



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

## Редакционная колонка

Уважаемые читатели, вы держите в руках 5-й номер журнала "Пульмонология" за 2007 год. Передовая статья, написанная профессором *М.Н.Зубковым*, посвящена одной из наиболее актуальных проблем — формированию резистентности пневмоторных патогенов к антибактериальным препаратам. Несмотря на введение в клиническую практику новых антибиотиков, в последние годы отмечается значительный рост летальности больных от пневмонии, особенно при тяжелом течении заболевания. Так, ее уровень при внутрибольничной пневмонии в настоящее время практически не отличается от такового при воспалении легких в доантибиотическую эру и достигает 40–60 % и более. Снижение эффективности антибиотикотерапии связано с приобретенной резистентностью микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Как оказалось, многие патогены обладают уникальными механизмами защиты от воздействия антибиотиков. Наиболее частой причиной развития резистентности являются спонтанные мутации в геномах микроорганизмов, также может происходить передача измененного генетического материала в виде плазмид или хромосомных фрагментов другим штаммам и видам бактерий. В присутствии антибиотика мутированный штамм обладает селективным преимуществом перед чувствительными микроорганизмами, что способствует его быстрому распространению в популяции. Драматизм ситуации заключается в том, что в настоящее время скорость развития устойчивости микроорганизмов к препаратам, вводимым в клиническую практику, значительно превышает скорость создания новых антибиотиков.

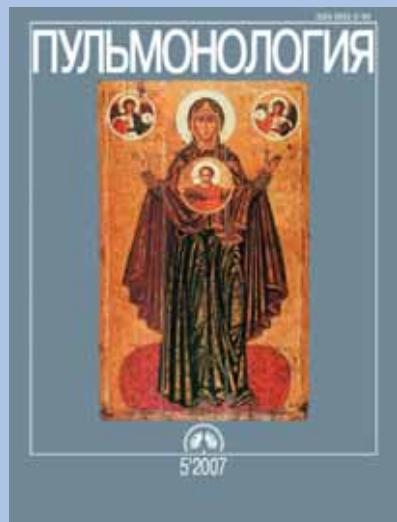
Среди публикаций данного номера, посвященных разнообразным аспектам бронхиальной астмы, хотелось бы привлечь внимание к статьям, в которых использованы новые методические возможности в изучении "старой" проблемы — роли инфекционного фактора в развитии обострений и тяжести течения бронхиальной астмы. Так, в статье *А.Г.Чучалина и соавт.* "Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы" представлены данные о выраженных нарушениях в системе интерфероногенеза, а также показана связь между тяжестью обострения заболевания и количеством выявленных у пациента респираторных внутриклеточных инфекций — вирусных, микоплазменной и хламидийной и их ассоциаций. В работе *С.А.Корякова* "Влияние инфекционного фактора на течение бронхиальной астмы" показано значение бактериальных и грибковых инфекций. Так, у всех больных с торpidным течением бронхиальной астмы, в отличие от пациентов с контролируемым течением заболевания, в мокроте обнаруживалась патогенная и условно-патогенная микрофлора. Практически у всех больных астмой также были выявлены нарушения микробиоценоза кишечника. Важно отметить, что улучшение состояния пациентов зависело как от санации дыхательных путей, так и от коррекции дисбактериоза кишечника.

Большой интерес, несомненно, вызовет статья *В.П.Фисенко* "Омализумаб (Ксолар): принципы действия, эффективность и безопасность", которая посвящена описанию принципиально нового препарата, применяемого в лечении атопической бронхиальной астмы и обладающего способностью избирательно связываться с IgE человека и снижать его уровень в крови.

В данном номере представлено интересное клиническое наблюдение *Е.А.Дубовой и соавт.* из Института хирургии имени А.В.Вишневского, посвященное описанию случая редко встречающейся опухоли легких — папиллярной аденомы легкого, а также ряд других материалов по важным аспектам клинической пульмонологии.

Зам. главного редактора

*Н.А.Дидковский*



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

## На обложке

### Богоматерь Оранта. Великая Панагия. Нач. XIII в.

Первые изображения Богоматери с воздетыми в молитве руками встречаются среди катакомбных росписей и относятся ко времени, когда первые христиане тайно собирались для совершения своих обрядов в заброшенных каменоломнях.

В одной из самых ранних христианских построек на Руси, в киевском Софийском соборе, огромное мозаичное изображение Богоматери Оранты помещено на самом почетном и видном месте, в алтаре.

Оранта (иначе ее называют Богоматерью) — Нерушимая стена, почиталась заступницей, защитницей городских стен.

Если образ Богоматери Оранты дополняется медальоном с изображением Христа Эммануила, то такая икона называется Панагия (с греческого переводится как "пресвятая") или Знамение. Последнее название более употребимо на Руси, оно восходит к словам пророка Исаии: "Итак, Сам Господь дает вам знамение: се, Дева во чреве примет, и родит сына, и нарекут имя Ему: Эммануил" (что значит "С нами Бог"). Оградительные функции подобных образов выражены очень убедительно. Величественная, торжественная фигура Богоматери, ее охранительный жест, повторяемый Эммануилом на золотом диске, золотое сияние, исходящее от иконы, — все это производит сильное впечатление на зрителя.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации  
Российское респираторное общество

## Содержание

### Передовая статья

Зубков М.Н.  
Современные проблемы резистентности пневмоторпных патогенов ..... 5

### Оригинальные исследования

Чучалин А.Г., Оспельникова Т.П., Осипова Г.Л., Лизогуб Н.В., Гервазиева В.Б.,  
Кривицкая В.З., Григорян С.С., Мазурина С.А., Файзулаев Е.Б.,  
Никонова А.А., Панкратова В.Н., Гончарова С.А.  
Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы ..... 14

Иванов А.Ф., Черняк Б.А.  
Показатели контроля бронхиальной астмы и их взаимосвязь  
с неспецифической гиперреактивностью бронхов у молодых больных ..... 19

Бримкулов Н.Н., Винников Д.В., Рыжкова Е.В.  
Ведение больных астмой на первичном уровне здравоохранения:  
влияние образовательной программы для врачей ..... 24

Масуев К.А., Казанбеков Д.Г., Алиева К.М.  
Совершенствование методов реабилитации больных бронхиальной  
астмой на амбулаторном этапе лечения ..... 29

Корвяков С.А.  
Влияние инфекционного фактора на течение бронхиальной астмы ..... 33

Мещерякова Н.Н., Белевский А.С.  
Роль тиотропия бромида в различных методах физической  
реабилитации больных ХОБЛ ..... 40

Циркин В.И., Кононова Т.Н., Сизова Е.Н., Попова И.В., Вахрушева А.С.  
О возможной роли эндогенных модуляторов  $\beta$ -адreno-  
и М-холинореактивности в патогенезе бронхиальной астмы ..... 46

Долгина Е.Н., Беляев Д.Л.  
Иммунокоррекция лейкинфероном и интерфероном- $\alpha$  как способ  
снизить уровень заболеваемости респираторного тракта у детей ..... 51

Яковлева М.Г., Сероклинов В.Н., Суворова А.В., Чурсин А.А., Токарева Т.А.,  
Логинова Т.В., Ульченко Н.В.  
Новые возможности лечения детей с бронхиальной астмой  
в амбулаторной практике ..... 58

Сагиндикова Г.Е., Коган Е.А., Сатбаева Э.Б.  
Особенности анигиенеза и стромообразования рака легкого,  
развившегося у лиц, длительное время проживавших на радиоактивно  
загрязненных территориях Семипалатинской области Казахстана ..... 64

Арифханова С.И., Убайдуллаева К.М.  
Клеточные реакции в бронхолегочной системе при обострении хронической  
обструктивной болезни легких с кумуляцией пестицидов в организме ..... 69

Васильева О.С., Колядова Т.В., Корвяков С.А., Ахметов Р.Х., Шварц Г.Я.,  
Неумолотова Т.Н.  
Исследование терапевтической эффективности тровентола у больных  
бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких  
профессионального генеза ..... 74

Алиева К.М., Ибрагимова М.И., Масуев К.А.  
Ремоделирование и диастолическая функция правого желудочка  
у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого  
и старческого возраста ..... 80

<b>Кузбова Н.А., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю., Суркова Е.А., Лукина Е.Ю.</b>	
Влияние ингаляционной глюкокортикоидной терапии на эндотелиальную функцию и состояние легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких . . . . .	84
<b>Обзоры</b>	
<b>Айсанов З.Р., Калманова Е.Н.</b>	
Результаты исследования TORCH: новая эпоха в терапии ХОБЛ . . . . .	88
<b>Боркина А.Н.</b>	
Роль клеток Клара в гистофизиологии бронхиолярного эпителия и их значение в развитии легочной патологии . . . . .	94
<b>Фисенко В.П.</b>	
Омализумаб (Ксолар): принципы действия, эффективность и безопасность . . . . .	100
<b>Осипова В.В., Чучалин А.Г., Григорян С.С.</b>	
Новый подход в терапии поллинозов . . . . .	108
<b>Лекции</b>	
<b>Лошилов Ю.А.</b>	
Липопротеиноз при действии промышленных аэрозолей как отражение повреждения сурфактантной системы . . . . .	111
<b>Глаголев Н.А.</b>	
Комплексная (КТ, УЗИ) диагностика пристеночных образований грудной полости . . . . .	114
<b>Заметки из практики</b>	
<b>Дубова Е.А., Шишин К.В., Щеголев А.И.</b>	
Папиллярная аденома легкого . . . . .	121
<b>Юбилейные даты</b>	
Приймак Алексей Алексеевич. К 75-летию со дня рождения . . . . .	125
Визель Александр Андреевич. К 50-летию со дня рождения . . . . .	126
<b>Новости ERS</b> . . . . .	

## Contents

<b>Editorial</b>	
<b>Zubkov M.N.</b>	
Current problems of resistance of pneumotropic pathogens . . . . .	5
<b>Original studies</b>	
<b>Chuchalin A.G., Ospelnikova T.P., Osipova G.L., Lizogub N.V., Gervazieva V.B., Krivitskaya V.Z., Grigoryan S.S., Mazurina S.A., Faizuloev E.B., Nikonova A.A., Pankratova V.N., Goncharova S.A.</b>	
A role of respiratory infections in exacerbations of asthma . . . . .	14
<b>Ivanov A.F., Chernyak B.A.</b>	
Control of asthma and its correlation to non-specific bronchial hyperreactivity in young patients . . . . .	19
<b>Brimkulov N.N., Vinnikov D.V., Ryzhkova E.V.</b>	
Management of asthma patients in primary care settings: effect of a physician's training . . . . .	24
<b>Masuev K.A., Kazanbekov D.G., Alieva K.M.</b>	
Improvement of outpatient rehabilitation in patients with bronchial asthma . . . . .	29
<b>Korvyakov S.A.</b>	
Influence of infectious factors on asthma course . . . . .	33
<b>Meshcheryakova N.N., Belevsky A.S.</b>	
A role of tiotropium bromide in different methods of physical rehabilitation in patients with COPD . . . . .	40

## 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.Чернековская, 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  
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”

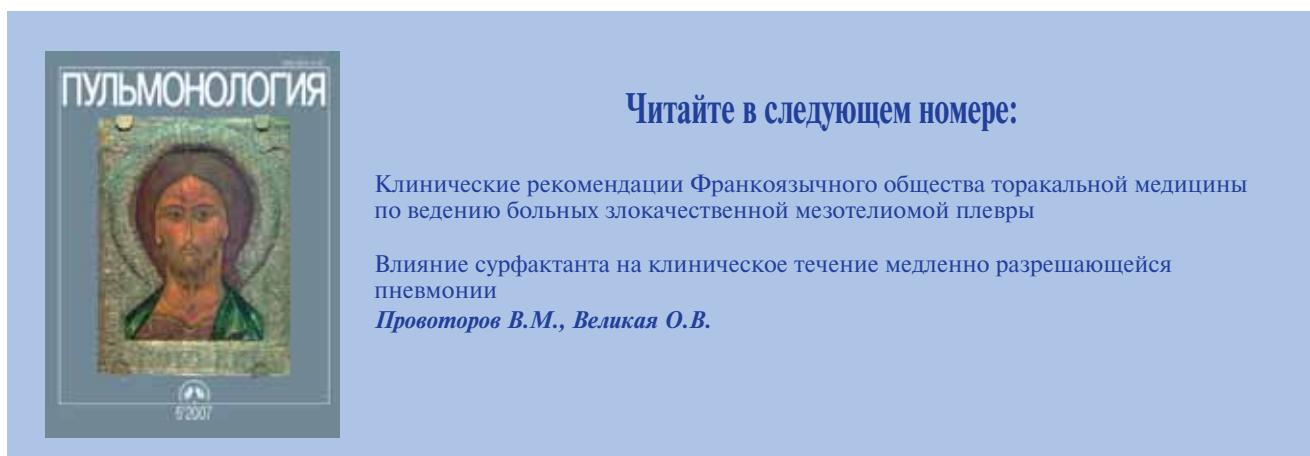
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

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 31.10.2007. Формат 60 x 90 1 / 8.  
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 1218  
ООО Научно-практический журнал “Пульмонология”  
Отпечатано с готовых диапозитов ООО “Лига-Принт”  
© Пульмонология, 2007

<b>Tsirkin V.I., Kononova T.N., Sizova E.N., Popova I.V., Vakhrusheva A.S.</b>	
About the possible role of endogenous modulators of $\beta$ -adrenoreactivity and M-cholinoreactivity in the pathogenesis of asthma . . . . .	46
<b>Dolgina E.N., Belyaev D.L.</b>	
Immune therapy with leukinterferon and interferon- $\alpha$ is a reliable way to decrease mortality of respiratory disease in children . . . . .	51
<b>Yakovleva M.G., Seroklinov V.N., Suvorova A.V., Chursin A.A., Tokareva T.A., Logvinova T.V., Ulchenko N.V.</b>	
New abilities of therapy of asthma in outpatient children . . . . .	58
<b>Sagindikova G.E., Kogan E.A., Satbaeva E.B.</b>	
Particularities of lung tumour angiogenesis and stroma formation in inhabitants from radionuclide-contaminated territories at Semipalatinsk region, Kazakhstan . . . . .	64
<b>Arifkhanova S.I., Ubaydullaeva K.M.</b>	
Cell bronchopulmonary reactions in patients with pesticide accumulation and exacerbation of COPD . . . . .	69
<b>Vasilieva O.S., Kolyadova T.V., Korvyakov S.A., Akhmetov R.Kh., Shvarts G.Ya., Neumolotova T.N.</b>	
Therapeutic efficacy of troventol in patients with occupational asthma or COPD . . . . .	74
<b>Alieva K.M., Ibragimova M.I., Masuev K.A.</b>	
Remodeling and diastolic function of right ventricle in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease . . . . .	80
<b>Kuzubova N.A., Perley V.E., Gichkin A.Yu., Surkova E.A., Lukina E.Yu.</b>	
Effect of inhaled glucocorticosteroids on endothelial function and pulmonary and cardiac haemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease . . . . .	84
<b>Reviews</b>	
<b>Aisanov Z.R., Kalmanova E.N.</b>	
Results of the TORCH trial: a new era in the therapy of COPD . . . . .	88
<b>Borkina A.N.</b>	
Role of Clara cells in histophysiology of bronchiolar epithelium and in lung pathology . . . . .	94
<b>Fisenko V.P.</b>	
Omalizumab (Xolair): mechanisms of action, efficacy and safety . . . . .	100
<b>Osipova V.V., Chuchalin A.G., Grigoryan S.S.</b>	
Novel approach to therapy of pollinosis . . . . .	108
<b>Lectures</b>	
<b>Loshchilov Yu.A.</b>	
Lipoproteinosis under the exposure of industrial aerosols as a manifestation of surfactant disorders . . . . .	111
<b>Glagolev N.A.</b>	
Complex (CT and ultrasound) detection of peripheral neoplasms of the chest . . . . .	114
<b>Practical notes</b>	
<b>Dubova E.A., Shishin K.V., Shchegolev A.I.</b>	
Papillary adenoma of the lung . . . . .	121
<b>Anniversaries</b>	
Priymak Alexey A. To the 75th birthday . . . . .	125
Visel Alexander A. To the 50th birthday . . . . .	126
<b>ERS news</b> . . . . .	127





M.N. Зубков

# Современные проблемы резистентности пневмоторпных патогенов

Городская клиническая больница № 23 им. Медсанктруда, г. Москва

M.N.Zubkov

## Current problems of resistance of pneumotropic pathogens

Антимикробная химиотерапия — краеугольный камень лечения бронхолегочных инфекций. Несмотря на определенные достижения в изучении пневмоторпных патогенов, микробиологическая диагностика не всегда результативна, а ее продолжительность занимает не менее 48 ч, поэтому стартовое назначение антибактериальных препаратов (АБП) остается эмпирическим, основанным на современных представлениях о характере ведущих возбудителей и природной устойчивости микроорганизмов. Однако проблема заключается в распространении приобретенной резистентности к разным классам АБП, формирующейся в результате спонтанных мутаций в процессе репликации ДНК либо путем передачи измененного генетического материала в виде плазмид или хромосомных фрагментов другим штаммам и видам бактерий. В присутствии антибиотика эти штаммы обладают селективными преимуществами перед чувствительными микроорганизмами, что способствует их быстрому распространению на популяционном уровне, а отдельные клонны мигрируют между странами и континентами.

### *Streptococcus pneumoniae*

Среди инфекций дыхательных путей внебольничные пневмонии (ВП) являются наиболее распространенными заболеваниями в разных возрастных группах, а *S. pneumoniae* остается ведущим возбудителем в структуре пневмоторпных патогенов (рис. 1). Пневмококки демонстрируют резистентность к АБП практически всех групп, не известна их устойчивость только к гликопептидам и некоторым новым препаратам. Однако наибольшее беспокойство вызывает рост резистентности к бета-лактамным антибиотикам и макролидам, настораживает появление штаммов, устойчивых к современным фторхинолонам.

### Резистентность к бета-лактамам

Обусловлена естественными мутациями в генах, кодирующих синтез так называемых пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) — ферментов, относящих-

ся к транспептидазам и карбоксипептидазам и отвечающих за синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий. Они являются мишенью воздействия бета-лактамных антибиотиков. В результате мутаций снижается или полностью утрачивается способность к связыванию антибиотика при сохранении функциональной активности клетки, что проявляется в повышении минимальных подавляющих концентраций (МПК) препаратов и снижении их клинической эффективности. У пневмококков устойчивость к пенициллину образуется за счет появления в генах, кодирующих ПСБ, чужеродной ДНК, происхождение которой связывают с зеленящими стрептококками. Непредсказуемая мозаика мутаций обуславливает многообразие модифицированных ПСБ и формирует штаммы с разными фенотипами устойчивости. Перекрестная резистентность между отдельными бета-лактамами неполная. Штаммы, умеренно-резистентные к пенициллину (МПК 0,12–1,0 мг/л), приобретают устойчивость к цефуроксиму (15 %) и цефотаксиму (1 %), а у высоко резистентных штаммов *S. pneumoniae* (МПК ≥ 2 мг/л) уровень устойчивости к цефуроксиму и цефотаксиму достигает 100 и 20–25 % соответственно [3]. Как правило, сохраняется чувствительность к цефалоспоринам 4-го поколения и карбапенемам.

К настоящему времени накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о сохранении клинической эффективности бета-лактамов при

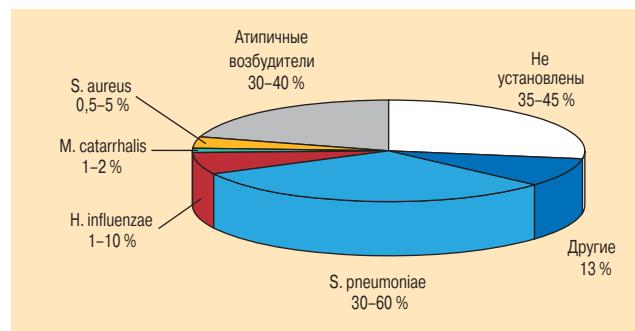


Рис. 1. Этиологическая структура внебольничной пневмонии [1, 2]

инфекциях дыхательных путей, вызываемых нечувствительными к пенициллину пневмококками, но при менингитах эффективность антибиотиков явно снижается. Основываясь на результатах фармакодинамических исследований и клинических наблюдениях, NCCLS (Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам, США) пересмотрел критерии чувствительности пневмококков к амоксициллину, цефотаксиму и цефтриаксону, увеличив в 4 раза значения МПК чувствительных ( $S \leq 2$  мг/л) и резистентных ( $R \geq 8$  мг/л) штаммов [4]. Однако для пневмококковых менингитов значения МПК остались прежними ( $S \leq 0,5$  мг/л;  $R \geq 2$  мг/л) [5].

### Резистентность к макролидам

Основной мишенью действия макролидов, кетолидов и линкозамидов является 50S-субъединица рибосомы, где имеется общий участок связывания этих антибиотиков. У большинства бактерий устойчивость возникает в результате метилирования аденина в 23S-субъединице рибосомальной РНК. Известно около 20 erm-генов (*erythromycin ribosome methylation*), кодирующих синтез фермента метилазы; они ассоциированы с транспозонами и могут локализоваться как на плазмidaх, так и на хромосомах. Метилирование мишени действия макролидов обуславливает высокий уровень устойчивости к этим антибиотикам (МПК  $> 32$ –64 мг/л). Описано два варианта синтеза метилазы: конститутивный (природный) и индуцибельный. При конститутивном синтезе фермента, не зависящем от внешних условий, бактерии проявляют резистентность ко всем макролидам, линкозамидам и стрептограмину В, имеющему структурное сходство с макролидами. Этот тип резистентности получил название MLSB-типа. При индуцибельном синтезе фермента для его начала необходима индукция, осуществляемая у стрептококков всеми макролидами и линкозамидами; следовательно, микроорганизмы проявляют устойчивость ко всем перечисленным антибиотикам. Существует второй механизм развития резистентности — активное выведение антибиотиков из клетки (эффлюкс), осуществляющее несколько транспортными системами. Основное клиническое значение имеет система выведения, кодируемая тef-геном, распространенная среди *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и многих грамположительных бактерий. Соответствующий белок-транспортер выводит 14- и 15-членные макролиды и обеспечивает невысокий уровень резистентности (МПК от 1 до 3 мг/л). При этом сохраняется чувствительность к 16-членным макролидам и линкозамидам — М-тип. Имеются также транспортные системы, осуществляющие избирательное выведение линкомицина или олеандомицина.

### Резистентность к фторхинолонам

Ведущим механизмом устойчивости является модификация мишени — двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, опосредующих

конформационные изменения в молекуле бактериальной ДНК, необходимые для ее нормальной репликации. Каждый из ферментов состоит из четырех субъединиц. ДНК-гираза включает две gyrA и две gyrB субъединицы (кодируются генами gyrA и gyrB), а топоизомераза IV объединяет две пары субъединиц parC и parE (контролируются генами parC и parE). Гены обоих ферментов локализованы на бактериальной хромосоме. Поскольку ферменты выполняют несколько отличающиеся функции, для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность только одного из них. Эта особенность объясняет тот факт, что для всех фторхинолонов (ФХ) можно выделить первичную и вторичную мишени действия. Первичной мишенью является тот фермент, к которому данный ФХ проявляет наибольшее сродство. У грамположительных бактерий для большинства ФХ таковой является топоизомераза IV, но для спарфлоксацина и гатифлоксацина (как и у грамотрицательных бактерий) — ДНК-гираза. Моксифлоксацин и гемифлоксацин обладают приблизительно одинаковым сродством к обоим ферментам. Основным механизмом резистентности к ФХ является изменение структуры топоизомеразы в результате мутаций в соответствующих генах, ведущих к аминокислотным заменам в молекулах ферментов, что снижает сродство ФХ к мишени действия и повышает МПК препаратов. Частота возникновения мутаций мало зависит от воздействия ФХ, однако формирование устойчивых штаммов возможно лишь в результате селекции на фоне действия препарата. В подавляющем большинстве случаев устойчивость формируется ступенчато. При мутации в генах фермента, являющегося первичной мишенью ФХ, обычно в 4–8 раз повышается МПК препарата, а антибактериальный эффект проявляется за счет подавления активности фермента, являющегося вторичной мишенью. Если воздействие ФХ на микроорганизм продолжается, возможны возникновение и селекция мутаций во вторичной мишени и, как следствие, повышение МПК еще в 4–8 раз. У штаммов бактерий с высоким уровнем устойчивости обычно обнаруживаются несколько мутаций в генах обоих ферментов.

В последние годы накапливаются данные о широком распространении среди грамположительных и грамотрицательных бактерий устойчивости, связанной с активным выведением ФХ. У штаммов с высоким уровнем резистентности к ФХ этот механизм часто сочетается с модификацией мишени.

### Распространенность резистентности пневмококков

В Европе удельный вес высоко и умеренно резистентных к пенициллину пневмококков (ВРПП и УРПП) широко варьирует и суммарно составляет более 50 % в Испании, Франции и Словакии, более 30 % — в Ирландии и Греции, но в Италии, Польше, Бельгии, Германии и Чехии их уровень ниже 10 %, а в Нидерландах — менее 5 % [6–9] (рис. 2А). Удель-

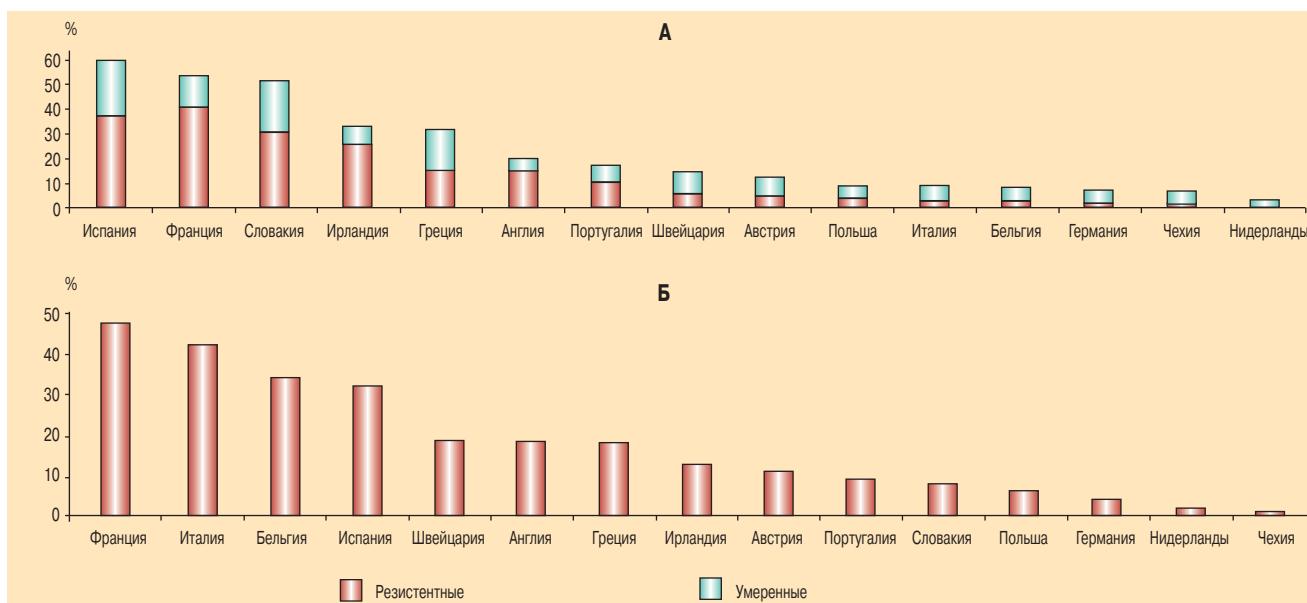


Рис. 2. Резистентность *S. pneumoniae* в европейских странах: А — к пенициллину (здесь и на рис. 3: резистентные, МПК  $\geq$  2 мг/л; умеренно-резистентные, МПК = 0,12–1 мг/л), Б — к макролидам (МПК  $\geq$  1 мг/л по эритромицину)

ный вес нечувствительных к пенициллину пневмококков ежегодно растет во всем мире. По данным международного исследования *Alexander Project*, в 2000 г. в Гонконге он достиг 75 %, свыше 50 % изолятов зарегистрировано в Саудовской Аравии, Мексике, Южной Африке и Японии, более 30 % — в Сингапуре и США, менее 20 % в Канаде, Бразилии и лишь 3,2 % УРПП — в России [10] (рис. 3А).

Резистентность пневмококков к макролидам часто сочетается с резистентностью к пенициллином (до 50 % штаммов), но существует независимо. В Ев-

ропе наблюдается рост резистентных к эритромицину пневмококков (РЭП), связанный с чрезмерным потреблением современных макролидов в качестве препаратов выбора для лечения инфекций дыхательных путей легкой степени. Они широко распространены во Франции и Италии (более 40 %), Бельгии и Испании (более 30 %); средний уровень (ниже 20 %) зарегистрирован в Швейцарии, Англии, Греции; с низкой частотой (менее 5 %) они встречаются в Германии, Нидерландах и Чехии [8, 9] (рис. 2Б). В других географических регионах наиболее высокий

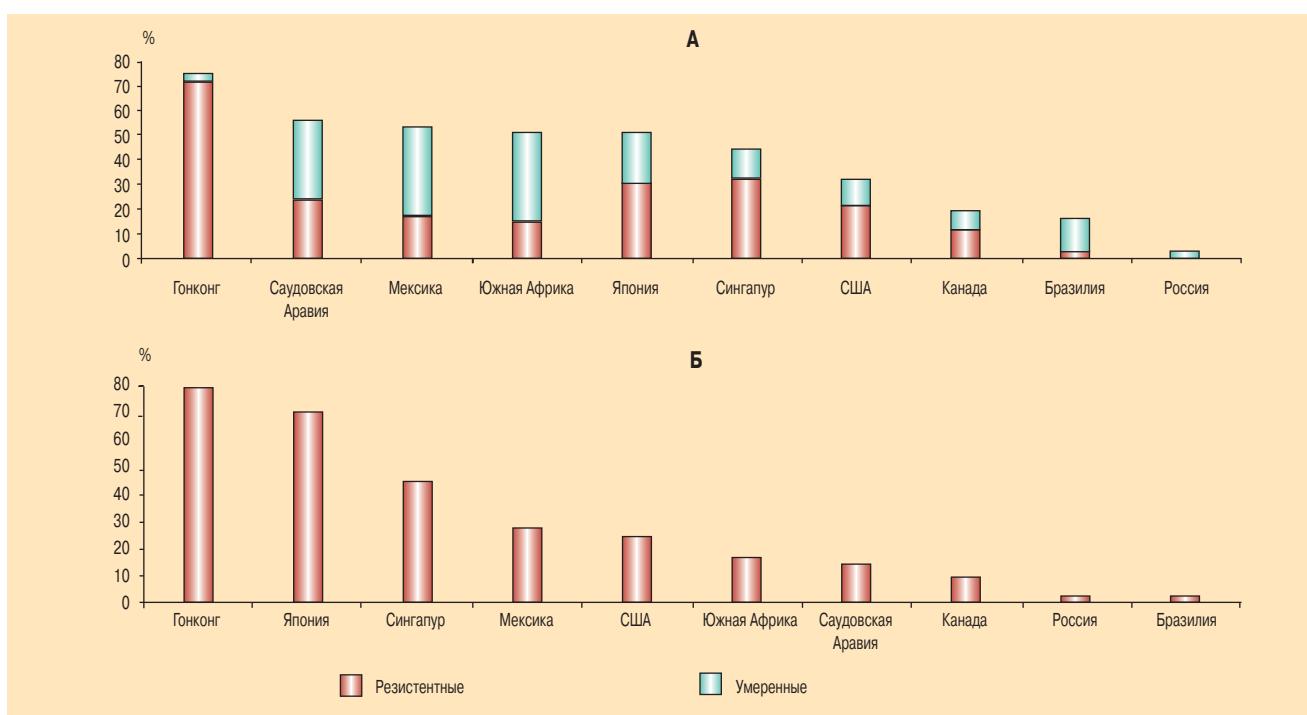


Рис. 3. Резистентность *S. pneumoniae* в разных странах и регионах: А — к пенициллину, Б — к макролидам

уровень РЭП отмечается в странах Юго-Восточной Азии и Японии (50-80 %), затем по мере убывания — в Мексике (30 %), США (25 %), Южной Африке и Саудовской Аравии (менее 20 %), Канаде (10 %). Самый низкий уровень в 2000 г. отмечен в России и Бразилии (менее 4 %) [9, 10] (рис. 3Б). В Тайване за период 1998–2001 гг. на 45 % снизилось потребление макролидов, но устойчивость к эритромицину осталась на прежнем уровне 94 %, в то же время уменьшение на 46 % потребления пенициллинов и цефалоспоринов сопровождалось снижением на 16 % резистентных к пенициллину пневмококков (с 25 % в 1998–1999 гг. до 9 % в 2001 г.) [11].

Многие устойчивые к пенициллину и эритромицину пневмококки приобретают устойчивость к другим макролидам, тетрациклином, ко-тrimоксазолу, хлорамфениколу и становятся полирезистентными. По последним данным, во всем мире зарегистрировано 16 клонов мультирезистентных пневмококков [12], но большинство ВРПП принадлежит к трем основным серотипам [13]: 23F (Испания / США), 9V (Франция / Испания) и 19. Из них серотипы 23F и 9V являются международными широко распространеными клонами. Более половины этих штаммов резистентны к эритромицину и тетрациклину, около 90 % устойчивы к ко-тrimоксазолу и 41 % — к хлорамфениколу. В США от 22 до 39 % всех ВРПП принадлежат к клону 23F (Spain<sup>23F</sup>-1), впервые идентифицированному в Испании в начале 1980-х гг. и распространенному во многих странах [14, 15]. Более того, зарегистрировано несколько новых вариантов этого клона, один из которых характеризуется высоким уровнем устойчивости к фторхинолонам [16, 17]. Остается неясным, почему уровень одних и тех же штаммов ВРПП, циркулирующих в разных странах, может существенно отличаться (высокий в Испании и во Франции и низкий — в Италии). Вполне вероятно, что основную роль играют не гигиенические мероприятия (вряд ли они существенно различаются в высоко развитых странах), а характер селективного давления. Скорее всего, распространению резистентности способствует применение неадекватных препаратов, в частности ко-тrimоксазола и / или пероральных цефалоспоринов 3-го поколения. Препараты для приема внутрь, предпочтительные в амбулаторных условиях, могут оказывать недостаточный эффект из-за низкой комплаентности, что особенно актуально для антибиотиков, применяемых несколько раз в сутки. В связи с этим следует отметить, что резистентность у пневмококков к цефтриаксону, который имеет самый длительный среди бета-лактамов период полувыведения и суточное дозирование которого легко контролировать, не развилась на протяжении более 20 лет его использования. В Италии по сравнению с другими странами наиболее широко применяется парентерально цефтриаксон для амбулаторных больных, где его доля достигает 53 % в лечении инфекций нижних дыхательных путей [18], а в Испании и во Франции только 8 и 10 % [19].

Новые фторхинолоны (НФХ) одинаково активны против пневмококков с разной чувствительностью к бензилпенициллину, а резистентность к ним среди ВРПП не превышает 1 %. В большинстве стран резистентность среди *S. pneumoniae* остается ниже 1 %, а МПК<sub>90</sub> не выше 1 мг/л [20]. Существенный рост резистентности *S. pneumoniae* к НФХ отмечен в Гонконге [21], Испании [20] и в меньшей степени — в Канаде [22]. Наибольшую опасность быстрого распространения резистентности представляет селекция одного или более мутантных клонов, как это было в Гонконге [23]. Широкое клиническое применение левофлоксацина и ципрофлоксацина создает предпосылки для роста резистентности к НФХ у пневмококков [24]. Было отмечено, что с ростом использования ФХ в Канаде с 1988 г. по 1997 г. с 0,8 до 5,5 случаев на каждые 100 чел./год уровень устойчивости пневмококков возрос с 0 (в 1993 г.) до 2,9 % [22].

### **Haemophilus influenzae**

*Haemophilus influenzae* — второй по частоте возбудитель ВП, особенно у курильщиков и больных ХОБЛ. Основным механизмом развития устойчивости является продукция бета-лактамаз (БЛ) класса ТЕМ-1 и значительно реже — ROB-1, которые способны разрушать бета-лактамное кольцо в молекулах природных и полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов I поколения, частично цефаклора. Они ингибиторы клавулановой кислотой. Обычно синтезируется какая-либо одна БЛ, но могут присутствовать оба типа. Существует и другой редкий механизм, когда в отсутствие БЛ развивается резистентность к ампициллину и амоксициллин-клавуланату за счет модификации ПСБ или снижения проникновения антибиотиков в клетку. Эти штаммы, впервые описанные в США, получили название БЛНАР (бета-лактамо-негативные ампициллин-резистентные) [25].

В странах Западной Европы наиболее высокий уровень резистентности к ампициллину наблюдается во Франции (34,8 %) и в Испании (23,8 %), а в Германии и Италии он не превышает 9 %. При этом устойчивость к цефаклору варьирует в пределах 2,4–16,7 %, а 16,7–22,4 % штаммов умеренно резистентны *in vitro* к кларитромицину (рис. 4), который сохраняет свою клиническую активность [26]. В Восточной Европе распространенность БЛ-продуцирующих штаммов составила 26 % в Словакии, 16–17 % — в Венгрии и Чехии, 8 % — в Польше и менее 1 % — в Эстонии [8]. В Канаде уровень *H. influenzae*, продуцирующих БЛ, возрос с 20 % в 80-е гг. до 31,3 % в 90-е гг., но в связи с уменьшением с 1995 г. потребления аминопенициллинов в амбулаторной практике наметилась тенденция к снижению этого показателя [27]. В США частота выделения резистентных к ампициллину гемофильных бактерий достигла 31,1 % [28], а изолятов БЛНАР, резистентных к ингибиторам, — менее 2 % [25]. В Латинской Америке удельный вес БЛ-продуцирующих изолятов

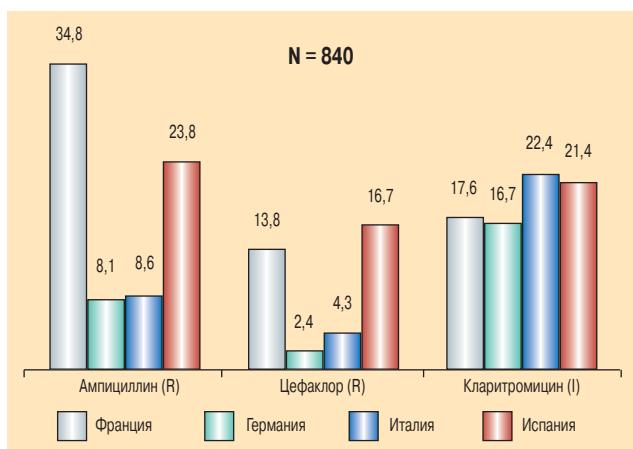


Рис. 4. Антибиотикорезистентность *H. influenzae* (%) в Западной Европе в 2000–2001 гг.

*H. influenzae* варьировал от 10,9 % в Бразилии до 26 % в Мексике [29]. В Японии наряду с обычными БЛ-продуцирующими штаммами (12–16 %) [30, 31] описаны изоляты БЛНАР, устойчивые к цефалоспоринам широкого спектра [32]. В Гонконге уровень устойчивых к аминопенициллинам *H. influenzae* достигал 29 % [33], в Сингапуре — 41 % [34], на Тайване — 55 % [35]. Самый высокий показатель отмечен в Южной Корее — 59 %, при этом  $1/3$  штаммов были резистентны к ко-тимоксазолу и тетрациклином [31]. В целом сохраняется чувствительность к макролидам и ФХ.

