности по бронхолегочным заболеваниям [20].

Несмотря на многочисленные доказательства связи ХОБЛ с дефицитом ААТ, распространенность этого генетического дефекта среди больных ХОБЛ не столь высока, как можно было бы ожидать. В исследовании *J.Lieberman et al.* [21] среди 965 пациентов с ХОБЛ было всего 8 % дефицитных по ААТ с PiMZ-фенотипом и 1,9 % PiZZ-гомозигот против соответственно 2,94 и 0,04 % в контрольной группе. В более ранних работах эти цифры еще ниже [22]. Скрининговое исследование по определению частоты дефицитных аллелей гена ААТ среди больных ХОБЛ в России, выполненное в середине 90-х гг. прошлого века, показало, что распространенность Z-, S-, I-, P-, F-аллелей в российской популяции (г. Москва) составляет 3,7 % [23].

Таблица 6
Показания к различным вариантам генетического тестирования

Диагностические	Семейные	Скрининговые
Больные с ХОБЛ и эмфиземой	родственники больных с подтвержденным дефицитом ААТ	новорожденные
Больные с бронхоэктазами неясного происхождения	семейные случаи заболеваний печени и болезней легких	курильщики без бронхиальной обструкции
Больные астмой с неполной обратимостью бронхиальной обструкции		в странах с высоким уровнем распространения мутаций
Курящие с бронхиальной обструкцией		
Профессиональные поллютанты + бронхиальная обструкция		
Лица с болезнями печени неясной этиологии (в том числе новорожденные)		
Больные некротизирующим панникулитом		

Клинические проявления ХОБЛ у больных с дефицитом ААТ, особенно у курильщиков, возникают рано — приблизительно в 32–41 год [18], редко — у лиц моложе 25 лет. По данным исследования *National Heart, Lung, and Blood Institute*, проведенного при помощи стандартизованного опросника, среди 1 129 человек, страдающих тяжелым дефицитом ААТ, было определено, что самой частой жалобой являлась одышка при физической нагрузке — у 84 % опрошенных. Свистящие хрипы зафиксированы у 76 %, кашель беспокоил 42 % опрошенных; кашель с мокротой в течение как минимум 3 нед. в году отмечался у 50 % респондентов [18, 20].

Несмотря на то, что клинические проявления ХОБЛ возникают в среднем лишь у 60 % людей, страдающих тяжелым дефицитом ААТ [18], признаки эмфиземы при проведении компьютерной томографии высоких разрешений (КТВР) находят практически у всех больных старше 50 лет [24].

Особенностью эмфиземы при дефиците ААТ является ее панацинарный характер, в то время как для ХОБЛ характерна центроацинарная эмфизема. Еще одной специфической чертой эмфиземы у дефицитных по ААТ больных является поражение как верхних, так и базальных отделов легких, в которых нередко определяются буллезные изменения.

Поражение бронхов при дефиците ААТ встречается реже, чем эмфизема, но все-таки достаточно типично для таких больных. *M.A. King et al.* [25] при использовании КТВР обнаружили бронхоэктазы в 43 % случаев. Как правило, бронхоэктазы сочетаются с панацинарной эмфиземой, однако описаны случаи бронхоэктазов у молодых больных (ZZ-вариант) до развития эмфиземы [26]. По-видимому, условием образования бронхоэктазов является предельно низкая концентрация ААТ, что наблюдается при гомозиготном PiZZ-фенотипе, во всяком случае распределение гетерозигот у больных с бронхоэктазами не отличается от такового в здоровой популяции [27]. Еще одной радиологической находкой со стороны бронхиального дерева у больных с недостаточностью ААТ является истончение и дилатация стенок бронхов без развития очевидных бронхоэктазов [24]. Третьим заболеванием органов дыхания, ассоциированным с дефицитом ААТ, является БА. В 2003 г. были подведены итоги 5-летнего проспективного исследования, в котором участвовали 37 клинических центров в США. В выборке из 1 052 больных с тяжелым дефицитом ААТ, включенных в Национальный регистр, анализировали симптомы и признаки БА. Неоднократные эпизоды затрудненного дыхания отмечали 66 % опрошенных; у 90 % в период респираторных инфекций появлялись дистанционные хрипы; у 49 % во время спирометрии был получен значимый прирост объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) в ответ на бронходилататор. Повышенный уровень общего IgE зафиксирован у 16,7 % пациентов. В итоге диагноз астмы был установлен у 21 % больных. Положительный бронходилатацион-

ный тест у остальных участников исследования рассматривался как бронхиальная гиперреактивность при ХОБЛ. Причем этот феномен ассоциировался с более быстрыми темпами падения ОФВ₁ [28]. В более раннем наблюдении среди больных с PiZZ-фенотипом и бронхиальной обструкцией уровень распространенности атопии составил 49 %, а БА — 22 %, в то время как в группе сравнения у больных ХОБЛ эти цифры были значительно ниже (27 % и 5 % соответственно) [29]. Таким образом, БА у лиц с дефицитом ААТ встречается примерно в 3–4 раза чаще, чем среди популяции в целом. Распространенность БА у взрослого населения США оценивается на уровне 6,8–7,6 %, а бронхиальной гиперреактивности — 10,9 % [30]. Диагноз БА у больных с недостаточностью ААТ нередко маскирует этот генетический дефект. Между тем развитие эмфиземы у лиц с БА, тяжелое течение заболевания, недостаточный ответ на кортикостероидную терапию должны побуждать врача провести определение уровня ААТ. Всемирная Организация здравоохранения (ВОЗ) дает более жесткие рекомендации. На заседании ВОЗ в г. Женеве в 1997 г. был принят меморандум по проблеме дефицита ААТ. Согласно этому документу все больные ХОБЛ, пациенты с бронхоэктазами неясной этиологии, а также взрослые и подростки с БА должны быть фенотипированы на предмет носительства дефицитных аллелей гена ААТ [31].

Вопреки распространенному мнению вторичный спонтанный пневмоторакс у лиц с дефицитом ААТ развивается не чаще, чем в популяции ХОБЛ в целом. Что касается первичного спонтанного пневмоторакса, то изолированное развитие субплевральных булл, лежащее в его основе, не характерно для больных с недостаточностью ААТ [32, 33].

Уникальное наблюдение сочетания дефицита ААТ и муковисцидоза у одного больного было описано в 1994 г. в клинике НИИ пульмонологии [34].

Заместительная терапия у больных с дефицитом ААТ

С момента установления связи между дефицитом ААТ и легочной эмфиземой предпринимались попытки заместительной терапии у таких больных сначала цельной плазмой, а позднее очищенными лиофилизированными экстрактами ААТ из человеческой плазмы. В настоящее время на рынке представлено 3 подобных препарата — *Prolastin® (Bayer)*, *Aralast® (Baxter)* и *Zemaira® (ZLB Behring)*. Ни один из них не зарегистрирован пока в России. Поскольку лечение такими средствами чрезвычайно дорого даже для западного потребителя и составляет 50–60 тыс. долл. США в год, существуют строгие показания к назначению этой группы препаратов, а именно:

- 1) больные с фенотипами PiZZ, PiZnull, PiNullNull;
- 2) клинически выраженная эмфизема;
- 3) уровень ААТ в сыворотке ниже 11 мкмоль/л.

Только сочетание всех трех условий дает право врачу рекомендовать лечение препаратами ААТ.

Наряду с традиционными противопоказаниями для введения белковых экстрактов не рекомендуется проведение заместительной терапии у больных, продолжающих курить.

Препараты ААТ вводятся внутривенно капельно 1 раз в нед. из расчета 60 мг/кг веса больного. Так как лечение должно проводиться фактически пожизненно, значительную часть расходов берут на себя фонды помощи больным с дефицитом ААТ.

Большинство исследований по оценке эффективности заместительной терапии свидетельствуют о снижении темпов падения ОФВ₁ у больных, получавших препараты ААТ, на 15–27 мл/год, кроме того, на 36 % снижается смертность в этой группе пациентов [35–37]. Метаанализ, проведенный *K.R.Chapman et al.* [38], подтверждает снижение скорости падения ОФВ₁ в группе заместительной терапии на 23 %, причем этот эффект наблюдался только у больных с показателями бронхиальной обструкции средней степени тяжести. В случае ОФВ₁ ниже 30 и выше 65 %_{долж.}, достоверных различий с группами плацебо получено не было. Существуют и иные позитивные следствия заместительной терапии. В работе *J.Lieberman* [39] наблюдалось достоверное снижение числа инфекционных обострений у больных, получавших ААТ, с 3–5 в начале лечения до 0–1 в год на фоне терапии. Возможным объяснением противорецидивного эффекта является усиление фагоцитарной активности ААТ, о чем уже упоминалось выше.

К сожалению, заместительная терапия не решает всех проблем у таких больных. Несмотря на достоверное замедление темпов прогрессирования бронхиальной обструкции на фоне заместительной терапии, во всех исследованиях ежегодное падение ОФВ₁ сохранялось на высоком уровне (37–57 мл/год). В наблюдении *D.J.Gottlieb et al.* [40] 8-недельная терапия ААТ не привела к значимому снижению уровня десмозина в моче (маркера дегградации эластина). Эти факты говорят о том, что объяснение развития эмфиземы даже при тяжелом дефиците ААТ нельзя сводить лишь к протеазно-антипротеазному дисбалансу.

Заключение

Несмотря на то, что в нашей стране первые случаи дефицита ААТ были выявлены более 30 лет назад *Н.А.Дидковским* [40], до настоящего времени методы диагностики этого серьезного генетического заболевания не получили широкого распространения. Возможно, что причины такой ситуации кроются в отсутствии у практического врача реальных инструментов влияния на течение болезни. Хотя профилактические мероприятия, такие как отказ от курения, исключение контактов с поллютантами, вакцинопрофилактика инфекций, и являются мерами, уменьшающими темпы прогрессирования заболевания, однако эти рекомендации должны выполняться всеми больными ХОБЛ, вне зависимости от того, дефицитны они по

ААТ или нет. Конечно, в идеале желательна доклиническая диагностика серпинопатии, что могло бы определять выбор профессии, место жительства, образ жизни индивидуума. Как показывает опыт зарубежных стран (США, Швеции), создание регистров больных с дефицитом ААТ является весьма эффективным с точки зрения профилактики и социальной поддержки этих пациентов. В рамках реализации национального проекта "Здравоохранение" и федеральной целевой программы "Дети России" предусмотрена неонатальная диагностика фенилкетонурии и муковисцидоза, заболеваний гораздо более редких, нежели недостаточность ААТ. Возможно, что согласованная активная позиция педиатров и пульмонологов приведет к включению и этой патологии в диагностические скрининговые программы у новорожденных в России.

Литература

1. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; Update of the management section, GOLD website (www.goldcopd.com). Date update: September, 2005.
2. *Чучалин А.Г.* Хроническая обструктивная болезнь легких. (Клинические рекомендации). М.: Изд-во "Атмосфера"; 2003.
3. *Cosio M., Ghezzi H., Hogg J.C. et al.* The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 1277–1281.
4. *Lee W.L., Downey G.P.* Leukocyte elastase physiological functions and role in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (5): 896–904.
5. *Sommerhoff C.P., Nadel J.A., Basbaum C.B. et al.* Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultured bovine airway gland serous cells. *J. Clin. Invest.* 1990; 85: 682–689.
6. *Rodriguez-Roisin R., MacNee W.* Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Mono.* 1998; 3: 107–126.
7. *Mercer R., Crapo J.D.* Structural changes in elastic fibers after pancreatic elastase administration in hamsters. *J. Appl. Physiol.* 1992; 72: 1473–1479.
8. *Vandivier R.W., Fadok V.A., Hoffmann P.R. et al.* Elastase-mediated phosphatidylserine receptor cleavage impairs apoptotic cell clearance in cystic fibrosis and bronchiectasis. *J. Clin. Invest.* 2002; 109: 661–670.
9. *Stockley R.A., Bayley D.L., Unsal I., Dowson L.J.* The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in 1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1494–1498.
10. *Carp H., Miller F., Hoidal J.R., Janoff A.* Potential mechanism of emphysema: alpha 1-proteinase inhibitor recovered from lungs of cigarette smokers contains oxidized methionine and has decreased elastase inhibitory capacity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982; 79: 2041–2045.
11. *Taggart C., Cervantes-Laurean D., Kim G.* Oxidation of either methionine 351 or methionine 358 in 1-antitrypsin causes loss of anti-neutrophil elastase activity. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (35): 27258–27265.