### Распространение резистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в России

Надежных данных о многолетней динамике устойчивости *S. pneumoniae* в России нет. Однако с уверенностью можно сказать, что проблема резистентности пневмококков к пенициллину не стоит столь остро, как за рубежом. Согласно результатам проспективного многоцентрового исследования "ПеГАС-1" (фаза А) [36] в 1999–2000 гг. в среднем по России выявлено 7 % пневмококков с умеренной резистентностью к пенициллину и только 2 % — с высокой, сохранившей чувствительность к цефалоспоринам широкого спектра. В этом же периоде в г. Москве количество нечувствительных к пенициллину пневмококков (в основном УРПП) не превышало 10 % [37], а резистентность к эритромицину составила 9 %, причем преобладали штаммы с М-фенотипом (устойчивые к 14- и 15-членным макролидам).

Гораздо более важной проблемой является резистентность к ко-тимоксазолу и тетрациклину. Так, в г. Москве в 80-е гг. ее уровень среди пневмококков достигал соответственно 13,2 и 41,2 %, а удельный вес нечувствительных к пенициллину изолятов не превышал 0,2 % [38]. По результатам исследования "ПеГАС-1" резистентность *S. pneumoniae* к ко-тимоксазолу составила 33% (в среднем по Европе — 12 % [39]), к тетрациклином — 27,1 % с максимальной частотой в Сибири (31,4 %) и минимальной — в Се-

веро-Западном регионе России (15,3 %). Устойчивость к макролидам в среднем по стране достигла 6 %, а наиболее высокие показатели отмечены на Урале — 14–25 %. Сохраняли чувствительность *in vitro* левофлоксацин (100 %), амоксициллин (99,5 %), клиндамицин (98 %), хлорамфеникол (95 %). Множественно резистентные пневмококки, устойчивые к трем и более классам АБ, составили 8 % (для сравнения в США — 22,4 % [40]). Резистентность пневмококков к новым ФХ не выявлена. Уровень БЛ-продуцирующих изолятов *H. influenzae* не превышал 5 % [41]. Устойчивость к макролидам и тетрациклином достигала 5–6 %, а к ко-тимоксазолу — 16 %. Крайне редко встречались штаммы, резистентные к ранним ФХ (ципрофлоксацину, офлоксацину, ломефлоксацину).

### *Moraxella catarrhalis*

*Moraxella catarrhalis* за рубежом считается одним из трех ведущих возбудителей ВП, но в России этот микроорганизм исследован недостаточно из-за сложности типирования и поэтому в числе этиологических агентов практически не фигурирует [42]. По данным исследования *Alexander Project*, 85–100 % штаммов продуцируют хромосомные БЛ, относящиеся к двум типам — BRO-1 (95 % штаммов) и BRO-2. Самая низкая частота БЛ-продуцирующих штаммов *M. catarrhalis* отмечена в Венгрии — 61 % [8]. БЛ разрушают бензилпенициллин, аминопенициллины (штаммы BRO-1 более устойчивы к ампициллину) и цефалоспорины 1-го поколения. Они полностью подавляются ингибиторами, поэтому амоксициллин / клавуланат сохраняет активность, как и цефалоспорины 2-го поколения, фторхинолоны и в определенной мере макролиды. Резистентность к тетрациклином варьирует от 15 % в Нидерландах до 43 % в Китае [43], но остается на низком уровне (около 1 %) в Великобритании и США [44]. Действенными остаются хлорамфеникол и ко-тимоксазол.

### *Streptococcus pyogenes*

Стрептококковая пневмония встречается редко — возможно, в связи с тем, что *S. pyogenes* сохраняет высокую чувствительность к антибиотикам пенициллинового ряда. Однако бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) остается распространенным респираторным патогеном, являясь главным возбудителем при тонзиллофарингитах. В отличие от *S. pneumoniae* он сохраняет чувствительность к бета-лактамам [45, 46], вместе с тем применение пенициллина при лечении тонзиллофарингита в 30 % случаев оказывается неэффективным. Это может быть вызвано рядом причин: несоблюдением режима дозирования антибиотика, из-за чего концентрация его в очаге инфекции оказывается недостаточной; продукцией орофарингеальной флорой БЛ, которые разрушают пенициллины; снижением

колонизационной резистентности вследствие эрадикации нормальной микрофлоры верхних отделов дыхательного тракта; трудностью проникновения пенициллинов в бронхиальный секрет и внутрь клеток, где может персистировать возбудитель.

Основной проблемой является рост резистентности БГСА к макролидам, механизмы возникновения которой описаны выше. Первое сообщение об этом появилось в Великобритании в 1958 г. [47]. Данные о частоте выделения в разных странах стрептококков, устойчивых к эритромицину, получены в ходе международного исследования PROTEKT [31] и национальных проектов. Однаково высокий уровень отмечен в странах Средиземноморья — Италии (24,5–40 %) и Португалии (23,8–35,8 %), где преобладал erm-фенотип резистентности, а также в Испании (21,2–27 %) с преобладанием mefA-фенотипа, однако во Франции он был ниже (6,2–12,9 %). Не выявлены резистентные к макролидам стрептококки в Бельгии и Нидерландах [48–51]. В Центральной и Восточной Европе частота варьировала от 18 % в Венгрии, 13 % в Чехии, Польше и России, менее 10 % в Словакии до полного отсутствия в Болгарии [31]. В Канаде и США она не превышала 3 % [52, 53]. Однако с увеличением потребления макролидов в Северной Калифорнии среди инвазивных изолятов БГСА 32 % штаммов были резистентными к эритромицину в отличие от 9 % изолятов, выделенных из глотки [54]. В Юго-Восточной Азии устойчивые к эритромицину и новым макролидам штаммы *S. pyogenes* составляли 18 %, а ассоциированная резистентность к тетрациклину достигала 30–40 % [31]. В Японии в 70–80-х гг. наблюдали выраженное снижение частоты резистентности стрептококков к эритромицину (от 61,8 до 1–3 %) после сокращения потребления антибиотика со 170 до 65–85 т в год [10].

Согласно исследованию PeGAC-1 в России резистентность БГСА к эритромицину, азитромицину и кларитромицину составила 11,7 % (причем у 90 % штаммов за счет метилирования рибосом, а у 10 % — путем эффлюкса) и к тетрациклину — 46,6 % [55]. В г. Москве частота устойчивости к макролидам среди *S. pyogenes* достигает 18,2 %; все резистентные штаммы демонстрировали М-фенотип, сохраняя чувствительность к клиндамицину [56].

### ***Mycoplasma pneumoniae***

Микоплазмы вызывают ВП у 2–11,1 % пациентов [57], чаще у лиц молодого возраста, и могут достигать в среднем 20 % от общего числа пневмоний во время эпидемических подъемов, повторяющихся через каждые 4–7 лет преимущественно в осенне-зимний период. Микоплазмы изначально устойчивы к бета-лактамным антибиотикам, так как лишены клеточной стенки и ее составной части — пептидогликана. Наибольшей природной активностью обладают макролиды (однако описаны резистентные штаммы MLSB-типа [58]) и тетрациклины, а новые

ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) по активности превосходят более ранние.

### ***Chlamydophila pneumoniae***

До 10 % ВП имеют хламидийную этиологию, а в период эпидемии — до 25 % [59]. Хламидии, как и микоплазмы, устойчивы к бета-лактамам, аминогликозидам, но чувствительны к макролидам и тетрациклином. Высокой активностью характеризуются новые фторхинолоны, а из ранних ФХ наибольшей активностью обладает офлоксацин.

### ***Legionella pneumophila***

Легионеллезные пневмонии возникают спорадически или в виде вспышек (болезнь легионеров). В США они составляют от 0,5 до 1,5 % всех ВП. Данная группа заболеваний характеризуется тяжелым течением и развитием системной воспалительной реакции с экстрапульмональной симптоматикой. Рифампицин наиболее действенен против легионелл, часто его используют в комбинации с эритромицином. Также эффективны другие макролиды (особенно кларитромицин и азитромицин, создающие высокие концентрации в бронхиальном секрете), новые и ранние фторхинолоны.

### ***Staphylococcus aureus***

Стафилококковые ВП встречаются редко, воздействию *S. aureus* особенно подвержены лица пожилого возраста, алкоголики и наркоманы, а также больные после перенесенного гриппа. Около 70–80 % штаммов производят БЛ, разрушающие природные и полусинтетические пенициллины, кроме оксациллина и метициллина. Однако БЛ полностью подавляются ингибиторами и не способны разрушать цефалоспорины и карбапенемы. Цефалоспорины 3-го поколения менее активны *in vitro*, чем препараты 1-2-го поколений, а оральные цефалоспорины цефаксим и цефтибутен лишены антистафилококковой активности. Против внебольничных штаммов действенны линкозамиды, из макролидов наиболее эффективен против *S. aureus* кларитромицин, а среди фторхинолонов — моксифлоксацин. Метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) не характерны для ВП, хотя и описаны отдельные случаи тяжелой пневмонии внебольничного происхождения с летальным исходом [58], однако они могут выделяться у больных муковисцидозом (часто в ассоциации с *Pseudomonas aeruginosa*) [60].

На генетическом уровне метициллин-резистентность обусловливается наличием так называемого мес-комплекса в составе стафилококковой хромосомной кассеты (*staphylococcal cassette chromosome mesc* — SCCmec). Его основными компонентами являются: месA — структурный ген, кодирующий синтез дополнительного ПСБ (ПСБ2а); месI и

месR-1 — регуляторные элементы, контролирующие транскрипцию месA; мес-ассоциированная ДНК [61]. ПСБ2а обладает пониженной аффинностью к бета-лактамам, что позволяет ему оставаться преимущественно не связанным с АБ и обеспечивает его активность. Таким образом, все бета-лактамы не действуют на MRSA. Сохраняют активность гликопептиды (ванкомицин), оксазолидиноны (линеозид) и рифампицин (в 80 % случаев).

## Enterobacteriaceae

*Klebsiella pneumoniae* превалирует среди других энтеробактерий в качестве возбудителя ВП, но встречается редко — как правило, у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени и др.). Наиболее высокой природной активностью в отношении этого возбудителя обладают цефалоспорины 3-4-го поколений, карбапенемы, фторхинолоны. Серьезной и быстро растущей угрозой является распространение штаммов ряда грамотрицательных бактерий (*K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.* и др.), продуцирующих БЛРС, которые гидролизируют почти все бета-лактамные антибиотики [62]. Пока эта проблема касается госпитальных инфекций, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а у амбулаторных больных в России их частота невелика и составляет около 2 % для *E. coli* и до 5 % для *K. pneumoniae*, в основном при инфекциях мочевыводящих путей [63]. Факторами риска развития инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими бактериями, являются: длительная антибактериальная терапия, особенно цефалоспоринами; нахождение в ОРИТ; инфекции у иммунокомпрометированных пациентов; инфекции у недоношенных детей; наличие катетеров и других инвазивных устройств. Все бактерии, продуцирующие БЛРС, должны рассматриваться как резистентные ко всем пенициллинам, цефалоспоринам и азtreонаму даже при наличии чувствительности *in vitro*. Общепризнано, что наибольшего эффекта при лечении этих инфекций можно достичь посредством карбапенемов — меропенема и имипенема. В отношении производителей БЛРС, выделенных в России, наиболее активной является комбинация цефоперазон / сульбактам в соотношении 1 : 1 [64]. Однако сведений, подтверждающих клиническую эффективность данного антибиотика при БЛРС-инфекциях, пока недостаточно.

## Заключение

Повышение резистентности возбудителей респираторных инфекций к антимикробным препаратам является объективной реальностью. Ее уровень широко варьирует в разных географических регионах и отчасти зависит от национальной политики проведения антибиотикотерапии, определяющей объем

потребления соответствующих препаратов. Серьезную озабоченность вызывает прогрессирующий рост резистентности пневмококков к пенициллину и макролидам, достигающий в отдельных странах более 30–50 %. Аналогичная картина наблюдается и у пиогенного стрептококка. Увеличивается число гемофильных бактерий, устойчивых к аминопенициллином за счет продукции бета-лактамаз широкого спектра. Отмечается тенденция стирания граней между госпитальными и внебольничными штаммами — у них формируется устойчивость к целым группам антибиотиков и ассоциированная множественная резистентность. В первую очередь, это относится к метициллинрезистентным стафилококкам, которые по прогнозам в ближайшие 5–10 лет могут составить 25 % внебольничных штаммов [65]. Угрожающий характер приобретает распространение госпитальных БЛРС-продуцирующих энтеробактерий, занимающих пока скромную нишу среди внебольничных возбудителей, в основном при инфекциях мочевыводящих путей. Очевидно, что с ростом резистентности возбудителей к антимикробным препаратам будет снижаться и эффективность стандартных режимов дозирования. Все это стимулирует разработку новых схем терапии, основанных на фармакокинетических и фармакодинамических параметрах и направленных на преодоление резистентности и существенное ограничение селекции устойчивых штаммов.

## Литература

1. Bartlett J.C., Mundy L.M. Community-acquired pneumonia. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1618–1624.
2. File T.M.Jr. Etiology and incidence of community-acquired pneumonia. Infect. Dis. Clin. Pract. 1996; 5: S127–S135.
3. Doern G.V., Pfaffer M.A., Kugler K. et al. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from SENTRY antimicrobial surveillance program. Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 764–770.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eleventh informational Suppl. M100–S11. Wayne, PA: NCCLS; 2001.
5. Sahm D.F., Thornsberry C., Mayfield D.C. et al. In vitro activities of broad spectrum cephalosporins against nonmeningeal isolates of *Streptococcus pneumoniae*: MIC interpretation using NCCLS M100-S12 recommendations. J. Clin. Microbiol. 2002; 40: 669–674.
6. Jones M.E., Blosser-Middleton R.S., Critchley J.A. et al. In vitro susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: a European multicenter study during 2000–2001. Clin. Microbiol. Infect. 2003; 9: 590–599.
7. Sahm D.F., Weaver M.K., Flamm R.K. et al. Antimicrobial susceptibility in *Streptococcus pneumoniae* recovered from sinus specimens: results from 2000–2003 TRUST surveillance studies. In: 43rd Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago, IL, USA. Sept. 14–17, 2003. Chicago, 2003. Poster C2–924.

8. Schito G.C., Debbia E.A., Marchese A. The evolving threat of antibiotic resistance in Europe: new data from the Alexander Project. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 46 (suppl. T1): 3–9.
9. Huff J., White A., Power E. et al. 10-year trends in penicillin- and erythromycin-resistant *S.pneumoniae* for 5 European countries and the USA. The Alexander Project [abstract C2-1624]. In: Abstracts from the 42nd Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. San Diego, USA: American Society of Microbiology; 2002. 108.
10. Schito G.C. Is antimicrobial resistance also subject to globalization? *Clin. Microbiol. Infect.* 2002; 8 (suppl. 3): 1–8.
11. Hsueh P.R. Decreasing rates of resistance to penicillin, but not erythromycin, in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of a policy to restrict antibiotic usage in Taiwan. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11: 925–927.
12. McGee L., Klugman K.P., Wasas A. et al. The Antibiotic Surveillance Forum of South Africa. Serotype 19F multiresistant pneumococcal clone harboring two erythromycin resistance determinants [erm (b) and mef (a)] in South Africa. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 1595–1598.
13. Marchese A., Ramirez M., Schito G.C., Tomasz A. Molecular epidemiology of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered in Italy from 1993–1996. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 2944–2949.
14. Corso A., Severina E.P., Petruk V.F. et al. Molecular characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates causing respiratory disease in the United States. *Microb. Drug. Resist.* 1998; 4: 325: 37.
15. Richter S.S., Heilmann K.P., Coffman S.L. et al. The molecular epidemiology of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1994–2000. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 330–339.
16. Ho P.L., Yam W.C., Cheung T.K.M. et al. Fluoroquinolone resistance among *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong linked to the Spanish 23F clone. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 906–908.
17. McGee L., Goldsmith C.E., Klugman K.P. Fluoroquinolone resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* belonging to international multiresistant clones. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 49: 173–176.
18. Esposito S. Outpatient parenteral treatment of bacterial infections: the Italian model as an international trend? *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 45: 724–727.
19. Tice A.D. International outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Int. J. Clin. Pract.* 2000; suppl. 115: 25–26.
20. Critchley I.A., Blosser-Middleton R.S., Jones M.E. et al. Phenotypic and genotypic analysis of levofloxacin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected in 13 countries during 1999–2000. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2002; 20: 100–107.
21. Ho P.L., Yung R.W., Tsang D.N. et al. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: Results of a Hong Kong multicentre study in 2000. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 48: 659–665.
22. Chen D.K., McGreer A., de Azavedo J.C., Low D.E. for the Canadian Bacterial Surveillance Network. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 233–239.
23. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Gruneberg R.N. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52: 229–246.
24. Ho P.L., Tse W.S., Tsang K.W. et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: A case control study. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32: 701–707.
25. Doern G.V., Brueggemann A.B., Pierce G. et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of beta-lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: results of a national multicenter surveillance study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41: 292–297.
26. Blosser-Middleton R.S., Sahm D.F., Thornsberry C. et al. Antimicrobial susceptibility of 840 clinical isolates of *Haemophilus influenzae* collected in four European countries in 2000–2001. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003; 9: 431–436.
27. Low D.E. Antimicrobial drug use and resistance among respiratory pathogens in the community. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 33 (suppl. 3): S206–S213.
28. Richter S.S., Brueggemann A.B., Huynh H.K. et al. A 1997–1999 national surveillance study: *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* antimicrobial resistance in 34 US Institutions. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1999; 13: 99–107.
29. Sader H.S., Gales A.C., Granacher T.D. et al. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates in Latin America: results from SENTERY antimicrobial surveillance program (1997–98). *Braz. J. Infect. Dis.* 2000; 4: 245–254.
30. Ohkusu K., Nakamura A., Sawada K. Antibiotic resistance among recent clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in Japanese children. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2000; 36: 249–254.
31. PROTEKT Study Database. Feb. 2001 (<http://www.protekt.org>).
32. Seki H., Kasahara Y., Ohta K. et al. Increasing prevalence of ampicillin-resistant, non-beta-lactamase-producing strains of *Haemophilus influenzae* in children in Japan. *Chemotherapy* 1999; 45: 15–21.
33. Felmingham D., Gruneberg R.N. The Alexander Project 1996–1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 45: 191–203.
34. Tee N.W., Lin R.V. Serotypes and antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* in a hospital practice. *Ann. Acad. Med. Singapore* 1996; 25: 184–187.
35. Chang S.C., Hsieh W.C., Liu C.Y. High prevalence of antibiotic resistance of common pathogenic bacteria in Taiwan. The Antibiotic Resistance Study Group of the Infectious Disease Society of the Republic China. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2000; 36: 107–112.
36. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПетГАС-1). *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2002; 3: 267–277.
37. Grudinina S.A., Filimonova O.Y., Sidorenko S.V. Surveillance of antibacterial resistance in major pathogens of community-acquired respiratory tract infections in Moscow, Russia, 2004. In: 15th Congress of European Society Clinical Microbiology and Infections Diseases, Copenhagen, Denmark, April 2–5, 2005. Copenhagen; 2005, abstr. P1776.

38. Зубков М.Н., Гугуцидзе Е.Н., Ноников В.Е. и др. Роль *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* в этиологии острых пневмоний у лиц пожилого возраста. Журн. микробиол. 1984; 4: 67–70.
39. Hoban D.J., Doern V.G., Fluit A.C. et al. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997–1999. Clin. Infect. Dis. 2001; 32 (suppl. 2): 81–93.
40. Doern G.V., Heilmann K.P., Huynn H.K. et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999–2000, including a comparison of resistance rates since 1994–1995. Antimicrob. Agents Chemother. 2001; 45: 1721–1729.
41. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. 2003; 3: 198–224.
42. Зубков М.Н. *Moraxella (Branchamella) catarrhalis*: роль в патологии человека, идентификация и антибиотикорезистентность. Инфекции и антимикроб. химиотер. 2001; 3: 38–41.
43. Catlin B.N. Branchamella catarrhalis an organism gaining respect as a pathogen. Clin. Microbiol. Rev. 1990; 3: 293–320.
44. Jorgensen J.H., Doern G.V., Maher L.A. et al. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. Antimicrob. Agents Chemother. 1990; 34: 2075–2080.
45. Macris M.H., Hartman N., Murray B. et al. Studies of the continuing susceptibility of group A streptococcal strains to penicillin during eight decades. Pediatr. Infect. Dis. J. 1998; 17: 377–381.
46. Horn D.L., Zabriskie J.B., Austrian R. et al. Why have group A streptococci remained susceptible to penicillin? Report on a symposium. Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 1341–1345.
47. Lowbury E.J.L. Symposium on epidemiological risk of antibiotics. Hospital infections. Proc. R. Soc. Med. 1958; 51: 807–810.
48. Cornaglia G., Fontana R. Epidemiological survey of bacterial resistance in upper respiratory tract infections in Italy. Int. J. Antimicrob. Agents 2000; 16: 259–262.
49. Melo-Cristino J., Fernandes M.L. *Streptococcus pyogenes* isolated in Portugal: macrolide resistance phenotypes and correlation with T types. Portuguese Surveillance Group for Study of Respiratory Pathogens. Microb. Drug Resist. 1999; 5: 219–225.
50. Alos J.I., Aracil B., Torres C. et al. High prevalence of erythromycin-resistant, clindamycin/miocamycin-susceptible (M phenotype) *Streptococcus pyogenes*: results of a Spanish multicentre study in 1998, Spanish group for the study of Infection in the Primary Health Care Setting. J. Antimicrob. Chemother. 2000; 45: 605–609.
51. Baquero F., Garcia-Rodriguez J.A., de Lomas J.C., Aguilar L. Antimicrobial resistance of 914 beta-hemolytic streptococci isolated from pharyngeal swabs in Spain: results of 1-year (1996–1997) multicenter surveillance study. The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43: 178–180.
52. Kaplan E.L., Johnson D.R., Del Rosario M.C., Horn D.L. Susceptibility of group A beta-hemolytic streptococci to thirteen antibiotics: examination of 301 strains isolated in the United States between 1994 and 1997. Pediatr. Infect. Dis. 1999; 18: 1069–1072.
53. de Azavedo J.C., Yeung R.H., Bast D.J. et al. Prevalence and mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of group A streptococci from Ontario, Canada. Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43: 2144–2147.
54. York M.K., Gibbs L., Brooks G.F. Characterization of antimicrobial resistance in *Streptococcus pyogenes* isolates from the San Francisco Bay area of northern California. J. Clin. Microbiol. 1999; 37: 1727–1731.
55. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев Л.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПeГAC-1. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2005; 2: 154–166.
56. Сидоренко С.В. Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. Consilium medicum 2002; 1: 4–10.
57. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur. Respir. J. 2002; suppl. 36: 20s–27s.
58. Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric death from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — Minnesota and North Dakota, 1997–1999. J. A. M. A. 1999; 282: 1123–1125.
59. Torres A., Woodhead M., eds. Pneumonia. Eur. Respir. Monograph. 1997; 2: Monogr. 3: 262.
60. Зубков М.Н., Самойленко В.А., Гугуцидзе Е.Н. и др. Микробиологические аспекты этиологии и антимикробной терапии бронхолегочной инфекции при муковисцидозе у взрослых. Пульмонология 2001; 3: 38–41.
61. Wu S., Piscitelli C., deLancastre H., Tomasz A. Tracking the evolutionary origin of the methicillin-resistant gene: cloning and sequencing of a homologue of *mecA* from methicillin susceptible strain of *Staphylococcus sciuri*. Microb. Drug Resist. 1996; 2: 435–41.
62. Opal S.M., Medeiros A.A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. 253–270.
63. Страчунский Л.С.  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо сознаваемая угроза. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2005; 1: 92–96.
64. Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С. и др. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2005; 7: 233–236.
65. Chambers H. The changing epidemiology of *staphylococcus aureus*? Emerg. Inf. Dis. 2001; 7: 178–182.

Поступила 05.05.06  
© Зубков М.Н., 2007  
УДК 616.24-022

А.Г.Чучалин<sup>1</sup>, Т.П.Оспельникова<sup>2</sup>, Г.Л.Осипова<sup>1</sup>, Н.В.Лизогуб<sup>1</sup>, В.Б.Гервазиева<sup>3</sup>, В.З.Кривицкая<sup>4</sup>, С.С.Григорян<sup>2</sup>, С.А.Мазурин<sup>3</sup>, Е.Б.Файзулев<sup>3</sup>, А.А.Никонова<sup>3</sup>, В.Н.Панкратова<sup>2</sup>, С.А.Гончарова<sup>2</sup>

## Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы

1 – ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва;

2 – ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН;

3 – ГУ НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН, г. Москва.

4 – ГУ НИИ гриппа РАМН, г. Санкт-Петербург

*A.G.Chuchalin, T.P.Ospelnikova, G.L.Osipova, N.V.Lizogub, V.B.Gervazieva, V.Z.Krivitskaya, S.S.Grigoryan, S.A.Mazurina, E.B.Faizuloev, A.A.Nikonova, V.N.Pankratova, S.A.Goncharova*

## A role of respiratory infections in exacerbations of asthma

### Summary

Nineteen patients aged 18–65 years with moderate and severe exacerbations of atopic asthma were examined for respiratory viruses, *Mycoplasma pneumoniae*, and *Chlamydophila pneumoniae*. Interferon system, IL-4 and  $\gamma$ -IFN serum levels were also investigated. Viral infections (RS-virus, adenovirus, influenza types A (H1N1, H3N2) and B viruses, parainfluenza types 1 and 3 viruses) were diagnosed serologically or using PCR with direct detection of viral nucleic acids in 73.6 % of the patients. Diagnostic level of *Mycoplasma pneumoniae* antigen was found in 78.9 % of the patients, anti-*Chlamydophila pneumoniae* antibodies were detected in 31.6 %. Leukocyte interferon-producing function was decreased in all the patients.

### Резюме

У 19 пациентов в возрасте 18–65 лет с атопической бронхиальной астмой во время тяжелых и среднетяжелых обострений проведено обследование на наличие респираторных вирусов, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*, оценены состояния системы интерферона, уровни IL-4 и  $\gamma$ -IFN в сыворотке крови. У 73,6 % пациентов серологически или путем прямого выявления вирусных нуклеиновых кислот методом ПЦР подтверждено наличие вирусной инфекции (респираторно-синцитиальный вирус — РС-вирус, адено-вирус, грипп А (H1N1, H3N2) и В, парагрипп 1-го и 3-го типа). У 78,9 % пациентов в сыворотке крови обнаружен антиген *Mycoplasma pneumoniae* в диагностически значимом титре, у 31,6 % пациентов — антитела к *Chlamydophila pneumoniae*. У всех пациентов отмечено выраженное снижение интерферон-продуцирующей способности лейкоцитов.

В России, согласно данным эпидемиологических исследований, бронхиальной астмой (БА) страдают около 7 млн человек (5 % взрослых и 9 % детей), из них примерно у 1 млн отмечается тяжелое течение заболевания [1]. Одной из основных причин, обуславливающей обострение БА и приводящей к ее утяжелению и развитию неконтролируемого течения, является наличие респираторных инфекций [2]. Изучение этой проблемы представляется важным направлением в пульмонологии.

Известно, что около 50 % обострений БА у детей и взрослых связаны с риновирусной инфекцией [3]. Обострению заболевания также способствуют вирусы гриппа А и В или их сочетание с парагриппозной и адено-вирусной инфекцией. Традиционно большое значение в обострении БА придается и РС-вирусной (респираторно-синцитиальной) инфекции [4].

Репродукция вирусов в эпителиальных клетках респираторного тракта сопровождается выраженной гиперреактивностью бронхов и повышением проницаемости эпителия для аллергенов в просвете бронхов, приводящее в дальнейшем к аллергической реакции. Показано, что ОРВИ могут вызывать высокую продукцию IgE-антител [5, 6, 7].

Респираторные вирусы индуцируют выработку эпителиоцитами множества биологических медиаторов (IFN- $\alpha/\beta$ , ФНО- $\alpha$ , IL-1 $\alpha/\beta$ , IL-6, IL-8, IL-11 и др.), оказывающих разнообразные воздействия, главными из которых являются запуск механизмов неспецифической резистентности, апоптоз инфицированных клеток, привлечение в очаги воспаления моноцитов / макрофагов, клеток лимфоцитарного и гранулоцитарного ряда и развитие специфического иммунного ответа [8].

Особое внимание в последние годы уделяется персистирующей вирусной инфекции в генезе хронического воспалительного процесса у больных БА, с которой связывают формирование стойкой гиперреактивности бронхов на фоне прогрессирующей иммунологической недостаточности. Как правило, у больных отмечается низкие показатели Т-клеточного иммунитета, натуральной киллерной активности, продукции I и II типов интерферонов (IFN), фагоцитарной активности нейтрофилов [5, 9, 19]. Утяжелению БА на фоне ослабленного иммунитета способствует присоединение микоплазменной и хламидийной инфекции с развитием хронического деструктивного процесса дыхательных путей [10, 11].

Цель нашего исследования — выявление связи обострений БА с респираторными инфекциями вирусной и бактериальной природы и оценкой показателей интерферонового статуса и цитокинового профиля пациентов в период обострений БА.

## Материалы и методы

В исследование было включено 19 пациентов, из них 12 женщин и 7 мужчин, в возрасте от 18 до 65 лет с атопической БА легкого и среднетяжелого течения в фазе тяжелого и среднетяжелого обострения, обусловленного острой респираторной инфекцией (ОРИ). Все они поступали на стационарное лечение в аллергологическое отделение ГКБ № 57 г. Москвы с ноября 2005 г. по март 2006 г.

У всех пациентов собирали анамнез заболевания, аллергологический анамнез, определяли общий анализ крови, при наличии мокроты выполняли общий ее анализ и посев на микрофлору с определением антибиотикограммы. Проводили спирографическое исследование, по показаниям — рентгенологическое исследование органов грудной клетки; ежедневно определяли утренние и вечерние показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ) с помощью индивидуальных пикфлюметров. На основании клинических данных, показателей ПСВ, данных спирографии, показателей сатурации кислорода устанавливали степень тяжести обострения БА по общепринятым критериям [1]. До поступления в стационар пациенты использовали топические стероиды и / или пролонгированные и короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты. В условиях стационара всем больным с обострениями БА средней и тяжелой степени проводилась терапия системными глюкокортикоидами (ГКС).

У 13 пациентов (68 %) обострение БА началось в течение 1-й нед. ОРИ, и почти все они поступили в стационар в течение первых дней обострения. У них отмечались симптомы интоксикации, обусловленные ОРИ: субфебрильная или фебрильная лихорадка, головная боль, признаки ринита и фарингита. У 6 пациентов (32 %) тяжесть обострения БА нарастала постепенно. Несмотря на то, что они поступили в стационар через 2-4 нед. с момента первых проявлений ОРИ, у них сохранялись явления ринита и фарингита.

Забор крови у пациентов осуществляли в первые дни и через 2-3 нед. госпитализации. В парных сыворотках методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем ООО "Предприятия по производству диагностических препаратов" (г. Санкт-Петербург) проводили исследование уровня IgG-антител к вирусам гриппа А (H1N1, H3N2) и В, адено-вирусу, РС-вирусу, вирусам парагриппа 1-го и 3-го типа и IgM к РС-вирусу. Увеличение оптической плотности (ОП) сыворотки в динамике заболевания на 0,3 ед. для IgG или больше 0,6 ед. для IgM считали диагностически достоверным. Мазки со слизистой носа и глотки на наличие вирусов гриппа

А, вирусов парагриппа 2-го и 3-го типов, РС-вирусов, риновирусов, адено-вирусов исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (рис. 1) [12].

Для выявления антигенов *Mycoplasma pneumoniae* в сыворотке крови использовали реакцию агрегат-гемагглютинации. За диагностический титр принимали положительный результат в разведении сыворотки 1 : 8, что соответствует  $10^4$  КОЕ/мл. С помощью реакции пассивной гемагглютинации определяли уровень антител к *M. pneumoniae* в парных сыворотках. Диагностически достоверным значением считали положительный результат в разведении сыворотки крови 1: 32 [13].

Уровень антител IgG, IgA, IgM к *Chlamydophila pneumoniae* в парных сыворотках определяли методом непрямой иммунофлюоресценции [13]. За диагностический титр при выявлении IgM принимали положительный результат в разведении сыворотки  $\geq 1 : 8$ , для IgG —  $\geq 1 : 128$ , для IgA —  $\geq 1 : 8$ . Для исключения перекрестных реакций в тех же сыворотках определяли спектр антител к *Chlamydia trachomatis*.

Общий и специфические IgE в сыворотке крови больных исследовали методом иммуно-флюоресцентного анализа (ИФА) с помощью тест-систем производства ООО "ЦКФФ" (г. Ставрополь).

Микрометодом в цельной гепаринизированной крови изучали показатели IFN-статуса: циркулирующий IFN, уровень продукции  $\alpha$ -IFN лейкоцитами при стимуляции их вирусом болезни Ньюкасла по общепринятой методике, уровень продукции  $\gamma$ -IFN лимфоцитами при индукции их митогеном ФГА (*Difco*) в дозе 10 мкг/мл, уровень продукции спонтанного IFN *in vitro* [14].

Уровень IL-4 и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови исследовали методом ИФА с использованием тест-систем *ProCon* (г. Санкт-Петербург).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов описательной статистики, коэффициента ранговой корреляции Спирмена, используя программу *Biostat*.



Рис. 1. Выявление РНК (ДНК) возбудителей респираторных инфекций методом ОТ и ПЦР (2%-ный агарозный гель).  
Примечание: М — маркер веса ДНК. Вирусспецифические ПЦР-продукты, соответственно: 1 — респираторно-синцитиальный вирус, штамм Long (503 п. о.); 2 — вирус парагриппа 2-го типа (430 п. о.); 3 — вирус парагриппа 3-го типа (362 п. о.); 4 — риновирус 16-го типа (306 п. о.); 5 — вирус гриппа А, серотип H3N2, штамм Panama/2007/99 (231 п. о.); 6 — адено-вирус 3-го типа (159 п. о.).

## Результаты

Среди обследуемых с тяжелыми обострениями БА было 8 пациентов, со среднетяжелыми — 11. При среднетяжелых обострениях БА ПСВ и объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) составляли 50–80 %<sub>долж.</sub>, насыщение крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) — 91–95 %. У больных с тяжелыми обострениями БА ПСВ и ОФВ<sub>1</sub> составляли меньше 50 %<sub>долж.</sub> и SpO<sub>2</sub> — меньше 92 %.

Средний уровень общего IgE в сыворотке 19 больных составил  $607,9 \pm 173$  кЕ/л при значениях нормы у взрослых  $\leq 100$  кЕ/л. У 18 пациентов выявили специфические IgE к домашней пыли, клещам домашней пыли, у 13 — к эпидермальным аллергенам, у 16 — к пыльцевым аллергенам, у 12 — к грибковым и у 11 — к микробным аллергенам. Как правило, у обследованных больных имела место полисенсибилизация.

По данным серологического исследования у 7 пациентов (36,8 %) выявили сероконверсию специфических IgG на вирусы гриппа А и В, РС-вирус, адено-вирус, вирусы парагриппа 1-го и 3-го типов, в том числе у одного пациента — высокий уровень IgM к РС-вирусу. У 7 других пациентов (36,8 %) обнаружили прирост IgG, близкий к сероконверсии (около 0,25 ед. опт. пл.), к тому же спектру вирусов.

**Таблица 1**  
*Сероконверсия специфических IgG к респираторным вирусам и результаты исследования мазка со слизистой носа и носоглотки методом ПЦР на ДНК и РНК вирусов*

№ пациента	Сероконверсия IgG	ПЦР
1	+ IA	—
2	+ RSV, ± ADV	+ ADV
3	± IB	—
4	—	—
5	+ IA	+ ADV
6	± PIV3	+ ADV
7	± PIV1	± ADV
8	—	—
9	—	—
10	± PIV3	—
11	—	—
12	± RSV, ± ADV	+ ADV
13	± IB	—
14	± IA	+ IA
15	—	—
16	+ IA	—
17	+ IB, + RSV, + PIV3, + PIV1	—
18	+ PIV1	—
19	+ ADV, ± IA	+ IA

Примечания: + — сероконверсия IgG; ± — прирост уровня IgG, близкий к сероконверсии; IA — вирус гриппа А; RSV — респираторно-синцитиальный вирус; ADV — адено-вирус; IB — вирус гриппа В; PIV1 — вирус парагриппа 1-го типа; PIV3 — вирус парагриппа 3-го типа.

При исследовании мазков со слизистой носа и глотки методом ПЦР у 5 пациентов была выявлена ДНК адено-вируса, у 2 — РНК вируса гриппа А. В общей сложности наличие вирусной инфекции, связанной по времени с обострением БА, подтверждено у 14 пациентов (73,6 %) (табл. 1).

У 15 из 19 обследованных пациентов (78,9 %) при исследовании парных сывороток выявили антигены *Mycoplasma pneumoniae* в диагностическом титре при наличии антител у  $\frac{1}{3}$  больных, что позволяет предполагать наличие у них как острой, так и хронической персистирующей микоплазменной инфекции.

При исследовании парных сывороток больных на антитела к *Chlamydophila pneumoniae* у 6 пациентов были выявлены IgG и IgA в диагностическом титре при отсутствии IgM, что не исключает наличия у них персистирующей хламидийной инфекции. Антитела к *Chlamydia trachomatis* у них отсутствовали.

Между степенью тяжести обострений и числом выявленных у пациента острых респираторных инфекций была выявлена положительная корреляционная связь средней силы ( $r = 0,64$ ). При тяжелых обострениях БА микст-инфекции отмечены у 87,5 % пациентов, при обострениях средней степени — у 63,6 %. Как правило, имели место вирусно-вирусные или вирусно-микоплазменные ассоциации. При тяжелых обострениях чаще сочетались парагриппозная или РС-вирусная инфекции с адено-вирусной и микоплазменной.

У 13 пациентов провели бактериологическое исследование мокроты. Из них у 9 больных выделили *Streptococcus* sp.  $10^6$ – $10^7$ , *Candida* sp.  $10^3$ – $10^4$ , у 1 — *Streptococcus* pn.  $10^6$ , *Candida alb.*  $10^5$ , у 1 пациента — *Moraxella catarrhalis*  $10^6$ , у 2 пациентов — *E. coli* и *Staphylococcus aureus* в терапевтически незначимых концентрациях. *Streptococcus* sp. и *Moraxella catarrhalis* являются флорой верхних дыхательных путей. Не исключается контаминация мокроты этой флорой. Полученные данные имели бы большее диагностическое значение в случае выделения этих возбудителей из неконтаминированного транстрахеального аспираата.

При исследовании интерферонового статуса на-ми был выявлен выраженный дефицит  $\alpha$ - и особенно  $\gamma$ -IFN-продуцирующей способности лейкоцитов у всех пациентов ( $n = 19$ ). Продукция  $\alpha$ -IFN соста-

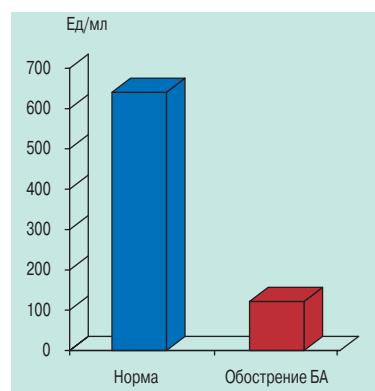


Рис. 2. Продукция  $\alpha$ -интерферона лейкоцитами (Ед/мл)

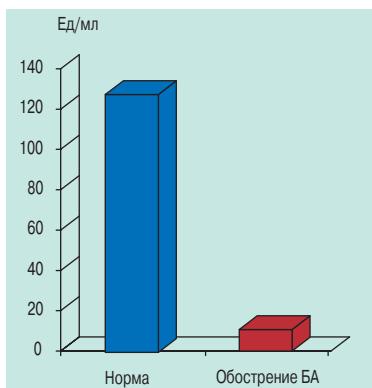


Рис. 3. Продукция г-интерферона лейкоцитами (Ед/мл)

вила  $121,6 \pm 19,53$  Ед/мл,  $\gamma$ -IFN —  $10,74 \pm 1,77$  Ед/мл, что было в среднем ниже нормы в 5 и 11 раз соответственно (рис. 2 и 3). У 6 больных (31,5 %) выявлен спонтанный синтез IFN лейкоцитами в условиях *in vitro*. В норме спонтанная продукция IFN лейкоцитами у здоровых людей отсутствует. Его наличие у больных с обострениями БА косвенно указывает на вирусную / бактериальную инфекцию. Показатели сывороточного IFN были в пределах нормы ( $< 2-8$  Ед/мл) за исключением данных одного пациента с клиникой тяжелой ОРВИ (8–16 Ед/мл).

Уровень IL-4 в среднем составил  $12,85 \pm 0,01$  пкг/мл и не отличался в группах со среднетяжелым и тяжелым обострением. Лишь в одном случае при тяжелом обострении он достиг 322 пкг/мл. Уровень сывороточного  $\gamma$ -IFN в среднем составил  $87,88 \pm 23,84$  пкг/мл.

## Обсуждение

Прямые доказательства вовлечения вирусной инфекции в обострения БА были получены в исследовании, выявившем увеличение процента частоты ее обнаружения у данной группы больных [15, 16]. Нам также удалось подтвердить наличие вирусной инфекции при обострениях БА у 14 из 19 больных (73,6 %). У 15 пациентов (78,9 %) в сыворотке крови выявлены антигены *Mycoplasma pneumoniae*; антитела присутствовали у 5 из них, что свидетельствует об острой / хронической персистирующей микоплазменной инфекции. У 6 пациентов (31,6 %) не исключается персистирующая форма хламидийной инфекции. Отмечена положительная корреляционная связь средней силы между тяжестью обострения БА и количеством выявленных у пациента острых респираторных инфекций ( $r = 0,64$ ). При тяжелых обострениях БА микст-инфекции выявлены у 87,5 % пациентов, при обострениях средней степени тяжести — у 63,6 %. Обнаружены вирусно-вирусные, вирусно-микоплазменные, вирусно-микоплазменно-хламидийные ассоциации. При тяжелых обострениях, как правило, сочетались парагриппозная или РС-вирусная инфекции с адено-вирусной и микоплазменной.

Следует отметить (табл. 1), что у 10 пациентов гриппозная и парагриппозная инфекции, выявленные методом парных сывороток, не были подтверж-

дены при исследовании образцов методом ПЦР. Это, возможно, объясняется тем, что у данной группы больных, поступивших в клинику с обострением БА, острая фаза вирусной инфекции уже миновала. Известно, что наибольшей эффективности обнаружения вируса на поверхности слизистых методом ПЦР можно добиться, анализируя клинические образцы, полученные в первые дни после инфицирования, пока количество вируса не снижено под влиянием факторов противовирусного иммунитета. В то же время адено-вирусы методом ПЦР выявлены у 5 пациентов (26,3 %), что может быть связано с характерной для адено-вирусов длительной персистенцией в клетках эпителия дыхательных путей.

Антигены *Mycoplasma pneumoniae* в сыворотке крови у 15 и антитела к ним у 5 пациентов, вероятно, свидетельствуют об остром инфицировании микоплазмой или об обострении персистирующей микоплазменной инфекции. Антигены микоплазм могут длительное время выделяться в организме и поддерживать постоянный невысокий уровень синтеза специфических антител [10]. В экспериментах было установлено, что микоплазменные антигены в течение года сохраняются в органах иммуногенеза и, главным образом, в костном мозге, при этом наблюдается волнообразное поступление микоплазм в циркуляторное русло. Не исключено, что большую роль в обострении персистирующей микоплазменной инфекции играет острая вирусная инфекция [17].

То же самое можно сказать и о персистирующей хламидийной инфекции. Известно, что *C. pneumoniae* активно циркулирует в популяции, и более 60 % населения земного шара имеют антитела к этому патогену. К тому же характерной особенностью хламидийной инфекции является хронизация процесса. Механизмы выживания внутриклеточных бактерий при инфекции, а, следовательно, и персистенции, включают в себя и их способность регулировать процесс апоптоза, "отменяя" клеточную гибель, поддерживая жизнь клеток хозяина и тем самым способствуя и своему выживанию [18].

Выявленные нами респираторно-вирусные и вирусно-бактериальные инфекции у больных БА прежде всего сказываются на функционировании системы IFN — важнейшего звена неспецифической резистентности организма. Нарушения в системе интерферона, выявленные у обследованных, создают предпосылки для адгезии вирусов на слизистой дыхательных путей и бесконтрольного размножения их с поражением большого числа эпителиальных клеток, что приводит к развитию диффузного катарального воспаления слизистой оболочки бронхов, в том числе с явлениями бронхоконстрикции. Следует особо отметить, что применение системных ГКС у этих больных, снижая в целом воспалительный ответ дыхательных путей на вирусную инфекцию, вместе с тем приводит к снижению вирусного клиренса. Своевременно же назначенная терапия ОРВИ при БА может снизить размножение вирусов, сократить число

зараженных клеток органа-мишени и, таким образом, уменьшить распространенность и интенсивность воспаления слизистой оболочки дыхательных путей. В этой связи полезными могут оказаться индукторы IFN, такие как циклоферон, ларифан и кагоцел, которые имеют сродство к рецепторам альвеолярных макрофагов и вызывают продукцию IFN в легких [20]. Являясь препаратами широкого спектра действия в сочетании с иммуномодулирующим эффектом, они способны формировать резистентность организма к вирусам в течение длительного времени и могут быть включены в комплексную терапию больных БА, особенно в период обострений ОРВИ.

## Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). М.: Атмосфера; 2002.
2. Гервазиева В.Б., Сверановская В.В., Штерншис Ю.А., Семенов Б.Ф. Роль респираторных вирусов в развитии аллергии. Цитокины и воспаление 2003; 2 (3): 3–8.
3. Johnston S. Experimental models of rhinovirus-induced exacerbations of asthma: where to know? Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 168: 1145–1146.
4. Juntti H., Kokkonen J., Dunder T. et al. Association of an early respiratory syncytial virus infection and atopic allergy. Allergy 2003; 58: 878–884.
5. Яковлева Н.В. Респираторные вирусы. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.). Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб.: Нордмед-Издат; 1998. 25–67.
6. Солдатов Д.Г. Клинико-патогенетические особенности течения бронхиальной астмы на фоне респираторной вирусной инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1991.
7. Штерншис Ю.А., Лизогуб Н.В., Кривицкая В.З., Гервазиева В.Б. Острые респираторно-вирусные инфекции и бронхиальная астма. Инфекц. бол. 2006; 3: 18–21.
8. Message S.D., Johnston S.L. Host defense function of the airway epithelium in health and disease clinical background. J. Leukoc. Biol. 2004; 75: 5–17.
9. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.; 2005. 39–89.
10. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина; 1996.
11. Раковская И.В., Горина Л.Г., Утишева М.Г и др. Инфицированность микоплазмами детей, больных бронхиальной астмой. Журн. Микробиол. 2006; 4: 78–81.
12. Petitjean I., Vincent F., Le Moel G. et al. Chlamydia pneumoniae and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease or asthma in adults. In: Proceedings 4-th meeting of the European society for Chlamydia research. Helsinki; 2000. 285.
13. Никонова А.А., Файзулов Е.Б., Оксанич А.С. и др. Выявление респираторных вирусов человека в биологических образцах методом мультиплексной ПЦР. Актуал. вопр. эпидемиол. инфекц. бол. 2006; вып. 8: 737–741.
14. Лабинская А.С., Блинкова Л.П., Ешина А.С. (ред.) Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований. М.: Медицина; 2005. 432–461.
15. Григорян С.С., Майоров М.А., Иванова А.М., Ершов Ф.И. Оценка интерферонового статуса по пробам цельной крови. Вопр. вирусологии. 1988; 4: 433–436.
16. Message S.D., Johnston S.L. Viruses in asthma. Br. Med. Bull. 2002; 61: 29–43.
17. Хайтов М.Р. Роль респираторных вирусов в патогенезе бронхиальной астмы. Иммунология 2003; 1: 58–65.
18. Обгольц А.А. Существуют ли специализированные механизмы хранения антигена, переработанного макрофагами? Иммунология 1991; 5: 72–74.
19. Борцов П.А., Федина Е.Д., Токарская Е.А. и др. Регуляция хламидиями апоптоза клеток хозяина. Журн. микробиол. 2006; 4: 53–58.
20. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М.; 1998.

Поступила 25.02.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.248-02:616.2-022

А.Ф.Иванов, Б.А.Черняк

# Показатели контроля бронхиальной астмы и их взаимосвязь с неспецифической гиперреактивностью бронхов у молодых больных

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, г. Иркутск

A.F.Ivanov, B.A.Chernyak

## Control of asthma and its correlation to non-specific bronchial hyperreactivity in young patients

### Summary

One of the most important purposes of treatment of asthma is achievement and maintenance of control of the disease. The present study investigated relationship between a level of asthma control and bronchial hyperreactivity (BHR). This study involved 145 outpatients aged 18 to 34 yrs. The control of asthma was evaluated using the Asthma Control Test (ACT). The ACT score of 25 indicated the full control of asthma, the scores between 20 and 24 indicated the good control and the scores < 20 suggested the poor control. BHR was assessed in the methacholine challenge test;  $PD_{20}$  was the dose of methacholine causing 20 % fall in  $FEV_1$ .  $PD_{20} \leq 0.046$  mg suggested high BHR,  $PD_{20}$  ranged 0.047 mg to 0.228 mg indicated moderate BHR, and  $PD_{20}$  of 0.229–0.471 mg corresponded to low BHR. Asthma was fully controlled in 17 mild asthma patients (22 %) and was poorly controlled in 13 of them (17 %). No-one of moderate and severe asthma patients had the full control of the disease. Good control of moderate and severe asthma was found in 22 (50 %) and 2 (8 %) respectively, poor control was estimated in 22 (50 %) and 23 (92 %) patients respectively. The mean methacholine concentrations in mild, moderate and severe asthma groups were  $0.304 \pm 0.011$  mg,  $0.211 \pm 0.019$  mg and  $0.101 \pm 0.015$  mg respectively ( $p = 0.03$ ). BHR was low in all patients with fully controlled asthma with no regards to its severity. The patients with well controlled asthma had predominantly low and moderate BHR, and 9 % of them had high BHR. BHR was also high in 57 % of the patients with poorly controlled asthma. There was a close correlation between the ACT score and  $PD_{20}$  of methacholine ( $r = 0.78$ ;  $p < 0.001$ ). In conclusion, the results revealed insufficient quality of outpatient treatment of asthma, particularly of moderate and severe asthma. ACT is reasonable to be used in wide clinical practice, especially in primary care settings.

### Резюме

Одной из основных задач лечения бронхиальной астмы (БА) является достижение и поддержание контроля над заболеванием. Целью настоящего исследования стало изучение взаимосвязи между уровнем контроля БА, оцениваемым с помощью Теста по контролю над астмой (Asthma Control Test — ACT) и показателями бронхиальной гиперреактивности (БГР).

В исследование включены 145 амбулаторных пациентов в возрасте 18–34 лет. Полный контроль БА по ACT соответствовал 25 баллам, хороший — 20–24 баллам, недостаточный — < 20 баллам. БГР оценивали в ингаляционном teste по провокационной дозе метахолина ( $PD_{20}$ ), которая вызывала снижение ОФВ<sub>1</sub> на 20 % от исходного значения: высокая БГР соответствовала  $PD_{20} \leq 0,046$  мг, средняя — 0,047–0,228 мг, низкая — 0,229–0,471 мг. Среди пациентов с легкой БА полный контроль отмечался у 17 (22 %) человек, хороший — у 46 (61 %), недостаточный — у 13 (17 %) больных. При среднетяжелой и тяжелой БА полного контроля по ACT не было ни у одного больного, хороший контроль определялся у 22 (50 %) и 2 (8 %) пациентов соответственно, недостаточный контроль — у 22 (50 %) и 23 (92 %) больных соответственно. Средние значения  $PD_{20}$  метахолина для БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения составили  $0,304 \pm 0,011$  мг,  $0,211 \pm 0,019$  мг и  $0,101 \pm 0,015$  мг соответственно ( $p = 0,03$ ). У больных с полным контролем БА независимо от степени тяжести определялись только низкая БГР, при хорошем контроле — низкая и средняя и только в 9 % случаев — высокая БГР. При неконтролируемой БА у 57 % больных БГР соответствовала высокому уровню. Выявлена тесная корреляционная зависимость между показателями ACT и  $PD_{20}$  метахолина ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,001$ ). Таким образом, результаты обнаружили недостаточное качество лечения БА на амбулаторном этапе, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении БА. ACT целесообразно применять в широкой врачебной практике, прежде всего в первичном звене здравоохранения.

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, полное излечение от которого до настоящего времени в подавляющем большинстве случаев невозможно. В связи с этим в качестве одной из основных целей терапии БА рассматривается достижение и поддержание контролируемого течения заболевания [1]. Актуальность такого подхода обосновывается результатами широкомасштабных международных исследований, продемонстрировавших, что контролируемое течение БА имеет место только среди 5 % больных [2]. Эти данные показывают, что оценка

степени контроля БА как врачом, так и самим пациентом — очень важный аспект ведения больных. Традиционно она выполняется на основании анамнеза и клинико-функциональных исследований. Учитываются частота появления симптомов, обострений и обращений за неотложной медицинской помощью, потребность в короткодействующих бронхолитиках и ограничения в повседневной активности, показатели пикфлюметрии и спирографии. Однако субъективность, необходимость использования нескольких параметров и, наконец, отсутствие количественных критериев контроля

затрудняют интегральную оценку состояния больного, что в конечном счете делает лечение менее эффективным [3, 4].

В качестве альтернативы традиционному подходу предложен новый инструмент — *Asthma Control Test* (ACT, Тест по контролю над астмой), простой в исполнении, предназначенный для самостоятельной оценки пациентом своего состояния и позволяющий на основании количественных критериев охарактеризовать уровень контроля БА как полный, хороший и недостаточный [5]. Важно, что, несмотря на простоту в использовании, результаты теста имеют существенное клиническое значение. В частности, доказано, что результаты ACT соответствуют экспертизной оценке уровня контроля БА, сделанной специалистами, являются более чувствительными по сравнению с объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), а использование теста в динамике позволяет выявить клинически значимые изменения уровня контроля БА [4, 5].

Вместе с тем хорошо известно, что выраженность клинических проявлений БА, а соответственно и уровень ее контроля во многом определяется активностью воспалительного процесса в бронхах и степенью бронхиальной гиперреактивности (БГР). При этом высокая эффективность комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикоидами (иГКС) и длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА), сопровождающаяся снижением частоты симптомов и обострений БА, рассматривается как следствие контроля процессов воспаления, БГР и функции легких [6]. Другими словами, оптимальная терапия должна основываться на контроле не только симптомов, но также воспаления и БГР, лежащих в основе БА. Однако в реальной клинической практике оценка степени БГР и ее динамики в процессе лечения вряд ли может широко использоваться. С этих позиций важное значение приобретает изучение взаимосвязи между уровнем контроля БА, оцениваемого с помощью ACT, и показателями БГР, что и явилось целью настоящего исследования.

## Материалы и методы

В исследование были включены 145 амбулаторных пациентов в возрасте 18–34 лет, страдающих БА с детского возраста. Легкое течение заболевания отмечалось у 76 человек (59 %), среднетяжелое у 44 (24 %) и тяжелое — у 25 пациентов (17 %). Тяжесть заболевания устанавливалась в соответствии с критериями GINA [7]. Группа пациентов с легким течением БА включала 48 мужчин (63 %) и 28 женщин (37 %), средний возраст которых составил  $18,9 \pm 0,3$  года. В группе больных со среднетяжелой БА было 23 мужчины (52 %) и 21 женщина (48 %), средний возраст  $19,2 \pm 0,4$  года. Среди больных с тяжелой БА было 9 мужчин (36 %) и 16 женщин (64 %), средний возраст в этой группе существенно не отличался от двух других и составлял  $20,2 \pm 0,7$  года. Все пациен-

ты субъективно оценивали свое состояние как хорошее и удовлетворительное, сохраняли трудоспособность, в течение последних 3 мес. ни один из них не обращался за медицинской помощью в связи с ухудшением течения БА.

Уровень контроля заболевания исследовали с помощью вопросника ACT, который пациенты заполняли самостоятельно, а результат оценивали по сумме баллов при ответе на 5 стандартных вопросов. В качестве критериев полного, хорошего и недостаточного контроля БА служили результаты, соответствующие 25, 20–24 баллам и менее 20 баллов соответственно [3].

Для исследования БГР проводился ингаляционный метахолиновый тест. Раствор метахолина гидрохлорида (0,33%-ная концентрация) ингалировался с помощью небулайзера *Pari Provotest 2* (Германия). Степень БГР оценивалась на основании значения провокационной дозы метахолина ( $\text{ПД}_{20}$ ), которая вызывала 20%-ное снижение ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходным значением [8]. Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) измеряли при помощи прибора *Schiller Spirovit 1* (Германия) с использованием должных величин по стандартам Европейского общества угля и стали [9]. По окончании провокационного теста при снижении ОФВ<sub>1</sub> более чем на 10 % от исходных значений ингалировался сальбутамол в дозе 200–400 мкг, что сопровождалось восстановлением показателей спирографии до исходных значений во всех случаях.

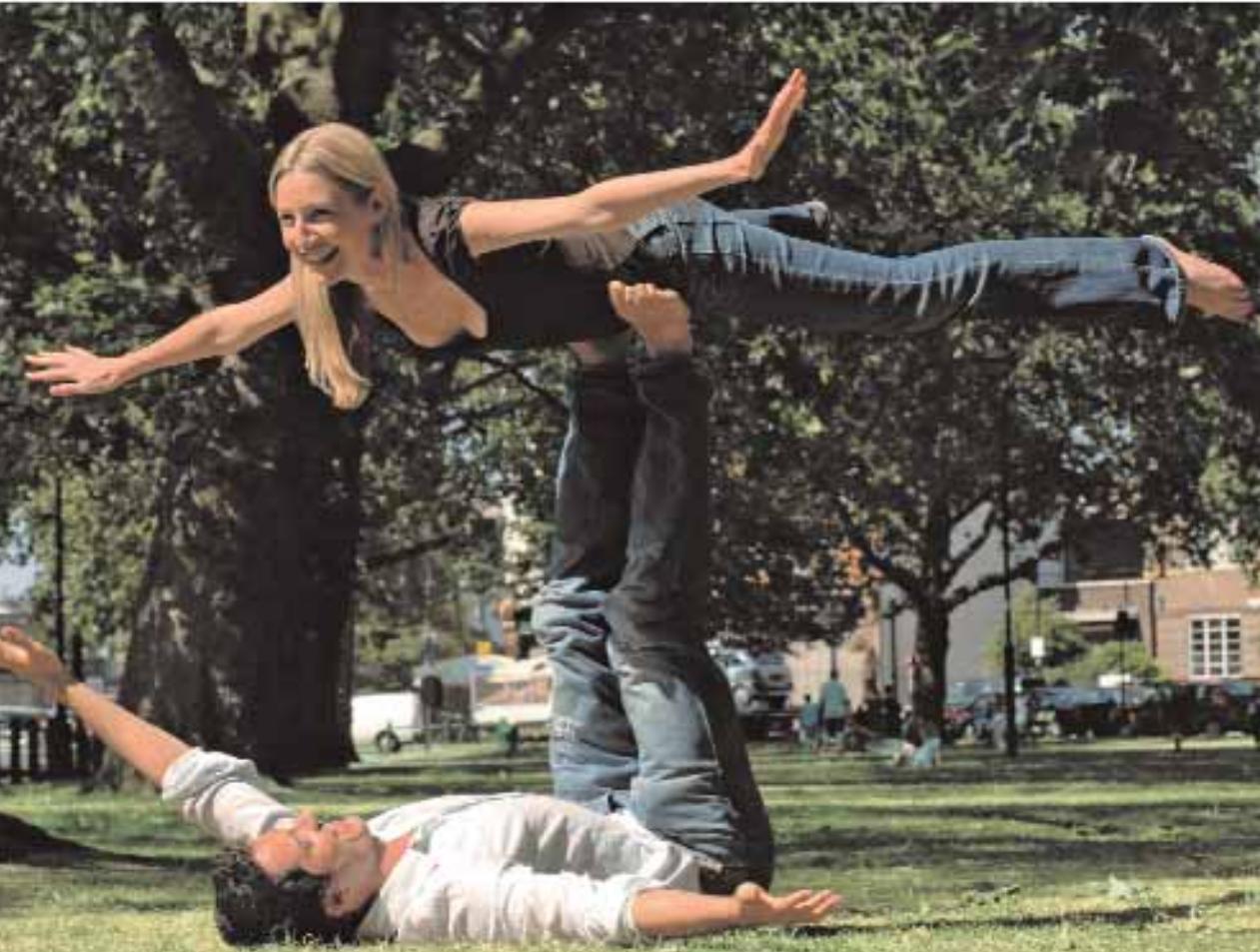
В соответствии с используемым методом результаты ингаляционного теста интерпретировались следующим образом: высокому уровню БГР соответствовала  $\text{ПД}_{20}$  метахолина  $\leq 0,046$  мг, средней степени БГР —  $\text{ПД}_{20}$  в пределах  $0,047$ – $0,228$  мг, низкой БГР —  $\text{ПД}_{20}$  в диапазоне  $0,229$ – $0,471$  мг.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программ *Microsoft Office Excel 2003* и "Биостатистика 4.0.0.0". Рассчитывались среднее значение, стандартное отклонение и ошибка средней, достоверность различий сравниваемых показателей определяли по t-критерию Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

**Таблица 1**  
**Клинико-функциональная характеристика больных**

Показатели	Легкая БА	Среднетяжелая БА	Тяжелая БА
Длительность БА, годы	$8,7 \pm 0,3$	$12,3 \pm 0,7$	$15,8 \pm 0,8$
Дневные симптомы, частота в неделю	$0,86 \pm 0,08$	$5,2 \pm 0,23$	$14,4 \pm 1,7$
Ночные симптомы, частота в неделю	$0,16 \pm 0,01$	$1,20 \pm 0,10$	$5,14 \pm 0,86$
Число обострений в год	$0,67 \pm 0,06$	$1,12 \pm 0,14$	$2,41 \pm 0,22$
ФЖЕЛ, % <sub>долж.</sub>	$101,3 \pm 1,1$	$94,4 \pm 1,4$	$83,3 \pm 2,4$
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>долж.</sub>	$100,9 \pm 1,2$	$90,8 \pm 1,3$	$81,8 \pm 2,1$

## освобождает от симптомов и предотвращает обострения астмы



### Инструкция по применению препарата СЕРЕТИД

П-НД11430/01 10.09.2006 (Мультипак)

П-НД1595/01-2006 26.10.2004 (ДАМ)

**ЛЯКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Липидный жирный для ингаляций 25/50 мг/доза, 25/125 мг/доза, 25/250 мг/доза, 120 доз; Мультипак (липидный порошок для ингаляций) 50/100 мг/доза, 50/250 мг/доза, 20/300 мг/доза, 60 доз. **СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующие вещества: сальметерола конъюгат, флутиказола пропионат. Вспомогательные вещества: 1,1,1,2-тетрафторэтан (ДАМ), пантенол моногидрат (Мультипак). **МЕХАНИЗМ Действия.** Сертид поддерживает сальметерола и флутиказола пропионат, которые обладают различными механизмы действия. Сальметерол предотвращает аэрозольизация симптомов, флутиказола пропионат улучшает поглощную функцию и предотвращает обострение. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Базисная форма заболевания, сопровождающийся обратной обструкцией дыхательных путей (акute бронхиальную астму у детей и взрослых), когда нестабильно назначение комбинированной пероральной бронходилататора и препарат из группы ингаляционных кортикоидов (ИКС); пациентам, у которых сохраняются симптомы на фоне терапии ИКС; пациентам, получающим регулярно низкие дозы бронходилататоров и нуродилататоров к ИКС. Поддержание терапии при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОБЛ). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Сертид применяется только для ингаляции. Для получения оптимального эффекта проприя следует применять раз в сутки, даже при отсутствии соответствующих симптомов. Желательно дозу препарата менять только по рекомендации врача. Конкретному пациенту следует назначить ингалятор Сертида, который содержит дозу флутиказола, соответствующую приему его бронхов. Если у пациента не удаётся добиться контроля болезни с помощью монотерапии ИКС, переход на гораздо комбинированном препаратом Сертид, содержащим эквивалентную дозу флутиказола, можно привести к улучшению контроля бронхиальной астмы гораздо на гораздо лучше, чем переход на терапию Сертидом, когда задаются склонность к ингаляционному кортикоиду без потери контроля бронхиальной астмы. **ПРИОНАРУЧИУМПЛ ДОЗЫ.** Липидный жирный ингалятор: взрослым и детям 12 лет и старше: для ингаляции 25 мг сальметерола и 50 мг флутиказола пропионата 2 раза в сутки; или доза ингаляции 25 мг сальметерола и 250 флутиказола пропионата 2 раза в сутки. Дети 6-12 лет и старше: для ингаляции 75 мг сальметерола и 50 мг флутиказола пропионата 7 раз в сутки. Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОБЛ): для взрослых принимают ингаляционные ректинометрические дозы: составляет две ингаляции 25 мг сальметерола и 250 мг флутиказола пропионата 2 раза в сутки. Мультипак: взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше: одна ингаляция 50 мг сальметерола и 100 мг флутиказола пропионата 7 раз в сутки; или одна ингаляция 100 мг сальметерола и 250 мг флутиказола пропионата 7 раз в сутки. Дети в возрасте 4-6 лет и старше: одна ингаляция 50 мг сальметерола и 100 мг флутиказола пропионата 2 раза в сутки. Данные о применении Сертида Мультипака у детей младше 4-6 лет нет. Особая группа пациентов: нет необходимости снижать дозу Сертида у пожилых пациентов, а также у пациентов с выраженным функционированием почек. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому из ингредиентов, включая ингредиенты кортикоидов. Нет данных о том, что их одновременное применение вызывает дополнительные побочные эффекты. Редко возникают тревога, содденность, головная боль, ощущение голоса и нарушение памяти (гравитацияльный бронхоспазм) (в случае с флутиказолом) связанные с ингаляционным приемом кортикоидов, отмечает Сертид, и при наложении вспомогательной холтеровской терапии). **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Сертид предназначены для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступа. Пациентов нужно проинформировать о том, чтобы они всегда носили под рукой проприя для купирования острых симптомов. Из-за опасности обострения при бронхиальной астме нельзя разжевывать пилюльки Сертида; для приема следует сывать, постоянно под контролем симптомов и функции легких. Следует соблюдать осторожность у пациентов с прогрессивным, активным и гнойным губеркулезом. Воздействие системных эффектов включает синдром флюзии коры надпочечников, остеопороз, задержку роста у детей, катаракту, глаукому. Виды взаимодействия упомянуты наружными, пыльцевыми, перекрестными кортикоидами на ингаляционную терапию Сертида, следует пытаться с любой осторожностью и регулярно контролировать у них функции коры надпочечника. Рекомендуется регулярно спорить за диаметром роста детей, получающих ингаляционные кортикоиды в конечном длительного приема. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Воротниковая и коры надпочечника, как и любые гормоны, Сертид можно назначать только в тех случаях, когда показания противят любой альтернативный риск для матери или ребенка.

Для выпуска розничного материала: август 2006

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ГлаксоСмитКляйн Трейдинг"

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

Бизнес-Парк "Крылатские Холмы",

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

На правах рекламы

**Таблица 2**  
**Показатели ПД<sub>20</sub> метахолина в зависимости от уровня контроля БА**

Уровень контроля БА	ПД <sub>20</sub> метахолина, мг
Полный контроль (1) р <sub>1-2</sub>	0,453 ± 0,007 < 0,001
Хороший контроль (2) р <sub>2-3</sub>	0,305 ± 0,015 < 0,001
Недостаточный контроль (3) р <sub>1-3</sub>	0,105 ± 0,009 < 0,001

## Результаты и обсуждение

Клинико-функциональная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Из нее видно, что нарастание тяжести течения БА сопровождается многократным увеличением частоты дневных иочных симптомов, большей частотой обострений, требующих госпитализаций, снижением показателей ФВД. Представленные данные также свидетельствуют о совершенно недостаточном качестве лечения на амбулаторном этапе, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении БА. Действительно, терапию иГКС в сочетании с ДДБА получали только 12,3 % больных, у 46,2 % пациентов суточные дозы иГКС не соответствовали тяжести заболевания, что принципиально не отличается от данных и по другим регионам России [10].

Высокая частота недостаточно контролируемого течения БА отмечена нами и по результатам АСТ. Так, даже среди пациентов с легкой БА полный контроль заболевания (25 баллов) наблюдался только у 17 человек (22 %), хороший контроль — у 46 больных (61 %) и недостаточный — в 13 случаях (17 %). Гораздо худшими были результаты АСТ в группах больных БА со среднетяжелым и тяжелым течением. Ни в одном случае среди них не был отмечен результат АСТ, соответствующий полному контролю заболевания. Если хороший контроль при среднетяжелом течении БА определялся у 22 пациентов (50 %), то при БА тяжелого течения — только у 2 человек (8 %). И наконец, недостаточный контроль

БА при среднетяжелом течении был отмечен у 22 человек (50 %), тогда как при тяжелом течении заболевания недостаточный контроль явно преобладал — значения АСТ ниже 20 баллов отмечались у 23 пациентов (92 %).

Исследование БГР показало, что ее уровень, как и уровень контроля БА, в значительной степени зависит от тяжести заболевания. Так, средние значения ПД<sub>20</sub> метахолина для БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения соответственно составили 0,304 ± 0,011 мг, 0,211 ± 0,019 мг и 0,101 ± 0,015 мг, достоверно различаясь между группами ( $p = 0,03$ ). При этом у больных с легким течением БА преобладает низкий уровень БГР (61 %), реже отмечается средний и высокий уровень — соответственно в 22 и 17 % случаев. Обратная закономерность характерна для пациентов с тяжелой БА: среди них преобладают лица с высоким уровнем БГР (72 %). Доля больных со средней БГР составила 28 %, пациенты же с низкими показателями БГР не были выявлены ни в одном случае. Больные БА среднетяжелого течения занимают промежуточное положение: низкий, средний и высокий уровень БГР у них отмечается в 27, 47 и 26 % случаев соответственно.

Вместе с тем результаты исследования показывают, что уровень БГР у больных БА связан не только со степенью ее тяжести, но и с показателями контроля заболевания (табл. 2). При оценке взаимосвязи между показателями БГР и уровнем контроля БА было отмечено, что в группе больных с полным контролем заболевания независимо от его степени тяжести определяются только низкие показатели БГР (ПД<sub>20</sub> метахолина в пределах 0,283–0,471 мг). Для пациентов с хорошим контролем БА были характерны низкий и средний уровень БГР (ПД<sub>20</sub> метахолина в пределах 0,107–0,471 мг), только у 6 человек (9 %) отмечалась высокая БГР (ПД<sub>20</sub> от 0,015 мг до 0,046 мг). И наконец, у больных с неконтролируемым течением БА в провокационном тесте определялись самые низкие ПД<sub>20</sub> метахолина (в пределах 0,015–0,227 мг), соответствующие высокому и среднему уровню БГР. При этом высокая БГР имела место у 57 % больных с неконтролируемым течением БА (рис. 1).

Взаимосвязь между показателями контроля БА и уровнем БГР подтверждается также посредством корреляционного анализа (рис. 2). В частности, выявлен высокий уровень корреляционной зависимости между показателями АСТ и значениями ПД<sub>20</sub> метахолина, отражающими степень БГР: коэффициент корреляции ( $r$ ) составил 0,78 при  $p < 0,001$ . Другими словами, полученные результаты свидетельствуют: чем ниже показатели АСТ, тем выше уровень БГР.

## Заключение

Результаты проведенного исследования среди молодых больных демонстрируют высокую частоту БА с недостаточно контролируемым течением. В наи-

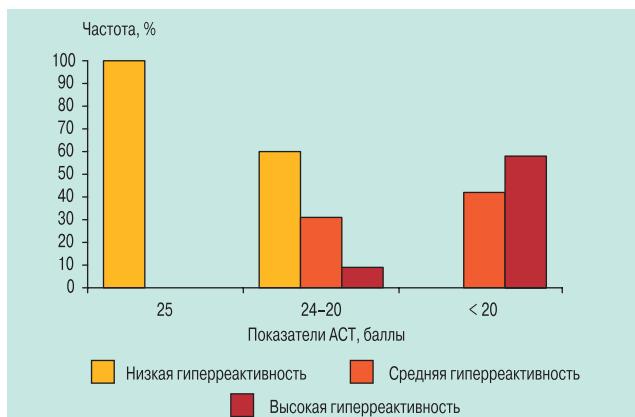


Рис. 1. Взаимосвязь уровня контроля астмы и гиперреактивности бронхов

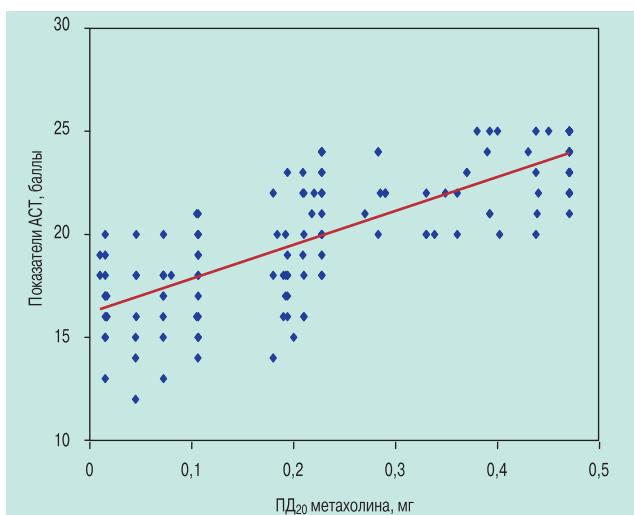


Рис. 2. Корреляционная зависимость между показателями ACT и ПД<sub>20</sub> метахолина

большей степени это характерно для больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. При этом необходимо отметить значительную субъективную недооценку пациентами своего состояния по сравнению с показателями ACT.

Заслуживают внимания и результаты корреляционного анализа, свидетельствующего об обратной связи между уровнем контроля астмы и БГР. Отмеченная взаимосвязь показывает, что ACT, будучи, прежде всего, инструментом для клинической оценки уровня контроля БА, косвенно отражает и патофизиологические механизмы, лежащие в основе заболевания, в частности БГР, являющуюся важным индикатором интенсивности воспаления в бронхиальном дереве.

Таким образом, анализ литературы и данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о целесообразности применения ACT в широкой врачебной практике и, прежде всего, в первичном звене здравоохранения. Это важно как для врачей,

поскольку объективизируется оценка состояния больного, так и для пациентов, качество жизни которых во многом зависит от способности лечения обеспечить надлежащий уровень контроля БА.

### Литература

1. Global strategy for asthma management and prevention (revised 2006). [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining optimal asthma control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (5): 836–844.
3. Белевский А.С. Тест контроля астмы — "новая игрушка" или важный инструмент. *Атмосфера. Пульмонол. и аллергол.* 2005; 1: 33–34.
4. Огородова Л.М., Федорова О.С., Кобякова О.С. Европейские данные в поддержку использования теста по контролю над астмой ACT: исследование AIRE. *Атмосфера. Пульмонол. и аллергол.* 2005; 4: 46–48.
5. Nathan R. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (1): 59–65.
6. Lundback B. et al. Control of mild to moderate asthma over 1-year with the combination of salmeterol and fluticasone propionate. *Respir. Med.* 2006; 100 (1): 2–10.
7. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера; 2002.
8. Wubbel C. et al. Metacholin challenge testing: comparison of the two American Thoracic Society-recommended methods. *Chest* 2004; 125: 453–458.
9. Стандартизация легочных функциональных тестов: Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.; 1993.
10. 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.

Поступила 26.07.07  
© Иванов А.Ф., Черняк Б.А., 2007  
УДК [616.248-06:616.233-056.3]-053.8

## Ведение больных астмой на первичном уровне здравоохранения: влияние образовательной программы для врачей

1 – Кыргызско-российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан;

2 – Общественное объединение "Легочное здоровье", г. Бишкек, Кыргызстан

*N.N.Brimkulov, D.V.Vinnikov, E.V.Ryzhkova*

## Management of asthma patients in primary care settings: effect of a physician's training

### Summary

A cross-sectional analysis of management of asthma patients before and after short-term training of 78 physicians in Bishkek was performed. At baseline, diagnosis of asthma was made in 37 patients (4.1 % of all respiratory diseases). Just after training, in 1 year and in 2 years, asthma was diagnosed in 26, 45 and 26 patients, respectively. At baseline, peak flow measurement and spirometry were not used at all and treatment was mainly symptomatic. The training resulted in improvement of theoretical knowledge score from 84.6 % to 73.3 %;  $p < 0.001$ . Use of peak flow measurements increased to 38.5 %, 51.1 % and 38.5 % just after the training, in 1 and 2 years, respectively. Use of spirometry grew to 11.5 %, 17.8 % and 26.9 %, respectively. Inhaled corticosteroids (ICS) were administered to 42.3 %, 53.3 %, and 46.2 %, respectively, vs. 5.4 % at baseline with simultaneous reduction in inadequate administrations of vitamins, antibiotics and expectorants. So, the short-term training was effective. However, application of peak flow measurement in 100 % of the patients should be achieved; the majority of patients need ICS. Ways to increase the training efficiency are necessary.

### Резюме

Проведен анализ ведения пациентов до и после краткосрочного обучения вопросам пульмонологии 78 врачей г. Бишкека. Исходно 37 человек (4,1 % от всех болезней органов дыхания) имели диагноз бронхиальной астмы (БА), сразу после обучения – 26, через 1 год – 45 и через 2 года – 26 чел. До обучения пикфлюметрия и спирометрия не использовались вообще, лечение носило симптоматический характер. В результате обучения повысился уровень теоретических знаний врачей (84,6 % правильных ответов против 73,3 %,  $p < 0,001$ ), участилось проведение пикфлюметрии сразу же до 38,5 %, через год – 51,1 %, через 2 года – 38,5 %; спирометрии – 11,5 %, 17,8 % и 26,9 % соответственно. Ингаляционные глюкокортикоиды (иГКС) были назначены 42,3 %, 53,3 % и 46,2 % пациентов против 5,4 % при исходном обследовании при одновременном снижении необоснованных назначений витаминов, антибиотиков и отхаркивающих препаратов. Проведенное краткосрочное обучение было эффективным, однако следует добиваться 100%-го проведения пикфлюметрии, подавляющему большинству больных необходимы иГКС. Необходима разработка методов повышения эффективности обучения.