12. *Parmar J.S., Mahadeva R., Reed B.J.* Polymers of 1-antitrypsin are chemotactic for human neutrophils. A new paradigm for the pathogenesis of emphysema. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2002; 26 (6): 723–730.
13. *Mulgrew A.T., Taggart C.C., Lawless M.W.* 1-antitrypsin polymerizes in the lung and acts as a neutrophil chemoattractant. *Chest* 2004; 125: 1952–1957.
14. *Senn O., Russi E.W., Imboden M.* alpha1-Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(1): 81–84.
15. *De Serres F.J.* Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest* 2002; 122: 1818–1829.
16. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2003; 168: 818–900.
17. *Пузырев В.П., Савюк В.Я.* Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности α_1 -антитрипсина. *Пульмонология* 2003; 3: 105–115.
18. *Hoidal J.R.* Genetics of COPD: present and future. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 741–743.
19. *Laurell C.B., Ericsson S.* The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1-antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1963; 15: 132–140.
20. 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.
21. *Lieberman J., Winter B., Sastre A.* Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest* 1986; 89: 370–373.
22. *Shigeoka J.W., Hall W.J., Hyde R.W.* The prevalence of alpha1-antitrypsin heterozygotes (PiMZ) in patients with obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114: 1077–1084.
23. *Самильчук Е.И.* Роль наследственных факторов в развитии хронических обструктивных заболеваний органов дыхания: Автореф. дис. д-ра. мед. наук. М.; 1997.
24. *Guest P.J., Hansell D.M.* High resolution computed tomography (HRCT) in emphysema associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Clin. Radiol.* 1992; 45: 260–266.
25. *King M.A., Stone J.A., Diaz P.T. et al.* Alpha 1-antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT. *Radiology* 1996; 199: 137–141.
26. *Shin M.S., Ho K.J.* Bronchiectasis in patients with alpha 1-antitrypsin deficiency. A rare occurrence? *Chest* 1993; 104: 1384–1386.
27. *Cuvelier A., Muir J.-F., Hellot M.-F. et al.* Distribution of {alpha}1-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest* 2000; 117(2): 415–419.
28. *Eden E., Hammel J., Rouhani F.N.* Asthma features in severe {alpha}1-antitrypsin deficiency: Experience of the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *Chest* 2003; 123 (3): 765–771.
29. *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.
30. *Tashkin D.P., Altose M.D., Bleecker E.R. et al.* The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation; The Lung Health Study Research Group. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 301–310.
31. World Health Organization. 1-Antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 1997; 75: 397–415.
32. *Bense L., Lewander R., Eklund G. et al.* Nonsmoking, non-alpha 1-antitrypsin deficiency-induced emphysema in non-smokers with healed spontaneous pneumothorax, identified by computed tomography of the lungs. *Chest* 1993; 103: 433–438.
33. *Henry M., Arnold T., Harvey J.* BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax.* 2003; 58 (suppl. 2): 39–52.
34. *Чучалин А.Г., Кронина Л.А., Воронина Л.М., Самильчук Е.И.* Случай сочетания муковисцидоза с дефицитом альфа-1-антитрипсина. *Пульмонология* 1994; 3: 82–84.
35. 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.
36. *Wencker M., Fuhrmann B., Banik N. et al.* Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest* 2001; 119: 737–744.
37. *Strange C., Dickson R., Cartier C. et al.* Survival and FEV₁ decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 49–59.
38. *Chapman K.R., Stockley R.A., Dawkins C. et al.* Augmentation therapy for α_1 -antitrypsin deficiency: a meta-analysis of randomized and non-randomized clinical studies. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (49): 288.
39. *Lieberman J.* Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000; 118: 1480–1485.
40. *Gottlieb D.J., Luisetti M., Stone P.J. et al.* Short-term supplementation therapy does not affect elastin degradation in severe 1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2069–2072.
41. *Дидковский Н.А., Лебедев Ю.А.* Наследственный дефицит альфа-1-антитрипсина и хронические неспецифические заболевания легких. *Тер. арх.* 1974; 11: 30–33.

Поступила 27.03.06

© Аверьянов А.В., Поливанова А.Э., 2007

УДК 616.24-036.12-07:[616-008.931:577.152.34]-074

Безопасность длительнодействующих β_2 -агонистов при бронхиальной астме

1 — ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва;

2 — Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

S.N.Avdeev, L.M.Ogorodova, E.S.Kulikov

Safety of long-acting β_2 -agonists in asthma

Стимуляторы β_2 -адренергических рецепторов (β_2 -агонисты) являются самыми эффективными бронхорасширяющими препаратами, известными на сегодняшний день. Данные препараты способны быстро и эффективно уменьшить одышку, связанную с бронхоконстрикцией, и поэтому находят широкое применение при терапии бронхиальной астмы (БА) [1]. Прогресс совершенствования β_2 -агонистов шел по трем основным направлениям: создание селективных препаратов с большим сродством к β_2 -адренорецепторам (β_2 -АР) по отношению к β_1 -адренорецепторам (β_1 -АР), прямая доставка препарата к органу-мишени для снижения активации рецепторов в других тканях и создание препаратов длительного действия [2]. Одним из заметных достижений в области создания β_2 -агонистов явилось внедрение в клиническую практику длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) — сальметерола и формотерола, которые уже показали свою высокую эффективность при БА [3]. В последние годы широко обсуждается связь регулярного приема ингаляционных β_2 -агонистов, в том числе и ДДБА, и риска неблагоприятных исходов при БА [4, 5].

Безопасность применения ингаляционных коротко действующих β_2 -агонистов (КДБА) начала обсуждаться около 50 лет назад с введением в практику ингаляторов, содержащих адреналин. В середине 1960-х гг. (с 1959 г. по 1966 г.) в Великобритании и ряде других европейских стран смертность в возрастной группе от 5 до 34 лет возросла в 3 раза в сравнении с исходным уровнем смертности [6]. Анализ причин повышенной смертности показал ассоциацию эпидемии с использованием высокодозовых препаратов изопротеренола, разрешенных для применения в этих странах [7]. Смертность существенно снизилась после введения новых правил, регламентирующих применение изопротеренола, и предупреждений об опасности его чрезмерного использования. Данная причина смертности подтверждается и тем, что в странах, где применение изопротеренола не было одобрено, существенного увеличения смертности не наблюдалось.

В 70-х гг. резкое увеличение смертности от астмы было зарегистрировано в Новой Зеландии. Прове-

денное исследование "случай—контроль" позволило сделать вывод, что причиной эпидемии было применение ингаляционного β_2 -агониста короткого действия фенотерола. Точно так же, как и при первой эпидемии, публикация исследования, продемонстрировавшего эту взаимосвязь, и новые правила применения фенотерола привели к падению смертности от астмы [8].

Для дальнейшего изучения взаимосвязи применения β_2 -агонистов и смертности от астмы эпидемиологами было проведено исследование с использованием базы данных *Saskatchewan* (Канада). В исследование был включен 12 301 пациент в возрасте от 5 до 54 лет, который получал один или более препаратов для терапии астмы в течение 10 последних лет. В качестве группы контроля были включены 655 человек. За период наблюдения в изучаемой популяции было зафиксировано 44 случая смерти из-за астмы и 85 эпизодов жизнеугрожающих состояний. Анализ "случай—контроль" выявил ассоциацию увеличения риска смерти из-за астмы, развития жизнеугрожающего состояния с регулярным применением ингаляционных β_2 -агонистов [9]. Значительное количество смертельных исходов из-за астмы во время эпидемии в Новой Зеландии наблюдалось прежде всего среди пациентов, имеющих низкий социально-экономический статус. Более того, эпидемия прежде всего коснулась безработных. Таким образом, финансовые барьеры к ресурсам здравоохранения, наряду с широкой доступностью более эффективного ингалятора β_2 -агониста, приводят к отсроченному распознаванию обострения и позднему назначению терапии и, как следствие, увеличению количества смертей и жизнеугрожающих состояний [10].

Данные проспективных клинических исследований ингаляционных ДДБА

Ингаляционные ДДБА — формотерол и сальметерол — характеризуются продолжительностью действия, по меньшей мере, 12 часов [11, 12]. Сравнительная оценка регулярного применения ДДБА продемонстрировала преимущества данной группы препаратов по влиянию на показатели ФВД, умень-

шение количества дневных и ночных симптомов и количества эпизодов применения препаратов скорой помощи перед регулярным применением КДБА и плацебо [13–16]. В то же время анализ регулярного применения КДБА по большинству показателей не выявил преимуществ перед плацебо.

Назначение ингаляционных кортикостероидов (иКС) совместно с ДДБА обеспечивает большую эффективность терапии астмы, чем увеличение дозы иКС в два раза и более [17, 18]. Комбинация сальметерола и флутиказона пропионата (ФП) в одном ингаляторе была более эффективна, чем терапия такой комбинацией в разных ингаляторах. Назначение двух препаратов в виде фиксированных комбинаций сопровождалось достоверно большим увеличением функциональных показателей [19].

Для оценки эффективности использования монотерапии флутиказоном в сравнении с комбинированной терапией сальметеролом и ФП было проведено исследование GOAL [20]. В исследование был включен 3 421 пациент для сравнения возможности достижения контроля астмы при двух режимах фармакотерапии. Доза иКС увеличивалась каждые 3 мес. до момента достижения полного контроля либо до достижения максимальной дозы ФП 500 мкг 2 раза в день. Достоверно большее число пациентов достигли контроля астмы при комбинированной терапии в сравнении с монотерапией. После 12 мес. терапии полного контроля над астмой (т. е. отсутствия любых проявлений заболевания) достигли 28 % пациентов, получающих монотерапию, и 41 % больных, получавших комбинированную терапию. Хорошего контроля заболевания (т. е. контроля над астмой, соответствующего критериям контроля руководства GINA) после 12 мес. терапии достигли 59 % пациентов, получающих монотерапию, и 71 % больных, получающих комбинированную терапию.

Для сравнительной оценки времени достижения контроля астмы при применении комбинированной терапии и монотерапии иКС было проведено многоцентровое, двойное слепое рандомизированное исследование FLOW [21]. Были включены 663 пациента в возрасте старше 12 лет; после 7–14 дней вводного периода пациенты были рандомизированы в 2 группы сравнения: будесонид 400 мкг 2 раза в сутки и формотерол 9 мкг 2 раза в сутки или будесонид 400 мкг 2 раза в сутки и плацебо. Через 4 нед. лечебного периода пациенты, достигшие контроля ($n = 505$), были рерандомизированы в группы сравнения: будесонид 400 мкг 1 раз в сутки и формотерол 9 мкг 2 раза в сут. или будесонид 400 мкг 1 раз в сутки и плацебо. По результатам данного исследования пациенты, получающие комбинированную терапию, достигли контроля над астмой на 10 дней раньше в сравнении с пациентами, получающими монотерапию иКС.

При этом в группе комбинированной терапии регистрировались и более высокие показатели функции внешнего дыхания (ФВД), меньшее количество

симптомов, эпизодов использования препаратов скорой помощи, более высокие показатели качества жизни в сравнении с монотерапией. В течение 6 мес. наблюдения частота среднетяжелых обострений была значительно ниже в группе пациентов, получающих комбинированную терапию (7,2 vs 10,5; 95 % ДИ 0,49–0,96; $p = 0,03$). Время до первого эпизода ухудшения контроля астмы составило в среднем 97 дней для комбинированной и 42 дня для монотерапии ($p = 0,003$).