Бронхиальная астма (БА) является важной проблемой пульмонологии и семейной медицины, а также общественного здравоохранения ввиду роста распространенности и затрат системы здравоохранения на лечение больных [1, 2]. Особенno сильно увеличивается распространенность БА в развитых странах, однако и в развивающихся странах из-за загрязнения окружающей среды и благодаря совершенствующейся диагностике ожидается повышение числа больных [3]. Большая часть пациентов при этом на ранних стадиях не выявляется и соответственно не получает лечения [3].

БА в Кыргызстане – заболевание, которое на первичном уровне здравоохранения (ПУЗ) неадекватно контролируется у многих больных. Отмечаются частые вызовы скорой помощи, высокий процент госпитализации и использования устаревших, неэффективных методов лечения, в то время как базисное противовоспалительное лечение ингаляционными глюкокортикоидами (иГКС) остается крайне недостаточным [4]. В настоящее время, согласно руководству GINA, подавляющее большинство пациентов

с БА должны лечиться на первичном уровне здравоохранения, применять иГКС регулярно, иметь пикфлюметры и быть обученными навыкам самоконтроля [5]. Показано, что широкое назначение иГКС приводит к снижению числа госпитализаций [6].

В последние годы участилось использование доступных и дешевых методов постановки диагноза (пикфлюметрии), отмечается резкий скачок эффективности лечения больных. Посредством регулярного использования иГКС можно достичь почти полного контроля БА, при этом ключевая роль в ведении и обучении пациентов должна быть отведена врачам ПУЗ. В целях оптимизации в Кыргызстане разработано клиническое руководство по ведению пациентов с болезнями органов дыхания (БОД) на основе стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) PAL ("Практического подхода к здоровью легких"), в которой БА рассматривается в числе пяти основных БОД. Его внедрение требует стандартизированного обучения семейных врачей новым принципам интегрированного ведения больных БОД по стратегии PAL.

Целью данного исследования явилась оценка влияния стандартизованного обучения семейных врачей стратегии PAL на ведение пациентов с БА в реальных условиях центров семейной медицины (ЦСМ) г. Бишкека.

## Материалы и методы

### Пациенты и врачи

Проведен одномоментный анализ ведения пациентов с БОД в трех ЦСМ г. Бишкека (ЦСМ №№ 1, 7 и 18). Сбор данных до проведения обучения осуществлен в конце 2003 г., затем сразу после обучения (в течение месяца), а также через один (2004 г.) и два (2005 г.) года. В исследовании приняли участие все 78 семейных врачей задействованных лечебных учреждений.

### Методы сбора информации

Каждый эпизод сбора данных занимал 1 нед. (5 дней). Регистрировали общее количество обратившихся пациентов. Из них выделили больных с респираторными симптомами (кашель, мокрота, одышка) старше 5 лет, на которых, в свою очередь, врачи заполняли регистрационную форму. Анализировали симптомы, сопутствующие заболевания, лечение до обращения за помощью, назначение диагностических процедур врачом, направление пациентов на дополнительные консультации и госпитализацию, стаж курения, назначение лекарственных препаратов.

### Обучение врачей

После исходного сбора информации отобранные врачи были обучены ведению пациентов с БОД по стратегии PAL ВОЗ. Курс обучения проводился в г. Бишкеке в течение 5 дней и включал в себя лекции по основным БОД, практические занятия и семинары. Наряду с этим все участники получали сумку с комплектом минимально необходимого оборудования (тонометр, фонендоскоп, шпатель, пикфлюометр и др.), а также "Руководство по ведению больных БОД" [7].

Для оценки уровня теоретических знаний в результате обучения использовали оригинальный опросник из 38 вопросов (тест первого уровня). Тест применяли непосредственно перед обучением и после него.

### Статистический анализ

Распределение большей части рядов не соответствовало закону нормального распределения, поэтому

для сравнения категориальных данных использовался непараметрический тест  $2 \times 2$ . Значимость прироста уровня знаний оценивалась с помощью теста Вилкоксона. Данные представлены в виде процентных соотношений от общего числа пациентов в группе и статистической значимости при сравнении групп по критерию  $\chi^2$  и  $p$  или в виде средней величины  $\pm$  стандартное отклонение. Массивы данных имели статистически значимые различия, в случае если  $p < 0,05$ .

Для определения влияния обучения на показатели ведения пациентов была использована логистическая регрессия, данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом.

## Результаты

### Общая характеристика пациентов

Общее количество пациентов, обратившихся в участвующие в исследовании учреждения, исходно составило 3 526 чел., из них 894 (25,4 %) — лица старше 5 лет, которые предъявляли типичные для БОД жалобы или страдали хроническими БОД. У 37 пациентов имелся диагноз БА (4,1 % от всех БОД), среди них преобладали женщины — 22 чел. (59,5 %). У многих пациентов с БА отмечались сочетанные заболевания, большей частью сердечно-сосудистой системы.

Сразу после обучения врачей, через 1 и 2 года число пациентов, которым был поставлен диагноз БА, составило 26, 45 и 26 человек соответственно (табл. 1). В клинической картине у подавляющего большинства больных преобладала одышка или чувство нехватки воздуха (97,3 %), далее следовали кашель (89 %) и отхождение мокроты (62,2 %).

### Ведение пациентов до обучения врачей

Большинство больных БА были направлены на дополнительные обследования (59,5 %). Более  $1/3$  пациентов были направлены на общий анализ крови (35,1 %), также была высока частота назначения общего анализа мочи и рентгенографии органов грудной клетки (21,6 %). Каждый десятый пациент (10,8 %) был госпитализирован. Использование функциональных методов постановки диагноза или оценки эффекта лечения было очень неактивным: спирометрия не была назначена ни одному больному, а пикфлюометрию выполнили у 2,7 %. Структура назначенных препаратов приведена на рис. 1, из которого видно, что большую часть пациентов лечили ингаляционными  $\beta$ -адреномиметиками (73 % пациентов), а иГКС были назначены лишь 5,4 %.

**Таблица 1**  
**Характеристика пациентов с БА обследованных групп**

	В целом	Исходно	После обучения	Через 1 год	Через 2 года
N	134	37	26	45	26
Возраст, лет	50,1 $\pm$ 19,9	48,8 $\pm$ 17,9	49,3 $\pm$ 21,0	50,0 $\pm$ 21,2	52,9 $\pm$ 19,8
Мужчины, %	38,8	40,5	50,0	37,8	26,9

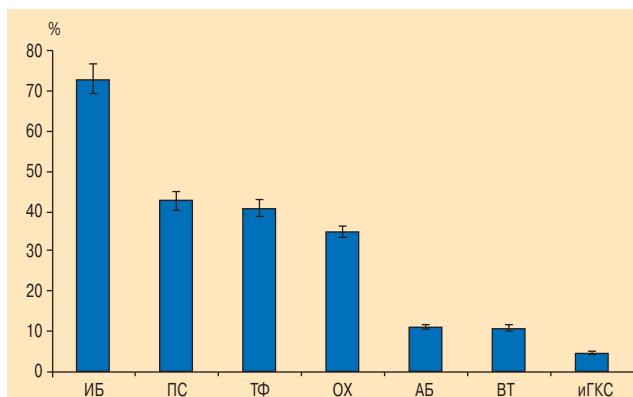


Рис. 1. Структура препаратов, назначенных пациентам с БА на ПУЗ г. Бишкека

Примечание: ИБ — ингаляционные  $\beta$ -адреномиметики, ПС — пероральные стероиды, ТФ — теофиллин, ОХ — отхаркивающие, АБ — антибиотики, ВТ — витамины, иГКС — ингаляционные глюкокортикоиды.

### Влияние обучения на ведение пациентов с БА

Обучение врачей способствовало приросту уровня теоретических знаний. Так, до обучения процент правильных ответов врачей на вопросы теста теоретических знаний составил 73,3 %, после — 84,6 % ( $p < 0,001$ ).

Проведенное обучение не привело к снижению процента пациентов, направленных на дополнительные обследования и консультации. Также почти не изменились число направлений на общие анализы крови и мочи, однако через 2 года отмечено снижение процента необоснованных направлений на общий анализ крови (ОШ 0,24; 95 % ДИ 0,06–0,96) и мочи, который не был назначен через 2 года вообще.

Значительно возросло использование функциональных методов верификации диагноза и контроля эффективности лечения (табл. 2). Проведение пикфлюметрии во время приема сразу возросло в несколько раз, и через год врачи каждому второму

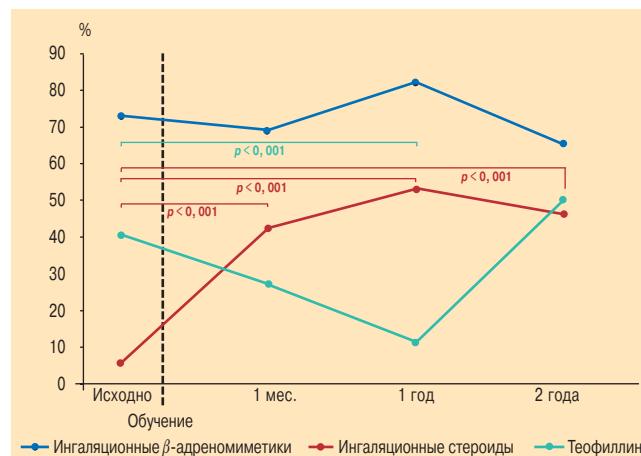


Рис. 2. Влияние обучения на структуру препаратов, назначенных больным БА

пациенту предлагали провести данное исследование — этот эффект сохранился через 2 года (ОШ 22,5; 95 % ДИ 2,65–190,9). Спирометрия, не используемая врачами вначале, через 2 года была назначена уже 27 % пациентов.

План лечения больных БА претерпел значительные изменения. На фоне сохраняющегося назначения  $\beta$ -адреномиметиков отмечен резкий и устойчивый рост назначений иГКС (рис. 2) при одновременном снижении доли теофиллина в назначениях. Обучение не привело к изменению общего числа назначенных препаратов (до обучения —  $2,9 \pm 1,3$ ; после обучения —  $2,4 \pm 1,2$ ; через 1 год —  $2,9 \pm 1,1$  и через 2 года —  $2,0 \pm 1,0$ ;  $p > 0,05$ ).

Проведенное обучение позволило оптимизировать лекарственное лечение больных БА: через 2 года снизилось назначение отхаркивающих препаратов ОШ 0,15; 95 % ДИ 0,03–0,76), через 1 год — антибиотиков до 0 % ( $p < 0,05$ ), а также витаминов до 0 % через 2 года.

**Таблица 2**  
Влияние обучения на ведение пациентов с БА на ПУЗ г. Бишкека

	Исходно	После обучения	Через 1 год	Через 2 года
Направления, %	59,5	73,1	62,2	57,7
Общий анализ крови, %	35,1	30,8	28,9	11,5*
Общий анализ мочи, %	16,2	7,7	20,0	0,0*
Общий анализ мокроты, %	18,9	34,6	17,7	7,7
Пикфлюметрия, %	2,7	38,5*	51,1*	38,5*
Спирометрия, %	0,0	11,5*	17,8*	26,9*
Госпитализация, %	10,8	3,8	8,9	3,8
Назначение ингаляционных глюкокортикоидов, %	5,4	42,3*	53,3*	46,2*
Назначение ингаляционных $\beta$ -адреномиметиков, %	73,0	69,2	82,2	65,4
Назначение теофиллина, %	40,5	26,9	11,1*	50,0
Назначение антибиотиков, %	10,8	0,0	0,0*	3,8
Назначение отхаркивающих, %	35,1	30,8	37,8	11,5*
Назначение витаминов, %	10,8	3,8	2,2	0,0
Назначение пероральных стероидов, %	43,2	23,1	35,6	19,2*

Примечание: \* — различия статистически значимы в сравнении с исходным исследованием.

## Обсуждение

Обучение врачей — трудоемкий и очень затратный процесс. Было показано, что большую трудность составляет изменение навыков и практики ведения пациентов [8]. Влияние обучения необходимо оценивать не только на основании удовлетворенности обучаемых и изменения их теоретических знаний, но и практических навыков, экономического эффекта и возврата вложенных средств. Эти пять критериев являются основными [9], однако в нашем исследовании была поставлена задача определить воздействие обучения на уровень знаний и степень их применения на практике.

Среди пациентов с БОД больные БА составляли очень малую часть. Данные литературы свидетельствуют, что больных с хроническими БОД, включая БА, должно быть значительно больше [10]. Вероятно, в представлении обычного семейного врача ПУЗ и самих пациентов при БА клиническая картина должна быть выраженной, с длительным периодом применения большого числа препаратов, и поэтому средний возраст таких больных в исследовании составил 51 год, в то время как БА страдает большое число лиц молодого возраста. Регистрация пациентов на основе количества обращений, очевидно, не отражает истинную картину распространенности БА.

Из полученных данных видно, что ведение пациентов на ПУЗ как на этапе диагностики, так и лечения, до обучения не соответствовало рекомендуемым руководствам [7], что наиболее четко проявилось в недооценке использования функциональных методов диагностики БА, в первую очередь пикфлюметрии. Руководства требуют проводить пикфлюметрию, по меньшей мере, при каждом визите пациента, однако в настоящее время все еще продолжаются дискуссии о том, может ли определение максимальной скорости выдоха (МСВ) заменить собой измерение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) [11]. Недостаточное применение данного метода приводит к значительной гиподиагностике БА, и большая часть пациентов не подозревает о своей болезни, что подтверждается исследованиями [12]. В нашем случае недостаточное использование пикфлюметрии вызывает особенное недоумение ввиду того, что все обученные врачи были обеспечены пикфлюметрами, а учреждения — спирометрами.

Обучение врачей было проведено в соответствии с разработанным руководством по ведению больных с БОД [7]. В других странах было ранее показано, что врачи с большим трудом следуют подобным алгоритмам, особенно если это касается относительно новых методов ведения или лечения. В большинстве случаев необходимо усиление соблюдения врачами руководств [13, 14]. В современных руководствах (GINA), в том числе и для Кыргызстана, ведение больного БА связано с наименьшими затратами, если этим занимается врач ПУЗ, хотя эффективнее

всего оказывается совместная работа врача ПУЗ и специалиста-пульмонолога с группой пациентов [14].

Обязательным этапом лечения и реабилитации больных БА должно быть их обучение, которое способствует снижению числа госпитализаций, а следовательно, и стоимости лечения. Большинство врачей упускают возможность привить пациентам элементарные навыки самоконтроля, что в целом отрицательно сказывается на прогнозе заболевания, поскольку их не обучают правильному использованию ингаляторов, спейсеров, проведению пикфлюметрии и пр.

Важнейшим результатом обучения явилось увеличение частоты назначения иГКС. В настоящее время с целью достижения максимального контроля астмы эти препараты должны применяться у подавляющего большинства пациентов (GINA). Несмотря на доказанный эффект иГКС и комбинированных препаратов [15], приверженность пациентов лечению остается неудовлетворительной [16, 17]. В нашем исследовании отмечался значительный прирост числа больных, которым были назначены иГКС, однако он все равно не был стопроцентным. Показано, что увеличения назначения иГКС можно добиться даже за счет обучения медсестер интегрированному ведению больных БОД [18]. Возможно, недостаточное соблюдение врачами современных подходов к ведению больных БА обусловлено и причинами социально-экономического характера, такими как снижение престижа профессии, уровня доходов врачей и др.

Таким образом, проведенное обучение оказалось эффективным, но не в полной мере. Необходимо добиваться стопроцентного использования пикфлюметрии для мониторирования болезни и максимально возможной частоты назначения иГКС. Требует дальнейшей работы вопрос повышения эффективности обучения, которая снижается уже через два года. В нашем исследовании пятидневный курс обучения, по всей видимости, оказался недостаточным для радикального изменения консервативных навыков ведения больных БА врачами ПУЗ.

## Литература

1. Van Ganse E., Laforest L., Pietri G. et al. Persistent asthma: disease control, resource utilisation and direct costs. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 260–267.
2. Gendo K., Lodewick M.J. Asthma economics: focusing on therapies that improve costly or outcomes. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11: 43–50.
3. Rabe K.F., Adachi M., Lai C.K. et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 40–47.
4. Брымкулов Н.Н. Пульмонология в Кыргызстане: проблемы и перспективы. *Вестн. Ассоц. пульмонол. Центр. Азии* 2005; 8: 8–17.
5. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHBI/WHJ workshop report. NHLBI Publ. No/95-3659.

6. Gupta R., Anderson H.R., Strachan D.P. et al. International trends in admissions and drug sales for asthma. *IJTLD* 2006; 10: 138–145.
7. Бримкулов Н.Н. (ред.) Руководство по ведению больных с болезнями органов дыхания для врачей первичного уровня здравоохранения на основе стратегии PAL ВОЗ. Бишкек: Илим; 2005.
8. Davis D., Evans M., Jadad A. et al. The case for knowledge translation: shortening the journey from evidence to effect. *Br. Med. J.* 2003; 327: 33–35.
9. Philips J.J., Stone R.D. How to measure training results. A practical guide to tracking the six key indicators. New York: McGraw Hill; 2002.
10. Mannino D.M., Gagnon R.C., Petty T.L., Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch. Intern. Med.* 2000; 118 (4): 981–989.
11. Thiadens H.A., De Bock G.H., Van Houwelingen J.C. et al. Can peak expiratory flow measurements reliably identify the presence of airway obstruction and bronchodilator response as assessed by FEV<sub>1</sub> in primary care patients presenting with a persistent cough? *Thorax* 1999; 54: 1055–1060.
12. Ait-Khaled N., Enarson D.A., Bencharif N. et al. Implementation of asthma guidelines in health centres of several developing countries. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2006; 10: 104–109.
13. Rastogi D., Shetty A., Neugebauer R. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines and asthma management practices among inner-city pediatric primary care providers. *Chest* 2006; 129: 619–623.
14. Laforest L., Van Ganse E., Devouassoux G. Management of asthma in patients supervised by primary care physicians or by specialists. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 42–50.
15. Kavuru M., Melamed J., Gross G. et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 1108–1116.
16. Krishnan J.A., Riekert K.A., McCoy J.V. et al. Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (12): 1281–1285.
17. Williams L.K., Pladevall M., Xi H. et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 1288–1293.
18. Fairall L.R., Zwarenstein M., Bateman E.D. et al. Effect of educational outreach to nurses on tuberculosis case detection and primary care of respiratory illness: pragmatic cluster randomized controlled trial. *Brit. Med. J.* 2005; 331: 750–754.

Поступила 29.11.06  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.248-08

К.А.Масуев<sup>1</sup>, Д.Г.Казанбеков<sup>2</sup>, К.М.Алиева<sup>1</sup>

## Совершенствование методов реабилитации больных бронхиальной астмой на амбулаторном этапе лечения

1 – Дагестанская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней № 2, г. Махачкала;

2 – Республиканский реабилитационный центр МЗ РД, г. Махачкала

*K.A.Masuev, D.G.Kazanbekov, K.M.Alieva*

## Improvement of outpatient rehabilitation in patients with bronchial asthma

### Summary

Investigation of efficacy of various rehabilitation methods in patients with asthma was performed. We observed 165 patients divided into 3 groups. All of them received the basic therapy for asthma. Each group included the study subgroup (40 patients) and the placebo subgroup (15 patients). The 1st study subgroup patients received 250  $\mu$ g of nebulized ipratropium bromide and 500  $\mu$ g of phenoterol hydrobromide followed by 22.5 mg of nebulized ambroxol; inhalations of 0.9 % saline solution were as placebo. The 2nd study subgroup patients were treated with acupuncture; and placebo patients received spontaneous pricks of the skin. The 3rd group was treated with willed limitation of deep breathing (WLDB) by K.Buteyko's method and placebo physiotherapy. We noted qualitative changes in clinical course of the disease, significant reduction of drug therapy and improvement in all lung function parameters in the 1st group patients. In the 2nd and the 3rd groups, some patients reported improvement in their health status, reduction in dyspnea and in need in bronchodilators. However, analysis of their peak expiratory flow rate (PEFR) and lung function parameters did not show statistically significant improvement compared to placebo.

### Резюме

Проведено исследование эффективности различных методов реабилитации больных бронхиальной астмой (БА). Обследовано 165 больных БА. Средний возраст больных составил  $46,2 \pm 3,7$  лет. Пациенты были распределены на 3 группы. Первая группа получала небулайзерную терапию с ипратропиумом бромидом (250 мкг) и фенотеролом гидробромидом (500 мкг), а затем амброксолом в дозе 22,5 мг. Плацебо-ингаляции проводили с использованием 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Второй группе были назначены сеансы иглорефлексотерапии, плацебо-контроль осуществляли посредством произвольного укалывания точек. Третья группа занималась волевой ликвидацией глубокого дыхания (ВЛГД) по методу К.П.Бутейко и плацебо-дыхательной гимнастикой. Для больных, прошедших реабилитацию методом небулайзерной терапии, было характерно качественное изменение клинической картины заболевания, значительное сокращение объема терапии и достоверное улучшение всех показателей ФВД. Во 2-й и 3-й группах некоторые пациенты отмечали улучшение общего самочувствия, уменьшение ощущения одышки, некоторое снижение потребности в бронхолитиках. При анализе суточных показателей ПСВ и ФВД статистически достоверное улучшение по сравнению с плацебо не наблюдалось.

В последние годы во всем мире отмечается устойчивый рост заболеваний органов дыхания, среди которых особое место занимает бронхиальная астма (БА). Широкая распространенность БА во всех странах, учащение случаев тяжелых форм и смертности определяют ее высокое медико-социальное значение и обусловливают необходимость разработки эффективных методов диагностики, лечения и реабилитации. Кроме того, возникает много социальных и семейных проблем, связанных с БА. Внедрение международных согласительных документов в последние годы привело к существенным изменениям в тактике оказания помощи данной группе пациентов. Ключевое место в лечении БА занимают базисные профилактические препараты, подавляющие воспаление, устраниющие симптомы заболевания и снижающие риск развития тяжелых осложнений [1, 2]. Однако, несмотря на эффективность поддерживающей терапии, она не всегда предупреждает развитие обострений, которые с различной частотой и степенью тяжести возникают у пациентов с БА.

Целью данного исследования стало изучение эффективности различных методов реабилитации больных БА на амбулаторном этапе лечения.

### Материалы и методы

В ходе работы проведено исследование 165 больных БА, обратившихся в Республиканский реабилитационный центр МЗ РД г. Махачкалы. Диагноз атопической формы БА был установлен у 35 больных, инфекционно зависимой – у 74 и смешанной формы – у 56 больных. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от метода реабилитации. Каждая группа включала в себя 2 подгруппы (основная – 40 и плацебо – 15 больных). Средний возраст больных составил  $46,2 \pm 3,7$  года. Реабилитацию пациентов во всех группах проводили на фоне базисной терапии. Все больные получали беклометазона дипропионат в средней дозе 500 мкг и сальбутамол в дозе 300–400 мкг/сут. Поскольку в исследовании ставилась задача изучить эффективность различных

Таблица 1

Динамика показателей ФВД больных БА после небулайзерной терапии (1-я группа)

Показатель	Небулайзерная терапия (40 больных)		Плацебо-ингаляции 0,9%-ным физиологическим раствором (15 больных)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЖЕЛ (л)	1,82 ± 0,14	2,54 ± 0,12*	2,26 ± 0,23	2,31 ± 0,32**
ОФВ <sub>1</sub> (л)	1,89 ± 0,21	2,47 ± 0,17*	1,62 ± 0,34	1,73 ± 0,21**
МОС <sub>25</sub> (л/с)	2,99 ± 0,17	3,52 ± 0,22*	2,38 ± 0,27	2,34 ± 0,28**
МОС <sub>50</sub> (л/с)	2,26 ± 0,18	3,05 ± 0,14*	1,65 ± 0,31	1,78 ± 0,19**
МОС <sub>75</sub> (л/с)	1,25 ± 0,29	1,84 ± 0,19*	0,67 ± 0,24	0,74 ± 0,22**

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

методов реабилитации больных БА при плацебо-контроле, были сформированы группы, равносенные по длительности и тяжести заболевания, возрасту и полу. Первая группа больных получала небулайзерную терапию с ипратропиумом бромидом в дозе 250 мкг и фенотерола гидробромидом в дозе 500 мкг. Через 15 мин проводилась ингаляция амброксолом в дозе 22,5 мг. В качестве плацебо-ингаляций использовали 0,9%-ный раствор натрия хлорида. Второй группе больных проводилась иглорефлексотерапия (ИРТ) и плацебо-ИРТ с произвольным выбором точек. ИРТ в группе плацебо проводил врач, не владеющий методом акупунктуры. Третья группа занималась волевой ликвидацией глубокого дыхания (ВЛГД) по методу К.П.Бутейко, а группа плацебо — дыхательной гимнастикой, которую проводил врач, не владеющий методом ВЛГД. Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали посредством аппарата "Спиро-Тест-РС" у всех больных до и после курса реабилитации и в динамике через 3, 6, 12 мес. Повторные курсы реабилитации также проводили через 3, 6 и 12 мес. Ежедневно у всех пациентов исследовали пиковую скорость выдоха (ПСВ). Критериями включения в исследование были: информированное согласие больного на проведение исследования, наличие установленного стационарно диагноза БА, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. Критериями исключения из исследования явились: несоблюдение больными условий исследования, резкое ухудшение состояния пациента. Результаты исследования обработаны методом медико-биологической статистики с вычислением средней арифметической величины (С), стандартного отклонения (СО) и стандартного отклонения средних (СОС). Достоверность изменений показателей после реабилитации в сравнении с данными до лечения анализировали с помощью парного и непарного критерия Стьюдента.

## Результаты

В 1-й группе больных, получавших небулайзерную терапию, в начале лечения суточные колебания ПСВ составляли 220 ± 72 (32,7 %), что указывало на явное обострение заболевания. На фоне небулайзерной терапии начиная с 3-го дня суточные колебания ПСВ

снижались, а к 5-му дню ежедневные значения ПСВ возросли до 420 ± 30 и суточный разброс значений составлял не более 7,1 %. В группе плацебо колебания ПСВ составляли 242 ± 65 (26,8 %) на всем протяжении лечения. Следует отметить, что для больных, прошедших полный курс реабилитации методом небулайзерной терапии (4 раза в год) было характерно качественное изменение клинической картины заболевания, значительное сокращение объема медикаментозной терапии и статистически достоверное улучшение всех показателей ФВД. В этой группе в течение всего периода наблюдения не отмечались обострения заболевания. Как видно из табл. 1, статистически достоверное улучшение показателей ФВД наблюдается только у больных 1-й группы, пролеченных методом небулайзерной терапии. В группе плацебо отмечена слабоположительная, статистически недостоверная динамика показателей ФВД.

На фоне лечения во 2-й группе у больных, прошедших реабилитацию методом ИРТ, около 27,9 % пациентов отмечали улучшение общего самочувствия, уменьшение ощущения одышки, некоторое снижение потребности в бронхолитиках. Однако при анализе суточных показателей значений ПСВ и показателей ФВД в динамике статистически значимая достоверная положительная динамика не наблюдалась. Суточные колебания ПСВ в группе ИРТ и плацебо составляли 25,4 % и более. Как видно из табл. 2, показатели ФВД во 2-й группе не отличаются от группы плацебо. Наилучшие результаты ИРТ отмечались у больных с ведущим нервно-психическим механизмом развития БА. По-видимому, у данной категории пациентов эффективность метода обусловлена психологическим воздействием процедуры акупунктуры. У некоторой части пациентов наблюдался "феномен третьего дня" — кратковременное ухудшение самочувствия после 3-го сеанса с последующим улучшением субъективного состояния.

Проведенные нами исследования эффективности метода ВЛГД в 3-й группе больных БА показали, что в 34,6 % случаев уменьшалось ощущение одышки, снижалась потребность в короткодействующих бронхолитиках, а при динамическом исследовании ФВД положительная динамика не наблюдалась. Суточный разброс показателей ПСВ в 3-й группе и в группе

**Таблица № 2**  
**Динамика показателей ФВД больных БА после ИРТ (2-я группа)**

Показатель	ИРТ (40 больных)		Плацебо-ИРТ (15 больных)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЖЕЛ (л)	1,72 ± 0,18	1,84 ± 0,26*	2,65 ± 0,29	2,72 ± 0,21*
ОФВ <sub>1</sub> (л)	1,36 ± 0,14	1,41 ± 0,19*	1,89 ± 0,34	1,94 ± 0,24*
МОС <sub>25</sub> (л/с)	1,67 ± 0,22	1,84 ± 0,16*	2,47 ± 0,23	2,64 ± 0,28*
МОС <sub>50</sub> (л/с)	1,35 ± 0,12	1,37 ± 0,21*	1,74 ± 0,31	1,81 ± 0,19*
МОС <sub>75</sub> (л/с)	0,67 ± 0,24	0,66 ± 0,31*	0,74 ± 0,21	0,79 ± 0,12*

Примечание: \* —  $p > 0,05$ .

плацебо составлял 26,8 % и более, что указывает на неконтролируемое течение БА. Возможно, ощущение уменьшения одышки, некоторое снижение суточной дозы бронхолитиков вызваны уменьшением гипервентиляции, которая часто сопровождает БА, произвольным управлением дыхания и психологическим воздействием на самих больных. Сравнение ВЛГД по К.П.Бутейко и дыхательной гимнастики плацебо не выявило различий в динамике ФВД и в объеме проводимой лекарственной терапии.

### Обсуждение

Выраженный бронхолитический эффект при введении бронхолитиков через небулайзер объясняется высокой терапевтической концентрацией лекарства, проникновением его в мелкие отделы респираторного тракта и соответственно более быстрым развитием бронхорасширяющего действия в дыхательных путях. Купирование обострения и ремиссия при небулайзерной терапии наступают в 1,5-2 раза быстрее, чем при традиционной терапии бронхолитиками [3-5]. Побочные эффекты при проведении небулайзерной терапии нами не отмечены (за исключением индивидуальной повышенной чувствительности к препарату). Анализируя полученные в ходе плацебо-контролируемого исследования результаты изучения ИРТ в реабилитации больных БА, можно заключить следующее. Достоинствами рефлексотерапии являются сравнительная простота процедуры, экономичность и отсутствие аллергической реакции или каких-либо других серьезных осложнений. Множество восточных и западноевропейских теорий не объясняют механизма действия иглотерапии на современном уровне медицинских знаний. Главные причины этого

заключаются в увлечении мистическими, натурфилософскими или стихийно материалистическими концепциями, создающими вокруг акупунктуры ореол таинственности, чудодейственности и не способствующими ее развитию и укреплению среди других лечебных методов современной медицины [6, 7]. Метод ИРТ, по сравнению с плацебо-ИРТ, не оказывает какого-либо существенного влияния на течение заболевания. Наилучшие его результаты наблюдаются у больных с ведущим нервно-психическим механизмом развития БА, легкой и среднетяжелой атопической БА. Возможно, здесь сказывается эффект психологического влияния самого метода, а не воздействие на точки, связанные с механизмами развития болезни. У больных смешанной и инфекционно-зависимой формами БА ИРТ наименее эффективна (практически эффект не отличается от плацебо-ИРТ). Суть ВЛГД заключается в том что, по мнению К.П.Бутейко, причиной таких заболеваний, как БА, хронический бронхит, гипертония, стенокардия является глубокое дыхание, точнее альвеолярная гипервентиляция, обусловливающая возникновение дефицита углекислого газа в легочных альвеолах, при которой метод ВЛГД патогенетически обоснован и может быть эффективен [8]. В то же время проведенное нами исследование показало, что при использовании метода ВЛГД статистически достоверное улучшение показателей ФВД у больных БА не наблюдается.

Результаты нашего исследования позволяют заключить, что небулайзерная терапия бронхолитиками (ипратропиумом бромидом и фенотеролом) является эффективным и безопасным методом реабилитации больных БА. Эффект ИРТ и ВЛГД у больных БА практически не отличается от плацебо-процедур,

**Таблица 3**  
**Динамика показателей ФВД больных БА после ВЛГД (3-я группа)**

Показатель	ИРТ (40 больных)		Плацебо-ВЛГД (15 больных)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЖЕЛ (л)	1,83 ± 0,14	1,97 ± 0,12*	1,91 ± 0,13	1,89 ± 0,16*
ОФВ <sub>1</sub> (л)	1,64 ± 0,15	1,69 ± 0,17*	1,37 ± 0,17	1,41 ± 0,11*
МОС <sub>25</sub> (л/с)	2,47 ± 0,33	2,71 ± 0,24*	1,99 ± 0,12	2,17 ± 0,14*
МОС <sub>50</sub> (л/с)	2,07 ± 0,16	2,01 ± 0,11*	1,39 ± 0,11	1,38 ± 0,17*
МОС <sub>75</sub> (л/с)	1,68 ± 0,14	1,02 ± 0,21*	0,81 ± 0,14	0,76 ± 0,22*

Примечание: \* —  $p > 0,05$ .

и данные методики не могут быть рекомендованы как самостоятельные способы реабилитации больных.

## Литература

1. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. М.: Атмосфера; 2002.
2. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Аллергический дерматит. Москва: Атмосфера; 2002.
3. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия при бронхиальной астме. Атмосфера 2001; 1 (2): 22–25.
4. Heslop K., Harkaswat R. Nebulizer therapy from a practical perspective. Respir. Rev. 2000; 10 (72): 213–215.
5. Дубынина В.П. Небулайзерная терапия острых и хронических заболеваний дыхательных путей. Москва: 2005; с. 19–40.
6. Молостов В.Д. Иглорефлексотерапия, энергетический метод лечения. М.; 2003. 54–112, 271–294.
7. Василенко А.М. Врачебная специальность — рефлексотерапия. Рос. мед. журн. 1999; 5 (1): 28–33.
8. Тубольцев М.Н. Исцеление по Бутейко. М.: Изотекст; 2003.

Поступила 12.02.07  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.248-08-039.57

## 17-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания

С 2 по 5 октября в г. Казани прошел 17-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания — ежегодное главное мероприятие РФ для врачей, занимающихся заболеваниями органов дыхания. Столица Татарстана была выбрана для его проведения неслучайно. Без казанской медицинской школы трудно представить себе российскую медицину. Ее центры — КГМУ, руководимый Н.Х.Амировым, и КГМА, возглавляемый М.К.Михайловым. История респираторной медицины Татарстана связана с именами Б.Л.Мазура, А.Д.Адо, Р.Ш.Абдрахмановой.

Столь представительным форум стал впервые. За 4 дня конгресс посетили около 2 000 специалистов, две трети из них — из разных городов России и других стран. Врачи могли свободно участвовать во всех 14 школах, которые возглавили ведущие специалисты России, СНГ и Европы: М.Ю.Мишин, Е.И.Шмелев, Л.А.Горякина, Р.С.Фассахов, Б.А.Черняк, А.И.Синопальников и Р.С.Козлов, М.М.Илькович, Я.Н.Шойхет, Н.А.Геппе, В.П.Булатов, И.Е.Тюрин, А.С.Нейштадт, В.Б.Ивановский, Р.А.Зарипов, Р.Ш.Хасанов, А.П.Зильбер, С.Н.Авдеев, Д.Келер, Д.Дельвег, М.Венцель. Основными обсуждаемыми проблемами были бронхиальная астма, ХОБЛ, пневмония и респираторные инфекции, интерстициальные заболевания органов дыхания, опухоли легких, профессиональные заболевания, онкология и туберкулез.

За время работы конгресса прошли 13 клинических лекций, 90 симпозиумов, 3 клинических разбора и 4 круглых стола, состоялись конкурс работ молодых ученых страны и постерная сессия. Мемориальные симпозиумы были посвящены памяти А.Д.Адо, В.М.Бехтерева, Н.А.Миславского, А.В.Вишневского, В.Ф.Войно-Ясенецкого, А.Г.Хоменко, В.П.Демихова. Особым событием Конгресса стала презентация двухтомного руководства "Респираторная медицина" под редакцией академика А.Г.Чучалина, над созданием которого трудились ведущие специалисты страны.

С.А.Коряков

# Влияние инфекционного фактора на течение бронхиальной астмы

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S.A.Korvyakov

## Influence of infectious factors on asthma course

### Summary

Microbial contamination of airways is of great interest due to its influence on bronchial asthma (BA) course. The aim of this study was to investigate sputum and colonic microflora in BA patients, influence of dysbiosis on BA course and to find ways for its correction. The study involved 108 BA patients (84 females, 24 males), 15 to 60 years of age, divided into 2 groups: 69 patients with good clinical effect of standard asthma therapy and 40 patients without clinical improvement after 2-wk standard therapy (torpid BA course). The patients have been observed for a year. We evaluated rate and severity of BA exacerbations, sputum and colonic flora. An original questionnaire has been developed to assess main asthma features and their influence on the patient's status. Pathogenic or conditional-pathogenic flora presented in associations with fungi in 85 % was yielded in all the patients with torpid BA course. Antimicrobial and antifungal medications allowed improved asthma control in 82 % and eradication of airway pathogens in 70 % of the patients. Colonic dysbiosis was found in 94.9 % of BA patients. Its correction resulted in better BA control. This effect have maintained for 3 to 5 months after probiotic therapy was finished. Thereafter these patients required repeated bacteriological monitoring and treatment.

### Резюме

Изучение микробиоценоза дыхательных путей и кишечника представляет интерес в отношении влияния на течение бронхиальной астмы (БА). Цель исследования — изучение микробиоценоза дыхательной системы и ЖКТ у больных бронхиальной астмой, влияния дисбиотических отклонений на течение заболевания и разработка способов коррекции выявленных нарушений. В исследовании участвовали 108 больных БА, как госпитализированных, так и амбулаторных — 84 женщины и 24 мужчины в возрасте от 15 до 60 лет, которые были разделены на 2 группы: 69 пациентов с положительной клинической динамикой на фоне стандартной терапии (1-я группа) и 40 пациентов с отсутствием положительной динамики на фоне 2-недельной стандартной терапии (торpidное течение, 2-я группа). Пациенты наблюдались в течение года. Анализировались частота и выраженность обострений БА, микрофлора мокроты и кишечника. Разработана оригинальная анкета для пациентов, включающая 10 вопросов об основных проявлениях БА и их влиянии на самочувствие больных. У всех больных с торpidным течением БА, в отличие от пациентов с контролируемым течением заболевания, в мокроте обнаруживалась патогенная и условно-патогенная микрофлора, в 85 % в виде ассоциаций с грибами. Применение антибактериальных и антимикотических препаратов при торpidном течении БА улучшило контроль над заболеванием у 82 % и позволило санитаровать дыхательные пути у 70 % больных. Нарушения микробиоценоза кишечника выявлены у 94,9 % больных БА. Коррекция дисбиоза кишечника при бронхиальной астме позволила улучшить контроль над заболеванием. Этот эффект сохранялся 3–5 мес. после лечения пробиотиками, в дальнейшем пациенты повторно нуждались в бактериологическом контроле и лечебных мероприятиях, нормализующих микробиоценоз кишечника.

По данным ведущих отечественных ученых, распространенность бронхиальной астмы (БА) в России высока: этим заболеванием страдают не менее 5 % взрослого населения и более 10 % детей [1, 2]. Темпы роста заболеваемости БА и другими атопическими респираторными заболеваниями неуклонно растут во всем мире [3, 4].

Одним из ведущих патогенетических механизмов возникновения и течения БА считают сенсибилизацию. Имеется обширная информация о сенсибилизирующем влиянии многочисленных аллергенов — химических и биологических, промышленных и бытовых, аэрогенных и пищевых. Изучается экология жилища, промышленной среды, распространенность ксенобиотиков и их участие в реакциях биотрансформации [5–8]. Особое значение придается аллергенам грибкового происхождения, оказывающим выраженное сенсибилизирующее воздействие на организм человека [9–12]. При изучении этого аспекта наибольшее внимание уделяется грибам,

обитающим в жилых и производственных помещениях, в вентиляционных системах.