Потенциальные проблемы, связанные с применением ДДБА

Снижение бронходилатирующего эффекта. По данным исследования FACET (*Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy*) в течение первых нескольких недель после добавления формотерола к терапии иКС наблюдалось снижение утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) [22]. Однако снижение ПСВ было незначительным, а показатели ФВД были лучше у пациентов, получающих комбинированную терапию, в сравнении с монотерапией иКС в течение последних 12 мес. Таким образом, не было обнаружено доказательств возможного прогрессирования толерантности. В исследовании формотерола было показано, что бронходилатационный эффект снижается при регулярном применении, но при достижении плато дальнейшего снижения не происходит [23]. В другом исследовании кривая показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФV₁) за 12-часовой период не изменялась от изначальной после регулярной терапии формотеролом 12 мкг 2 раза в сутки в течение 12 нед., но показатели значительно снижались в группе пациентов, получающих формотерол 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 нед. [16]. Сходные данные по снижению чувствительности к бронходилатирующему эффекту не были показаны для сальметерола [13, 14, 24].

Снижение чувствительности к действию КДБА. Для оценки ответа на ингаляции сальбутамола у пациентов, получающих регулярную терапию сальметеролом, были обследованы пациенты, поступающие в отделение неотложной помощи с диагнозом острой астмы [25]. В данном исследовании 57 пациентов использовали сальметерол и 57 пациентов, не использующих сальметерол, рассматривались как группа контроля. После ингаляции небулизированного сальбутамола средняя ПСВ возросла с 49 %_{долж.} до 62 % в группе контроля. А в группе сальметерола средняя ПСВ увеличилась с 40 %_{долж.} до 60 %. Не были выявлены и достоверные различия между двумя группами по длительности пребывания в отделении, по количеству госпитализированных пациентов, по количеству повторных обращений. Таким образом, данные, полученные в ходе клинических исследований, не выявили снижение ответа на действие КДБА с целью облегчения симптомов у пациентов, регулярно использующих ДДБА.

Снижение показателей ФВД и усиление ответа на вещества, провоцирующие бронхоспазм. Для оценки влияния регулярного применения ДДБА на показатели ФВД проводилось мониторинг функции легких после прекращения приема сальметерола и формотерола [26, 27]. У пациентов, получавших как сальметерол, так и формотерол, показатели ФВД постепенно снизились до нормальных, и не было зарегистрировано падение ниже исходных показателей.

Формотерол и сальметерол обеспечивают бронхопротективный эффект к воздействию метахолина, который снижается при длительном применении. На основании этих данных предполагалось, что после прекращения длительной терапии ДДБА чувствительность к метахолину может увеличиться. Оценка чувствительности к метахолину, которая мониторировалась через 60 ч, 1 и 2 нед. после прекращения терапии сальметеролом, не показала увеличения бронхиальной гиперреактивности (БГР) от исходных показателей [28]. Сходные данные были получены и для формотерола [27].

Потеря бронхопротективных свойств. Регулярное применение ДДБА может приводить к частичной потере бронхопротективных свойств препаратов при провокациях метахолином [27, 29]. При этом степень толерантности к бронхопротективному эффекту в тесте с метахолином прогрессивно увеличивается после 2-й, 3-й и 4-й дозы препарата. Необходимо отметить, что сочетанная терапия ИКС и ДДБА не влияет на скорость развития толерантности [30].

Снижение защитного эффекта против бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой. Регулярное применение формотерола и сальметерола приводит к частичной потере протективного эффекта против бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой [31, 32]. Даже при назначении сальметерола один раз в день в течение месяца и использовании терапии ИКС на регулярной основе наблюдается значительное снижение степени протекции в интервале 1 и 9 ч после физической нагрузки [33]. Исследования у детей, принимающих сальметерол на регулярной основе, продемонстрировали снижение бронхопротективного эффекта против бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой, несмотря на применение ИКС [33]. Исследование, проведенное R. Garcia et al. [32], показало, что у больных с астмой физического усилия прием формотерола 2 раза в сутки в течение 4 нед. приводил к достоверному снижению бронхопротективного эффекта препарата. Уменьшение протективного эффекта формотерола было отмечено на 14-й день терапии и оставалось на том же уровне в конце исследования.

Кардиотоксичность. Как и для КДБА, наиболее частыми осложнениями при терапии ДДБА являются сердечно-сосудистые эффекты (тахикардия, предсердные и желудочковые экстрасистолы, удлинение интервала QT), гипоксемия и гипокалиемия [4]. У пациентов, получающих формотерол 12 мкг

2 раза в сутки, не были выявлены изменения ЧСС, артериального давления, удлинение интервала QT и снижение уровня калия в плазме. Применение же формотерола в дозе 24 мкг 2 раза в сутки было ассоциировано с достоверно сниженным уровнем калия в плазме [34]. Анализ 17 исследований, включавших 1 443 пациента, получающих терапию сальметеролом 50 мкг дважды в день, не выявил увеличения частоты побочных эффектов в сравнении с плацебо. По данным холтеровского мониторинга не были отмечены эпизоды желудочковой тахикардии, достоверные изменения частоты сердечных сокращений за 24-часовой период, увеличение числа желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, изменение длительности интервала QT в группе сальметерола в сравнении с плацебо [35]. Сходные данные были получены и у пациентов разных возрастных групп, имеющих сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы. Для оценки риска развития сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца при регулярном применении ДДБА в Великобритании было проведено крупное исследование, включавшее более 15 407 больных. Пациенты были разделены на 3 группы сравнения: получающие бамбутерол, недокромил или сальметерол. Данное исследование показало, что прием сальметерола не повышает риск развития сердечной недостаточности (относительный риск 1,10) и риск развития ишемической болезни сердца (относительный риск 1,07) [36].

Генотипы β_2 -АР. Для оценки ассоциации полиморфизма гена β_2 -АР с ответом на терапию сальметеролом было проведено ретроспективное исследование, в которое были включены 157 пациентов. Пациенты были разделены на 3 группы сравнения: сальбутамол 400 мкг 4 раза в день, сальметерол 50 мкг дважды в день и плацебо [37]. После 6-месячного периода лечения 108 пациентам было проведено ретроспективное генотипирование в 16-м кодоне. В изучаемой популяции 16 % пациентов имели генотип Arg / Arg [38]. У пациентов, получающих терапию сальметеролом, с генотипом Arg / Arg16 наблюдались более высокие показатели утренней ПСВ и более низкая частота тяжелых обострений в сравнении с плацебо. Напротив, у пациентов из группы сальбутамола наблюдались более низкие показатели ПСВ и достоверно более высокая частота обострений по сравнению с плацебо [38].

При исследовании влияния полиморфизма β_2 -АР на чувствительность к комбинированной терапии (сальметерол и флутиказона пропионат) в течение 12 нед. не было выявлено достоверных различий между группами по показателям утренней ПСВ, количеству симптомов, частоте эпизодов применения препарата скорой помощи. У пациентов с генотипом Arg / Arg16 не было зарегистрировано достоверного увеличения частоты обострений после 12 нед. комбинированной терапии [39].

Влияние регулярного применения ДДБА на воспаление дыхательных путей

Для оценки влияния ДДБА на воспаление дыхательных путей оценивались три режима фармакотерапии: монотерапия ДДБА, комбинированная терапия с иКС и плацебо. Анализ маркеров воспаления в индуцированной мокроте, бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и биоптате слизистой бронхов не показал достоверных различий между группами пациентов, получающих терапию сальметеролом или плацебо [40, 41]. После 9 нед. терапии формотеролом 24 мкг 2 раза в сутки в слизистой бронхов отмечалось уменьшение количества эозинофилов и тучных клеток [42]. После 6 нед. терапии сальметеролом в биоптате слизистой бронхов определялось снижение количества нейтрофилов, концентрации миелопероксидазы и растворимого Е-селектина в сыворотке крови [43]. Сравнение противовоспалительного эффекта комбинированной терапии с высокими и низкими дозами иКС показало, что противовоспалительный эффект более выражен при применении низких доз иКС в сочетании с ДДБА [44]. В исследование были включены 56 пациентов с астмой, у которых не удавалось контролировать симптомы на фоне монотерапии иКС. Больные были рандомизированы в группы сравнения: ФП 20 мкг 2 раза в сутки, сальметерол и ФП 200 мкг 2 раза в сутки или ФП 500 мкг 2 раза в сутки. По результатам данного исследования достоверное снижение количества тучных клеток было отмечено через 12 нед. лечения только в бронхобиоптатах у пациентов, получающих комбинированную терапию [45].

Монотерапия ДДБА

Поскольку ДДБА не обладают достаточным противовоспалительным эффектом, назначение данной группы препаратов в качестве монотерапии в целом не рекомендуется [46]. Данные, полученные в исследовании SOCS (*Salmeterol or Corticosteroid*), подтвердили данное положение [47]. В исследование были включены подростки и взрослые с хорошим контролем астмы на фоне терапии иКС. Пациенты были рандомизированы в 3 группы сравнения: получающие терапию иКС, сальметерол или плацебо. Хотя в группе пациентов, получающих сальметерол, функция легких и симптомы продолжали контролироваться, наблюдались признаки усиления воспаления дыхательных путей в виде повышения уровня эозинофилии, увеличения концентрации оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе и повышения чувствительности к метахолину. Среди больных, получавших сальметерол, была зарегистрирована большая частота обострений в сравнении с больными, получавшими иКС. Недостаточная эффективность ДДБА в режиме монотерапии была показана еще в 2 однолетних исследованиях у детей, в которых сравнивались монотерапия сальметеролом или беклометазоном. В одном из этих исследований, включавшем 67 де-

тей, у пациентов, получавших беклометазон, показатель ОФВ₁ и порог чувствительности к метахолину были достоверно выше в сравнении с пациентами, получавшими сальметерол. У последних регистрировалось достоверно большее количество обострений (17 vs 2) [48]. В другом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 241 ребенка, были получены сходные данные. Терапия беклометазоном была ассоциирована с лучшим контролем симптомов, высокими показателями ФВД, меньшим количеством эпизодов использования препаратов скорой помощи и более низкой БГР [49].

Маскировка воспаления

В связи с выраженным и продолжительным бронхорасширяющим эффектом ДДБА, регулярное применение данной группы препаратов может привести к недооценке пациентом тяжести приступа, поздней медицинской помощи и, как следствие, более серьезному обострению. Для проверки этого предположения было проведено исследование, в котором пациенты, получающие высокие дозы иКС (≥ 1500 мкг/с по беклометазону), были разделены на 2 группы сравнения: получающие сальметерол и плацебо [50]. По определенной схеме проводилось постепенное снижение дозы иКС на фоне терапии сальметеролом или плацебо. В итоге в группе пациентов, получающих сальметерол, удалось добиться большего снижения дозы иКС до момента развития обострения. За неделю до обострения у пациентов, получающих сальметерол, уровень эозинофилов в мокроте увеличился до 19,9 % в сравнении с 9,3 % в группе плацебо. Эти данные были расценены как доказательства маскировки воспаления дыхательных путей сальметеролом.

Влияние терапии ДДБА на частоту обострений

Во многих исследованиях в качестве показателя неблагоприятного исхода используют количество жизнеугрожающих состояний, так как дыхательная недостаточность, потеря сознания, интубация, госпитализация в палату интенсивной терапии являются событиями, которые могут предшествовать смерти пациента [51]. К счастью, смерти, связанные с астмой, достаточно редки.

Влияние комбинированной терапии на снижение количества обострений было подтверждено и исследованием ОРГИМА, в котором добавление формотерола к терапии будесонидом 200 мкг оказалось более эффективным для предотвращения обострений, чем терапия будесонидом 400 мкг [18]. Сходные данные были получены в сравнительном анализе терапии ФП 100 мкг 2 раза в сутки и сальметеролом или ФП 250 мкг 2 раза в сутки [52]. В группе получавших комбинированную терапию снизилась не только частота обострений с 13,8 до 8,8 %, но их длительность с 10,5 до 8,4 дней. Дальнейший анализ обострений показал, что причиной такой разницы в длительности обост-

рений является более раннее улучшение состояния пациентов после назначения преднизолона в группе получавших комбинированную терапию [52].