Не меньший интерес, очевидно, должна вызывать и микробиология человеческого организма — состояние микробиоценозов различных биотопов. Однако в последние годы изучению микрофлоры дыхательных путей уделяется недостаточно внимания. Применение антибиотиков при лечении больных БА на протяжении ряда лет считается нежелательным из-за риска возникновения побочных эффектов, прежде всего — сенсибилизирующего влияния антибактериальных препаратов. Тем не менее роль инфекционного фактора в генезе БА представляется значительной и также взаимосвязанной с сенсибилизацией.

Необходимо изучение роли биотопа кишечника в формировании и течении БА. Дисбиоз, очевидно, может быть рассмотрен как одна из возможных старовых площадок для БА: вследствие патологических изменений в слизистой оболочке и просвете кишки

усиливаются сенсибилизация, интоксикация, обменные нарушения [13, 14]. По мнению А.Г. Чучалина и др. [15, 16], вирусно-бактериальный дисбиоз респираторного тракта является одним из ведущих факторов формирования атопических заболеваний.

Изучение состояния микробиоценоза дыхательных путей и кишечника представляет определенный интерес — в отношении влияния микрофлоры этих биотопов на течение БА, а также в отношении возможностей коррекции дисбиотических нарушений с целью реабилитации по основному заболеванию.

Цель исследования — изучение микробиоценоза дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных БА, влияния дисбиотических отклонений на течение заболевания и разработка способов коррекции выявленных нарушений.

## Материалы и методы

В работе использованы данные клинико-лабораторного наблюдения за 108 больными БА, в том числе — 78 пациентами пульмонологического отделения стационара и 30 пациентами поликлиники.

Среди наблюдавшихся больных были 84 женщины и 24 мужчины в возрасте от 15 до 60 лет. Диагностированы следующие формы БА (в соответствии с МКБ-10): атопическая — у 27, экзогенная — у 29, смешанная (атопическая + экзогенная) — у 36, поллинос с астмой — у 7, аллергический ринит с астмой — у 4, идиосинкразическая — у 3 больных, смешанная (аллергическая + идиосинкразическая) — у 1 пациентки. По степени тяжести БА у 5 больных была легкой интермиттирующей, у 16 — легкой персистирующей, у 38 — среднетяжелой и у 49 — тяжелой (GINA 2002). Стаж заболевания составил от 6 мес. до 26 лет.

Больные в период обострения БА получали общепринятое лечение, в том числе  $\beta$ -адреномиметики (все пациенты), ингаляционные глюкокортикоиды (иГКС, 89 чел.), препараты группы кромонов (5 чел.).

В зависимости от эффективности проводимого лечения выделено две группы больных: группа I (69 пациентов) — с положительной клинической динамикой на фоне стандартной терапии; группа II (40 пациентов, в том числе 30 — в амбулаторных условиях, 10 — в стационаре) — с торpidным течением БА (с отсутствием существенной положительной динамики на фоне 2-недельной стандартной терапии). Микрофлора мокроты исследована у 76 больных, в том числе — у 36 больных группы I и 40 больных группы II. Наблюдение за микробной флорой мокроты в динамике проведено в 20 случаях. В соответствии с результатами исследования микрофлоры мокроты пациентам назначались антибиотики (полусинтетические пенициллины, фторхинолоны, макролиды) и антимикотические препараты (кетоконазол, флуконазол). Оценена клиническая и бактериологическая эффективность применения антибактериальных и противогрибковых средств.

Исследование микрофлоры кишечника проведено у 59 больных, в том числе в динамике (после коррекции) — у 20, из них у 16 — дважды. Ни один из наблюдавшихся больных на протяжении 6 мес., предшествовавших обследованию, не получал антибактериальные препараты. Обследование на дисбиоз проводилось перед выпиской из стационара, т. е. в начале периода ремиссии. При выявлении дисбиоза проведена коррекция микрофлоры — селективная деконтаминация и восстановление нормального уровня бифидо- и лактобактерий.

Проанализированы отдаленные клинические и бактериологические результаты коррекции микробиоценоза кишечника; наблюдение проводилось в течение 1 года (20 пациентов). Оценивались частота и выраженность обострений БА. Разработана оригинальная анкета для пациентов, включающая 10 вопросов об основных проявлениях БА и их влиянии на самочувствие больных.

## Результаты и обсуждение

При бактериологическом исследовании мокроты у 11 пациентов ( $30,6 \pm 7,68\%$ ) группы I патогенная и условно-патогенная микрофлора не была обнаружена. У остальных ( $25$  или  $69,4 \pm 7,68\%$ ) больных были выделены грибы рода *Candida*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Neisseria sicca*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и другие грамположительные и грамотрицательные бактерии (всего — 14 видов). Наиболее часто встречались пневмококк и грибы рода *Candida*.

При бактериологическом исследовании мокроты пациентов группы II патогенная или условно-патогенная микрофлора была выделена во всех 40 случаях (достоверность отличия от группы I высокая:  $t = 2,58$ ;  $p < 0,01$ ). Наиболее часто встречались золотистый стафилококк, пневмококк и нейссерии. У подавляющего большинства больных (34 человека) в мокроте обнаруживались грибы преимущественно рода *Candida*, реже рода *Penicillium* и рода *Aspergillus*, в двух случаях — рода *Mucor*. Бактериальная флора была представлена шире, чем у пациентов группы I (20 видами).

При сравнении результатов обследования пациентов групп I и II выявлены достоверные различия количественных и качественных характеристик микрофлоры мокроты. Частота выделения грибов в группе II была значительно выше — у 34 больных (85,0 %), в то время как в группе I — лишь у 9 пациентов (25 %,  $p < 0,001$ ). Следует отметить, что в группе I встречались только грибы рода *Candida*, а в группе II выявлялись также представители других родов. Общее количество случаев выделения культур грибов (в монокультурах и в ассоциациях) в группе I составило 9, в группе II — 47 (с поправкой на разницу в количественном составе групп — в 4,7 раза чаще). Необходимо отметить, что наличие грибов в

дыхательных путях больных БА играет особую патогенетическую роль, поскольку грибы оказывают мощное местное и общее сенсибилизирующее воздействие.

Ассоциации различных видов микроорганизмов значительно чаще встречались у пациентов группы II — 85,0 %, у больных группы I соответственно 41,67 % ( $p < 0,001$ ). Микробные ассоциации в мокроте больных группы I включали меньшее количество ассоциантов, как правило, 2 микроорганизма (12 случаев, или 33,3 %), изредка — 3 (3 случая, или 8,3 %). Несмотря на то, что ассоциации микрофлоры в группе II больных также чаще всего включали 2 представителей (17 случаев, или 42,5 %), частота одновременного выделения 3 ассоциантов была здесь существенно выше — 11 случаев (27,5 %; отличие от группы сравнения достоверно:  $t = 2,28$ ;  $p < 0,05$ ), встречались также ассоциации из 4 (у 5 человек 12,5 %) и даже 5 (в одном случае 2,5 %) микроорганизмов (рис. 1, 2).

Всем больным группы II было проведено антибактериальное и / или антимикотическое лечение с учетом спектра чувствительности выделенных микроорганизмов. Длительность курса антибактериальной терапии составляла в среднем 7 дней, антимикотической — 5 дней.

После проведенной антибактериальной и / или антимикотической терапии большая часть пациентов (32; 82,1 %) отметила улучшение самочувствия: приступы удушья у них исчезли (18 чел.) либо частота их значительно (в 2–10 раз) снизилась (14 пациентов), уменьшилась выраженность одышки и кашля, т. е. удалось добиться контроля над течением БА.

При контрольном бактериологическом анализе (20 пациентов) у 11 пациентов (55,0 %) патогенная и условно-патогенная микрофлора в мокроте обнаружена не была. У трех пациентов были выделены

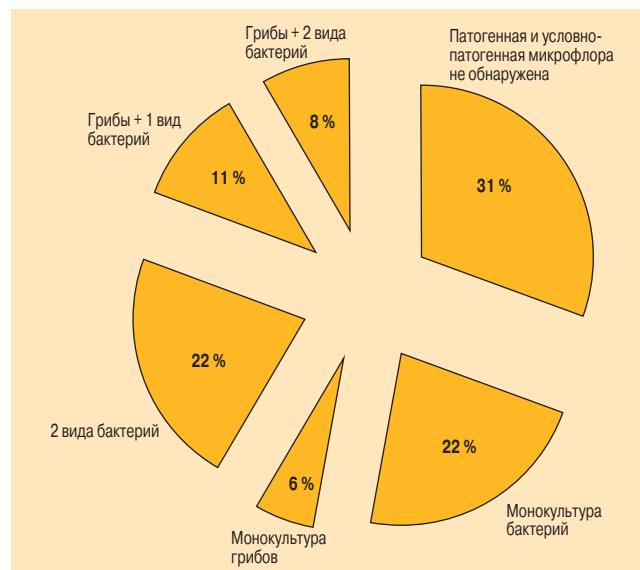


Рис. 1. Варианты ассоциаций микрофлоры мокроты у пациентов группы I

<http://www.pulmonology.ru>

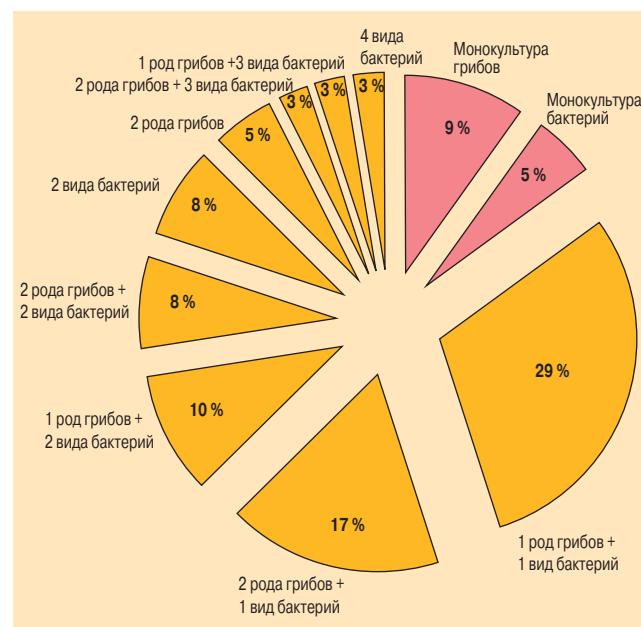


Рис. 2. Варианты ассоциаций микрофлоры мокроты у пациентов группы II

микроорганизмы в незначительных количествах — 10–80 КОЕ/мл. Таким образом, у 70,0 % больных в результате антибактериальной терапии удалось добиться санации бронхолегочной системы. В случаях выделения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов при контрольном бактериологическом исследовании спектр их был значительно уже, чем до лечения, ассоциации выявлены реже (у  $1/4$  пациентов).

При изучении состояния кишечного микробиоценоза бактериологические признаки дисбиоза не выявлены лишь у 3 пациентов (5,1 %). У подавляющего большинства больных (56) обнаружены дисбиотические сдвиги различной выраженности: дисбиоз I–II степени — у 38 (64,4 %), дисбиоз III степени — у 18 больных (30,5 %), как показано на рис. 3.

Клинические проявления дисбиоза — метеоризм, дискомфорт или незначительные боли в животе, умеренные нарушения стула (преимущественно с послаблением) — выявлены у половины больных (31). Следует отметить, что большинство больных до обследования не обращало внимания на состояние функции кишечника.

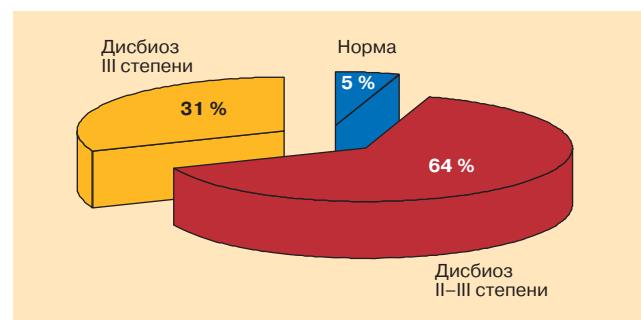


Рис. 3. Дисбиоз кишечника у больных БА

Угнетение роста факультативных анаэробов наблюдалось у подавляющего большинства больных с выявленным дисбиозом (53 из 56, или 94,6%): бифидобактерии обнаруживались в 6-7 разведениях (т. е. в количестве  $10^6$ – $10^7$  КОЕ/г), лактобактерии — в 6-м разведении ( $10^6$  КОЕ/г). У части пациентов количественные нарушения отмечены лишь в одном из названных звеньев (как правило, в этих случаях был снижен уровень бифидобактерий — у 14 чел.; изолированное снижение уровня только лактобактерий наблюдалось лишь у 2 больных). У большей же части больных с выявленным кишечным дисбиозом (35 чел.) был угнетен рост как бифидо-, так и лактобактерий. В общей сложности уровень бифидобактерий оказался сниженным у 51 пациента (91,1%), лактобактерий — у 38 (67,9%).

Общее количество кишечной палочки соответствовало норме у 17 больных, было умеренно повышенным (до  $6,2 \times 10^8$  КОЕ/г) у 12, сниженным — у остальных больных (27). Нередко обнаруживались кишечные палочки с измененными ферментативными свойствами: слабоферментирующие (до 80 % от общего количества *E. coli*) — у 50,0 %, лактозонегативные (также до 80 %) — у 12,5 % больных.

При дисбиозе III степени наряду с количественными и качественными изменениями нормофлоры отмечался чрезмерный рост условно-патогенных микроорганизмов: гемолитических кишечных палочек (у 19,6 %), реже грибов рода *Candida*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter anitratus*, *Citrobacter diversus*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella aerogenes*. Выявление дисбиоза III степени имеет принципиальное значение, поскольку чрезмерный рост УПМ оказывает значительное сенсибилизирующее влияние на организм больного БА.

После выписки из стационара всем больным с выявленным дисбиозом была проведена коррекция микрофлоры кишечника. Основу коррекционного курса составили препараты группы пробиотиков, содержащие в своем составе культуры представителей нормальной кишечной микрофлоры: бифидумбактерин форте (45 человек), бифидумбактерин (6), аципол (30), колибактерин (3). Выбор суточной и курсовой доз перечисленных препаратов был индивидуален и основывался на степени угнетения роста соответствующих представителей кишечной нормофлоры. Всем больным рекомендовалось включение в рацион бифидо- и лактосодержащих молочно-кислых продуктов. По показаниям применялся также немикробный стимулятор роста нормальной кишечной флоры — хилак форте (42 пациента).

При дисбиозе III степени на 1-м этапе коррекции с целью элиминации УПМ использовались кишечные антисептики нифуроксазид и интетрикс, пробиотики II поколения энтерол и бактисубтил, комбинированный пиобактериофаг. После эрадикационного лечения одним из названных препаратов назначались вышеперечисленные препараты нормофлоры. В случае умеренного роста УПМ проводилась монотера-

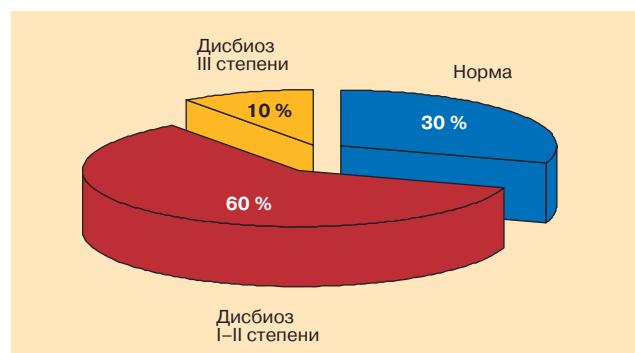


Рис. 4. Составление кишечной микрофлоры после курса коррекции дисбиоза (1-й этап наблюдения)

ния пробиотиком. Общая продолжительность курса коррекции составила от 10 до 25–30 дней.

По окончании приема пробиотиков 20 больных БА (в том числе 4 — со среднетяжелым и 12 — с тяжелым течением) находились под клиническим и бактериологическим наблюдением в динамике на протяжении 1 года. Первый этап наблюдения включал в себя период от 1 до 5 мес., 2-й этап — от 6 до 12 мес. Контролировались самочувствие пациентов, их обращение за медицинской помощью в связи с основным заболеванием, проводился опрос с использованием оригинальной анкеты, включающей 10 пунктов (с оценкой показателей в баллах).

Контрольные исследования на дисбиоз проведены через 1–3 мес. по окончании приема препаратов, затем — во 2-м полугодии наблюдения.

Дисбиоз I–II степени был диагностирован у 14 пациентов, дисбиоз III степени — у 6 чел. (соответственно 70,0 и 30,0 %). Клинические проявления дисбиоза отмечали 16 пациентов (рис. 4).

При контрольном исследовании через 1–3 мес. после коррекции установлено, что у 6 пациентов (т. е. в 30,0 % случаев) наступила нормализация состава микрофлоры кишечника; на исходном этапе у этих пациентов диагностирован дисбиоз I–II степени (4 чел.) и дисбиоз III степени (2 чел.). Уменьшение выраженности дисбиоза отмечено у 4 больных. У 8 пациентов степень дисбиоза не претерпела динамики (дисбиоз I–II степени как до коррекции, так и после нее), однако в целом у них отмечались положительные изменения в количественном составе

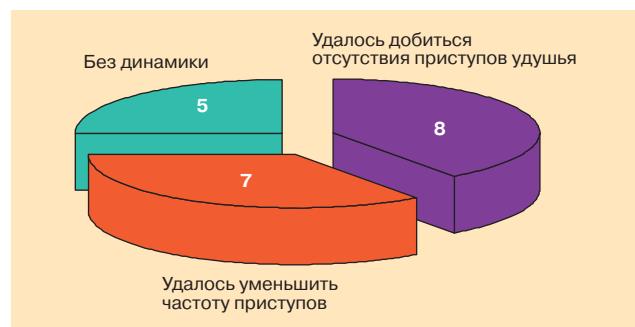


Рис. 5. Результаты клинического наблюдения после коррекции дисбиоза (1-й этап)

Таблица 1

## Результаты оценки больными самочувствия до и после коррекции микрофлоры (по 10-балльной шкале)

	Средний балл		t	p
	до коррекции	после коррекции		
Общее состояние	5,5 ± 0,46	7,6 ± 0,35	3,62	< 0,001
Частота приступов, раз в сутки	4,38 ± 0,93	1,32 ± 0,50	2,89	< 0,01
Кашель	4,85 ± 0,54	2,2 ± 0,51	3,58	< 0,001
Одышка	6,35 ± 0,61	3,55 ± 0,53	3,46	< 0,001
Переносимость физической нагрузки	4,55 ± 0,55	6,1 ± 0,50	2,09	< 0,05
Бытовая активность	5,65 ± 0,41	7,15 ± 0,33	2,85	< 0,01
Работоспособность	5,6 ± 0,47	7,15 ± 0,33	2,72	< 0,01
Эмоциональное восприятие болезни	5,7 ± 0,43	7,1 ± 0,30	2,69	< 0,01
Чувство дискомфорта в области живота, метеоризм	2,05 ± 0,42	0,45 ± 0,14	3,64	< 0,001

микрофлоры — повышение уровня бифидо- и лактобактерий, нормализация уровня *E. coli*. Всего при проведении контрольного обследования дисбиоз I-II степени был выявлен у 12 пациентов (60,0 %), дисбиоз III степени — у 2 чел. (10,0 %).

Наибольший интерес представляют результаты клинического наблюдения за течением основного заболевания — БА. Клиническое улучшение отмечено у 15 больных (75,0 %), отсутствие динамики — у 5 больных (25,0 %), как показано на рис. 5. Среди пациентов с положительной динамикой удалось добиться контроля над БА с отсутствием приступов удушья у 8 человек, уменьшить частоту приступов — у 7. У всех больных с положительной динамикой наблюдалось уменьшение или исчезновение кашля, уменьшение одышки, значительное улучшение общего самочувствия, переносимости физического напряжения, повышения бытовой активности, работоспособности.

Анализ анкетных данных представлен в табл. 1 и 2. Свое общее самочувствие до проведения коррекции дисбиоза большинство пациентов оценивали как среднее; после проведения коррекции самочувствие большей части больных улучшилось и было оценено как "хорошее", или "скорее, хорошее". Средняя частота приступов удушья в группе пациентов после проведенной коррекции снизилась более чем в 3 раза. Выраженность кашля и одышки также значительно уменьшилась.

Большая часть пациентов отметила улучшение переносимости физической нагрузки, повышение

бытовой активности и работоспособности. Значительно улучшилось эмоциональное восприятие пациентами своего основного заболевания — БА. Резко выраженные негативные эмоции, преобладавшие исходно почти у трети больных, сменились более спокойным восприятием болезни. В деятельности ЖКТ у пациентов после коррекции дисбиотических изменений также была отмечена выраженная положительная динамика. Нарушения стула, отмечавшиеся первоначально у 8 чел., после курса коррекции сохранились лишь у 2 пациентов, выраженность этих нарушений уменьшилась. В некоторых случаях после проведения коррекции дисбиоза и установления должного контроля над заболеванием оказалось возможным внести изменения в базисную терапию БА. Трем пациентам удалось снизить дозу системных ГКС, прежде принимаемых систематически, а у 1 больной системные ГКС были отменены полностью.

На 2-м этапе, т. е. через 6–12 мес. после коррекции дисбиоза, под нашим наблюдением оставались 16 больных БА, в том числе 3 (18,8 %) — со среднетяжелым, а 10 (62,5 %) — с тяжелым течением БА.

При проведении анализа кала дисбиоз I-II степени был выявлен у 11 пациентов (68,8 %), дисбиоз III степени — у 4 пациентов (25,0 %), не обнаружены нарушения у 1 чел. (6,3 %; рис. 6).

Постепенно уровень лактобактерий, кишечной палочки, а особенно уровень бифидобактерий снижался (рис. 7).

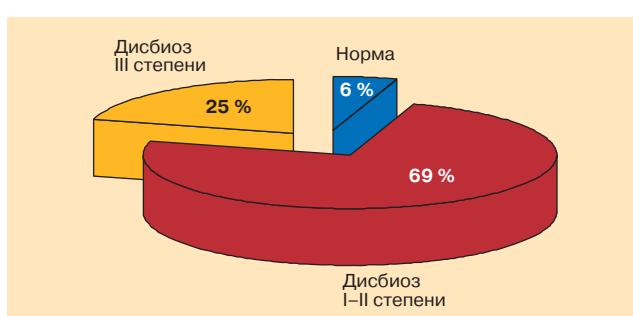


Рис. 6. Состояние кишечного микробиоценоза на 2-м этапе наблюдения (6–12 мес. после коррекции)

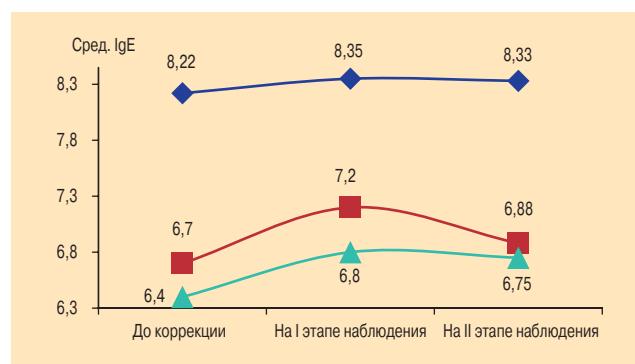


Рис. 7. Динамика средних значений показателей логарифмов от числа КОЕ бифидобактерий, лактобактерий и *E. coli*

Улучшение самочувствия до окончания срока наблюдения отмечали 6 пациентов (37,5 %). Отсутствие какой-либо динамики в самочувствии в течение всего срока наблюдения констатировано у 5 больных (31,3 %). У остальных 5 пациентов (31,3 %) после явной положительной динамики в 1-м полугодии наблюдения постепенно восстановилась прежняя симптоматика.

При анализе ответов на вопросы анкеты также обращает на себя внимание тенденция к постепенному снижению клинического эффекта, достигнутого в первом полугодии наблюдения. Исключение составили оценка эмоционального восприятия болезни и оценка чувства дискомфорта в области живота и метеоризма — эти показатели не претерпели отрицательной динамики в сравнении с первым этапом наблюдения и по-прежнему оставались на благоприятном уровне.

Очевидно, в схему реабилитационных мероприятий должны быть включены повторные курсы приема пробиотиков (через несколько месяцев после первичной коррекции — в зависимости от клинических и бактериологических показаний).

### Заключение

1. У всех больных с торpidным течением БА, в отличие от пациентов с контролируемым течением заболевания, в мокроте обнаруживается патогенная и условно-патогенная микрофлора, в том числе в 85 % — в виде ассоциаций нескольких видов микроорганизмов, преимущественно с наличием грибов.
2. Применение антибактериальных и антимикотических препаратов при торpidном течении БА клинически эффективно у 82 % и сопровождается санацией дыхательных путей у 70 % больных, что позволяет добиться установления контроля над течением заболевания.
3. Нарушения микробиоценоза кишечника выявлены у 94,9 % больных БА, в том числе у 30,5 % — дисбиоз III степени с чрезмерным ростом услов-

напатогенной микрофлоры, способствующей усилению микробной сенсибилизации.

4. Коррекция дисбиоза кишечника при БА позволяет улучшить самочувствие больных за счет уменьшения частоты приступов удушья, кашля и одышки, снижения выраженности других клинических проявлений заболевания. Этот эффект сохраняется в течение 3–5 мес. после лечения пробиотиками, в дальнейшем пациенты нуждаются в бактериологическом контроле и повторных лечебных мероприятиях, направленных на нормализацию микробиоценоза кишечника.

### Литература

1. Федосеев Г.Б. Обструктивные болезни легких. СПб.; 2001. (Прил. к журн. "Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости" 2001; 1.).
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Рус. Врач; 2001.
3. Dumitrescu D.M., D. Arion, S. Tatar. Trend of the prevalence in atopic respiratory diseases in Transilvania. Abstracts of the 13th ERS Annual congress, Vienna, Austria, 2003 Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 45): 298.
4. Galassi C., Armenio L., Biggeri A. et al. Prevalence rates of asthma, rhinitis and eczema in a large sample of Italian schoolchildren (age 13–14 yes): preliminary results of SIDRIA2, the Italian ISAAC — phase III. Abstracts of the 13th ERS Annual Congress, Vienna, Austria, 2003 Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 45): 298.
5. Караполов А. Врач должен мыслить иммунологически. Врач 1998; 6: 4–5.
6. Гавалов С.М., Рябова О.А., Вавилин В.А. и др. Ассоциация полиморфизма генов ферментов биотрансформации и детоксикации ксенобиотиков с особенностями бронхиальной астмы у детей. Аллергология 2000. 3: 14–20.
7. Hatzivlasson P., Karabekos D., Christaki P., Ontonionis D. Prevalence of sensitisation to aeroallergens in patients with asthma and/or rhinitis in Thessaloniki Region — Northern Greece. Abstracts of the 13th ERS Annual Congress, Vienna, Austria, 2003 Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 45): 108.
8. Moskovljevic J.D., Zivkovic M.N., Kamenov S.S., Kamenov B.A. Atopy of school children with respiratory allergic diseases sensitized to ambrosia. Abstracts of the 13th ERS

**Таблица 2**  
**Результаты оценки больными самочувствия до и после коррекции микрофлоры (по 10-балльной шкале, 2-й этап)**

	Средний балл		t	p
	до коррекции	на 2-м этапе наблюдения		
Общее состояние	5,63 ± 0,43	7,19 ± 0,45	2,52	< 0,05
Частота приступов, раз в сутки	3,90 ± 0,74	2,29 ± 0,81	1,46	
Кашель	4,94 ± 0,65	2,94 ± 0,61	2,25	< 0,05
Одышка	6,69 ± 0,58	4,63 ± 0,72	2,24	< 0,05
Переносимость физической нагрузки	4,44 ± 0,57	5,63 ± 0,60	1,44	
Бытовая активность	5,56 ± 0,43	6,94 ± 0,35	2,51	< 0,05
Работоспособность	5,50 ± 0,58	6,75 ± 0,42	1,75	
Эмоциональное восприятие своей болезни	5,69 ± 0,46	7,06 ± 0,37	2,80	< 0,01
Чувство дискомфорта в области живота, метеоризм	2,00 ± 0,54	0,44 ± 0,16	2,77	< 0,01

- Annual Congress, Vienna, Austria, 2003 Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 45): 137.
9. *Федосеева В.* Бактериальная аллергия. Сообщение 1. Аллергология 1999; 3: 34–40.
10. *Кондорина Е.Г.* Факторы риска и патогенетические особенности течения бронхиальной астмы у детей в макро- и микроэкологических условиях города Новосибирска: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск; 1999.
11. *Лазуткина Е.Л.* Клинико-иммунологические критерии эффективности базисной терапии бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Благовещенск-на-Амуре; 2000.
12. *Hoover G.E., Platts-Mills T.A.* What the pulmonologist needs to know about allergy Clin. Chest Med. 1995; 4: 603–620.
13. *Абратенко С.М., Белов В.В., Долгушин И.И., Строгалева Л.И.* Метод оптимизации лечения больных бронхиальной астмой, ассоциированной с дисбиозом кишечника. В кн.: Новые технологии в здравоохранении г. Челябинска: Сборник науч.-практ. работ врачей ле-чебно-профилактических учреждений и ученых гос. мед. академии. Челябинск; 2000; вып. 2: 217–219.
14. *Аристкина М.А.* Бронхиальная астма и дисбактериоз кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 1999.
15. *Балкарова Е.О., Чучалин А.Г., Грачева Н.М. и др.* Вирусно-бактериальный дисбиоз и клинико-морфологические изменения респираторного и желудочно-кишечного тракта при атопическом синдроме. Пульмонология 1998; 2: 47–53.
16. *Балкарова Е.О., Чучалин А.Г., Колганова Н.А. и др.* Роль вирусно-бактериального дисбиоза в поражении органов дыхания и желудочно-кишечного тракта у больных с атопическим синдромом. В кн.: Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: Сборник трудов. М.; 1998.

Поступила 07.07.06  
© Корвяков С.А., 2007  
УДК 616.248-02:616.9

# Роль тиотропия бромида в различных методах физической реабилитации больных ХОБЛ

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

N.N.Meshcheryakova, A.S.Belevsky

## A role of tiotropium bromide in different methods of physical rehabilitation in patients with COPD

### Summary

COPD is characterized not only by pulmonary pathology but also by systemic disorders leading to abrupt reduction in physical tolerance causing a significant decrease in the patients' quality of life (QoL). Training of upper and lower limb muscles along with breathing training, training of respiratory muscles using respiratory training devices and adequate drug therapy can improve physical tolerance of COPD patients. The aim of this work was to compare different methods of physical rehabilitation under the therapy with tiotropium bromide (TB). The study involved 45 patients with severe and very severe COPD (the mean age,  $64.5 \pm 11.0$  yrs) randomized into 3 groups: the 1st group patients took inhaled corticosteroids (ICS), short-acting  $\beta_2$ -agonists and TB, the 2nd group patients were treated with the same medications plus respiratory muscle training with Threshold IMT, PEP, and the 3rd group received the same medications plus skeletal muscle training. The study continued for 3 months and included 3 active visits with testing of lung function (LF) and respiratory muscle strength (Pi, Pe), 6-minute walking test (6-MWT), evaluation of QoL using the SF-36 questionnaire and of dyspnea using MRC scale. As a result, all groups have improved QoL, LF, respiratory muscle strength, and 6-minute walk distance after 3-month treatment. The best values of QoL and 6-MWT were seen in the 3rd group. The greatest improvement for the 2nd group patients was noted in LF and respiratory muscle strength. The 1st group also improved all the parameters. Therefore, we can not exclude the effect of TB on physical tolerance in COPD patients. We conclude that combined application of respiratory and skeletal muscle training and drug therapy including TB is the optimal treatment for COPD patients.

### Резюме

ХОБЛ характеризуется не только патологией легких, но и системными эффектами, которые приводят к резкому снижению толерантности к физической нагрузке и, как следствие, падению качества жизни пациентов. Тренировка верхних и нижних групп мышц совместно с дыхательными упражнениями, а также изолированная тренировка дыхательной мускулатуры с помощью дыхательных тренажеров на фоне адекватной терапии могут улучшить толерантность к физической нагрузке у больных с ХОБЛ. Цель работы — сравнить различные методы физической реабилитации на фоне терапии тиотропия бромидом. В исследовании участвовали 45 пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью ХОБЛ (средний возраст  $64,5 \pm 11,0$  года), рандомизированные на 3 группы. В 1-й группе применялись иГКС,  $\beta_2$ -агонисты короткого действия и тиотропия бромид, во 2-й группе — та же терапия, тиотропия бромид и дыхательные тренажеры ДТР (Threshold IMT, PEP), в 3-й группе — та же терапия, тиотропия бромид и физическая реабилитация. Исследование продолжалось 3 мес., включило 3 визита, во время которых изучались функция легких, качество жизни (КЖ) по вопроснику MOS SF-36, сила дыхательной мускулатуры (Pi, Pe), тест с 6-минутной ходьбой, оценка одышки по шкале MRC. Через 3 мес. после начала исследования во всех группах достоверно улучшились показатели качества жизни (КЖ) по вопроснику (MOS SF-36), функции внешнего дыхания (ФВД), силы дыхательной мускулатуры, теста с 6-минутной ходьбой. Наилучшие показатели КЖ и теста с 6-минутной ходьбой отмечались в группе с физической реабилитацией. В группе с ДТР наиболее значимо повысились показатели силы дыхательной мускулатуры и ФВД. В 1-й группе на фоне только традиционной терапии и терапии Спирива все исследуемые показатели также улучшились, поэтому нельзя исключать влияние тиотропия бромида на толерантность к физической нагрузке во всех трех группах. Таким образом, совместное применение ДТР, физической реабилитации и адекватной терапии, включающей тиотропия бромид, является наиболее оптимальным для больных ХОБЛ.

Одной из важнейших проблем лечения больных с ХОБЛ в настоящее время стала физическая реабилитация. С одной стороны, это связано с пониманием процессов, происходящих в организме при ХОБЛ. С другой стороны, в последние годы произошли существенные изменения как в подходе к реабилитации пациентов, страдающих патологией легких, так и в наполнении самих реабилитационных программ. Однако, прежде чем приступить к разработке и внедрению таких мероприятий, необходимо разобраться, что такое реабилитация.

В последних совместных рекомендациях Американского торакального общества (принятых советом директоров ATS в декабре 2005 г. и исполнительным комитетом ERS в ноябре 2005 г.) и Европейского

респираторного общества приводится такое определение: "Пульмонологическая реабилитация — мультидисциплинарная, основанная на доказательной базе, всеобъемлющая система мероприятий для пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, имеющих клинически значимое течение заболевания и нарушение уровня повседневной активности. Интегрированная в ежедневное лечение, пульмонологическая реабилитация призвана уменьшить проявления болезни, оптимизировать функциональный статус, улучшить кооперативность и сократить стоимость лечения за счет стабилизации или уменьшения системных проявлений болезни" [1].

Таким образом, важнейшей задачей реабилитации является улучшение социальной адаптации па-

циента, нарушенной вследствие хронического заболевания. Помимо процессов, происходящих в легких и бронхах, ХОБЛ характеризуется также и усугублением системных эффектов, включающих в себя поражение периферической мускулатуры, синовиальных оболочек, сосудов, а также изменение психического статуса пациента, преимущественно в виде депрессивных расстройств. Именно у этих больных наблюдается наибольшее падение переносимости физической нагрузки, и данные изменения препятствуют успешному лечению обострения, усугубляя клиническую картину заболевания. При ХОБЛ нарушается вентиляция легких на фоне физической нагрузки из-за увеличения объема "мертвого" пространства, нарушений газообмена и повышения вентиляционных потребностей, связанных с дисфункцией периферических мышц. У больных с эмфиземой происходит замедление нормального опорожнения легких при выдохе за счет ограничения экспираторного потока, которое усугубляется при нагрузке, что вызывает увеличение работы дыхания, повышение нагрузки на дыхательные мышцы и усиление ощущения дыхательного дискомфорта [2, 3], что, в свою очередь, приводит к ограничению физической нагрузки и детренированности.

Кроме перечисленных процессов большое значение в снижении физической активности больных ХОБЛ имеют такие факторы, как повышение фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), участвующего в развитии кахексии, действие интерлейкинов (IL-1 и IL-6), повышение циркулирующих цитокинов, действие активированных протеаз, снижение белковой основы поперечно-полосатой мускулатуры, низкий порог анаэробного окисления в мышцах при незначительной физической нагрузке и нарушение питания, связанного с гипоксемией [4]. Дистрофические изменения в мышцах и нарушения обмена веществ вызывают нарушения опорно-двигательного аппарата. В связи со слабостью мускулатуры и болевым синдромом в суставах, а также нарастанием одышки пациент начинает меньше двигаться, и это усугубляет депрессивное состояние.

Принятые в мировой практике подходы физического воздействия к пациентам с ХОБЛ включают длительные тренировки периферической мускулатуры, направленные на повышение их силы и выносливости, а также упражнения для дыхательной мускулатуры. Данные методы объединены понятием физической реабилитации.

Однако проводить физическую реабилитацию без лекарственной поддержки невозможно. Естественно, для больных ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степеней основная терапия — лекарственная, в которой применяются  $\beta$ -блокаторы короткого и длительного действия, ингаляционные глюкокортикоиды (иГКС), отхаркивающие средства. Однако все эти препараты напрямую никак не влияют на толерантность к физической нагрузке пациентов. Единственным препаратом, который в ходе исследо-

ваний вызывал улучшение физического статуса пациентов, является тиотропия бромид (Спирива). Этот М-холинолитик обладает селективностью к M1- и M3-рецепторам, что обуславливает продолжительную блокаду холинергической бронхоконстрикции [5, 6]. Парасимпатическая нервная система играет важную роль в автономном управлении реакцией бронхов и в значительной степени отвечает за поддержание бронхомоторного тонуса при ХОБЛ [7]. За счет кинетической селективности и медленной диссоциации от M1- и M3-рецепторов Спирива обладает большей продолжительностью действия [8] и используется как препарат длительного бронхолитического действия, позволяющий постепенно уменьшить одышку у пациентов и улучшить паттерн дыхания. Таким образом, тиотропия бромид является одним из базисных препаратов, применяемых для лечения ХОБЛ и повышения толерантности к физической нагрузке у данной группы пациентов.

Учитывая необходимость проведения физической реабилитации, тренировки дыхательной мускулатуры и адекватной терапии, в ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава (г. Москва) было проведено исследование по изучению роли тиотропия в различных методах физической реабилитации.

## Материалы и методы

### Пациенты

В исследовании участвовали 45 пациентов (4 женщины и 41 мужчина), страдающих ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени в возрасте 50–72 лет (средний возраст  $64,5 \pm 11,0$  года), наблюдавшихся в НИИ пульмонологии и ГКБ № 57 г. Москвы. Критерием включения в исследование было наличие диагноза ХОБЛ не менее 12 мес., терапия иГКС в дозе 750–1 000 мкг в пересчете на беклометазона дипропионат и  $\beta_2$ -агонистами короткого действия, по мнению исследователя. Из исследования исключались пациенты с ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени с признаками утомления дыхательной мускулатуры, а также с сопутствующими декомпенсированными заболеваниями, которые могли бы повлиять на результат исследования.