Значительное преимущество комбинированной терапии перед монотерапией иКС в высоких дозах получило обоснование и в опытах *in vitro*. Так было показано, что комбинация сальметерола и флутиказона способна контролировать активацию периферических Т-клеток лучше, чем флутиказон отдельно [53]. Также известно, что кортикостероиды способны увеличивать экспрессию β_2 -АР [54]. В настоящее время получены данные *in vitro*, что присутствие молекулы ДДБА облегчает активацию глюкокортикоидного рецептора [55].

Ретроспективные исследования безопасности ДДБА

Появление на фармацевтическом рынке первого ДДБА сальметерола сопровождалось несколькими сообщениями о нежелательных явлениях, включающих сообщения о 6 пациентах, испытывающих одышку, эпизоды свистящего дыхания и кашля после приема сальметерола [56]. При обследовании данных больных было зарегистрировано падение ОФВ₁ после ингаляции плацебо, что демонстрирует взаимосвязь данных симптомов не столько с сальметеролом, сколько с форсированным вдохом или другими причинами. Более серьезными были сообщения об остановке дыхания у 5 больных астмой через 1–12 нед. после начала терапии сальметеролом [57, 58].

В свете полученных данных в Великобритании было проведено постмаркетинговое исследование, которое охватило 15 407 пациентов, получающих сальметерол. Период наблюдения составил минимум 12 мес. [59]. За время наблюдения было зафиксировано 73 случая смерти из-за астмы, но только 39 из них наблюдались в группе пациентов, получающих сальметерол в течение последнего месяца жизни. Детальный анализ смертельных исходов выявил только 4 случая, которые имели возможную связь с приемом сальметерола. На основании данных этого исследования был сделан вывод, что преклонный возраст и тяжелое течение заболевания являются факторами повышенного риска смерти, связанной с астмой, в данной популяции.

Исследование "случай–контроль", включавшее 48 пациентов, госпитализированных в палату интенсивной терапии, показало, что относительный риск развития жизнеугрожающего состояния у пациентов с тяжелой астмой, получающих сальметерол, состав-

ляет 1,42 [60]. Авторы пришли к выводу, что использование сальметерола пациентами с тяжелой астмой не ассоциировано с достоверным увеличением риска жизнеугрожающих состояний.

Исследование SNS

Исследование SNS (*Serevent Nationwide Surveillance Study*) проводилось в Великобритании в 1990–1992 гг. Целью исследования была оценка частоты неблагоприятных исходов в популяции 25 180 пациентов [61]. Исследование SNS было рандомизированным, контролируемым, двойным слепым, в котором пациентам случайным образом назначали сальметерол либо салбутамол. Проводилось сравнение 2 режимов терапии: сальметерол 50 мкг 2 раза в сутки ($n = 16\,787$) и салбутамол 200 мкг 4 раза в сутки ($n = 8\,393$). В изучаемой популяции терапию иКС получали 69 % пациентов в каждой группе [61]. Результаты исследования SNS показали, что терапия сальметеролом по сравнению с терапией салбутамолом реже приводит к выбыванию пациентов по причине ухудшения течения астмы, но сопровождается недостоверным увеличением числа смертельных исходов из-за астмы (табл. 1). В группе, получающей сальметерол, были зарегистрированы 12 случаев смерти из-за астмы, в группе салбутамола — 2 смерти, относительный риск 3,0 ($p = 0,105$). При этом у всех 14 умерших пациентов была диагностирована тяжелая БА. Относительный риск госпитализации по поводу астмы составил 0,95 и выбывания из исследования — 0,77. После получения таких данных FDA рекомендовало компании-производителю провести дополнительные исследования безопасности сальметерола.

Исследование SMART

Для оценки безопасности сальметерола при добавлении к обычной терапии астмы в 1996 г. было начато многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование SMART (*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*) [62]. Пациентам случайным образом назначали сальметерол в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) 50 мкг 2 раза в сутки или плацебо в таком же режиме в дополнение к терапии, которую пациенты получали до включения в исследование. Основным критерием безопасности была частота неблагоприятного исхода, включавшего смерть от респираторных причин или развитие жизнеугрожающего состояния.

Таблица 1
Основные результаты исследования SNS

Исходы, связанные с астмой	Сальметерол ($n = 16\,787$), $n / \%$	Салбутамол ($n = 8\,393$), $n / \%$	Относительный риск (значение p)
Смертельные исходы	0,07 / 12	0,02 / 2	3,00 (0,105)
Госпитализации	1,15 / 193	1,22 / 102	0,95 (0,651)
Серьезные медицинские события	1,18 / 198	1,19 / 100	0,99 (0,935)

Таблица 2
Частота неблагоприятных исходов в исследовании SMART

Исходы (n)	Сальметерол (n = 13 176)	Плацебо (n = 13 179)	Относительный риск (95 % ДИ)
Смерть или опасное для жизни состояние, связанные с респираторными причинами	50	36	1,40 (0,91–2,14)
Смерть от респираторных причин	24	11	2,16 (1,06–4,41)*
Смерть или опасное для жизни состояние, связанные с астмой	37	22	1,71 (1,01–2,89)*
Смерть от астмы	13	3	4,37 (1,25–15,34)*

Примечание: * — достоверные различия.

В соответствии с протоколом исследования пациенты посещали исследовательский центр один раз, когда им назначалась терапия на 7 мес. Впоследствии исследователи контактировали с пациентом по телефону каждые 4 нед. В исследовании планировалось включить 60 тыс. пациентов.

После включения приблизительно половины пациентов был проведен запланированный промежуточный анализ. По результатам данного анализа ($n = 26\,355$) удалось выявить небольшое, но достоверное увеличение частоты респираторных смертей (24 vs 11), смертей, ассоциированных с астмой (13 vs 3), и жизнеугрожающих состояний (37 vs 22) в группе пациентов, получающих сальметерол, в сравнении с плацебо (табл. 2).

Хотя predetermined критерии прекращения исследования на тот момент не были соблюдены, предварительные данные в популяции афроамериканцев и проблемы с включением пациентов поставили вопрос о приостановке исследования. Основная проблема, связанная с затруднением включения пациентов, состояла в том, что предшествующая терапия ДДБА рассматривалась как критерий исключения.

После получения предварительных данных FDA обязала компании-производители внести информацию-предупреждение на препараты, содержащие сальметерол и комбинацию сальметерола и флутиказона пропионата [63]. Подобное предупреждение коснулось также формотерола и комбинации формотерола с будесонидом.

Как должен врач отреагировать на данную информацию? Во-первых, он должен убедиться, что его пациент принимает ДДБА не в виде монотерапии, а в комбинации с иКС. Во-вторых, врач должен систематически мониторировать состояние пациента для оценки эффективности лечения по достижению контроля над заболеванием (в случае, если контроль не достигнут, следует увеличить объем противовоспалительных средств), а также для анализа безопасности терапии (жалобы, анамнез пациента, изучение сопутствующих заболеваний, исследование ЭКГ, лабораторные тесты). Заключение FDA ни в коем случае не следует расценивать как сигнал к прекращению применения ДДБА. Если терапия обеспечивает полноценный контроль и отсутствуют побочные эффекты терапии, ее следует продолжить. Для эффективного наблюдения за течением заболе-

вания полезно использовать тест контроля над астмой, который, как уже доказано сегодня, является чувствительным и эффективным инструментом повышения качества жизни больных.

Подробности исследования SMART

Дополнительный анализ данных, проведенный после завершения исследования в подгруппах пациентов в зависимости от их этнической принадлежности и сопутствующего применения иКС, позволил сделать следующие важные выводы:

1. Сопутствующее применение иКС может быть связано с меньшей частотой неблагоприятных исходов.
2. Большая частота неблагоприятных исходов может быть связана с принадлежностью к афроамериканской этнической группе.

Важно отметить, что в исследовании SMART большинство пациентов имели плохо контролируруемую астму: 61 % пациентов отмечали ночные симптомы не реже 1 раза в неделю, 26 % пациентов нуждались хотя бы в одном обращении за неотложной помощью по поводу астмы за последний год [62]. В соответствии с современными рекомендациями терапия иКС показана всем пациентам начиная с легкой персистирующей астмы. Однако в исследовании SMART иКС получали менее половины пациентов, при этом контроль за выполнением ими врачебных рекомендаций отсутствовал.

В целом на момент включения в исследование только 47 % пациентов применяли иКС, при этом в группе европеоидов таких больных было 49 %, а в афроамериканской группе — 38 %. Терапия иКС сопровождалась снижением риска неблагоприятных исходов по сравнению с общей популяцией включенных больных. Вместе с тем у пациентов, не получавших иКС, терапия сальметеролом отчетливо сопровождалась увеличением риска смерти или развития опасных для жизни состояний, связанных с астмой (табл. 3).

Результаты исследования SMART были получены в этнически неоднородной популяции, включавшей 70,7 % европеоидов, 17,8 % афроамериканцев и 11,5 % представителей других этнических групп. Вероятно, полученные данные не могут быть напрямую экстраполированы на популяции больных астмой из европейских стран (в том числе и России) в

Таблица 3

Частота неблагоприятных исходов в исследовании SMART в зависимости от сопутствующей терапии иКС

Исходы (n)		Сальметерол (n = 13 176)	Плацебо (n = 13 179)	Относительный риск (95 % ДИ)
Смерть или опасное для жизни состояние, связанные с респираторными причинами	иКС есть	23	19	1,21 (0,66–2,23)
	иКС нет	27	17	1,60 (0,87–2,93)
Смерть от респираторных причин	иКС есть	10	5	2,01 (0,69–5,86)
	иКС нет	14	6	2,28 (0,88–5,94)
Смерть или опасное для жизни состояние, связанные с астмой	иКС есть	16	13	1,24 (0,60–2,58)
	иКС нет	21	9	2,39 (1,10–5,22)*
Смерть от астмы	иКС есть	4	3	1,35 (0,30–6,04)
	иКС нет	9	0	-/-

Примечание: * — достоверные различия.

связи с существенно отличающейся этнической структурой. Критерии тяжести течения астмы были непропорциональны между этими этническими группами пациентов. Так, афроамериканцы имели ПСВ на 7,2 % ниже, чем европеоиды. Количество вызовов скорой помощи и госпитализаций за последние 12 мес. составляло 41 и 15 % соответственно для афроамериканцев, в сравнении с 22 и 6 % для европеоидов. Более того, только 38 % афроамериканцев использовали иКС в сравнении с 49 % у европеоидов. Смертельные эпизоды наблюдались преимущественно в афроамериканской популяции: респираторная смерть или жизнеугрожающие состояния (20 vs 5), смерти связанные с астмой (19 vs 4) в группе сальметерола в сравнении с плацебо (табл. 4).

Если пациенты-афроамериканцы использовали иКС, терапия сальметеролом так же, как у европеоидов, не увеличивала риск неблагоприятных исходов по сравнению с приемом плацебо. Напротив, у афроамериканцев, не получавших иКС, терапия сальметеролом значительно увеличивала риск смерти или развития опасного для жизни состояния, связанных с респираторными причинами (относительный риск 5,61; 95 % ДИ 1,25–25,26), а также риск смерти или развития опасного для жизни состояния, связанных с астмой (относительный риск 10,46; 95 % ДИ 1,34–81,58) [62].

Какие выводы можно сделать по результатам исследования SMART?

Во-первых, астма до сих пор остается плохо контролируемым заболеванием. Более 60 % пациентов, включенных в исследование, имели ночные симптомы, более 25 % прибегали к неотложной помощи в течение последнего месяца. Только 47 % пациентов получали контролируемую терапию иКС [64].

Во-вторых, не представляется возможным достоверно определить количество пациентов, получающих терапию иКС в предписанных врачом дозах.

В-третьих, невозможно установить, действительно ли для комбинации иКС и ДДБА характерны такие же риски, как и для монотерапии ДДБА. Исследование SMART не было спланировано для проверки гипотезы о безопасности применения сальметерола в комбинации с иКС в сравнении с монотерапией сальметеролом. Пациенты рандомизировались без рассмотрения их текущей терапии иКС. И никаких документированных записей относительно этого положения во время исследования не велось, хотя во всех крупных исследованиях, в которых оценивалась эффективность комбинированной терапии, было показано снижение количества тяжелых обострений и смертей из-за астмы по меньшей мере на 50 % [18, 20, 22].

В-четвертых, изначально афроамериканская популяция характеризовалась более тяжелым течением

Таблица 4

Частота неблагоприятных исходов в исследовании SMART в зависимости от этнической принадлежности пациентов

Исходы (n)		Сальметерол (n = 13 176)	Плацебо (n = 13 179)	Относительный риск (95 % ДИ)
Смерть или опасное для жизни состояние, связанные с респираторными причинами	Европеоиды	29	28	1,05 (0,62–1,76)
	АА	20	5	4,10 (1,54–10,90)*
Смерть от респираторных причин	Европеоиды	16	7	2,29 (0,94–5,56)
	АА	8	2	3,88 (0,83–18,26)
Смерть или опасное для жизни состояние, связанные с астмой	Европеоиды	17	16	1,08 (0,55–2,14)
	АА	19	4	4,92 (1,68–14,45)*
Смерть от астмы	Европеоиды	6	1	5,82 (0,70–48,37)
	АА	7	1	7,26 (0,89–58,94)

Примечание: * — достоверные различия; АА — афроамериканцы.

астмы с более низкими показателями ФВД. 67 % пациентов в данной когорте испытывали ночные симптомы, 41 % пациентов прибегал к вызову бригады неотложной помощи в течение последнего месяца. Подавляющее большинство пациентов данной группы не получало терапию иКС. Учитывая такую клиническую характеристику пациентов, не совсем понятно, связаны ли высокие риски жизнеугрожающих состояний, зафиксированные в данной популяции, с утяжелением течения астмы, либо это связано с другими факторами, возможно генетическими, такими как большая распространенность носителей генотипа Arg / Arg16 гена β_2 -адренорецептора. Влияние этих факторов требует уточнения. Нельзя не принимать во внимание и наличие определенных поведенческих факторов, характерных для афроамериканцев (низкая комплаентность пациентов).

Метаанализ

Данный метаанализ был основан на 19 рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших в общей сложности 33 826 больных с астмой [65]. Задачей анализа явилось изучение влияния терапии ДДБА на риск развития таких событий, как: 1) тяжелые обострения астмы, потребовавшие госпитализации больных в стационар; 2) жизнеугрожающие обострения астмы (т. е. потребовавшие проведения интубации трахеи и ИВЛ); 3) смерть от астмы. В анализ были включены исследования, сравнивавшие эффективность ДДБА и плацебо у больных астмой, длительностью не менее 3 мес. Средняя длительность приема ДДБА в данных исследованиях составила 6,0 мес. Средний возраст больных, принимавших ДДБА, составил 37,2 года, принимавших плацебо — 37,7 года. По сравнению с плацебо терапия ДДБА увеличивала число тяжелых обострений астмы, требовавших госпитализации больных (отношение шансов 2,6; 95 % ДИ 1,6–4,34; различие риска 0,7 %), жизнеугрожающих обострений (отношение шансов 1,8; 95 % ДИ 1,1–2,9; различие риска 0,12 %), число смертей от астмы (отношение шансов 3,5; 95 % ДИ 1,3–9,3; различие риска 0,07 %). Риск неблагоприятных эффектов терапии был сходным для сальметерола и формотерола у взрослых и у детей.

Данный анализ не учитывал роль других важных факторов в развитии серьезных неблагоприятных последствий, таких как тяжесть астмы, сопутствующая терапия и комплаенс больных к проводимой терапии. Кроме того, значение полученных величин отношения шансов и различий риска довольно спорно в свете довольно малого числа событий (смертей) в данном анализе. Отношения шансов обострений астмы, требовавших госпитализации, и жизнеугрожающих обострений довольно сильно варьировали в анализируемых исследованиях. Очень важно отметить, что отношение шансов смертей от астмы было основано исключительно на данных одного исследования (SMART). Кроме того, существ-

ственным недостатком данного метаанализа является тот факт, что 79 % всех больных, включенных в анализ (26 355 из 33 826 больных!), были взяты из исследования SMART. То есть по своей сути метаанализ *S.R.Salpeter et al.* [65] лишь повторил данные исследования SMART.

Также необходимо обратить внимание и на другие недостатки метаанализа. Большинство больных (53–54 %), включенных в данный метаанализ, использовали ДДБА в виде монотерапии. Маловероятно, что комбинированная терапия иКС и ДДБА ассоциирована с таким же риском развития неблагоприятных событий, как монотерапия ДДБА. На сегодня известны данные многих крупных проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, показавших, что комбинированная терапия сальметеролом / флутиказоном или формотеролом / будесонидом приводит к снижению риска тяжелых обострений астмы и других неблагоприятных событий как минимум на 50 % [18, 20, 22].

В данном метаанализе не была представлена этническая структура больных, принимавших участие в исследованиях. В то же время известно, например, что афроамериканцы являются наиболее уязвимой популяцией для развития неблагоприятных эффектов, связанных с приемом ДДБА. Однако пока так и неясно, связано ли это с большей тяжестью астмы в данной популяции или с генетическими факторами.

Проспективные исследования безопасности формотерола

Формотерол имеет несколько отличный фармакологический профиль в сравнении с сальметеролом [66]. Для того чтобы оценить безопасность применения формотерола в высокой дозе 24 мкг 2 раза в сутки, были проанализированы данные трех проспективных рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых исследований [67]. Проводилось сравнение двух фармакотерапевтических режимов: формотерол 12 мкг 2 раза в сут. и формотерол 24 мкг 2 раза в сутки. Пациенты, получающие формотерол в высокой дозе, чаще переносили тяжелые обострения астмы в сравнении с группой плацебо (3; 3,7; 6,4 % vs 0; 1,4; 0 % соответственно в 3 исследованиях).

В 12-недельном исследовании у взрослых и подростков, получающих формотерол 24 мкг 2 раза в сутки, у 9 пациентов из 271 (3,3 %) развилось тяжелое обострение, повлекшее 2 интубации трахеи и 1 смертельный исход [68]. В группе, получающей плацебо, было зарегистрировано 2 тяжелых обострения, в группе, получающей сальбутамол, — 2, и в группе, получающей формотерол 12 мкг, — 1 случай. Сходные данные были получены и в детской популяции (табл. 5).

Наличие таких данных указывало на необходимость проведения IV фазы исследования формотерола. В рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование длительностью 16 нед. были включены 2 085 пациентов в возрасте

Таблица 5

Тяжелые обострения астмы на фоне терапии формотеролом

	Формотерол 12 мкг дважды в день	Формотерол 200 мкг 4 раза в день	Сальбутамол 200 мкг 4 раза в день	Плацебо
Исследование 1, возраст ≥ 12 лет, продолжительность 12 нед.	$n = 136$ (%)	$n = 135$ (%)	$n = 134$ (%)	$n = 136$ (%)
Тяжелые обострения астмы, количество	0 (0)	4 (3)	2 (1,5)	0 (0)
Исследование 2, возраст ≥ 12 лет, продолжительность 12 нед.	$n = 139$ (%)	$n = 136$ (%)	$n = 138$ (%)	$n = 141$ (%)
Тяжелые обострения астмы, количество	1 (0,7)	5 (3,7)	0 (0)	2 (1,4)
Исследование 3, возраст 5–12 лет, продолжительность 1 год	$n = 171$ (%)	$n = 171$ (%)	–/–	$n = 176$ (%)
Тяжелые обострения астмы, количество	8 (4,7)	11 (6,4)	–/–	0 (0)

старше 12 лет, имевших ОФВ₁ 69 %_{долж.} [68]. Пациенты были рандомизированы в 3 группы сравнения: формотерол 12 мкг 2 раза в сутки, формотерол 24 мкг 2 раза в сутки или формотерол 12 мкг 2 раза в сутки плюс 2 дополнительные дозы сальбутамола либо плацебо. На основании данных, полученных в ходе исследования, было показано, что частота серьезных нежелательных явлений была низкой, и достоверных различий между группами выявлено не было.

Безусловно, упомянутые выше исследования формотерола и сальметерола имеют большие различия, которые необходимо принять во внимание, прежде чем сделать вывод о безопасности применения ДДБА. В исследовании *J. Wolfe et al.* [68] была меньше выборка, короче период лечения, хотя запланированная мощность исследования была достаточной для выявления достоверных различий между группами по основному показателю безопасности. В целом популяция исследования имела менее тяжелое течение астмы и большую долю пациентов, получающих терапию иКС, чем в исследовании SMART.

Заключение: влияние ДДБА на контроль астмы и смертность

Крупные ретроспективные исследования "случай-контроль" не установили достоверную ассоциацию между регулярным применением ДДБА и повышенным риском госпитализаций и случаев смерти из-за астмы.

Проспективные исследования сальметерола и формотерола установили ассоциацию регулярной монотерапии данными препаратами с увеличением риска смерти из-за астмы и жизнеугрожающих состояний, но не показали ухудшение контроля заболевания в целом.

Исследования не выявили увеличение риска смерти из-за астмы и жизнеугрожающих состояний у пациентов, получающих комбинированную терапию.

Повторный анализ структуры смертности при эпидемии в Новой Зеландии, связь уровня смертности с социально-экономическим статусом пациентов, зависимость смертности от метода набора пациентов в исследовании SMART — все это,

позволяет говорить о том, что изолированные случаи смертельных исходов не вызваны прямым токсическим эффектом β_2 -агонистов. Скорее, эти данные подтверждают гипотезу о том, что у пациентов, не имеющих доступа к квалифицированной медицинской помощи, регулярное применение ДДБА, в отсутствие адекватной противовоспалительной терапии, может приводить к отсроченному распознаванию начала обострения и тем самым — к позднему назначению адекватной терапии.

В заключение, терапия ДДБА должна назначаться только в сочетании с иКС. ДДБА следует назначать только тем пациентам, у которых астма адекватно не контролируется на фоне другой поддерживающей терапии, например низкими или средними дозами иКС, а также пациентам, у которых тяжесть астмы, без сомнения, требует применения в качестве терапии первой линии комбинации иКС и ДДБА. ДДБА не показаны пациентам, у которых астма хорошо контролируется ингаляциями КДБА по требованию, или монотерапией иКС, или другими препаратами для поддерживающей терапии в сочетании с КДБА по требованию. Комбинированная терапия иКС и ДДБА ассоциирована с лучшим контролем заболевания, снижением частоты обострений, чем повышенные дозы иКС в 2 раза и более.

Литература

1. Nelson H. Beta adrenergic bronchodilators. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 499–506.
2. Moore R.H., Khan A., Dickey B.F. Long-acting inhaled β_2 -agonists in asthma therapy. Chest 1998; 113: 1095–1108.
3. Kips J.C., Pauwels R.A. Long-acting inhaled β_2 -agonist therapy in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 923–932.
4. Sears M.R. Adverse effects of β -agonists. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 110 (6, suppl.): S322–328.
5. Hasford J., Virchow J.C. Excess mortality in patients with asthma on long-acting β_2 -agonists. Eur. Respir. J. 2006; 28: 900–902.
6. Sears M.R., Taylor D.R. The β_2 -agonist controversy: observations, explanations and relationship to asthma epidemiology. Drug. Safety 1994; 11: 259–283.
7. Stolley P.D., Schinnar R. Association between asthma mortality and isoproterenol aerosols: a review. Prev. Med. 1978; 7: 519–538.