### Физическая реабилитация

С пациентами проводились ежедневные индивидуальные занятия, включающие тренировку нижней и верхней группы мышц, дыхательные упражнения и упражнения, направленные на улучшение функции суставов.

### Тренировка инспираторных и экспираторных мышц

В одной из групп использовались дыхательные тренажеры (ДТР) для тренировки инспираторных мышц *Threshold IMT* и экспираторных мышц *Threshold PEP* (*Respironics*, США). Данные тренажеры имеют пружинный клапан, который открывается только тогда, когда инспираторное или экспираторное давление,

создаваемое пациентом, превышает напряжение пружины [9]. Тренировка инспираторных и диафрагмальных мышц позволяет менять привычный для больного ХОБЛ паттерн дыхания, при котором активно используется сила сокращения диафрагмы и мышц брюшной стенки, что приводит к улучшению вентиляционно-перфузионных отношений, повышению оксигенации крови, уменьшению одышки [10].

Исследование ФВД — спирометрия и общая бодиплетизмография — проводилось одним и тем же специалистом в области функциональной диагностики в утренние часы, всем пациентом были даны стандартные инструкции. Спирометрические и бодиплетизмографические исследования проводили в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (ATS) на оборудовании *MasterScreen-Body* (Erich Jaeger GmbH, Германия).

Толерантность к физической нагрузке изучалась при помощи стандартного 6-минутного нагрузочного теста ходьбы (6 MWT). Оценка одышки проводилась при помощи шкалы оценки диспноэ по *Medical research Council Dyspnea Scale*.

Оценку силы дыхательных мышц проводили по давлению, создаваемому ими в результате волевого усилия. Измеряли максимальное инспираторное ( $P_{i\max}$ ) и экспираторное ( $P_{e\max}$ ) давление в ротовой полости при помощи проб Мюллера и проб Вальвасальвы, маневры проводились на специальном оборудовании *MasterScreen-Body* (Erich Jaeger GmbH, Германия).

### Дизайн исследования

Исследование было открытым, контролируемым, сравнительным, рандомизированным и продолжалось 3 мес. В течение вводного периода проходил подбор пациентов для исследования согласно критериям включения и исключения; все больные находились на стационарном лечении в ГКБ № 57. После рандомизации на три группы все пациенты, включенные в исследование, продолжали получать традиционную медикаментозную терапию (иГКС в дозе 750–1000 мкг в пересчете на беклометазона дипропионат и  $\beta_2$ -агонисты короткого действия). В 1-й группе терапия была дополнена приемом Спирива в дозе 18 мкг/сут, во 2-й группе терапия включала применение Спирива в адекватной дозе и ДТР (*Threshold PEP, IMT*), а в 3-й группе — прием Спирива и физическую реабилитацию (ежедневные трени-

ровки верхних и нижних групп мышц совместно с дыхательной гимнастикой). В исследовании было 3 визита. Во время 1-го визита после рандомизации проводились исследования: клинических симптомов заболевания, качества жизни, тест с 6-минутной ходьбой, тест силы и выносливости дыхательной мускулатуры, исследование функции легких, оценивались одышка по шкале MRC и качество жизни по вопроснику MOS SF-36. Через 2 нед. после 1-го визита во всех трех группах проводились те же исследования, что и при 1-м визите. Далее всех пациентов переводили на режим амбулаторного лечения, продолжая традиционную медикаментозную терапию и применяя Спирива. Во 2-й группе по-прежнему использовали дыхательные тренажеры (1 раз в неделю пациенты приходили на прием к врачу для коррекции сопротивления на тренажерах), а в 3-й группе — физическую терапию (2 раза в неделю пациенты посещали врача для коррекции физической реабилитации). Третий визит проводился через 3 мес. после начала исследования. Во всех трех группах выполнялись те же исследования, что и во время 1-го и 2-го визитов.

### Результаты

Пациенты в трех группах были сопоставимы по возрасту, функциональным показателям легких, степени толерантности к физической нагрузке, клиническим показателям (табл. 1).

### Изменение показателей качества жизни

Во всех группах за 3 мес. исследования улучшились показатели качества жизни в соответствии с общим вопросником MOS SF-36 (рис. 1). Так, в группе физической реабилитации отмечено повышение критериев физической активности (ФА) на  $17,8 \pm 4,5\%$  ( $p < 0,001$ ), роли физических проблем (РФ) — на  $20,3 \pm 6,7\%$  ( $p < 0,05$ ), социальной активности (СА) — на  $16,7 \pm 8\%$  ( $p < 0,01$ ), улучшения самочувствия (СС) — на  $29,8 \pm 7,3\%$  ( $p < 0,001$ ), при этом болевой синдром (Б) снизился на  $23,4 \pm 7,5\%$  ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе особенно заметно повысились критерии ФА на  $13,7 \pm 6,8\%$  ( $p < 0,01$ ), РФ на  $16,6 \pm 9,2\%$  ( $p < 0,01$ ), роли эмоциональных проблем (РЭ) на  $21,8 \pm 6,2\%$  ( $p < 0,05$ ) и СС на  $27,1 \pm 4,7\%$  ( $p < 0,01$ ). В 1-й группе показатели качества жизни улучшились на 6–10 %, а СС — на  $19,8 \pm 5,9\%$  ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 1**  
**Характеристика пациентов**

	1-я группа, $n = 15$	2-я группа, $n = 15$	3-я группа, $n = 15$	$p$
Возраст, лет	$64,7 \pm 10,07$	$64,0 \pm 11,0$	$63,8 \pm 7,6$	0,653
Стаж курения	$32,7 \pm 5,07$	$33,3 \pm 7,4$	$31,87 \pm 7,9$	0,561
ОФВ <sub>1</sub>	$36,2 \pm 14,2$	$37,6 \pm 9,54$	$36,9 \pm 17,3$	0,732
ПСВ	$42,7 \pm 13,5$	$35,1 \pm 9,2$	$41,4 \pm 10,6$	0,145
Одышка MRC	$4,7 \pm 0,48$	$4,9 \pm 1,08$	$4,6 \pm 0,64$	0,479
S-6 MWT, м	$330,6 \pm 82,4$	$297,8 \pm 73,47$	$320,7 \pm 67,8$	0,068

# ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

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

## Беродуал<sup>®</sup> 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 Росздравнадзора №1136-Пр/05 от 26.05.2005 «О государственной регистрации цен на лекарственные средства, отдельные обособленные изделия отдельных групп».  
<http://www.goszdravnadzor.ru/epic/Reg/1134.html> (дата: 16.07.2005),  
<http://www.goszdravnadzor.ru/epic/Reg/11700271.60713-22579.xls> (дата: 25.09.2005)

Регистрационный номер: П № 012312/01-2001  
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:  
интратрунект. бромида – 20 мг, фенотиазола гидробромида – 50 мг.

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](mailto:info@mos.boehringer-ingelheim.com)

На правах рекламы

Boehringer  
Ingelheim

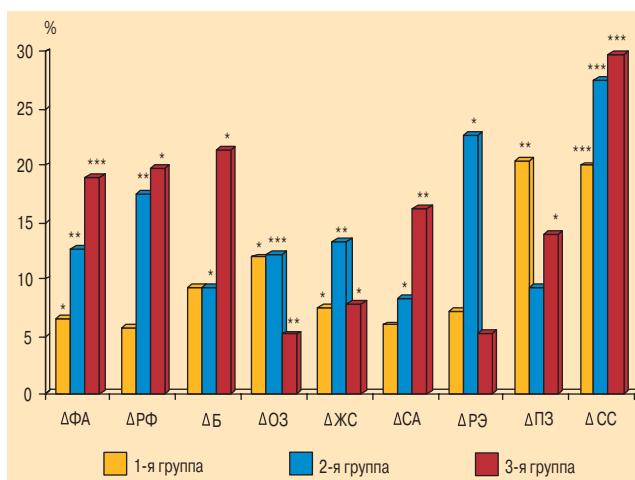


Рис. 1. Изменение качества жизни за 3 мес.

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

### Изменение силы инспираторной и экспираторной мускулатуры

Как во 2-й, так и в 3-й группе за 3 мес. улучшились показатели инспираторной и экспираторной мускулатуры (рис. 2), сила инспираторной мускулатуры ( $P_i$ ) в обеих группах увеличилась на 10 %, а в группе 2 сила экспираторной мускулатуры ( $P_e$ ) повысилась на 20,0 %. В 1-й группе все показатели возросли на 7–10 %.

### Изменение одышки по шкале MRC

В течение 3 мес. во всех группах снизились показатели одышки по шкале MRC (рис. 3). Особенно заметно значение уменьшилось в группе физической реабилитации — на 2,3 балла. Это входит в противоречие с функциональными показателями легких (рис. 4), так как наибольший рост показателей отмечается в группе с ДТР. ОФВ<sub>1</sub> увеличился на  $11,7 \pm 3,5$  %

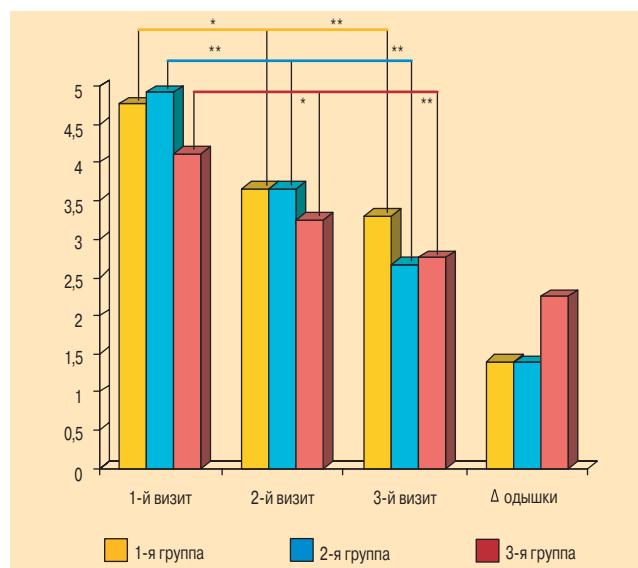


Рис. 3. Изменение одышки по шкале MRC

Примечание: \* —  $p < 0,001$ ; \*\* —  $p < 0,0001$ .

( $p < 0,01$ ), ПСВ — на  $10,8 \pm 2,7$  % ( $p < 0,01$ ); в 3-й группе показатели ОФВ<sub>1</sub> повысились на  $8,4 \pm 1,6$  % ( $p < 0,001$ ), ПСВ — на  $5,7 \pm 3,9$  % ( $p < 0,001$ ), в 1-й группе показатели функции легких увеличились на 4 %.

### Изменение результатов теста с 6-минутной ходьбой

За 3 мес. во всех группах возросли показатели теста с 6-минутной ходьбой (рис. 5). Наиболее явное улучшение касается группы физической реабилитации, в которой результат теста увеличился на  $87,0 \pm 15,7$  м ( $p < 0,05$ ). В 1-й и 2-й группах показатели также значительно повысились (в 1-й группе на  $30,0 \pm 10,5$  м при  $p < 0,01$ , во 2-й группе — на  $62,4 \pm 5,8$  м при  $p < 0,01$ ).

### Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют об улучшении всех показателей в течение 3 мес., в особенности таких критерий качества жизни, как ФА и РФ. Значи-

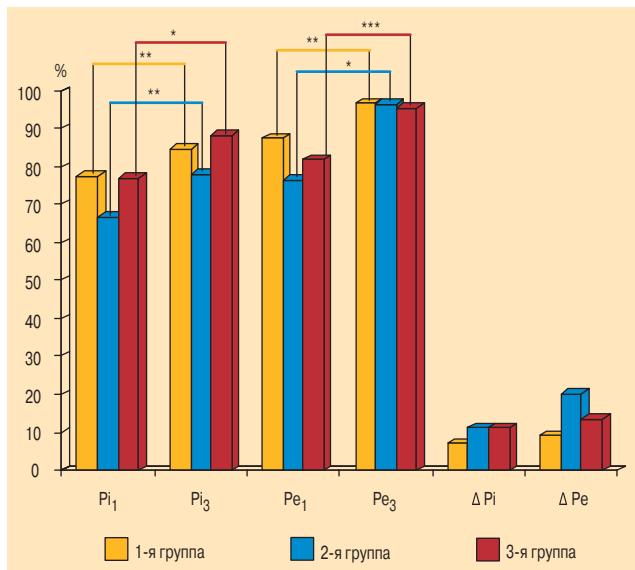


Рис. 2. Изменение силы инспираторной и экспираторной мускулатуры

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .  $Pi_1$  —  $Pi$  во время 1-го визита,  $Pi_3$  —  $Pi$  во время 3-го визита,  $Pe_1$  —  $Pe$  во время 1-го визита,  $Pe_3$  —  $Pe$  во время 3-го визита.

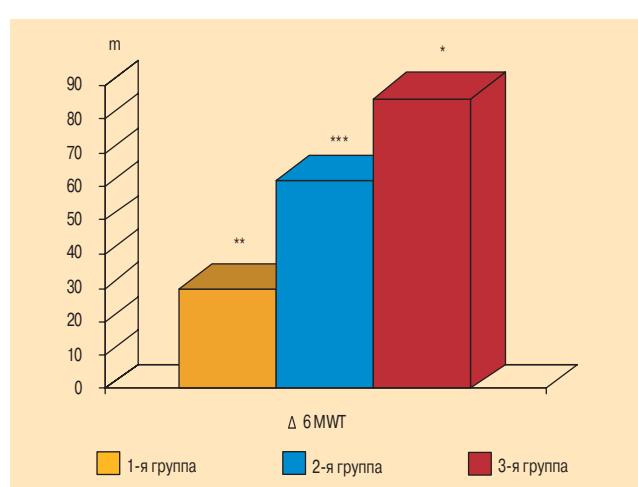


Рис. 4. Изменение функции легких за 3 мес.

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

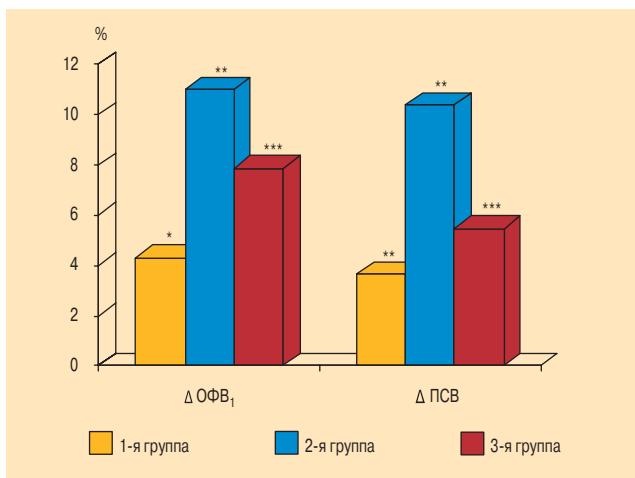


Рис. 5. Изменение результатов теста с 6-минутной ходьбой за 3 мес. Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

тельно увеличились показатели теста с 6-минутной ходьбой и силы инспираторных и экспираторных мышц. Наиболее высокие показатели, связанные с повышением толерантности к физической нагрузке, отмечены в группе физической реабилитации. Здесь, помимо традиционной терапии, проводилась интенсивная тренировка групп мышц верхних и нижних конечностей совместно с упражнениями, направленными на улучшение дыхательного цикла. Однако полученные данные показывают, что использование дыхательных тренажеров целесообразно, поскольку они улучшают как работу дыхательной мускулатуры, так и функциональные показатели (даже до более высокого уровня, чем в группе физической реабилитации).

Снижение значений одышки в группе физической реабилитации при более высоких функциональных показателях в группе, использовавшей дыхательные тренажеры, объясняется не улучшением функционального статуса легких, а тренированностью нижней группы мышц, в связи с чем пациенты стали затрачивать меньше усилий на физическую нагрузку.

Несомненно, большую роль во всех группах играет интенсивное наблюдение за больными в течение 3 мес.

Однако одним из важнейших факторов улучшения показателей во всех группах является правильный подбор терапии. Так, в 1-й группе больные дополнительно к традиционной терапии получили только Спирива, но не использовали тренажеры и методы физической тренировки, а показатели в данной группе улучшились. Это может свидетельствовать о том, что во 2-й и 3-й группах роль Спирива в повышении толерантности к физическим нагрузкам и улучшении функциональных показателей довольно велика, и данный препарат должен составлять основу лекарственной терапии при лечении ХОБЛ с использованием различных методов физической реабилитации.

В литературе имеются многочисленные данные в пользу улучшения толерантности к физической на-

грузке на фоне терапии Спирива. Подобные исследования, проведенные в г. Санкт-Петербурге [11], подтвердили повышение толерантности к физической нагрузке на фоне применения тиотропия бромида.

## Заключение

Согласно рекомендациям АТО и ЕРО, а также нашим исследованиям, для лечения больных с ХОБЛ необходимо проведение адекватной терапии, направленной на сокращение воспалительных изменений в легких, бронхах и улучшение толерантности к физическим нагрузкам. Такой подход предполагает как медикаментозную терапию с применением тиотропия бромида, так и тренировку групп мышц нижних и верхних конечностей, позволяющую улучшить работу дыхательной мускулатуры.

## Литература

- American Thoracic Society / European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 173: 1390–1413.
- Aliverti A., Stevenson N., Dellaca R.L. et al. Regional chest wall volumes during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2004; 59: 210–216.
- Diaz O., Villafranca C., Ghezzo H. et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. Eur. Respir. J. 2000; 16: 269–275.
- Wouters E.F.M., Schols A.M.J. Nutritional support in chronic respiratory diseases. Pulm. Rehabil. 2000; 5 (monograph. 13): 111–131.
- Синопальников А.И. Тиотропия бромид — новый антихолинергический препарат длительного действия. Рус. мед. журн. 2003; 11 (22): 994–997.
- Casaburi R., Briggs D.Jr., Donohue J. et al. Tiotropium bromide (Ba 679 Br), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease. Life Sci. 1995; 56: 853–859.
- Casaburi R., Briggs D.Jr., Donohue J. et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. Chest 2000; 118: 1294–1302.
- Dusser D., Bravo M.-L., Lacono P. Tiotropium reduced COPD exacerbation: the MISTRAL study. Eur. Respir. J. 2004; 24 (suppl. 48): 513s.
- Lotters F., van Tol B., Kwakkel G., Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. Eur. Respir. J. 2002; 20: 570–577.
- McConnell A.K., Romer L.M., Weiner P. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. Chest 2004; 126: 405–411.
- Комлев А.Д., Кузяев А.И., Кузенкова В.Е. и др. Опыт применения тиотропия бромида (Спирива) в течение 12 месяцев у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2006; 3: 107–113.

Поступила 16.08.07

© Мещерякова Н.Н., Белевский А.С., 2007

УДК 616.24-036.12-085.82.015.2:615.234

В.И.Циркин, Т.Н.Кононова, Е.Н.Сизова, И.В.Попова, А.С.Вахрушева

# О возможной роли эндогенных модуляторов $\beta$ -адreno- и M-холинореактивности в патогенезе бронхиальной астмы

Кировская государственная медицинская академия;

Вятский государственный гуманитарный университет;

Кировская областная клиническая больница

V.I.Tsirkin, T.N.Kononova, E.N.Sizova, I.V.Popova, A.S.Vakhrusheva

## About the possible role of endogenous modulators of $\beta$ -adrenoreactivity and M-cholinoreactivity in the pathogenesis of asthma

### Summary

Ability of blood sera from 19 asthmatic children and 56 asthmatic adults to modify reactivity of  $\beta$ -adrenoreceptors and M-cholinoreceptors in isolated smooth muscles of the uterus horns from nonpregnant rats ( $n = 234$ ) and cow trachea ( $n = 36$ ) have shown that asthma presence did not change serum myocyte-stimulating activity but reduced the sensitizing activity of  $\beta$ -adrenoreceptors and the blocking activity of M-cholinoreceptors and enhanced the blocking activity of  $\beta$ -adrenoreceptors. The similar changes were also seen in child urine and indicated the decreased level of the endogenous sensitizer of  $\beta$ -adrenoreceptors and the growing level of the endogenous blocker of  $\beta$ -adrenoreceptors in asthma patients and the decreased level of endogenous blocker of M-cholinoreceptors in certain asthmatics. These events could provide asthma occurrence.

### Резюме

На продольных полосках рога матки небеременных крыс ( $n = 234$ ) и циркулярных полосках трахеи коров ( $n = 34$ ) при исследовании сыворотки крови 19 детей и 56 взрослых показано, что при бронхиальной астме (БА) не изменяется миоцитстимулирующая активность сыворотки, но снижается  $\beta$ -адреносенсибилизирующая активность, возрастает  $\beta$ -адреноблокирующая активность и снижается М-холиноблокирующая активность (у части пациентов она возрастает). Подобные изменения характерны и для мочи детей. Это указывает на то, что при БА снижается содержание эндогенного сенсибилизатора  $\beta$ -адренорецепторов (ЭСБАР), возрастает содержание эндогенного блокатора  $\beta$ -адренорецепторов (ЭББАР), и у части пациентов снижается содержание эндогенного блокатора М-холинорецепторов (ЭБМХР). Эти изменения могут способствовать формированию БА.

Ранее [1–4] было экспериментально обосновано наличие в крови, моче и других жидкых средах организма человека эндогенных модуляторов хемореактивности прямого действия, в том числе эндогенного сенсибилизатора  $\beta$ -адренорецепторов (ЭСБАР), эндогенного блокатора  $\beta$ -АР (ЭББАР), эндогенного сенсибилизатора М-ХР (ЭСМХР) и эндогенного блокатора М-ХР (ЭБМХР). Хотя вопрос о природе этих факторов до настоящего времени остается открытым [1–4], можно предположить, что изменение их содержания в организме причастно к формированию бронхиальной астмы (БА), так как ЭСБАР и ЭСМХР должны повышать эффективность соответственно  $\beta$ -адренергических и М-холинергических воздействий на миоциты трахеи, а ЭББАР и ЭБМХР – снижать ее [1, 3]. Косвенно на участие эндогенных модуляторов хемореактивности в формировании БА указывают данные литературы [5, 6], согласно которым при БА плазма крови приобретает способность проявлять  $\beta$ -адреноблокирующую активность, что авторами объяснялось появлением в крови антител к  $\beta$ -АР. Цель данной работы – оценить содержание ЭСБАР, ЭББАР, ЭСМХР и ЭБМХР в сыворотке крови и моче при атопической БА у детей и взрослых.

### Материалы и методы

Содержание ЭСБАР, ЭББАР, ЭБМХР и ЭСМХР в сыворотке крови и моче определяли биометодом [2], основанным на оценке способности различных разведений (1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup>, 1:10<sup>4</sup> и т. д.) биожидкости изменять соответственно  $\beta$ -адено- и М-холинореактивность изолированных гладких мышц. В данной работе применили два вида гладко-мышечных полосок (длина 6–8 мм, ширина 2–3 мм): продольные полоски ( $n = 2231$ ) рога матки 234 небеременных крыс, на которых исследовали мочу детей и сыворотку крови детей и взрослых, и циркулярные полоски ( $n = 216$ ) трахеи 34 коров (тестирование сыворотки крови взрослых). Забой крыс (в фазе метаэструса или диэструса) осуществляли в соответствии с "Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных" (приказ Министра здравоохранения СССР от 12.08.1977), а забой коров велся по общепринятой для мясокомбинатов технологии. Сократительную активность (СА) полосок регистрировали при 38 °C на 6-канальном "Миоциографе" [2, 3] с использованием механотронов 6МХ1С и рабочих камер объемом 1 мл, которые пер-

фузировали со скоростью 0,7 мл/мин раствором Кребса (в мМ: NaCl — 136; KCl — 4,7; CaCl<sub>2</sub> — 2,52; MgCl<sub>2</sub> — 1,2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 0,6; NaHCO<sub>3</sub> — 4,7; C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> — 11; pH — 7,4).  $\beta$ -адreno- и M-холинореактивность полосок матки определяли по их сократительной реакции соответственно на адреналин (10<sup>-9</sup>—10<sup>-7</sup> г/мл) и ацетилхолин (АХ, 10<sup>-6</sup> г/мл) до, на фоне и после удаления исследуемого разведения сыворотки крови или мочи (рис. 1А-В). Такая схема эксперимента позволяла оценить соответственно  $\beta$ -адreno- или M-холиномодулирующую активность исследуемого разведения, а косвенно — относительное содержание ЭСБАР, ЭББАР, ЭСМХР и ЭБМХР.  $\beta$ -адренореактивность полосок трахеи определяли согласно Сизовой Е.Н. и др. [1] по релаксирующему эффекту адреналина (10<sup>-7</sup> г/мл) на фоне тонического сокращения, вызванного гиперкалиевым (60 мМ KCl) раствором Кребса (рис. 1Г), а их M-холинореактивность — по тонической реакции на АХ в концентрации 10<sup>-6</sup> г/мл (рис. 1Д). В обоих случаях реакцию оценивали при воздействии соответствующего разведения сыворотки крови и после его удаления. По указанным методикам была исследована моча и сыворотка венозной крови 19 детей 6–8 лет (на полосках матки) и сыворотка венозной крови 32 (на полосках матки) и 24 (на полосках трахеи) взрослых. У детей 1-ю группу (контрольную) составили 9 дево-

чек и мальчиков, завершивших лечение в гастроэнтерологическом отделении стационара, а 2-ю группу — 10 детей с атопической БА средней (8) и тяжелой (2) степени тяжести. У взрослых в опытах с полосками матки 1-ю группу составили 18 доноров крови (из них 13 женщин) в возрасте 35–50 лет, а 2-ю группу — 14 больных (из них 9 женщин) того же возраста с атопической БА. В опытах с полосками трахеи 1-ю группу составили 12 женщин-доноров крови, а 2-ю группу — 12 женщин с БА. Длительность БА у взрослых варьировалась от 5 до 20 лет и имела персистирующее течение средней степени тяжести в стадии обострения. Все больные БА получали лекарственную терапию, включающую  $\beta$ -адреномиметики (беродуал, сальбутамол) и ингаляционные глюкокортикоиды (иГКС) — фликсодид, бекотид).

Забор мочи (до 50 мл) и / или венозной крови (до 5–7 мл) проводили (с информированного согласия родителей детей и взрослых пациентов) с 7 до 9 ч, причем у пациентов с БА — в первые дни поступления в стационар, а у детей 1-й группы — накануне выписки из него. Сыворотку крови получали путем центрифугирования (2 000 об/мин, 10 мин); ее разводили раствором Кребса в 50, 100, 500, 10<sup>3</sup> и 10<sup>4</sup> раз, а мочу — в 5, 10, 20, 30, 40 и 50 раз (при оценке содержания ЭСМХР и ЭБМХР) или в 100, 500, 10<sup>3</sup>, 104, 10<sup>5</sup> и 10<sup>6</sup> раз (при оценке содержания ЭСБАР и ЭББАР). Исследования проводили в пределах 2–24 ч после забора мочи или крови (до исследования образцы хранили при 4 °C). Результаты, представленные в тексте в виде  $M \pm m$ , получены при их обработке параметрическим методом статистики; различия оценивали по критерию Стьюдента и считали их достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

### Опыты с продольными полосками рога матки крысы

Исходно полоски обладали спонтанной фазной СА (рис. 1А-В), которая дозозависимо угнеталась адреналином (10<sup>-9</sup>—10<sup>-6</sup> г/мл) и усиливалась АХ (10<sup>-6</sup> г/мл). Эти реакции блокировались соответственно обзиданом (10<sup>-6</sup> г/мл) и атропином (10<sup>-6</sup> г/мл), что подтверждает представление о наличии в продольной мускулатуре рога матки крысы  $\beta$ -адренорецепторов и M-холинореактивности [3, 7]. Сыворотка крови детей и взрослых (1 : 50, 1 : 100, 1 : 500) и моча детей (1 : 10—1 : 40) в обеих группах повышали СА полосок (преимущественно ее частоту), что указывает, согласно данным [1–4], на наличие в сыворотке крови и моче эндогенного активатора сократимости миоцитов (ЭАСМ). Во 2-х группах ЭАСМ-активность крови и мочи была не выше, чем в 1-х группах. Так, при определении  $\beta$ -адреномодулирующей активности 50-, 100- и 500-кратных разведений сыворотки крови взрослых в группах 1 ( $n = 12$ ) и 2 ( $n = 14$ ) частота сокращений полосок при воздействии сыворотки составила (в % от фоновой) 173 ± 24 % и 187 ± 31 % ( $p > 0,1$ ), 233 ± 49 % и 142 ± 18 % ( $p > 0,1$ )

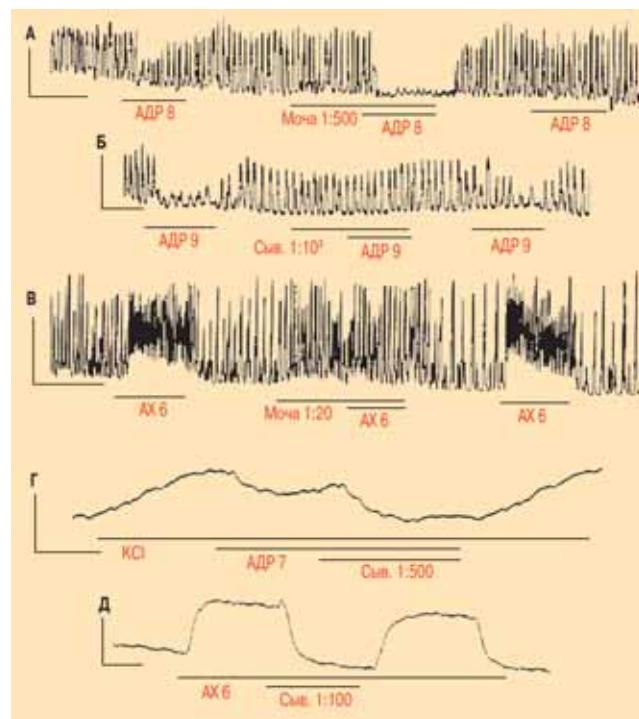


Рис. 1. Механограммы полосок миометрия крысы (А и В) и полосок трахеи коровы (Г и Д), демонстрирующие наличие  $\beta$ -адреносенсилизирующей активности мочи (А и Г),  $\beta$ -адреноблокирующей активности сыворотки крови (Б), M-холиноблокирующей активности мочи (В) и сыворотки крови (Д)

Примечание: горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия адреналина (10<sup>-9</sup>, 10<sup>-8</sup> и 10<sup>-7</sup> г/мл; АДР 9, АДР 8, АДР 7), ацетилхолина (10<sup>-6</sup> г/мл, АХ 6), гиперкалиевого (60 мМ KCl) раствора Кребса (КС), мочи (1 : 30, 1 : 10<sup>3</sup>) и сыворотки крови (сыв., 1 : 500, 1 : 10<sup>3</sup>). Калибровка — 10 мН, 10 мин.

и  $140 \pm 16\%$  и  $136 \pm 14\%$  ( $p > 0,1$ ) соответственно. Все это позволяет считать, что при БА содержание ЭАСМ в крови и моче не повышается. Следовательно, ЭАСМ не причастен к формированию БА.

При оценке  $\beta$ -адреномодулирующей активности мочи детей установлено (рис. 1А-Б, рис. 2), что в 1-й группе ( $n = 8$ ) ни одно из исследованных ее разведений (1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup>, 1:10<sup>4</sup>, 1:10<sup>5</sup> и 1:10<sup>6</sup>) не проявляло достоверно ЭСБАР-активность, а во 2-й группе ( $n = 10$ ) эту активность проявляло разведение 1 : 10<sup>3</sup> — на его фоне ингибирующий эффект адреналина повышался и приобретал достоверный характер. Так, суммарная СА при 1-м тестировании адреналином составила  $80 \pm 7\%$  от фонового уровня, при 2-м (т. е. при воздействии мочи) —  $66 \pm 17\%$ \*, а при 3-м (после ее удаления) —  $81 \pm 10\%$  (\* — различие с фоновым уровнем достоверно,  $p < 0,05$ ). ЭББАР-активность в группе 1 проявляли разведения 1 : 10<sup>5</sup> и 1 : 10<sup>6</sup>, а в группе 2 — разведения 1 : 100, 1 : 500 и 1 : 10<sup>6</sup> — при их воздействии ингибирующий эффект адреналина снижался (рис. 2). Так, в опытах со 100-кратным разведением мочи при 1-м, 2-м и 3-м тестированиях адреналином суммарная СА в 1-й группе ( $n = 8$ ) составила соответственно  $60 \pm 5\%$ \*,  $60 \pm 15\%$ \* и  $59 \pm 16\%$ \* от фоновой, а во 2-й группе ( $n = 10$ ) —  $75 \pm 12\%$ \*,  $97 \pm 36\%$  и  $57 \pm 17\%$ \* соответственно. Сыворотка крови детей (1 : 50,

1 : 100, 1 : 500, 1 : 10<sup>3</sup>, 1 : 10<sup>4</sup>) в обеих группах не проявляла ЭСБАР-активность; ЭББАР-активность в 1-й группе она проявляла в разведении 1 : 10<sup>3</sup>, а во 2-й группе — в разведениях 1 : 50, 1 : 500 и 1 : 10<sup>3</sup> (рис. 2). Так, в опытах с 50-кратным разведением сыворотки крови при 1-м, 2-м и 3-м тестировании адреналином суммарная СА в 1-й группе ( $n = 8$ ) составила  $61 \pm 7\%$ \*,  $57 \pm 17\%$ \* и  $69 \pm 19\%$  от фона соответственно, а во 2-й группе ( $n = 8$ ) —  $79 \pm 6\%$ \*,  $81 \pm 12\%$  и  $59 \pm 15\%$ \*. Таким образом, у детей при БА возрастает ЭББАР-активность мочи и сыворотки крови, что говорит о повышении в этих средах содержания ЭББАР и / или о снижении содержания ЭСБАР.

Сыворотка крови взрослых (1 : 50, 1 : 100, 1 : 500, 1 : 10<sup>3</sup>, 1 : 10<sup>4</sup>) в 1-й группе ( $n = 14$ ) ЭСБАР-активность проявляла (рис. 2) в разведениях 1 : 100 и 1 : 500, суммарная СА при 1-м, 2-м и 3-м тестировании адреналином составила  $87 \pm 10\%$ ,  $59 \pm 9\%$ \* и  $72 \pm 15\%$  от фоновой (1 : 100) и  $94 \pm 13\%$ ,  $61 \pm 7\%$ \* и  $82 \pm 9\%$  (1 : 500) соответственно. Во 2-й группе ( $n = 12$ ) эта активность не наблюдалась. Выявить ЭББАР-активность в 1-й группе не удалось, а во 2-й группе она отмечена для разведений 1 : 100, 1 : 500 и 1 : 10<sup>4</sup>. Так, при исследовании разведения 1 : 100 ( $n = 12$ ) суммарная СА при 1-м, 2-м и 3-м тестировании адреналином составила  $57 \pm 5\%$ \*,  $87 \pm 12\%$  и  $51 \pm 10\%$ \* соответственно. Это означает, что у взрослых при БА в сыворотке крови уменьшается содержание ЭСБАР и (как у детей) возрастает содержание ЭББАР. Все это указывает на то, что при БА возникают условия, препятствующие релаксирующему влиянию  $\beta$ -адренергических воздействий в отношении миоцитов воздухопроводящих путей.

При исследовании М-холиномодулирующей активности мочи детей (1 : 10, 1 : 20, 1 : 30, 1 : 40 и 1 : 50) показано (рис. 1В; рис. 3), что в 1-й группе ( $n = 9$ ) моча проявляла ЭБМХР-активность в разведениях 1 : 10, 1 : 30, 1 : 40 и 1 : 50. На их фоне стимулирующий эффект АХ, судя по суммарной СА, достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшался соответственно до  $73 \pm 12\%$ \*,  $61 \pm 8\%$ \*,  $68 \pm 12\%$ \* и  $58 \pm 12\%$ \* от 1-го тестирования АХ. Во 2-й группе ( $n = 10$ ) ЭБМХР-активность не выявлялась. ЭСМХР-активность в 1-й группе не отмечена, а во 2-й группе она выявлена для разведений 1 : 20, 1 : 40 и 1 : 50, удаление которых сопровождалось достоверным снижением стимулирующего эффекта АХ (соответственно до  $61 \pm 6\%$ \*,  $73 \pm 11\%$ \* и  $58 \pm 12\%$ \* от 1-го тестирования АХ). Сыворотка крови детей (1 : 50, 1 : 100, 1 : 500, 1 : 10<sup>3</sup> и 1 : 10<sup>4</sup>) в 1-й группе ( $n = 9$ ) ЭБМХР-активность проявляла в разведениях 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup> и 1:10<sup>4</sup>, на фоне которых стимулирующий эффект АХ уменьшался соответственно до  $68 \pm 8\%$ \*,  $71 \pm 9\%$ \*,  $67 \pm 11\%$ \* и  $73 \pm 10\%$ \* от 1-го тестирования АХ. Во 2-й группе ( $n = 9$ ) эта активность не наблюдалась. В обеих группах выявить ЭСМХР-активность не удалось. Таким образом, при БА у детей ЭБМХР-активность сыворотки крови и мочи снижается, а следовательно, снижается содержание ЭБМХР и / или

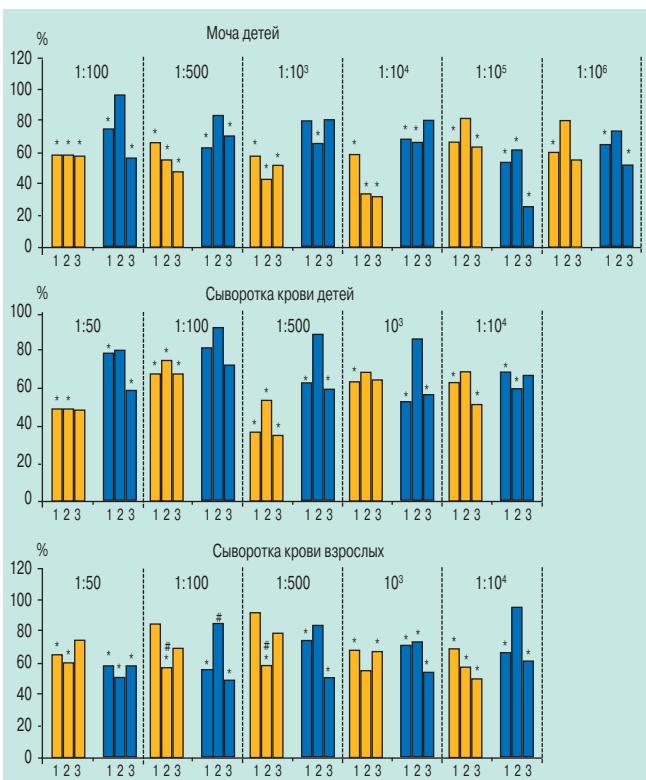


Рис. 2. Суммарная сократительная активность продольных полосок рога матки небеременных крыс (% от фонового уровня) при тестировании адреналином ( $10^{-8}$  или  $10^{-7}$  г/мл) до (1-е тестирование), во время (2-е тестирование) и после воздействия (3-е тестирование) различных разведений мочи или сыворотки крови в 1-й группе (контроль) и во 2-й группе (пациенты с БА)

Примечание: 1, 2 и 3 — номера тестирований; 1 : 50, 1 : 100, 1 : 500, 1 : 10<sup>3</sup>, 1 : 10<sup>4</sup>, 1 : 10<sup>5</sup>, 1 : 10<sup>6</sup> — разведение мочи или сыворотки крови. \* — различие с фоновым уровнем достоверно,  $p < 0,05$ ; \*\* — различие с 1-м тестированием адреналином достоверно,  $p < 0,05$ .