освобождает от симптомов и предотвращает обострения астмы



Инструкция по применению препарата СЕРЕТИД

П №011630/01 10.03.2004 (Мультидиск)
П №015937/01-2000 26.10.2004 (ДАИ)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Порошковый аэрозоль для ингаляций 25/50 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/250 мкг/доза, 120 доз; Мультидиск (порошковый порошок для ингаляций) 50/100 мкг/доза, 50/250 мкг/доза, 50/500 мкг/доза, 60 доз. **СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующие вещества: сальметерол (соединенный с флутиказоном пролонг). Вспомогательные вещества: 1,1,1,2-тетрафторэтан (ДАИ), лактозы моногидрат (Мультидиск).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. Серетид содержит сальметерол и флутиказон пролонг, которые обладают разными механизмами действия. Сальметерол предотвращает возникновение симптомов, флутиказон пролонг усиливает легочную функцию и предотвращает обострения. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Вспомогательное средство для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у взрослых и детей и подростков, когда целесообразно назначение комбинированной терапии: бронходилататор и препарат из группы ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Серетид также назначают, получившим эффективные поддерживающие дозы агонистов бета₂-адренорецепторов длительного действия и ИКС; пациентам, у которых сохраняется симптомы на фоне терапии ИКС; пациентам, получающим регулярно лечение бронходилататорами и нуждающимся в ИКС. Поддерживающие терапия при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Серетид предназначен только для ингаляции. Для получения оптимального эффекта препарат следует принимать регулярно, даже при отсутствии соответствующих симптомов. Минимум двух препаратов можно только по рекомендации врача. Конкретному пациенту следует назначить такой ингалятор Серетид, который содержит дозу флутиказона пролонга, соответствующую тяжести его болезни. Тем у пациента не удается добиться контроля болезни с помощью монотерапии ИКС, препарат на терапии комбинированным препаратом Серетид, содержащим эквивалентную дозу флутиказона, может привести к усилению контроля бронхальной астмы; препарат на терапии Серетидом может позволить снизить дозу ингаляционного кортикостероида без потери контроля бронхальной астмы. **РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ. Длительный аэрозольный ингалятор:** Взрослые и дети 12 лет и старше: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Дети в возрасте 4-11 лет и старше: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): для взрослых пациентов максимальная рекомендованная доза составляет две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. **Мультидиск:** Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: две ингаляции 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки, или одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки, или одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Девочки и подростки: См. таблицу Мультидиска у детей в возрасте 4-11 лет. Особые группы пациентов: нет необходимости снижать дозу Серетид у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушенной функцией почек или печени. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов, возраст до 4 лет. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Серетид содержит сальметерол и флутиказон пролонг, поэтому следует следить, чтобы не возникали побочные эффекты, характерные для указанных компонентов. Нет данных о том, что одновременное применение вызывает дополнительные побочные эффекты. Редко возникают: тремор, сердцебиение, головная боль, онемение пальцев и онемение стопы для пальцев, парадоксальный бронхоспазм (в случае его возникновения следует немедленно прекратить прием комбинированной ингаляционной бронходилататор, отменить Серетид и при наличии показаний назначить альтернативную терапию). **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ.** Серетид предназначен для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов. Пациент должен быть информирован о том, чтобы они всегда имели под рукой препарат для купирования острых симптомов. Неизвестность обострения при бронхальной астме нельзя резко прекращать лечение Серетидом; дозу препарата следует снижать постепенно под контролем симптомов и функции легких. Следует соблюдать осторожность у пациентов с триггерными факторами, связанными с известными триггерами. Возможные системные эффекты: снижение функции щитовидной железы, задержка роста у детей, катаракта, глаукома. Ввиду возможности угнетения надпочечников, пациентам, получающим с пероральными кортикостероидами на длительную терапию Серетидом, следует лечить с особой осторожностью и регулярно контролировать у них функцию щитовидной железы. Рекомендуется регулярно следить за линейным ростом детей, получающих ингаляционные кортикостероиды в течение длительного времени. **ТРАВМЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Беременным и кормящим женщинам, как и любой лекарством, Серетид можно назначать только в том случае, когда ожидаемая польза для пациентки перевешивает любой возможный риск для плода или ребенка.

Для выхода рекламного материала август 2004

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ГлэксОСмитКляйн Трейдинг" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатское Холмы", тел. (495) 777 89 80, факс (495) 777 89 01

На правах рекламы

8. Pearce N.E., Grainger J., Atkinson M. Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977–1981. *Thorax* 1990; 45: 170–175.
9. Spitzer W.O., Suissa S., Ernst P. et al. The use of β -agonists and the risk of death and near death from asthma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 501–506.
10. Garrett J., Kolbe J., Richards G. et al. Major reduction in asthma morbidity and continued reduction in asthma mortality in New Zealand; what lessons have been learned? *Thorax* 1995; 50: 303–311.
11. Johnson M., Butchers Pr., Colman R.A. et al. The pharmacology of salmeterol. *Life Sci.* 1993; 52: 2131–2143.
12. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective β_2 -adrenoceptor agonist bronchodilator. *Life Sci.* 1993; 52: 2145–2160.
13. Pearlman D., Chervinsky P., LaForce C. et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1420–1425.
14. D'Alonzo G.E., Nathan R.A., Henochowicz S. et al. Salmeterol xinafoate as maintenance therapy compared with albuterol in patients with asthma. *J.A.M.A.* 1994; 271: 1412–1416.
15. Fitzgerald J.M., Chapman K.R., Della Cioppa G. et al. Sustained bronchoprotection, bronchodilation, and symptom control during regular formoterol use in asthma of moderate or greater severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 427–434.
16. Bensch G., Lapidus R.J., Levine B.E. et al. A randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled study comparing formoterol dry powder inhaler with albuterol metered-dose inhaler. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86: 19–27.
17. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *Br. Med. J.* 2000; 320: 1368–1373.
18. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Rotsin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1192–1197.
19. Nelson H.S., Chapman K.R., Pyke S.D. et al. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 29–36.
20. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-define asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
21. Price D., Dutchman D., Mawson A. et al. Early asthma control and maintenance with eformoterol following reduction of inhaled corticosteroid dose. *Thorax* 2002; 57: 791–798.
22. Pauwels R., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET). *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1405–1411.
23. Fitzgerald J.M., Chapman K.R., Della Cioppa G.B. et al. Sustained bronchoprotection, bronchodilation and symptom control during regular formoterol use in asthma of moderate or greater severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 427–435.
24. Britton M.G., Earnshaw J.S., Palmer J.B.D. A twelve month comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 1062–1067.
25. Korosec M., Novak R.D., Myers E. et al. Salmeterol does not compromise the bronchodilator response to albuterol during acute episodes of asthma. *Am. J. Med.* 1999; 107: 209–213.
26. Ullman A., Hedner J., Svedmyr N. Inhaled salmeterol and salbutamol in asthmatic patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 571–575.
27. Yates D.H., Sussman H.S., Shaw M.J. et al. Regular formoterol treatment in mild asthma: effect on bronchial responsiveness during and after treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1170–1174.
28. Booth H., Fishwick K., Harkawat R., et al. Changes in methacholine induced bronchoconstriction with the long acting β_2 -agonist salmeterol in mild to moderate asthmatic patients. *Thorax* 1993; 48: 1121–1124.
29. Cheung D., Timmers M.C., Zwinderman A.H. et al. Long-term effects of a long-acting β_2 -adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1196–1203.
30. Kalra S., Swystun V.A., Bhagat R., Cockcroft D.W. Inhaled corticosteroids do not prevent the development of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest* 1996; 109: 953–956.
31. Ramage L., Lipworth B.J., Ingram C.G. et al. Reduce protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Respir. Med.* 1994; 88: 363–366.
32. Garcia R., Guera P., Feo F. et al. Tachyphylaxis following regular use of formoterol in exercise-induced bronchospasm. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2001; 11: 176–182.
33. Simons F.E., Gerstner T.V., Cheung M.S. Tolerance to the bronchoprotective effects of salmeterol in adolescent with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997; 99: 655–659.
34. Burgess C., Ayson M., Rajasingham S. et al. The extrapulmonary effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 54: 141–147.
35. Ferguson G.T., Funck-Brentano C., Fischer T. et al. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. *Chest* 2003; 123: 1817–1824.
36. Martin R.M., Dunn N.R., Freemantle S.N., Mann R.D. Risk of non-fatal cardiac failure and ischemic heart disease with long-acting β_2 -agonists. *Thorax* 1998; 53: 558–572.
37. Taylor D.R., Town G.I., Herbison G.P. et al. Asthma control during long-term treatment with regular inhaled salbutamol and salmeterol. *Thorax* 1998; 53: 744–752.
38. Taylor D.R., Drazen J.M., Herbison G.P. et al. Asthma exacerbations during long term β_2 agonist use: influence of β_2 -adrenoceptor polymorphism. *Thorax* 2000; 55: 762–767.
39. Dorinsky P., Yancey S., Edwards L. et al. Rates of asthma exacerbations are not effected by β_2 -adrenergic receptor genotype in patients with persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (suppl. 1): S6.
40. Kraft M., Wenzel S.E., Betting C.M., Martin R.J. The effect of salmeterol on nocturnal symptoms, airway function and inflammation in asthma. *Chest* 1997; 111: 1249–1254.
41. Roberts J.A., Bradding P., Britten K.M. et al. The long-acting β_2 -agonist salmeterol xinafoate: effects on airway inflammation in asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 275–282.
42. Wallin A., Sandstrom T., Soderberg M. et al. The effect of regular inhaled formoterol, budesonide, and placebo on mucosal inflammation and clinical indices in mild asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 79–86.

43. *Jeffery P.K., Venge P., Gizycki M.J. et al.* Effects of salmeterol on mucosal inflammation in asthma: a placebocontrolled study. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1378–1385.
44. *Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. et al.* A long-term study of the anti-inflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 996–1001.
45. *Wallin Am Sue-Chu M., Bjermer I., Ward J. et al.* Effect of inhaled fluticasone with and without salmeterol on airway inflammation in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 72–78.
46. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on selected topics 2002. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110 (suppl.): S141–S219.
47. *Lazarus S.C., Boushey H.A., Fahy J.V. et al.* Long-acting β_2 -agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *J. A. M. A.* 2001; 285: 2583–2593.
48. *Simons F.E.* A comparison of beclomethasone, salmeterol and placebo in children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1659–1665.
49. *Verberne A.A., Frost C., Roorda R.J. et al.* One year treatment with salmeterol. Compared with beclomethasone in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 688–695.
50. *McIvor R.A., Pizzichini E., Turner M.O. et al.* Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 924–930.
51. *Campbell D.A., McLennan G., Coates J.R. et al.* A comparison of asthma deaths and near-fatal asthma attack in South Australia. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 490–497.
52. *Matz J., Emmett A., Rickard K., Kalberg C.* Addition of salmeterol to low-dose fluticasone versus higher-dose fluticasone: an analysis of asthma exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 783–789.
53. *Pace E., Gagliardo R., Melis M. et al.* Synergistic effects of fluticasone propionate and salmeterol on in vitro T-cell activation and apoptosis in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 1216–1223.
54. *Baraniuk J., Ali M., Brody D. et al.* Glucocorticoids induce β_2 -adrenergic receptor function in human nasal mucosa. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 704–710.
55. *Eickelberg O., Roth M., Lox R. et al.* Ligand-independent activation of glucocorticoid receptor by β_2 -adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 1005–1010.
56. *Wilkinson J.R.W., Roberts J.A., Bradding P. et al.* Paradoxical bronchoconstriction in asthmatic patients after salmeterol by metered dose inhaled. *B. J. M.* 1992; 305: 931–932.
57. *Clark C.E., Ferguson A.D., Siddorn J.A.* Respiratory arrests in young asthmatics on salmeterol. *Respir. Med.* 1993; 87: 227–228.
58. *Finkelstein F.N.* Risks of salmeterol. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1314.
59. *Mann R.D., Kubota K., Pearce G., Wilton L.* Salmeterol: a study by prescription-event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients. *J. Clin. Epidemiol.* 1996; 49: 247–250.
60. *Williams C., Crossland L., Finnerty J. et al.* Case-control study of salmeterol and near-fatal attacks of asthma. *Thorax* 1998; 53: 7–13.
61. *Castle W., Fuller R., Hall J., Palmer J.* Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *B. M. J.* 1993; 306: 1034–1037.
62. *Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E.R. et al.* The salmeterol multicenter asthma research trial (SMART): a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15–26.
63. FDA Public Health Advisory: Serevent Diskus (salmeterol xinafoate inhalation powder), Advair Diskus (fluticasone propionate & salmeterol inhalation powder), Foradil Aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder). <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/LABA/default.htm>.
64. *O'Byrne P., Adelroth E.* β_2 Deja Vu. *Chest* 2006; 129: 3–5.
65. *Salpeter S.R., Buckley N.S., Ormiston T.M., Salpeter E.E.* Meta-Analysis: effect of long-acting β -agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 904–912.
66. *Naline E., Zhang Y., Qian Y. et al.* Relaxant effects and duration of action of formoterol and salmeterol on the isolated human bronchus. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 914–920.
67. *Mann M., Chowdhury B., Sullivan E. et al.* Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol. *Chest* 2003; 124: 70–74.
68. *Wolfe J., LaForce C., Sokol W. et al.* Formoterol 24 μ g bid, and serious asthma exacerbations: similar rates compared with formoterol, 12 μ g bid, with and without extra doses taken on demand, and placebo. *Chest* 2006; 129: 27–38.

Поступила 16.01.07
 © Коллектив авторов, 2007
 УДК 616.248-085.217

К.А.Павлов, Е.А.Дубова, А.И.Щеголев, М.Ю.Пикунов

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома легких

Институт хирургии им. А.В.Вишневского РАМН, г. Москва

К.А.Pavlov, E.A.Dubova, A.I.Shchegolev, M.Yu.Pikunov

Pulmonary epithelioid hemangioepithelioma

Первые описания эпителиоидной гемангиоэндотелиомы (ЭГЭ) принадлежат *D.H.Daily et al.* [1, 2]. Изначально данное новообразование считалось одной из агрессивных форм бронхиолоальвеолярного рака, прорастающего в окружающие сосуды. Отсюда и первое его название — внутрисосудистая бронхоальвеолярная опухоль. Однако в 1979 г. *B.Corrin et al.* [3], используя метод иммуногистохимического исследования, показали, что опухолевые клетки данного образования развиваются из клеток — предшественников эндотелиальных клеточных линий. Это также было подтверждено *C.M.Weldon-Linne*, использовавшим методики иммуногистохимического исследования и электронной микроскопии [4]. Термин "эпителиоидная гемангиоэндотелиома" ввели *S.W.Weiss et al.* в 1979 г. [5].

По современным представлениям ЭГЭ является редко встречающимся пограничным новообразованием, происходящим из предшественников эндотелиоцитов. Она может поражать многие органы и системы, включая печень, кости и мягкие ткани, как изолированно, так и в различных сочетаниях. В случае множественной локализации опухолевых узлов определить, является образование мультицентрическим или это метастатические поражения, зачастую невозможно. Легкие вовлекаются в процесс очень редко, к 2004 г. в литературе описано не более 50 случаев легочной формы ЭГЭ [6–8]. В большинстве случаев опухоль диагностируется случайно, часто при обследовании пациента по поводу других заболеваний или при плановых обследованиях. Это связано с тем, что в большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно. Наиболее часто ЭГЭ возникает в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст 35 лет), причем более половины всех больных находятся в возрасте до 40 лет. Однако описаны случаи развития ЭГЭ в возрасте 7 и 76 лет. Женщины страдают ЭГЭ в 4 раза чаще [9, 10]. Симптомы ЭГЭ неспецифичны: кашель, боль в области грудной клетки, одышка и похудание. К редким проявлениям заболевания относят возникновение легочного кровотечения и острой дыхательной недостаточности. Средняя продолжительность жизни пациентов с момента установления диагноза составляет 10–15 лет, однако в литературе встречаются случаи более агрессивного поведения опухоли и соответственно значительно меньшей продолжительности жизни боль-

ных. Причиной смерти при этом чаще всего является прогрессирующая дыхательная недостаточность, связанная с увеличением размера и количества опухолевых узлов. При данном заболевании часто выявляются неспецифические генетические аномалии в виде сложных трансформаций между 7-й и 22-й хромосомами с множественными делециями, центрическое слияние 14-й хромосомы, в некоторых случаях отмечается потеря Y-хромосомы и моносомия по 11-й паре хромосом [8].

Наиболее типичным рентгенологическим признаком ЭГЭ является наличие в обоих легких множества периваскулярно расположенных узлов с четкими (реже нечеткими) границами. Диаметр узлов может достигать 2 см, однако наиболее часто встречаются узлы размером до 1 см. Они окружают сосуды мелкого и среднего калибра и иногда бронхи среднего диаметра [11]. В 20 % наблюдений в легких выявлены менее 10 опухолевых узлов, в 25 % — более 20, наиболее часто число узлов колеблется от 10 до 20 [2]. В редких случаях ЭГЭ может быть представлена в виде одиночного узла диаметром до 5 см [12]. Несмотря на то, что при гистологическом исследовании в ткани опухоли достаточно часто обнаруживают участки кальциноза и оссификации, рентгенологически они, как правило, не выявляются. Типичные компьютерно-томографические признаки ЭГЭ — наличие множества узлов в обоих легких и одно- или двусторонний плевральный выпот, менее характерны мозаично расположенные участки затемнения в обоих легких и утолщение междолевых перегородок. Наиболее часто дифференцировать указанное образование приходится с множественными метастазами в легкие (обычно аденокарциномы различной локализации). В отличие от последних при проведении контрольных исследований в случае ЭГЭ не отмечается увеличение узлов в размере. В редких наблюдениях приходится проводить дифференциальную диагностику с хроническими гранулематозными процессами, туберкуломами, первично-множественными доброкачественными образованиями легких и васкулитами [8].

Макроскопически опухоль представлена множеством округлых узлов диаметром от нескольких миллиметров до 5 см, плотно-эластической консистенции. На разрезе цвет их варьирует от серовато-белого полупрозрачного до желтовато-коричневого непроз-

рачного. Гистологически ткань опухоли представлена округлыми клетками с овальными или округлыми ядрами и низким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Клеточная атипия выражена нерезко, хроматин диффузно рассеян, фигуры митозов редки. Клеточные элементы расположены преимущественно в периферических участках опухоли, тогда как центральные отделы представлены участками коагуляционного некроза, гиалиноза, кальциноза и даже оссификации [13–15]. Редко среди типичных опухолевых клеток располагаются веретеновидные клетки. При этом растущие клетки часто формируют просветы различного размера, иногда содержащие эритроциты. По периферии узла отмечается прорастание клеток опухоли в прилежащие альвеолы через поры Кона (*Kohn*) и в виде микрополипов в просвет респираторных бронхиол. Процесс несколько напоминает склерозирующую гемангиому. Однако эластический каркас альвеол остается интактным, что подтверждается исследованием срезов, окрашенных на эластин [2, 13, 15]. Ткань опухоли может прорастать в просвет легочных артерий, вен и лимфатических сосудов малого калибра. При иммуногистохимических исследованиях ЭГЭ характеризуется положительной экспрессией эндотелиальных маркеров: CD34, фактор VIII и Ulex. При электронно-микроскопическом исследовании в клетках данной опухоли обнаруживаются тельца Вейбеля–Паллада [5, 15].

По данным литературы факторами, определяющими неблагоприятный исход заболевания, считаются наличие клинических симптомов опухоли, вовлечение в процесс множества лимфатических сосудов, инвазия новообразования в плевру, вовлеченность в процесс большого количества сосудов и бронхов, наличие метастазов в печень и увеличение регионарных лимфатических узлов [2, 5, 15]. В настоящее время выделены три основных неблагоприятных прогностических фактора ЭГЭ: наличие плеврального выпота при рентгенологическом исследовании, фибринозный плеврит с экстраплевральной пролиферацией опухолевых клеток и наличие веретеновидных опухолевых клеток [12]. Диссеминация опухоли может происходить с участием как кровеносных, так и лимфатических сосудов, а также путем прорастания в плевральную полость. Во всех случаях отмечается рост опухоли по воздухоносным путям [15]. В редких случаях появляется отдаленное метастазирование опухоли в печень, кожу, почки, селезенку и забрюшинное пространство, преимущественно гематогенным путем [16].

Из-за отсутствия достаточного опыта принципы лечения данной опухоли до конца не разработаны. Иногда отмечаются случаи спонтанной регрессии образования, имеются данные об успешном применении химиотерапии с использованием препаратов платины (карбоплатин). Методом выбора при лечении ЭГЭ является резекция пораженной части легкого в тех случаях, когда образование представлено одним или несколькими узлами [5, 15]. Подобное

объясняется еще и тем, что указанный диагноз обычно устанавливается при гистологическом исследовании операционного материала. Лучевая терапия по результатам большинства исследований оказалась неэффективной [12].

Приводим собственное наблюдение.

Больная Л., 39 лет, при поступлении в Институт хирургии им. А.В.Вишневского РАМН жалоб не предъявляла. При профилактической рентгенографии органов грудной клетки было выявлено несколько очаговых периферических образований в легких с обеих сторон. Проведено амбулаторное обследование по органам и системам, так как характер образований в большей степени соответствовал вторичному поражению легких. В целях поиска возможного первичного процесса выполнены ультразвуковое исследование щитовидной железы, молочных желез, органов малого таза, фибробронхоскопия, эзофагогастроудоденоскопия, колоноскопия. Данных за опухолевый процесс не получено. Консультирована фтизиатром – данные в подтверждение специфического процесса не получены. В Институт хирургии поступила для дообследования и решения вопроса об оперативном лечении.

При поступлении состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы несколько бледные. При осмотре, пальпации, перкуссии и аускультации по органам и системам патологические изменения не выявлены. Пульс 60 уд/мин. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Живот не вздут, мягкий, безболезненный. Стул регулярный. Дизурических явлений нет. Данные лабораторных методов исследования в пределах нормы. Спирометрия: жизненная емкость легких в норме. Проба Тифно и скоростные показатели в пределах нормы.