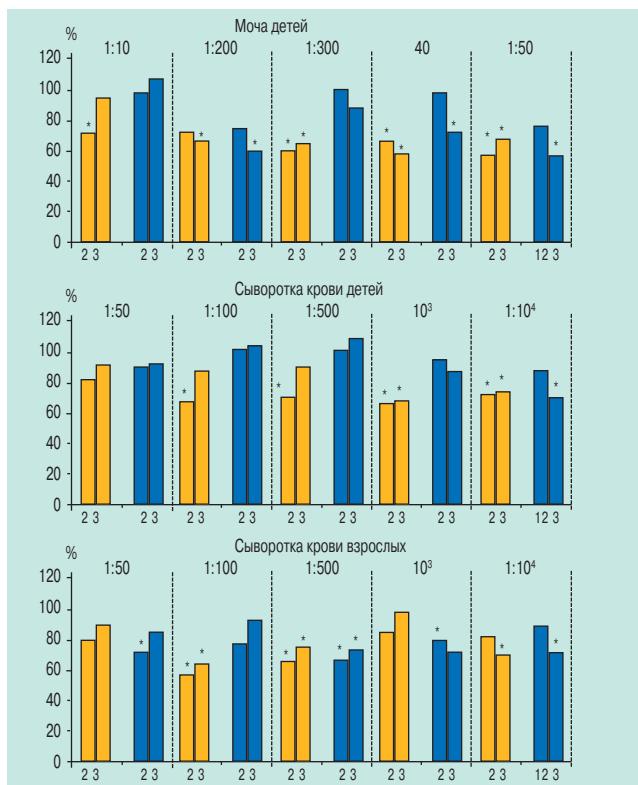


Рис. 3. Суммарная сократительная активность продольных полосок рога матки небеременных крыс при 2-м и 3-м тестировании ацетилхолином ( $10^{-6}$  г/мл), то есть соответственно на фоне и после воздействия исследуемого разведения мочи или сыворотки крови в 1-й группе (контроль) и во 2-й группе (пациенты с БА) % от 1-го (до воздействия) тестирования ацетилхолином. Примечание: 2 и 3 — 2-е и 3-е тестирования ацетилхолином; 1 : 10, ..., 1 : 50, 1 : 100, 1 : 500, 1 : 10<sup>3</sup>, 1 : 10<sup>4</sup> — разведение мочи или сыворотки крови. \* — различие с 1-м тестированием ацетилхолином достоверно,  $p < 0,05$ .

растет содержание ЭСМХР. Таким образом, у детей при БА создаются условия, способствующие бронхоконстрикторному действию вагуса.

Сыворотка крови взрослых (1 : 50, 1 : 100, 1 : 500, 1 : 10<sup>3</sup> и 1 : 10<sup>4</sup>) в 1-й группе ( $n = 10$ ) ЭБМХР-активность проявляла (рис. 3) в разведениях 1 : 100 и 1 : 500 (на их фоне стимулирующий эффект АХ снижался, судя по суммарной СА, соответственно до 57 ± 10 %\* и 65 ± 10 %\* от 1-го тестирования АХ), а во 2-й группе ( $n = 12$ ) — в разведениях 1 : 50, 1 : 500 и 1 : 10<sup>3</sup> (снижение до 72 ± 10 %\*, 67 ± 8 %\* и 79 ± 5 %\*). В обеих группах выявить ЭСМХР-активность не удалось. Таким образом, в отличие от детей, у взрослых при БА М-холиноблокирующая активность сыворотки крови не снижается, а возрастает; следовательно, в сыворотке крови повышается содержание ЭБМХР и / или уменьшается содержание ЭСМХР. Это можно расценивать как проявление компенсаторного механизма, формирующегося при длительном течении БА для уменьшения бронхоконстрикторного действия вагуса.

#### Опыты с циркулярными полосками трахеи коровы

Базальный тонус полосок исходно был низким. Он дозозависимо возрастал под влиянием АХ ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл; рис. 1Д) и при действии гиперкалиевого

(60 мМ KCl) раствора Кребса (рис. 1Г). Адреналин ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл) дозозависимо снижал KCl-вызванный тонус полосок (рис. 1Г). Реакции на АХ и адреналин блокировались соответственно атропином ( $10^{-6}$  г/мл) и обзиданом ( $10^{-6}$  г/мл), что подтверждает представление о наличии в миоцитах трахеи и бронхов  $\beta$ -адренорецепторов и М-холинореактивности [8, 9]. Сыворотка крови (1:50, 1:100, 1:500, 1:103) в обеих группах при введении на фоне KCl-вызванного тонуса не изменяла его. Следовательно, ЭАСМ не способен влиять на миоциты дыхательных путей. Это подтверждает наш вывод о том, что ЭАСМ, повышающий, как предполагается [1], проницаемость клеток для ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , не причастен к формированию БА.

При оценке  $\beta$ -адреномодулирующей активности сыворотки крови (1 : 50, 1 : 100, 1 : 500, 1 : 10<sup>3</sup>) установлено, что в группе 1 ( $n = 11$ ) адреналин снижал KCl-вызванный тонус полосок соответственно до 71 ± 14 %, 61 ± 15 %\*, 60 ± 15 %\* и 76 ± 13 % от его исходного уровня. Введение сыворотки крови не влияло на выраженность релаксирующего эффекта адреналина: в этих условиях тонус удерживался соответственно на уровне 70 ± 14 %\*, 58 ± 15 %\*, 57 ± 15 %\* и 66 ± 15 % от исходного уровня. Удаление сыворотки крови и адреналина восстанавливало тонус соответственно до 113 ± 20 %, 94 ± 7 %, 102 ± 10 % и 114 ± 12 % от исходного уровня. Таким образом, выявить наличие ЭСБАР- и ЭББАР-активности у сыворотки крови в 1-й группе при таком анализе результатов исследования не удалось, хотя в отдельных опытах сыворотка крови усиливала ингибирующий эффект адреналина (рис. 1Г) или, наоборот, ослабляла его. Во 2-й группе ( $n = 12$ ) адреналин снижал KCl-вызванный тонус полосок в опытах с кратными 50, 100, 500 и 10<sup>3</sup> разведениями сыворотки крови соответственно до 56 ± 14 %, 75 ± 13 %, 59 ± 14 %\* и 72 ± 13 %\* от исходного уровня (как и в 1-й группе). Введение сыворотки крови снижало релаксирующий эффект адреналина — уровень тонуса составил соответственно 77 ± 12 %, 81 ± 11 %, 74 ± 13 % и 85 ± 13 % от исходного уровня, а удаление сыворотки и адреналина восстанавливало тонус соответственно до 111 ± 16 %, 98 ± 4 %, 97 ± 5 % и 95 ± 6 % от исходного уровня. Это указывает на повышение ЭББАР-активности сыворотки крови у женщин при БА. Такой вывод подтверждается и данными о числе опытов, в которых сыворотка крови проявляла ЭСБАР- или ЭББАР-активность, т. е. соответственно усиливала релаксирующий эффект адреналина или ослабляла его. В частности, ЭСБАР-активность разведений 1 : 50, 1 : 100, 1 : 500 и 1 : 10<sup>3</sup> в 1-й группе ( $n = 11$ ) отмечена соответственно в 63,6 %, 45,5 %, 45,5 % и 54,6 % опытов, а во 2-й группе ( $n = 12$ ) — в 16,7 %, 50,0 %, 33,3 % и 8,3 % опытов (для разведений 1:50 и 1:10<sup>3</sup>  $p_{1-2} < 0,05$ ). ЭББАР-активность в 1-й группе наблюдалась соответственно в 27,3 %, 18,2 %, 36,4 % и 18,2 % опытов, а во 2-й группе — в 75,0 %, 41,7 %, 58,3 % и 75,0 % опытов (для разведений 1 : 50

и  $1 : 10^3$   $p_{1-2} < 0,05$ ). В целом можно утверждать, что при БА у женщин ЭСБАР-активность сыворотки крови снижена (следовательно, снижено и содержание ЭСБАР), а ЭББАР-активность (и содержание ЭББАР), наоборот, повышенны. Это согласуется с данными, полученными при исследовании сыворотки крови детей и взрослых в опытах с миометрием крысы.

При оценке М-холиномодулирующей активности сыворотки крови ( $1 : 50$ ,  $1 : 100$ ,  $1 : 500$  и  $1 : 10^3$ ) установлено (рис. 1Д), что в 1-й группе ( $n = 12$ ) все эти разведения достоверно снижали АХ-вызванный тонус соответственно до  $16 \pm 11 \%$ ,  $17 \pm 9 \%$ ,  $26 \pm 13 \%$  и  $44 \pm 14 \%$  от первоначального, а удаление разведений восстанавливало тонус соответственно до  $94 \pm 9 \%$ ,  $85 \pm 12 \%$ ,  $86 \pm 10 \%$  и  $93 \pm 7 \%$  от первоначального. Следовательно, в 1-й группе все разведения проявляли ЭБМХР-активность. Во 2-й группе ( $n = 12$ ) ее проявляли три разведения —  $1 : 50$ ,  $1 : 100$  и  $1 : 10^3$ . Они снижали АХ-вызванный тонус соответственно до  $60 \pm 15 \%$ ,  $16 \pm 8 \%$  и  $51 \pm 14 \%$  от первоначального (релаксирующий эффект разведения  $1:50$  был достоверно ниже, чем в 1-й группе,  $p < 0,05$ ). Удаление сыворотки восстанавливало тонус соответственно до  $81 \pm 12 \%$ ,  $85 \pm 12 \%$  и  $98 \pm 4 \%$  от первоначального. Это означает, что при БА у взрослых (как и у детей) ЭБМХР-активность сыворотки крови снижена (следовательно, снижено и содержание ЭБМХР и / или повышенено содержание ЭСМХР).

Таким образом, в опытах с гладкомышечными объектами, обладающими высокой  $\beta$ -адрено- и М-холинореактивностью (продольные полоски рога матки небеременных крыс и циркулярные полоски трахеи коровы), показано, что при БА у детей и взрослых миоцитстимулирующая активность сыворотки не меняется, уменьшается  $\beta$ -адреносенсибилизирующая активность, возрастает  $\beta$ -адреноблокирующая активность и изменяется М-холиноблокирующая активность (у части пациентов, в том числе у детей, она снижается, а у части — возрастает). Подобные изменения характерны и для мочи детей. Эти данные показывают, что при БА снижается содержание ЭСБАР, возрастает содержание ЭББАР и меняется содержание ЭБМХР (снижается у части пациентов). Все это должно способствовать бронхоконстрикции при БА, так как при таких изменениях снижается эффективность  $\beta$ -адреноэргических и возрастает эффективность М-холинергических влияний на миоциты воздухопроводящих путей, что, как известно, характерно для БА [8–10]. Повышение содержание ЭБМХР, выявленное при исследовании сыворотки крови взрослых в опытах с миометрием, можно рассматривать как проявление процесса компенсации, формирующегося при длительном течении БА и направленного на снижение бронхоконстрикторного влияния вагуса. Очевидно, что в практическом отношении может быть перспективным применение при БА веществ, корректирующих содержание ЭСБАР, ЭББАР, ЭБМХР и ЭСМХР, например гистидина, триптофана и тирозина, являю-

щихся, согласно нашим данным [1, 3, 4], аналогами ЭСБАР. С другой стороны, результаты исследований указывают: 1) на необходимость дальнейшего изучения природы эндогенных модуляторов хемореактивности и их участия в формировании различных форм БА; 2) на целесообразность определения в крови или моче больных БА содержания ЭСБАР, ЭББАР, ЭСМХР и ЭБМХР.

## Заключение

При бронхиальной астме у детей и взрослых изменяется  $\beta$ -адрено- и М-холиномодулирующая активность сыворотки крови и мочи, что выявляется в опытах с гладкомышечными объектами, обладающими высокой  $\beta$ -адрено- и М-холинореактивностью (матка крысы, трахея коровы). Характер этих изменений свидетельствует, что при бронхиальной астме в крови снижается содержание ЭСБАР, возрастает содержание ЭББАР, снижается содержание ЭБМХР и / или возрастает содержание ЭСМХР, что в целом может способствовать развитию БА. У части пациентов с БА содержание ЭБМХР в крови возрастает, что расценивается как результат формирования механизма компенсации.

## Литература

1. Сизова Е.Н., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. и др. Влияние озонированного раствора Кребса на сократительную активность и адренореактивность различных гладких мышц. Вестн. Санкт-Петербург. ун-та. Сер. 3 (биол.) 2004; 2: 47–57.
2. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д. и др. Адреномодулирующие эффекты крови, ликвора, мочи, слюны и околоплодных вод человека. Докл. РАН 1997; 352 (1): 124–126.
3. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров; 1997.
4. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазанова М.Л. и др. Уteroактивные,  $\beta$ -адреномодулирующие и М-холиномодулирующие свойства сыворотки пуповинной крови человека. Докл. РАН 2003; 388 (5): 704–707.
5. Huxtable R. Receptor are not to be sneezed at. Freud. Pharm. Sci. 1982; 3 (3): 97–98.
6. Lulich K., Goldie R., Paterson J. Beta-adrenoceptor function in asthmatic bronchial smooth muscle. Gen. Pharmacol. 1988; 19 (3): 307–311.
7. Wray S., Kupittayanant S., Shmygol A. et al. The physiological basis of uterine contractility: A short review. Exp. Physiol. 2001; 86 (2): 239–246.
8. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Русский врач; 2001.
9. Sjöstrand K., Josefsson M., Ahlner J., Schmekel B. Preserved bronchial dilatation after salbutamol does not guarantee protection against bronchial hyperresponsiveness. Clin. Physiol. Funct. Imag. 2003; 23 (2): 14–20.
10. Капилевич Л.В., Дьякова Е.Ю., Зайцева Т.Н. и др. Экспериментальные методы в развитии аллергического бронхоспазма. Пульмонология 2005; 3: 112–119.

Поступила 11.05.06  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.248-092

Е.Н.Долгина<sup>1</sup>, Д.Л.Беляев<sup>2</sup>

# Иммунокоррекция лейкинфероном и интерфероном- $\alpha$ как способ снизить уровень заболеваемости респираторного тракта у детей

1 – РГМУ, г. Москва;

2 – ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи, г. Москва

E.N.Dolgina, D.L.Belyaev

## Immune therapy with leukinterferon and interferon- $\alpha$ is a reliable way to decrease mortality of respiratory disease in children

### Summary

We studied clinical and immunological relations of respiratory diseases (recurrent maxillary sinusitis, tonsillitis, adenoiditis, laryngotracheobronchitis with obstructive syndrome) in 261 children aged 2 to 14. Relationships between immunological parameters, severity of clinical course and pathogenic activity of the microbial agent were found. A scheme of immunotherapy with leukinterferon and interferon- $\alpha$  was worked out. The therapeutic efficacy of this scheme as a part of the basic therapy of constricting laryngitis and obstructive bronchitis and in children with frequently recurrent respiratory disease was proved. Longer stable period in recurrent respiratory disease, shorter antibacterial courses, less frequent hospitalizations, and possibility of outpatient administration were also seen.

### Резюме

Изучены клинико-иммунологические параллели у 261 ребенка в возрасте 2–14 лет с заболеваниями респираторного тракта (рецидивирующие гаймориты, тонзиллиты, аденоидиты, ларинготрахеобронхиты с обструктивным синдромом). Установлена взаимосвязь иммунологических показателей с тяжестью клинического течения и степенью патогенности возбудителя. Отработана схема иммунотерапии лейкинфероном и интерфероном- $\alpha$ . Доказана их терапевтическая эффективность и целесообразность введения в базисную терапию стенозирующего ларингита, обструктивного бронхита и у часто болеющих детей. Установлены удлинение ремиссионного периода при рецидивирующем течении респираторных заболеваний, сокращение сроков лечения антибактериальными препаратами, устранение повторных госпитализаций и возможность терапии в амбулаторных условиях.

Острые респираторные вирусные заболевания (ОРВИ) являются актуальной проблемой педиатрии, поскольку имеют наибольший удельный вес в структуре детской инфекционной заболеваемости, составляя в ней до 90 % [1]. Они не только во многом определяют показатели общей заболеваемости, но и существенно влияют на показатели смертности у детей, особенно раннего возраста [2]. Широкая и повсеместная распространенность ОРВИ, а также наносимый при этом значительный материальный ущерб определяют их значение не только для здравоохранения, но и для социально-экономического благополучия общества в целом. Разработка и внедрение во врачебную практику эффективных способов лечения и профилактики ОРВИ у детей является важной задачей современной педиатрии. Особое внимание уделяется группе так называемых часто болеющих детей, которые часто (более 6–8 раз в год) и длительно подвергаются острым респираторным инфекциям вирусно-бактериальной этиологии. Многие из них страдают хроническими заболеваниями носоглотки (тонзиллит, фарингит, синусит, аденоидит, рецидивирующий отит и трахеобронхиты) и много-

кратно в течение года лечатся антибактериальными препаратами, что, в свою очередь, влияет на микробиоценоз носо- и ротовоглотки [3, 4]. Пик заболеваемости респираторной инфекцией, по данным российской статистики, приходится на возраст от 3 до 6 лет [5, 6].

Для детского возраста, особенно раннего и дошкольного, характерна физиологически обусловленная более высокая чувствительность организма к вирусно-бактериальным агентам и связанная с этим дисфункция иммунной системы с нарушением продукции интерферона- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) и интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). На этом фоне часто формируются хронические заболевания смешанной микробно-вирусной этиологии, эффективное лечение которых возможно лишь в комплексе с коррекцией как противомикробного, так и противовирусного иммунитета. Цель данного исследования — выявить клинико-иммунологические параллели у детей и разработать иммунокорригирующую терапию лейкинфероном для инъекций — иммунокорректором широкого спектра действия [7] и человеческим лейкоцитарным интерфероном для инъекций [8] — комплексом IFN- $\alpha$ .

## Материалы и методы

Под наблюдением находился 261 больной в возрасте от 2 до 14 лет (табл. 1), из них 124 с заболеваниями носоглотки и 137 — респираторного тракта. Проведено иммунологическое обследование всех пациентов, включающее определение содержания в крови иммуноглобулинов класса G, M, A, E, субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD16, CD71, CD95), В-лимфоцитов (CD22), цитокинов (IL-2), сывороточного и индуцированного IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , фагоцитарное число и фагоцитарный индекс, НСТ-тест по нейтрофилам и моноцитам. Серологическими методами и посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) идентифицировали вирусное (цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), адено- и риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РС) и вирус Коксаки B4, B5, B6) и микробное (*S. aureus*, *Str. viridans*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Candida alb.*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) инфицирование.

Лейкинферон для инъекций в ампулах (10 000 МЕ по IFN- $\alpha$ ) вводили внутримышечно. Свечи с лейкинфероном на масле какао (40 000 МЕ по IFN- $\alpha$ ) вводили в прямую кишку после опорожнения кишечника. Человеческий лейкоцитарный ин-

терферон для инъекций в ампулах (100 000 и 250 000 МЕ IFN- $\alpha$ ) вводили внутримышечно.

## Результаты и обсуждение

Спектр патологических изменений верхнего и нижнего отделов респираторного тракта соответствовал рецидивирующему течению хронического тонзиллита (52 чел.), фарингита (64 чел.), аденоидита (58 чел.), трахеита (41 чел.) и бронхита (96 чел.); 50 больных получали базисную терапию. Течение аденоидита у детей 2–5 лет протекало с длительным насморком и кашлем в утренние иочные часы. Увеличение аденоидных вегетаций до 2–3-й степени с клиникой аденоидита наблюдали у детей школьного возраста (24 чел.). У детей раннего возраста нередко причиной госпитализации были повторные эпизоды обструктивного ларингита (23 чел.), ларинготрахеита (31 чел.) и обструктивного бронхита (83 чел.). Синдром кroupa и обструктивный ларинготрахеит возникал при ОРЗ вирусной этиологии (РС- и адено-вирус, парагрипп). Более тяжелое рецидивирующее течение наблюдали у детей при вирусно-бактериальном инфицировании. В 60 % случаев выявляли сочетание вирусного агента с микробной флорой (гемофильная палочка, золотистый стафилококк). Длительную лихорадку (5–10

**Таблица 1**  
**Характеристика наблюдавших больных**

Спектр заболеваний. 261 чел. (1-я группа — 124 чел., 2-я группа — 137 чел.)	Возбудители. Вирусы	Возбудители. Микробная флора
1-я группа. Хронический тонзиллит — 59 чел. (41,9 %)	ВПГ 1-го типа — 21 чел. (40,3 %)	<i>Str. viridans</i> — 38 чел. (73 %) <i>S. aureus</i> + <i>Candida</i> — 31 чел. (59,6 %)
1-я группа. Хронический фарингит — 64 чел. (51,6 %)		<i>Str. Viridans</i> + <i>S. aureus</i> — 65 %
1-я группа. Хронический тонзиллофарингит — 92 чел. (74,1 %)	РС — 26 чел. (28,2 %)	<i>S. viridans</i> — 34 чел. (36,9 %) <i>S. aureus</i> — 45 чел. (48 %) <i>Candida alb.</i> — 42 чел. (45,6 %)
1-я группа. Аденоидит — 58 чел. (46,7 %)	ЦМВ — 32 чел. (55 %) Аденовирус — 36 чел. (62 %)	<i>S. aureus</i> — 36 чел. (62 %) <i>Candida alb.</i> — 21 чел. (36,2 %)
2-я группа. Трахеит — 41 чел. (29,9 %)	ЦМВ — 24 чел. (58,5 %)	<i>Str. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> — 31 чел. (75,6 %)
2-я группа. Обструктивный ларингит — 23 чел. (16,8 %)	Аденовирус — 18 чел. (78,2 %) РС — 14 чел. (60,8 %)	<i>Str. pneumoniae</i> — 8 чел. (34,7 %) <i>H. influenzae</i> — 9 чел. (39 %)
2-я группа. Ларинготрахеит — 31 чел. (22,6 %)	Аденовирус — 18 чел. (58 %) ЦМВ — 20 чел. (64,5 %) ВПГ — 14 чел. (45,1 %)	<i>Str. pneumoniae</i> — 28 чел. (90 %) Микст-инфекция — 22 чел. (70,9 %)
2-я группа. Обструктивный бронхит — 83 чел. (60,6 %)	Аденовирус — 31 чел. (37,3 %) ЦМВ — 18 чел. (21,6 %) РС — 12 чел. (14,4 %) ВПГ 1-2 типа — 21 чел. (25,3 %) ВЭБ — 41 чел. (49,3 %)	<i>C. pneumoniae</i> — 38 чел. (45,7 %) <i>M. pneumoniae</i> — 22 чел. (26,5 %) <i>Str. pneumoniae</i> — 65 чел. (78,3 %) <i>H. influenzae</i> — 25 чел. (30,1 %) Микст-инфекция — 56 чел. (67,4 %)
2-я группа. Обструктивный ларинготрахеобронхит — 65 чел. (47,4 %)	ВЭБ — 32 чел. (49,2 %) ЦМВ — 16 чел. (24,6 %) ВПГ 1-го типа — 18 чел. (27,6 %) РС — 11 чел. (16,9 %) Коксаки B4, B6 — 21 чел. (32,3 %)	<i>C. pneumoniae</i> — 34 чел. (52,3 %) <i>M. pneumoniae</i> — 21 чел. (32,3 %) <i>H. influenzae</i> — 19 чел. (29,2 %) <i>Candida alb.</i> — 28 чел. (43 %) <i>Str. pneumoniae</i> — 51 чел. (78,4 %) Вирусы + микробы — 34 чел. (52 %)
1-я и 2-я группы. Лимфаденит — 44 чел. (16,8 %)	ВЭБ — 36 чел. (81,8 %) ЦМВ — 24 чел. (54,5 %) Смешанная инфекция — 31 чел. (70,4 %)	<i>C. trachomatis</i> — 8 чел. (18 %) <i>C. pneumoniae</i> — 17 чел. (38 %) <i>M. pneumoniae</i> — 10 чел. (21 %) <i>Str. viridans</i> — 13 чел. (28 %) <i>S. aureus</i> — 7 чел. (16 %) Хламидии + микоплазма + стрептококк — 29 чел. (66 %)

дней) с выраженной интоксикацией наблюдали у детей, инфицированных несколькими вирусами (ВЭБ, Коксаки В4, В5, В6). Частые рецидивы аденоидита и ларинготрахеита на фоне субфебрилита отмечены при активации персистирующей инфекции смешанного вирусно-микробного характера (ЦМВ, *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*). В клинической картине у этих детей доминировал кашель различной окраски: приступообразный, лающий, сухой, до рвоты, непродуктивный с трудно отходящей мокротой. При риновирусной инфекции первичной областью поражения являлись слизистые оболочки назофарингеальной области у детей дошкольного и школьного возраста. Заболевание начиналось с непродолжительной (до 2 дней) лихорадки, но с сохранением до 3-4-х мес. насморка и короткого изнуряющего кашля. Из-за плохого самочувствия и головных болей снижалась трудоспособность, больные реже посещали школу, нарушился рабочий режим родителей, а у детей раннего возраста изменялись сроки вакцинопрофилактики. У одной трети больных бактериальное осложнение (*S. aureus*) приводило к развитию гайморита и гнойного отита, конъюнктивита. Наряду с риновирусом и РС-вирусом наиболее часто на непрерывно рецидивирующее течение фарингита и тонзиллита у школьников влияли респираторные формы хламидийной и микоплазменной инфекции, а также грибы рода *Candida*. Хронизации воспалительного процесса в носоглотке способствовали неадекватная терапия антибиотиками пенициллинового ряда и дисфункция фагоцитарного звена иммунной системы. Нередко у детей младшего возраста (15 %) кандидоз слизистой зева вызывал ежемесячные приступы обструктивного ларинготрахеита со стенозом гортани 1-2-й степени, лихорадкой, одышкой, коклюшеподобным кашлем, который впоследствии трансформировался в обструктивный бронхит с нарушением бронхиальной проходимости. У детей старшего возраста тонзилломикоз проявлялся симптоматикой хронического тонзиллита стрептококкового генеза. В этих случаях при бактериологическом исследовании материала со слизистой зева выделяли не только грибковую флору, но и культуру зеленящего стрептококка. У больных с патологией верхнего отдела респираторного тракта независимо от возраста в 16,8 % случаев (44 чел.) первыми симптомами были признаки лимфаденита: лихорадка, локальная болезненность при пальпации шейных лимфатических узлов, ограниченных от окружающих тканей. При генерализованном лимфадените кроме стрептококковой и стафилококковой инфекции выделяли ЦМВ и ВЭБ. Клиническую картину составляли длительная лихорадка (38-39 °C), выраженная интоксикация, болезненность увеличенных шейных и подчелюстных лимфатических узлов, а у 13 больных — и подмышечных лимфатических узлов. У больных с хроническим лимфаденитом с атипичной клинической картиной — без симптомов интоксикации, с ринитом, конъюнктивитом, ангиной, кашлем, эозинофилией (5-8 %), моноцитозом (9-12 %) на фоне

субфебрилита — определяли в качестве возбудителей *C. pneumoniae* (38 %), *C. trachomatis* (18 %), *M. pneumoniae* (21 %). У части пациентов (24 %) с тяжелым рецидивирующими течением лимфадениты были смешанного вирусно-микробного генеза (хламидии, стафилококки, стрептококки, ВЭБ, *Candida alb.*). Спектр возбудителей обструктивного бронхита имел возрастные особенности. Так риновирус, ЦМВ, РС-вирус и адено-вирус (38) чаще обнаруживали у детей раннего возраста (2-4 года). У детей школьного возраста определяли ВПГ 1-го и 2-го типов, ВЭБ, Коксаки В4, В6. Сочетание вирусных агентов с хламидийными и микоплазменными возбудителями, а нередко и с грибковой флорой вызывало затяжное течение бронхита с длительным кашлем и нарушением бронхиальной проходимости по рестриктивному типу по показателям спирометрии. При наблюдении больных с бронхиальной астмой обнаружили, что выявленные вирусные и микробные возбудители явились причиной формирования тяжелых форм бронхиальной астмы. Кроме того, пневмококки, гемофильная палочка и *Candida alb.* стимулировали гиперпродукцию иммуноглобулина Е. Таким образом часто болеющие дети с обструктивным синдромом, инфицированные вирусно-бактериальными ассоциациями и грибковой фло-рой, увеличиваю группу риска по формированию тяжелых форм бронхиальной астмы. Непрерывно рецидивирующее течение атопического дерматита и аллергического круглогодичного ринита сопровождалось вирусно-бактериальной патологией респираторного тракта и в этом случае снижало эффективность специфической иммунотерапии. Проводимая антибактериальная терапия была недостаточно эффективной по следующим причинам: не учитывался спектр возбудителей и иммунный ответ больного. Так, у часто болеющих детей (ЧБД) ОРВИ с проявлениями назофарингита, тонзиллита, бронхита этиологический фактор чаще представляет группу микробных возбудителей (гемофильная палочка, стрепто- и стафилококки, хламидии и микоплазма), а вирусная инфекция вызывает развитие бактериальных осложнений (гнойные отиты, гаймориты, синуситы, пневмонии) в результате неполноценного иммунного ответа при снижении продукции интерферонов. У больных с аллергическими заболеваниями (35 чел.) атопический синдром усиливался за счет группы бактериальных аллергенов (гемофильная палочка, пневмококки, стафилококки, клебсиелла) при наличии у этого контингента сопутствующих вирусно-бактериальных инфекций без проведения адекватной терапии с учетом состояния иммунной системы. С другой стороны, длительные заболевания могли стать причиной развития атопии. Выявлены различные нарушения в системе интерфероногенеза. Так, снижение индуцированной продукции IFN- $\alpha$  отмечено у 68 % (85) детей, а угнетение индуцированной продукции IFN- $\gamma$  — у 36 % (43) обследованных. У больных с атопией обнаружено обратное соотношение: IFN- $\gamma$  — 67 % (55), ИФН- $\alpha$  — 24 % (26). Однако у больных с аллергическими

заболеваниями при частых ОРВИ и наличием смешанной сенсибилизации вирусно-бактериальными антигенами содержание как IFN- $\alpha$ , так и IFN- $\gamma$  на 43–50 % (64) ниже уровня у здоровых. Следует отметить, что при этом содержание сывороточного IFN не изменилось. Исследования иммунного статуса в целом выявили взаимосвязь клиникоиммунологических показателей. У больных с частыми рецидивами ОРВИ и бактериальными осложнениями (микоплазма, хламидии, пневмококки, грибы рода *Candida*) обнаружено снижение в 1,5–2 раза содержания Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD95, CD71), В-лимфоцитов (CD22, CD19), НК-клеток (CD16), показателей фагоцитоза (ФЧ, ФИ) и хемилюминесценции (спонтанный и стимулированный тест) и иммуноглобулина G при повышении в 1,5–2,5 раза циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови. В этих случаях клинические проявления соответствовали картине назофарингита, трахеоларингита. При локализованных формах респираторной инфекции с обострениями до 3–4 раз в год отмечены нарушения в основном процессов фагоцитоза: повышение НСТ-теста и показателей хемилюминесценции в 2 раза, но снижение в 3 раза фагоцитарного числа. Однако при рецидивирующем тонзилломикозе низкими были все показатели функционального состояния гранулоцитов и количество НК-клеток (58) ( $p < 0,05$ ). Уменьшение в 2 раза содержания Т-лимфоцитов (CD4, CD25), цитокинов (IL-2), НК-клеток и фагоцитарного числа определялось у 64 % больных, инфицированных хламидиями в сочетании с микоплазмой, пневмококками. Таким образом, наши исследования свидетельствуют, что выраженные нарушения иммунной системы (по комбинированному типу) и интерфероногенеза соответствовали тяжелому непрерывно рецидивирующему течению заболеваний респираторного тракта при персистенции вирусных и микробных антигенов.

У детей школьного возраста с патологией носоглотки частые рецидивы и ежедневные клинические проявления сопровождались нарушением фагоцитарного звена иммунной системы — в большей степени по угнетению поглотительной активности гранулоцитов со снижением их переваривающей способности и уменьшением в 2 раза абсолютного фагоцитарного показателя. Выявленные изменения иммунологических показателей у обследованных больных использовались нами для оценки активности течения и прогноза заболевания, позволяли предположить вид возбудителя и определить методы диагностики. Очевидно высокая частота рецидивов у больных с микст-инфекцией и наличием аллергического компонента воспаления обусловлена тем, что при проведении базисной терапии не учитывалась уровень иммунной недостаточности и не вводились иммунокорректирующие препараты. В связи с этим в зависимости от степени патогенности и вида возбудителя, а также активности респираторного заболевания использовали лейкинферон и IFN- $\alpha$  в различных лекарственных формах (ампулы для внут-

римышечных инъекций, свечи для ректального введения и мазь для обработки слизистых оболочек). С целью повышения противовирусной защиты применяли парентерально IFN- $\alpha$  с учетом возраста от 0,1 млн МЕ до 0,25–0,5 млн МЕ по 4–6 введений на курс. При бактериальных осложнениях комбинировали введение IFN- $\alpha$  с внутримышечными инъекциями лейкинферона (10 000 МЕ) с интервалами в 2–3 дня между препаратами. В качестве поддерживающей интерферонотерапии вводили лейкинферон (40 000 МЕ) ректально по 1 свече в день 2–3 раза в нед. Иммунореабилитация осуществлялась парентеральным введением лейкинферона с интервалом в 2–3 дня с курсовой дозой до 50 000 МЕ. Лейкинфероновая мазь использовалась в острой фазе заболевания и в качестве профилактического средства в периоды вирусных эпидемий, вводилась интраназально для обработки слизистых оболочек и кожных покровов при поражении ВПГ 1-го и 2-го типов. С целью усиления бактерицидной защиты — повышения активности фагоцитарного звена иммунной системы вводили лейкинферон в форме инъекционного препарата, свечей (чаще у детей до 10 лет) и мази. Разовая и курсовая дозы зависели от возраста ребенка, клинических проявлений заболевания и выраженности иммунных нарушений. Лейкинферон и IFN сочетали с базисной терапией (антибиотики, муколитики, антигистаминные и при необходимости кортикоステроидные препараты). Побочные реакции отмечены не были. У 3 больных при первой инъекции лейкинферона отмечен кратковременный субфебрилитет без лихорадки при последующих введениях. Двукратное введение лейкинферона перед курсом антибактериальной терапии усиливало эффективность антибиотика. Установлена терапевтическая значимость используемых иммуномодуляторов, обладающих противовирусным, противовоспалительным и антибактериальным действиями. Первый положительный результат от двукратного введения лейкинферона отмечался уже к концу 1–2-х сут. (табл. 2) и заключался в снижении острой фазы заболевания: улучшалось самочувствие, появлялся аппетит, нормализовалась температура, стихали катаральные явления, изнуряющий сухой приступообразный кашель сменялся более продуктивным с отхождением мокроты. У ЧБД при развитии синдрома нейтропении, тромбоцитопении и тенденции к лейкопении лейкинферон приводил к нормализации показателей крови, а при повторных обострениях отмечались адекватный лейкоцитоз и нейтрофилез.

После 2 курсов введения лейкинферона (№ 8–14) при обострениях респираторных инфекций отмечено снижение титров антител до додиагностического уровня и отрицательный результат по ПЦР и иммуноферментному анализу (ИФА) определения антител и антигенов вирусов, микробных и грибковых возбудителей. Комплексная терапия с использованием лейкинферона и IFN- $\alpha$  значительно снижала частоту респираторных инфекций и их осложнений,

Таблица 2

Влияние лейкинферона и IFN- $\alpha$  на симптомы заболеваний респираторного тракта и обнаружение инфекционных агентов у детей (n = 261)

Симптомы и методы выделения возбудителей (n = 261; 100 %)	До лечения	Снижение показателей симптомов к окончанию лечения, % от исходного					
		2 сут.	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	3 мес.	6-12 мес.
Заложенность носа	62 (162)	45	31	22	1	0	
Выделения из носа	84 (219)	54	24	2	0	0	
Приступ кашля	74 (193)	32	5	0	0	0	
Сухой кашель	92 (240)	64	21	3	0	0	
Влажный кашель (снижение частоты в течение дня и отсутствие кашля в ночной время)	100 (261)	51	13	3	0	0	
Обструктивный синдром	45 (117)	33	15	2	0	0	
Лихорадка	67 (170)	2	0	0	0	0	
<b>Возбудитель:</b>							
<b>I. Бактериологический метод выделения</b>							
Пневмококк	85 (222)		34	21	11		
Стрептококк зеленящий	65 (169)		17	7	0		
Стафилококк золотистый	75 (196)		21	11	0		
Грибы рода <i>Candida</i>	62 (162)		28	13	0		
<b>II. Хламидии (ИФА-АТ)</b>							
ПЦР-ДНК	45 (117)			25	1		
32 (83)			2	0	0		
<b>III. Микоплазма (ИФА-АТ)</b>							
ПЦР-ДНК	38 (99)			28	1		
23 (60)			3	1	0		
<b>IV. Вирусы:</b>							
ВЭБ (ПЦР-ДНК)	75 (196)				2		
Коксаки-вирусы (ИФА)	56 (146)					38	1

позволяла отказаться от применения антибактериальных средств и проведения оздоровительных и реабилитационных мероприятий, а также улучшала функциональное состояние респираторного тракта. При восстановлении деятельности иммунной системы и элиминации вирусно-бактериальных агентов под действием лейкинферона (суммарная доза — 60 000 МЕ) у ЧБД ремиссия удлинялась от 6 до 12 мес. В тех случаях, когда дети, получающие лейкинферон, все же переносили ОРЗ, заболевание у них имело более легкое течение: отсутствовали симптомы интоксикации и лихорадки, при ринорее не было заложенности носа, при трахеите и бронхите отмечался короткий продуктивный кашель 3-4 раза в день без приступов в ночной время, бронхобструктивный синдром не требовал длительного применения бронходилататоров и кортикоステроидных средств. Нередко аускультативная картина в бронхах улучшалась только при добавлении муколитиков ингаляционным путем, а весь период заболевания сокращался от 1,5-2 мес. до 10-14 дней. У больных с обструктивным ларингитом наибольший эффект достигался в тех случаях, когда лейкинферон и IFN- $\alpha$  применяли при первых клинических проявлениях и благодаря этому отпадала необходимость в госпитализации. Под действием данных препаратов нормализовалась продукция IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , что исключало применение токсических противовирусных препаратов, сокращало срок острой фазы заболевания и позволяло быстро заменить инъекции на свечи. Иммунореабилитация с помощью

лейкинферона помогала уменьшить аллергический компонент воспаления, а сокращение процента вирусно-бактериальных осложнений у больных с аллергическим ринитом улучшало эффективность специфической иммунотерапии препаратами аллергенов. Сочетание базисной терапии с препаратами IFN и лейкинферона у пациентов с заболеваниями респираторного тракта — наиболее рациональный и эффективный метод, который способствует более гладкому течению ОРЗ, оказывает положительное влияние на аллергическую fazu воспаления у больных с обструктивным ларинготрахеобронхитом, ускоряет процесс выздоровления и имеет экономическую значимость, сокращая сроки нетрудоспособности родителей по уходу за больным ребенком и материальные затраты на приобретение дорогостоящих противовирусных и антибактериальных средств. Многолетний опыт использования лейкинферона и IFN- $\alpha$  доказывает необходимость их применения у детей с вирусно-бактериальными заболеваниями респираторного тракта, у ЧБД и пациентов с обструктивным бронхитом в целях предупреждения развития хронических форм, приводящих к органной недостаточности и ранней инвалидизации, и снижения процента больных, составляющих группу риска по формированию бронхиальной астмы (БА) уже в младшем возрасте.