При компьютерно-томографическом исследовании (рис. 1) с контрастным усилением (Омнипак-350, задержка 30 и 80 с) свободной жидкости в плевральной полости не определяется. В верхушках обоих легких определяются 4 очага (по 2 с каждой стороны) размером от 3 до 13 мм неправильной формы с неровными

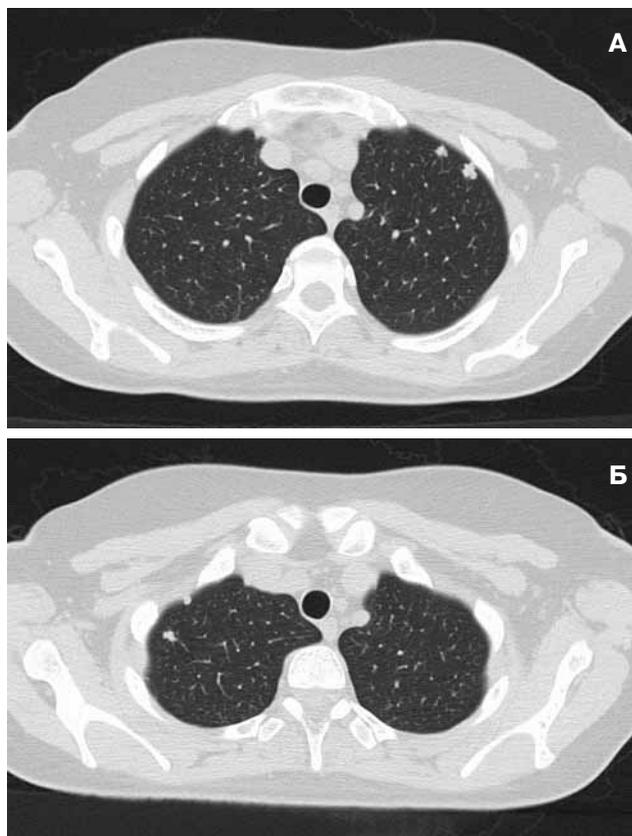


Рис. 1. Очаговые образования в левом (А) и правом (Б) легком



Рис. 2. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома легкого. Операционный материал

контурами. При КТВР в структуре образований определяются единичные мельчайшие кальцинаты. В 6-м сегменте слева определяется очаг диаметром 14 мм, в 5-м сегменте слева субплеврально – диаметром 7 мм, над диафрагмой справа – 14 мм неправильной формы. Плотность неизменной паренхимы правого легкого 857 ед. Н, левого – 865 ед. Н. Легочный рисунок не изменен. Дольевые и сегментарные бронхи проходимы. Стенки уплотнены. Корни структурны. Органы средостения не смещены. Сердце обычной конфигурации и размеров. Увеличенных лимфатических узлов средостения и бронхопальмональной группы не выявлено.

Заключение: множественные периферические образования в легких. В 6-м сегменте справа и в 5-м сегменте слева нельзя полностью исключить вторичную природу образований. В остальных сегментах больше соответствуют фиброзным изменениям.

Больной выполнена операция. При ревизии левой плевральной полости свободной жидкости нет, спайки отсутствуют. На поверхности левого легкого в 1-м сегменте субплеврально определяются два очаговых образования плотной структуры с четкими мелкобугристыми контурами, белесоватые, размером 11 и 8 мм. При пальпации подобные образования определены во 2-м сегменте диаметром 9 мм, в 4-м – диаметром 14 мм, в 6-м – 10 мм, в 9-м – 2 образования диаметром по 7 мм. Выполнены краевые резекции и прецизионное удаление очаговых образований левого легкого. Суммарно удалено 7 очаговых образований из левого легкого. Учитывая интраоперационную картину и отсутствие гистологической верификации процесса, принято решение на этом этапе ограничить объем оперативного вмешательства.

На гистологическое исследование присланы фрагменты ткани легкого размерами от 1,5 × 1,5 × 1 см до 6 × 2 × 0,5 см с 7 узлами плотной консистенции. Последние на разрезе серовато-беловатого цвета с четкими неровными контурами диаметром от 0,5 до 1,5 см (рис. 2). При гистологическом исследовании определяется ткань легкого с образованиями, представленными соединительной тканью, замещающей альвеолы с участками гиалиноза и наличием вытянутых клеток (рис. 3А, Б). При иммуногистохимическом исследовании отмечается положительная экспрессия фактора VIII (рис. 3В), что свидетельствует об их эндотелиальной природе, и маркера пролиферации PCNA (4–6 %) (рис. 3Г).

Заключение: эпителиоидная гемангиоэндотелиома легкого.

Послеоперационный период протекал гладко. Больная выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдением хирурга по месту жительства. Динамическое компьютерно-томографическое исследование грудной клетки через 6 мес.

Таким образом, данное наблюдение представляет интерес в связи с редкостью эпителиоидной гемангиоэндотелиомы легких, а также трудностями дооперационной диагностики.

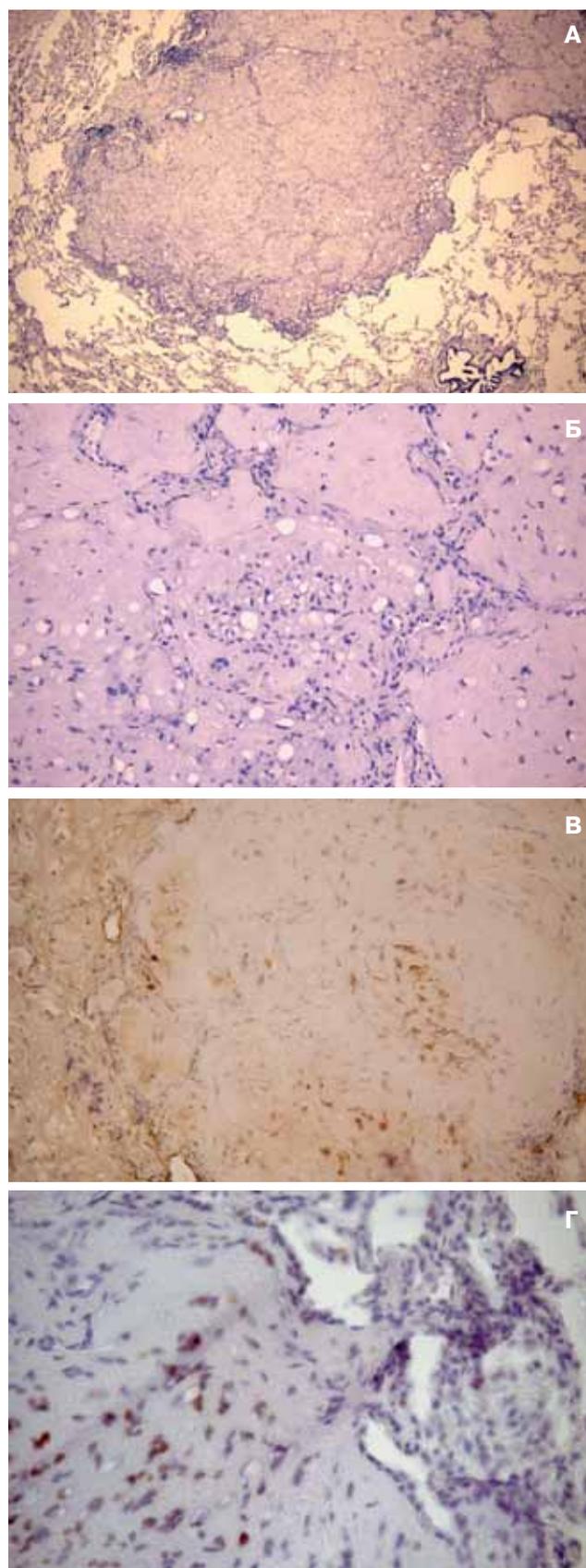


Рис. 3. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома легкого: А – окраска гематоксилином и эозином, × 50; Б – окраска гематоксилином и эозином, × 200; В – экспрессия фактора VIII, × 200; Г – экспрессия PCNA, × 400

Литература

1. Dail D.H., Liebow A.A. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am. J. Pathol.* 1975; 78: 6a-7a.
2. Dail D.H., Liebow A.A., Gmelich J.T. et al. Intravascular, bronchiolar, and alveolar tumor of the lung (IVBAT): an analysis of twenty cases of a peculiar sclerosing endothelial tumor. *Cancer (Philad.)* 1983; 51: 452–464.
3. Corrin B., Manners B., Millard M. et al. Histogenesis of theso-called "intravascular bronchioloalveolar tumor". *J. Pathol.* 1979; 128: 163–167.
4. Weldon-Linne C.M., Victor T.A., Christ M.L. et al. Angiogenic nature of the "intravascular bronchioloalveolar tumor" of the lung: an electron microscopic study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1981; 105: 174–179.
5. Weiss S.W., Ishak K.G., Dail D.H. et al. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin. Diagn. Pathol.* 1986; 3: 259–287.
6. Перельман М.И., Королева Н.С., Бирюков Ю.И. и др. Первичные опухоли трахеи: диагностика и хирургическое лечение. *Хирургия* 1998; 6: 58–63.
7. Mukundan G., Urban B.A., Askin F.B. et al. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: atypical radiologic findings of a rare tumor with pathologic correlation. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2000; 24: 719–720.
8. Cronin P., Arenberg D. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: an unusual case and review of the literature. *Chest.* 2004; 125: 789–792.
9. Rock M.J., Kaufman R.A. Lobe T.E. et al. Epithelioid haemangioendothelioma of the lung (intravascular bronchioloalveolar tumor) in a young girl. *Pediatr. Pulm.* 1991; 11: 181–86.
10. Carter E.J., Bradburne R.M., Jhung J.W., Ettensohn D.B. Alveolar hemorrhage with epithelioid haemangioendothelioma: a previously unreported manifestation of a rare tumor. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 700–701
11. Luburich P., Carmen Ayuso M., Picado C. et al. CT of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1994; 18: 562–565.
12. Kitaichi M., Nagai S., Nishimura K. et al. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with spontaneous regression. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 89–96.
13. Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А., Кузьмин И.В. Онкоморфология легких. М.; 1994.
14. Colby T.V., Koss M.N., Travis W.D. Epithelioid haemangioendothelioma. In: *Atlas of tumor pathology. Tumors of the lower respiratory tract.* Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology; 1995. 363–370.
15. Dail D.H. Epithelioid haemangioendothelioma. In: Dail D.H., Hammar S.P., eds. *Pulmonary pathology*, 2nd ed. New York: Springer; 1994. 1406–1414.
16. Yanagawa H., Hashimoto Y., Bando H. et al. Intravascular bronchioloalveolar tumor with skin metastases. *Chest* 1994; 105: 1882–84.

Поступила 21.07.06
 © Коллектив авторов, 2007
 УДК 616.24-006.311



Европейское респираторное общество совместно с Американским торакальным обществом по-прежнему уделяет большое внимание проблеме ХОБЛ.

Одним из современных подходов, активно развивающимся в последние годы, является исследование гемодинамики малого круга кровообращения у данной группы больных. Отмечается, что при ХОБЛ давление в легочной артерии может повышаться и развиваются все характерные для вторичной легочной гипертензии признаки. В настоящее время впервые сформированы подходы к трактовке феномена легочной гипертензии у больных с ХОБЛ.

По последним данным, полученным группой как американских, так и европейских ученых, повышение давления в легочной артерии является плохим прогностическим фактором в течение ХОБЛ. У значительной группы пациентов присутствует корреляция между изменениями функции внешнего дыхания и повышением цифр давления в легочной артерии. Выделяется определенный фенотип больных, у которых эти проявления носят превалирующий характер и течение болезни часто осложняется развитием легочного сердца, декомпенсацией и более короткой продолжительностью жизни.

В соответствии с перечисленными факторами выдвинута современная концепция, согласно которой ХОБЛ является и сосудистым заболеванием. Этим подчеркивается потеря малым кругом кровообращения капиллярного ложа, играющего важную роль в формировании давления в системе малого круга кровообращения. Необходимо подчеркнуть, что впервые эта идея была высказана русским ученым Эдуардом Изаксоном еще в 1870 г., и западные специалисты признают, что он предвосхитил те подходы, которые на сегодняшний день только формируются.

Применяется также методика оценки данных, получаемых посредством исследования гемодинамики малого круга кровообращения, через уровень определенных пептидов, в частности пептида, регулирующего образование эндотелия сосудов. У определенной группы пациентов, особенно при высокой легочной гипертензии, он предельно низок, в то время как у больных, у которых эти гемодинамические изменения отсутствуют, он остается на нормальном уровне. Поэтому одним из научных подходов, который стал интенсивно использоваться в последние два-три года, стало ведение пациентов с учетом гена, регулирующего активность эндотелиального фактора у людей с ХОБЛ.

на правах рекламы

АстраЗенека 

Регистрационный номер: ПМ 012187/01
Препарат может иметь противопоказания и побочные эффекты.
Перед назначением проконсультируйтесь с врачом и внимательно изучите инструкцию по медицинскому применению препарата.
Для получения дополнительной информации и при заказе обращайтесь в государственную компанию:
119034, Москва, ул. Вавилова, д.54, стр.1. Тел.: +7 495 738 0200. Факс: +7 495 795 0099