При проведении клинико-иммунологического мониторинга у детей с заболеваниями носоглотки и респираторного тракта выявлены нарушения функций иммунной системы в зависимости от частоты

**Таблица 3**  
**Динамика иммунологических показателей у детей с заболеваниями респираторного тракта при лечении лейкинфероном и IFN- $\alpha$**

Группы больных	CD3 $^+$	CD4 $^+$	CD22 $^+$	CD16 $^+$	ИЛ-2	ИФН- $\alpha$	ИФН- $\gamma$	ФЧ / АФП
<b>1-я группа (n = 124).</b>								
Патология носоглотки. До лечения	56 $\pm$ 1,2* 1,3 $\pm$ 0,2**	38 $\pm$ 1,1 0,87 $\pm$ 0,04	15 $\pm$ 0,3 0,38 $\pm$ 0,07	9,1 $\pm$ 0,6 0,13 $\pm$ 0,02	21,0 $\pm$ 1,1	78,2 $\pm$ 1,6	12,2 $\pm$ 1,0	4,0 $\pm$ 0,04 / 1213,0 $\pm$ 105,0
<b>1-я группа.</b>								
Патология носоглотки. После лечения	62 $\pm$ 0,9 1,98 $\pm$ 0,1	44 $\pm$ 1,2 1,4 $\pm$ 0,05	21 $\pm$ 1,0 0,78 $\pm$ 0,03	18 $\pm$ 0,4 0,65 $\pm$ 0,03	24,0 $\pm$ 1,2 <i>p</i> = 0,067***	161,0 $\pm$ 1,3	32,1 $\pm$ 0,9	8,0 $\pm$ 0,02 / 5230,0 $\pm$ 131,0
<b>2-я группа (n = 137).</b>								
Патология респираторного тракта. До лечения	47 $\pm$ 1,0 0,78 $\pm$ 0,08	31 $\pm$ 0,2 0,64 $\pm$ 0,09	12 $\pm$ 0,5 0,33 $\pm$ 0,04	8,0 $\pm$ 0,07 0,16 $\pm$ 0,08	10,0 $\pm$ 0,9	67,0 $\pm$ 1,2	13,0 $\pm$ 1,1	3,0 $\pm$ 0,07 / 987,0 $\pm$ 98,0
<b>2-я группа.</b>								
Патология респираторного тракта. После лечения	67 $\pm$ 0,03 2,1 $\pm$ 0,07	47 $\pm$ 1,0 1,6 $\pm$ 0,08	19 $\pm$ 0,6 0,72 $\pm$ 0,08	13 $\pm$ 0,7 0,72 $\pm$ 0,09	28,0 $\pm$ 1,2	121,0 $\pm$ 0,4	30,0 $\pm$ 0,7	9,2 $\pm$ 0,05 / 3897,0 $\pm$ 97,0
Здоровые (20 чел.)	65 $\pm$ 1,2 2,2 $\pm$ 0,4	46 $\pm$ 1,2 1,6 $\pm$ 0,5	18 $\pm$ 1,1 0,6 $\pm$ 0,09	12 $\pm$ 1,6 0,6 $\pm$ 0,1	20,0 $\pm$ 1,3	160 $\pm$ 11,2	32,0 $\pm$ 1,2	8-10 / 3800,0-6000,0

Примечание: \* — процент; \*\* — абсолютное количество в тысячах, \*\*\* — в остальных случаях *p* < 0,003-0,001 при сравнении данных по группам до и после лечения.

рецидивов и патогенности возбудителя (табл. 3). Выраженные изменения иммунограммы с угнетением фагоцитоза, снижением содержания Т- и В-лимфоцитов, а также уровня НК-клеток, цитокинов (IL-2), IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  отмечены у больных с обструктивным ларинготрахеитом. Тяжелое течение заболевания, требующее частых госпитализаций, у этого контингента было обусловлено наличием смешанной вирусной (ЦМВ, ВПГ 1-го типа, РС- и аденоовирус) и микробной (хламидии, пневмококк, грибы рода *Candida*, гемофильная палочка) инфекции. У больных с локализованной формой воспалительного процесса носоглотки и наличием 1-2 видов возбудителя выявляли снижение только фагоцитарной способности нейтрофилов. Длительность периода обострения респираторного заболевания зависела от присоединения аллергического компонента, вызванного стимуляцией синтеза IgE микробной и грибковой флорой. Одной из причин рецидивирующих лимфаденитов было инфицирование ВЭБ, хламидиями и микоплазмой. Стойкая положительная клиническая динамика была достигнута только при использовании иммуномодуляторов лейкинферона и IFN- $\alpha$ . Скорый эффект от применения этих препаратов выражался снижением симптомов острой фазы воспаления уже к концу первых суток. Антибактериальные средства, вводимые на 3-й день с начала лечения иммунокорректорами, назначались только тяжелым больным со смешанной инфекцией при 1-м курсе. При повторных курсах введения лейкинферона и IFN- $\alpha$  необходимости в дополнительном лечении антибиотиками не было. Курсовая доза иммунотерапии сокращалась, так как клинический эффект наступал быстро и сохранялся в течение длительного времени. Ремиссионный период увеличивался до 1-2 лет у детей раннего возраста, а у школьников редкие эпизоды респираторного заболевания проявлялись легким насморком без нарушения трудоспособности.

## Заключение

Результаты проведенной работы убеждают в необходимости применения лейкинферона и IFN- $\alpha$  у детей с респираторными заболеваниями как в наиболее рациональном и эффективном методе терапии. Особен-но это касается детей с обструктивным ларинготрахеитом, который представляет угрозу формирования аллергических заболеваний, в том числе БА. Только своевременное введение в терапию этих иммуномодуляторов может предупредить развитие хронических форм заболеваний и раннюю инвалидизацию.

## Литература

- Самсыгина Г.А., Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И. Антибактериальная терапия респираторных заболеваний у детей. Consilium Medicum 2001, 2, прил.: 3-7.
- Баранов А.А. (ред.). Здоровье детей России. М; 1999. 66-68, 116-120.
- Урсова Н.И., Таточенко В.К. Лечебная тактика при острой заболеваниях носоглотки. Рус. мед. журн. 1999. 7 (11): 520-522.
- Самсыгина Г.А., Сайдова Н.А. Показания и противопоказания к проведению антибактериальной терапии при острой инфекции респираторного тракта у детей. Consilium medicum. Педиатрия 2003; 2, прил.: 3-8.
- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за 2001 г. Эпидемиол. и инфекц. болезн. 2002; 3: 64.
- Шахнина И.Л. Инфекционные заболевания в Российской Федерации. Здравоохранение 1998; 9: 169-172.
- Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А. Концепция иммунокоррекции при многофакторных иммунодефицитных состояниях, инфекционных и онкологических заболеваниях. Журн. микробиол. 1996; 5: 8-15.
- Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Колесникова Н.В. и др. Иммунокорректирующее лечение при инфекциях — вопросы стратегии. В кн. "Успехи клинической иммунологии и аллергологии". М.; 2001; т. 2: 199-229.

Поступила 03.10.05  
© Долгина Е.Н., Беляев Д.Л., 2007  
УДК 6162-053.2-085.339

# Эреспал®

фенспирид

Новое эффективное  
противовоспалительное средство

## ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- ✓ Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии
- ✓ Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты
- ✓ Противодействие бронхоконстрикции
- ✓ Улучшение отхождения мокроты
- ✓ Воздействие на кашель
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса
- ✓ 2-3 таблетки в день

РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА



Рег. ул. П № 012547/02 от 26.08.2005 (Эреспал сироп)  
Рег. ул. П № 012547/01 от 26.08.2005 (Эреспал таблетки)

На практике рекомендуется

Адрес: Москва 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.  
Тел.: (495) 937-07-00. Факс: (495) 937-07-01

 **SERVIER**

## Новые возможности лечения детей с бронхиальной астмой в амбулаторной практике

1 – МУЗ "Городская детская поликлиника № 7, г. Барнаул;

2 – Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул;

3 – Алтайская краевая клиническая детская больница, г. Барнаул

*M.G.Yakovleva, V.N.Seroklinov, A.V.Suvorova, A.A.Chursin, T.A.Tokareva, T.V.Logvinova, N.V.Ulchenko*

## New abilities of therapy of asthma in outpatient children

### Summary

Effective, safe and convenient inhalation therapy of asthma is of particular importance in pediatric practice. We performed open randomized comparative trial to evaluate efficacy of ultra-fine Beclazone ECO Ease Breathe (BEEB) vs fluticasone in equal doses in children with asthma. The study involved 40 children (26 males, 14 females) of 6-17 years of age with moderate asthma. They were treated with fluticasone followed by BEEB 250 µg b.i.d. We analyzed clinical findings, frequency and severity of asthma symptoms, peak expiratory flow rate (PEFR), medications used for asthma, lung function parameters. After 2 months of treatment with BEEB, the full control of asthma has been achieved in 11 patients (27.5 %) vs 9 patients treated with fluticasone (22.5 %). The good control was achieved in 27 (67.5 %) and 28 (70 %) patients, respectively. The asthma control was poor in 2 patients with BEEB (5 %) and 3 patients with fluticasone (7.5 %). Moderate improvement in mean FEV<sub>1</sub> and PEFR and reduction of their post-bronchodilator growth were noted. All the children easily acquired the proper inhalation technique for BEEB. After 2 months of treatment, 39 of 40 patients have wished to continue therapy with this inhaler. There were no adverse events of the drug. There were no additional expenses for asthma and need of hospitalization or other medical care during the study. Therefore, BEEB as the basic therapy of childhood moderate asthma improves asthma control and compliance of the patient and the physician, and significantly decreases the cost of treatment.

### Резюме

Эффективная, безопасная и удобная ингаляционная терапия бронхиальной астмы (БА) особенно важна в педиатрической практике. Нами было проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование, оценившее эффективность терапии ультрамелкодисперсным Беклазоном Эко Легкое Дыхание (БЭЛД) и флутиказоном в эквивалентных дозах у детей с БА. В исследовании приняли участие 40 пациентов с БА среднетяжелого течения в возрасте 6–17 лет (26 мальчиков, 14 девочек), у которых базисная терапия флутиказоном была заменена на БЭЛД по 250 мкг 2 раза в день. Анализировали клинические данные, частоту и выраженность симптомов БА, показатели ПСВ, используемую терапию, показатели функции внешнего дыхания. Через 2 мес. терапии БЭЛД полный контроль БА достигнут у 11 (27,5 %) больных по сравнению с 9 (22,5 %) при лечении флутиказоном, хороший контроль – у 27 (67,5 %) и 28 (70 %) больных соответственно. Контроль БА был недостаточным у 2 (5 %) больных при лечении БЭЛД и 3 (7,5 %) пациентов при лечении флутиказоном. Выявлено небольшое увеличение средних показателей объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) и пиковой скорости выдоха (ПСВ) и уменьшение их прироста в пробе с бронхолитиком. Все дети быстро и легко осваивали технику использования БЭЛД. Через 2 мес. терапии 39 из 40 пациентов выразили желание продолжать лечение этим препаратом. Ни у одного из больных не выявлены побочные эффекты. В период исследования не требовались дополнительные затраты на лечение БА, отсутствовала потребность в госпитализации и другой медицинской помощи. Таким образом, применение БЭЛД в качестве базисной терапии у детей со среднетяжелой БА улучшает контроль заболевания, повышает комплаенс между врачом и пациентом, а также существенно снижает затраты на лечение.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое по распространенности занимает ведущее место среди аллергической патологии в детском возрасте. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении БА сохраняется тенденция увеличения заболеваемости и тяжелого течения. Число детей как младшего, так и старшего возраста, страдающих БА, с 1997 г. по 2004 г. выросло в 1,5-2 раза [1].

Целью лечения БА должно быть достижение и поддержание контроля над симптомами. Современная концепция патогенеза БА предопределила стратегию и тактику в терапии этого заболевания, а именно применение противовоспалительных препаратов для базисной (ежедневной) терапии. Ингаляционные глюкокортикоиды (иГКС) уже более 30 лет занимают ведущее место в лечении больных

БА и рекомендуются как лекарственные средства первой линии, в том числе в детской практике. На сегодняшний день иГКС являются единственными препаратами базисной терапии для детей младше 3 лет, эффективность которых доказана исследованиями, проведенными в течение длительного периода времени. Эффективность и безопасность терапии иГКС зависят от химической структуры лекарственного препарата, дозы, системы доставки в дыхательные пути, техники ингаляции.

У детей применяют следующие иГКС: беклометазон, флутиказон, будесонид. Эти препараты отличаются друг от друга степенью противовоспалительной активности, что нашло отражение в *Global strategy for asthma management and prevention* [2], где введено понятие эквипотентных, или эквивалентных, доз иГКС. Первым препаратом иГКС был

**Таблица 1**  
**Расчетные эквивалентные суточные дозы иГКС**

Препарат	Низкая суточная доза, мкг		Средняя суточная доза, мкг		Высокая суточная доза, мкг	
	> 12 лет	< 12 лет	> 12 лет	< 12 лет	> 12 лет	< 12 лет
<b>Беклометазон СFC</b>	<b>200–500</b>	<b>100–250</b>	<b>500–1000</b>	<b>250–500</b>	<b>&gt; 1000</b>	<b>&gt; 500</b>
<b>Беклометазон НFA</b> ультрамелкодисперсный (Беклазон Эко Легкое Дыхание)	<b>100–250</b>	<b>50–200</b>	<b>250–500</b>	<b>200–400</b>	<b>&gt; 500</b>	<b>&gt; 400</b>
<b>Флутиказон</b>	<b>100–250</b>	<b>100–200</b>	<b>250–500</b>	<b>200–400</b>	<b>&gt; 500</b>	<b>&gt; 400</b>

беклометазона дипропионат (БДП), который широко используется и в настоящее время. Однако производство современных ингаляторов потребовало замены газа-пропеллента. Для некоторых иГКС бесфреоновый (НFA-134a-гидрофлюоралкан) пропеллент обеспечил формирование более мелких частиц аэрозоля.

Примером может служить Беклазон Эко Легкое Дыхание (БЭЛД), в котором БДП находится в виде раствора. В результате особой конструкции актуатора ингалятора и превращения суспензии лекарственно-го вещества в раствор уменьшился размер частиц образующегося при распылении аэрозоля — с 3,5–4 мкм (как, например, у фреонсодержащих и некоторых бесфреоновых БДП) до 0,9–1,1 мкм. Такой аэрозоль с большим содержанием частиц размером 1,1 мкм называют ультрамелкодисперсным. В клинической практике при его использовании отмечается снижение орофарингеальной депозиции (ассоциированное с уменьшением побочных эффектов со стороны полости рта, глотки и верхних дыхательных путей) и соответственно увеличение легочной депозиции, что обуславливает большую системную эффективность в эквивалентных высвобождаемых дозировках (табл. 1). Это позволило снизить общую суточную дозу иГКС практически в 2 раза по сравнению с фреоновыми или другими бесфреоновыми иГКС, но немелкодисперсными препаратами БДП, что было доказано в многочисленных исследованиях.

Существенно влияет на успех терапии правильность выполнения ингаляции. Установлено, что до 80 % больных допускают ошибки в технике применения дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ), что значительно снижает эффективность терапии, приводит к повышению дозы и тем самым увеличивает экономические затраты на лечение. Использование одного типа ингалятора для разных групп препаратов у одного пациента облегчает обучение, снижает вероятность ошибок.

Существуют различные типы систем доставки — ДАИ, порошковые ингаляторы, небулайзеры, однако наиболее распространенными и широко используемыми остаются обычные ДАИ. Появление системы ингаляционной доставки Легкое Дыхание обеспечило аэрозольному ингалятору дополнительное преимущество — активацию вдохом, т. е. ингалятор не требует координации дыхания и нажатия на аэрозольный баллон. Высвобождение дозы лекар-

ственного средства происходит во время вдоха при минимальной мощности инспираторного потока, что гарантирует максимальное поступление препарата в бронхиальное дерево.

Особенно важна эффективная, безопасная и удобная ингаляционная терапия в педиатрической практике. Однако в отечественной литературе мало работ, посвященных сравнению эффективности и безопасности лечения различными иГКС детей, страдающих БА. В связи с этим нами было проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование, целью которого явилась оценка эффективности терапии ультрамелкодисперсным БДП в системе доставки БЭЛД и флутиказоном в эквивалентных дозах у детей с бронхиальной астмой.

## Материалы и методы

Работа проводилась на базе детского пульмонологического кабинета детской поликлиники № 7 г. Барнаула, пульмонологического отделения Алтайской краевой клинической детской больницы, кафедры педиатрии ФПК и ППС Алтайского государственного медицинского университета.

В исследовании приняли участие 40 пациентов с БА среднетяжелого течения в возрасте от 6 до 17 лет, из них 26 мальчиков и 14 девочек.

Критерий включения:

- установленный диагноз БА  $\geq$  2 лет назад в сочетании с документированным нарушением функции внешнего дыхания (ФВД) по обструктивному типу  $\geq$  3 мес.;
- возраст больных от 6 до 17 лет;
- обострения БА в анамнезе  $\leq$  3 раз в год;
- отсутствие или минимальное количество симптомов БА в течение последних 3 мес.;
- предшествующая терапия флутиказоном в качестве базисной не менее 6 мес.;
- ошибки при выполнении техники ингаляции обычными ДАИ;
- способность использовать пикфлюометр;
- показатели ПСВ по результатам пикфлюометрии от 60 до 80 % от возрастной нормы и / или индивидуального значения;
- наличие симптомов БА (кашель, сухие хрипы в легких, ночные пробуждения из-за астмы).

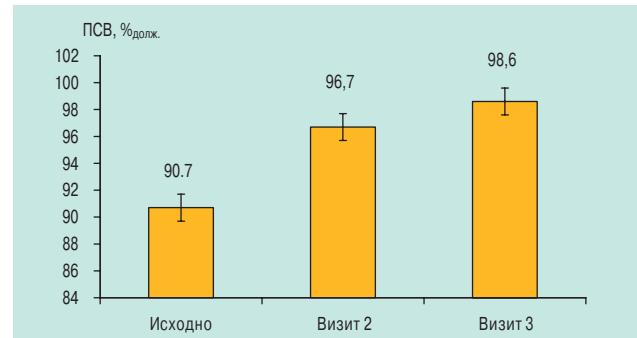
Критерий исключения:

- возраст младше 6 и старше 17 лет;

- наличие в течение 1 мес. и более до включения в исследование постоянной базисной терапии системными ГКС, антилейкотриеновыми препаратами;
- перенесенные острые респираторные инфекции или обострения БА менее чем за 4 нед. до планируемого исследования;
- использование пролонгированных бронхолитиков, в том числе в составе комбинированных препаратов;
- наличие тяжелых обострений БА в течение последних 6 мес., потребовавших лечения в отделениях / палатах интенсивной терапии;
- наличие тяжелых, неконтролируемых и / или инкурабельных сопутствующих заболеваний и их осложнений.

Лечение БЭЛД в дозе 500 мкг в сутки в два приема было назначено согласно рекомендациям национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики" [3]. Средний возраст пациентов составил 6,65 года, средняя продолжительность заболевания — 2,95 года. До исследования все дети получали базисную терапию флутиказоном пропионатом (Фликсотид) в эквивалентной дозе.

В ходе исследования изучалась эффективность и безопасность терапии БЭЛД посредством медицинских карт, дневников наблюдения пациентов, анализа показателей ФВД. Пациенты посещали врача 3 раза. Во время визита 1 проводился ретроспективный анализ за последний месяц базисной терапии флутиказоном и происходил перевод на БЭЛД. Больных обучали технике ингаляции, измеряли объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) и пиковую скорость выдоха (ПСВ). Через 30 дней проходил визит 2, где оценивали общее состояние, измеряли ОФВ<sub>1</sub>, проверяли правильность техники ингаляции, выполняли клиническое обследование и анализ дневников пациентов. Визит 3 предпринимали через 30 дней (спустя 2 мес. от начала терапии БЭЛД). При визите к врачу в карту наблюдения заносились клинические данные, показатели ОФВ<sub>1</sub>. В дневниках пациентом или родителями ежедневно регистрировалась частота и выраженность симптомов БА, показатели ПСВ, применяемая терапия. Родители были

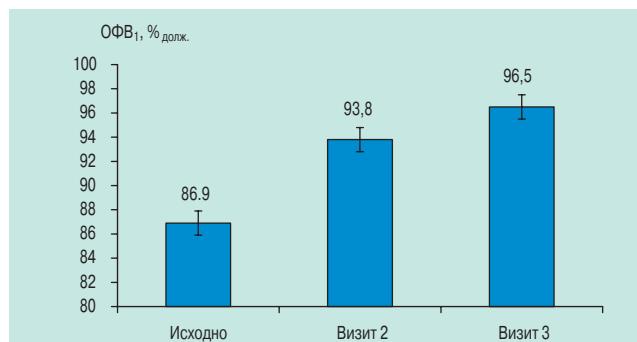
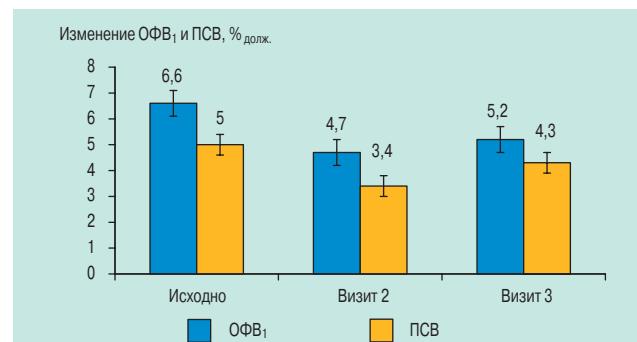
Рис. 2. Изменение показателей ПСВ, %<sub>долж.</sub> ( $M \pm m$ ),  $n = 40$ 

проинструктированы о приеме исследуемого препарата. Рекомендовано было использовать БЭЛД по 250 мкг 2 раза в день. По необходимости разрешалось применять короткодействующий  $\beta_2$ -агонист (КДБА) — сальбутамол (Саламол Эко Легкое Дыхание). В дневниках родители также отмечали все затраты, связанные с БА у ребенка.

## Результаты

Приступы удушья и случаи применения КДБА на фоне приема Фликсотида у всех 20 больных отмечались с частотой 1 раз в 2-3 мес. После перевода больных на БЭЛД однократный приступ удушья и прием КДБА в течение 1-го мес. лечения отмечены у 3 больных, в течение 2-го мес. терапии — у 2 пациентов. На момент начала терапии БЭЛД (во время визита 1) кашель зарегистрирован у 7 больных, в течение 1-го мес. лечения — у 3, в течение 2-го мес. лечения — у 2 пациентов. Средние показатели данных спирографии до начала и на фоне приема БЭЛД представлены на рис. 1 и 2. Выявлено небольшое увеличение средних показателей ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ, а также снижение прироста ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ при выполнении пробы с бронхолитиком (рис. 3).

При проведении клинических исследований в качестве неблагоприятного исхода были приняты показатели по основным критериям оценки: ОФВ<sub>1</sub> — 85 % и ниже, ПСВ — 85 % и ниже, прирост ОФВ<sub>1</sub> (проба с бронхолитиком) — 8 % и выше, прирост ПСВ (проба с бронхолитиком) — 8 % и выше. Группу контроля составили пациенты, у которых применялось

Рис. 1. Изменение показателей ОФВ<sub>1</sub>, %<sub>долж.</sub> ( $M \pm m$ ),  $n = 40$   
Примечание: \* — показатели достоверно отличаются от исходных ( $p < 0,05$ ).Рис. 3. Изменение показателей ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ, %<sub>долж.</sub> при проведении бронходилатационного теста ( $M \pm m$ ),  $n = 40$

**Таблица 2**  
**Критерии эффективности лечения БЭЛД**

Критерии эффективности	Исследуемые параметры			
	ОФВ <sub>1</sub>	ПСВ	Прирост ПСВ	Прирост ОФВ <sub>1</sub>
CAP	45 %	20 %	20 %	30 %
CAP1	50 %	20 %	15 %	20 %
NNT	2,2	5,0	5,0	3,3
NNT1	2,0	5,0	6,06	5,0
COP	90 %	80 %	100 %	75 %
COP1	100 %	80 %	75 %	50 %

лечение Фликсотидом. В качестве показателей группы вмешательства использовали исходы в группе детей, получавших БЭЛД. Были рассчитаны следующие критерии эффективности (табл. 2):

- снижение абсолютного риска (CAP — на момент визита 2; CAP1 — на момент визита 3);
- количество пациентов, которых необходимо пролечить БЭЛД для предотвращения неблагоприятного исхода (NNT — на момент визита 2; NNT1 — на момент визита 3);
- снижение относительного риска (COP — на момент визита 2; COP1 — на момент визита 3).

Так как показатели COP более 50 % всегда соответствуют клинически значимому эффекту, можно говорить о значительной клинической эффективности БЭЛД.

В последнее время для оценки контроля БА предложены критерии ее полного и хорошего контроля [3]. Они применялись в данном исследовании при оценке эффективности терапии.

К визиту 2 у 38 (95,0 %) пациентов отмечался хороший контроль БА, у 2 (5,0 %) больных хороший контроль только на фоне приема иГКС достигнут не был, дополнительно назначены пролонгированные ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты. При переводе пациентов на БЭЛД не отмечалось ухудшение контроля БА. У 11 пациентов (27,5 %) был достигнут полный контроль БА к концу 2 мес. лечения (табл. 3).

Учитывая простоту использования БЭЛД, все дети быстро и легко осваивали и правильно выполняли технику ингаляции. Тридцать девять пациентов из 40 через 2 мес. терапии остались довольны препаратом и выразили желание продолжать лечение. Самые пациенты и их родители оценили БЭЛД и Саламол Эко Легкое Дыхание как препараты достаточно простые, надежные и безопасные в применении. Эти

результаты очень важны, поскольку доверие больных к рекомендованному лечению способствует более прочному сотрудничеству между врачом и пациентом.

Побочные действия БЭЛД не выявлены ни у одного больного, получавшего данный препарат в течение 2 мес. По данным дневников наблюдения, отсутствовали какие-либо дополнительные затраты семьи на лечение БА, не было необходимости в госпитализации и обращении за иной медицинской помощью.

Настоящее исследование является примером обычной клинической практики, когда перед врачом стоит вопрос о выборе препарата, дозы, продолжительности лечения. Исследование показало, что применение в качестве базисной терапии ультрамелкодисперсного Беклазона Эко Легкое Дыхание у детей со среднетяжелой БА, является высокоэффективным, позволяет контролировать симптомы БА, повышает комплаенс между врачом и пациентом, а также существенно снижает затраты на лечение.

Таким образом, применение ультрамелкодисперсного БЭЛД повышает эффективность и безопасность лечения БА у детей. Простота техники ингаляции, хорошая переносимость, сокращение стоимости лечения [2], снижение побочных эффектов повышают качество жизни пациентов. Дальнейшее более широкое применение БЭЛД позволит существенно улучшить контроль БА у детей.

### Литература

1. Ревякина В.А. Бронхиальная астма у детей. Современные вопросы по проблеме. Мед. науч. и учеб.-метод. журн. 2006; 31: 19–36.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г.: Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.; 2002.
3. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: Национальная программа. 2-е изд. М.; 2006.
4. Вылегжанина Т.Г., Ильина Н.И. Беклометазон Эко Легкое Дыхание — "золотой стандарт" базисной терапии бронхиальной астмы. Consilium medicum 2006. прил.: Пульмонология: 14.
5. Haycox A., Mitchel G., Nizol C. et al. Cost effectiveness of asthma treatment with breath-actuated pressurized metered dose inhaler (BAI) — a prescribing claim study of 1856 patients using a traditional pressurized metered dose inhaler (MDI) or breath-actuated device. J. Med. Econom. 2002; 5 (1): 65.

**Таблица 3**

**Сравнительная эффективность применения БЭЛД и Фликсотида у детей с БА по критериям контроля БА**

Сравниваемая группа	Полный контроль		Хороший контроль		Отсутствие хорошего контроля		Всего	
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%
Конец 2-го мес. терапии на фоне лечения БЭЛД	11	27,5	27	67,5	2	5,0	40	100
Исходно на фоне лечения Фликсотидом	9	22,5	28	70,0	3	7,5	40	100
<i>p</i>	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

6. Bousquet J., Cantini L. Clinical studies in asthmatics with a new non-extra fine HFA formulation of beclometasone dipropionate (BDP Modulite). *Respir Med.* 2002; 96 (suppl. D): S17–S27.
7. Woodcock A., Acerby D., Poli G. Modulite technology: pharmacodynamic and pharmacokinetic implications. *Respir Med.* 2002; 96 (suppl. D): S9–S15.
8. Dolovich M. et al. Device Selection and Outcomes of Aerosol Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2005; 127: 335–371.
9. National asthma education and prevention program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institutes of Health; 1997. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov>.
10. Намазова Л.С., Огородова Л.М., Левина Ю.Г. и др. Бронхиальная астма. — Клинические рекомендации по педиатрии, основанные на доказательной медицине. Педиатр. фармакол. 2005; прил.: 15–36.
11. Княжеская Н.П., Мещерякова Н.Н., Потапова М.О. Оптимизация средств доставки ингаляционных глюокортикоидов при бронхиальной астме. *Consilium Medicum* 2005; 7 (4): 322–326.
12. Болевич С.Б. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). М.; 2006. 251–254.

Поступила 09.07.07  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.248-053.2-08-039.57

## Инструкция по применению препарата Беклазон Эко Легкое Дыхание®

### Название (МНН)

Беклометазона дипропионат (Beclometasone®)  
50, 100, 250 мкг /доза, 200 доз.

**Беклазон Эко Легкое Дыхание® (Beclazone Eco Easi Breathe®)**

### Лекарственная форма

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

### Состав

Активное вещество: Беклометазона дипропионат 50, 100, 250 мкг – 1 доза  
Вспомогательные вещества: Гидрофторалкан (HFA134a), этанол.

### Фармакотерапевтическая группа

Глюокортикоид (ГКС) для местного применения.

### Показания к применению

Базисная терапия различных форм бронхиальной астмы у взрослых  
и детей старше 4 лет.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.  
С осторожностью применять при глаукоме, системных инфекциях (бактериальных, вирусных, грибковых, паразитарных), остеопорозе, туберкулезе легких, циррозе печени, гипотиреозе, беременности, в период лактации.

### Способ применения и дозы

Ингаляционно. Беклазон Эко Легкое Дыхание® применяется регулярно (даже при отсутствии симптомов заболевания), дозу беклометазона дипропионата подбирают с учетом клинического эффекта в каждом конкретном случае.

### Побочное действие

Охриплость голоса, ощущение раздражения в горле, кашель и чихание, редко – парадоксальный бронхоспазм, легко устранимый предварительным применением бронходилататоров; кандидоз полости рта и верхних дыхательных путей, проходящий при проведении местной противогрибковой терапии без прекращения лечения.

### Срок годности

2 года

### Номер и дата регистрационного удостоверения

П. №014096/01 от 28.04.2007

# Беклазон Эко 50, 100 и 250 мкг/1 доза

## Легкое Дыхание®

Легкий путь к Легкому Дыханию!



Доступен  
для всех

Обеспечивает  
высокую депозицию  
в легких

Простая техника  
ингаляции

**Аэрозольный  
ингалятор,  
активируемый  
вдохом!**

Гаранти-  
рованная  
доставка  
в легкие

Высокая  
эффекти-  
вность и  
безопас-  
ность  
терапии

**Оптимальный  
контроль  
астмы**

**TEVA**

За более подробной информацией обращаться:

Теева Фармацевтические Предприятия Ltd., Израиль

Россия, 119049 Москва, ул. Шаболовка, д. 10 стр. 2, блок А, бизнес-центр «Конкорд», 3 этаж.

тел.: +7 495 644-22-34, факс: +7 495 644-22-35/38

Фирмы «Айвакс Фармасьютикалс с.р.о.» и ООО «Галена Фарма» входят в состав группы компаний TEVA

# Особенности ангиогенеза и стромообразования рака легкого, развившегося у лиц, длительное время проживавших на радиоактивно загрязненных территориях Семипалатинской области Казахстана

1 – ММА им. И.М.Сеченова, г. Москва;

2 – Городской онкологический диспансер, г. Алматы

*G.E.Sagindikova, E.A.Kogan, E.B.Satbaeva*

## Particularities of lung tumour angiogenesis and stroma formation in inhabitants from radionuclide-contaminated territories at Semipalatinsk region, Kazakhstan

### Summary

The aim of this study was to investigate particularities of angiogenesis and stroma formation in various histological types of lung carcinoma in inhabitants from radionuclide-contaminated territories at Semipalatinsk region, Kazakhstan. We used operational and biopsy material from 87 lung carcinoma patients. Of them, 33 patients (the 1st group) lived in the neighbourhood of Semipalatinsk testing area from their childhood to 2002 and were exposed to radiation for a long time (the mean year radiation dose exceeded 0.1 rem). Operational and biopsy material from 54 patients living at Kazakhstan territories with normal radiation level (14 patients) or in Moscow (40 patients) were as controls (the 2nd group). Immunohistochemical methods were used to detect MMP-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, VEGF, CD34, chromogranin, and CD68. Expression of MMP-1, MMP-2, MMP-9 in tumour cells was enhanced in the 1st group compared to the controls. Angiogenesis in tumour stroma of Semipalatinsk patients was more significant compared to the controls with regard to VEGF expression and density of newly formed vessels. We proposed that the mentioned above factors could provide poor prognosis of lung carcinoma in inhabitants of radionuclide-contaminated territories.

### Резюме

Целью настоящей работы было изучение особенностей ангиогенеза и стромообразования в различных гистологических типах рака легкого (РЛ), развившегося у лиц, длительное время проживавших на радиоактивно-загрязненных территориях Семипалатинской области Казахстана. Исследование выполнено на операционном и биопсийном материале, полученном от 87 больных с РЛ, из которых 33 больных (1-я группа) с детских лет до 2002 г. проживали вблизи Семипалатинского полигона и в течение длительного времени подвергались воздействию радиации (годовая доза облучения превысила 0,1 бэр). В целях контроля использовался операционный и биопсийный материал больных (2-я группа), проживавших на территориях с неизмененным радиационным фоном Казахстана (14 пациентов) и г. Москвы (40 больных). Проводили иммуногистохимическое выявление MMP-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, VEGF, CD34, хромогранина, CD68. Обнаружено усиление экспрессии MMP-1, -2 и -9 в раковых клетках основной группы по сравнению с контрольной. Ангиогенез в строме РЛ в Семипалатинском регионе, как правило, был более выраженным, судя по экспрессии VEGF и плотности новообразованных сосудов по сравнению с контрольной группой. Высказывается предположение, что перечисленные факторы могут обуславливать плохой прогноз РЛ у лиц, проживавших на радиоактивно загрязненных территориях.

Прогрессия злокачественных опухолей зависит от стромально-паренхиматозных взаимоотношений. Стромообразование и ангиогенез в опухолях регулируются множеством факторов, среди которых немаловажную роль отводят семейству матриксных металлопротеиназ (MMPs). MMPs принимают непосредственное участие в ангиогенезе, происходящем в опухолях путем деградации базальных мембран сосудов и активации ангиогенных факторов, одним из которых является фактор роста эндотелия (VEGF). Опухолевые клетки продуцируют VEGF и MMPs в большом количестве. VEGF заставляет клетки эндотелия делиться, и капилляры преобразуются в опухоли. MMPs разрушают внеклеточный матрикс, упрощая инвазию клеток эндотелия и об-

разованных ими капилляров в опухолевую ткань [1]. Инвазия сосудов в опухоль и способность опухолевых клеток растворять с помощью MMPs базальные мембранные позволяет им проникать в кровоток с последующим метастазированием в другие органы и ткани [2].

Известно, что разные типы MMPs способны провоцировать деградацию экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и базальных мембран, что обеспечивает инвазию в сосуды и распространение опухоли. MMPs могут влиять на прогрессию опухоли и за счет других механизмов, что было установлено в последние годы [3]. MMPs способны индуцировать злокачественную трансформацию клеток, апоптоз, а также их пролиферацию и дифференцировку. Изучена

возможность взаимодействия MMPs с цитокинами, факторами роста (FGF, VEGF и др.) и их рецепторами, адгезивными молекулами и медиаторами апоптоза и FAS-лигандом [4]. Существуют естественные тканевые ингибиторы MMPs (TIMPs), тормозящие инвазию и метастазирование опухолей, что было доказано в ходе экспериментов [1]. Выявлено влияние MMP-1, 2, 9, 12 на течение и прогноз при различных новообразованиях, в том числе и при раке легкого (РЛ) [5, 6]. Показано, что MMP-2 коррелирует с появлением метастазов, более низкими показателями выживаемости больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [7], рецидивов РЛ [8]. Имеется взаимосвязь между экспрессией MMP-2 и MMP-9 в опухолевых клетках и фибробластах стромы и ангиогенезом в опухоли, а также неблагоприятным прогнозом [9–11]. Установлено, что существует генетический полиморфизм MMP-2, MMP-9 и MMP-1 [12–14].

Особенности стромообразования и ангиогенеза, а также роль системы MMP в развитии различных гистологических типов РЛ у лиц, длительное время проживавших на радиоактивно загрязненных территориях Семипалатинской области Казахстана, практически не изучены. В то же время известно, что заболевание у данной группы пациентов нередко развивается на фоне интерстициального легочного фиброза, в том числе радиационного, на чем основана концепция "рака легкого в рубце".

Цель исследования — изучить особенности ангиогенеза и стромообразования в различных гистологических типах РЛ, развившегося у лиц, длительное время проживавших на радиоактивно загрязненных территориях Семипалатинской области Казахстана.

## Материалы и методы

Исследован операционный и биопсийный материал, полученный от 87 больных с РЛ, из которых 33 пациента (1-я группа) с детских лет до 2002 г. проживали вблизи Семипалатинского полигона и в течение длительного времени подвергались воздействию радиации (годовая доза облучения превысила 0,1 бэр). В качестве контроля использовался операционный и биопсийный материал 54 пациентов (2-я группа), проживавших на территориях с неизмененным радиационным фоном Казахстана (14 пациентов) и г. Москвы (40 больных). В работе был использован парафиновый архив онкологического центра и патологоанатомического бюро г. Семипалатинска, городского онкологического диспансера г. Алматы и материал Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова (1999–2002 гг.). Среди больных основной группы были 81 мужчины и 6 женщин, возраст которых составлял 13–69 лет, а в контрольной группе возраст больных колебался от 47 лет до 81 года. Метастазы в регионарные лимфоузлы имелись у всех пациентов как основной, так и контрольной групп, а отдаленные метастазы отсутствовали.

РЛ был представлен различными гистологическими типами опухоли: мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) — 19 случаев в 1-й группе и 11 во 2-й группе, плоскоклеточным раком (ПРЛ) — 7 случаев в 1-й группе и 17 во 2-й группе, аденокарциномой (АК) — 7 случаев в 1-й группе и 26 во 2-й. НМРЛ с нейроэндокринной дифференцировкой (НЭД) обнаружен только у пациентов 1-й группы — 14 случаев. С каждого блока готовили серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим, пикрофуксином по ван Гизону.

Проводили иммуногистохимическое выявление антигенов в парафиновых срезах иммунопероксидазным методом по общепринятой методике [4] с предварительной демаскировкой антигена в микроволновой печи в течение 20 мин при мощности 600 Вт. С помощью моно- и поликлональных антител выявляли MMP-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 (*LabVision*), VEGF, CD34, хромогранин, CD68 (DAKO). В качестве вторичных антител применяли

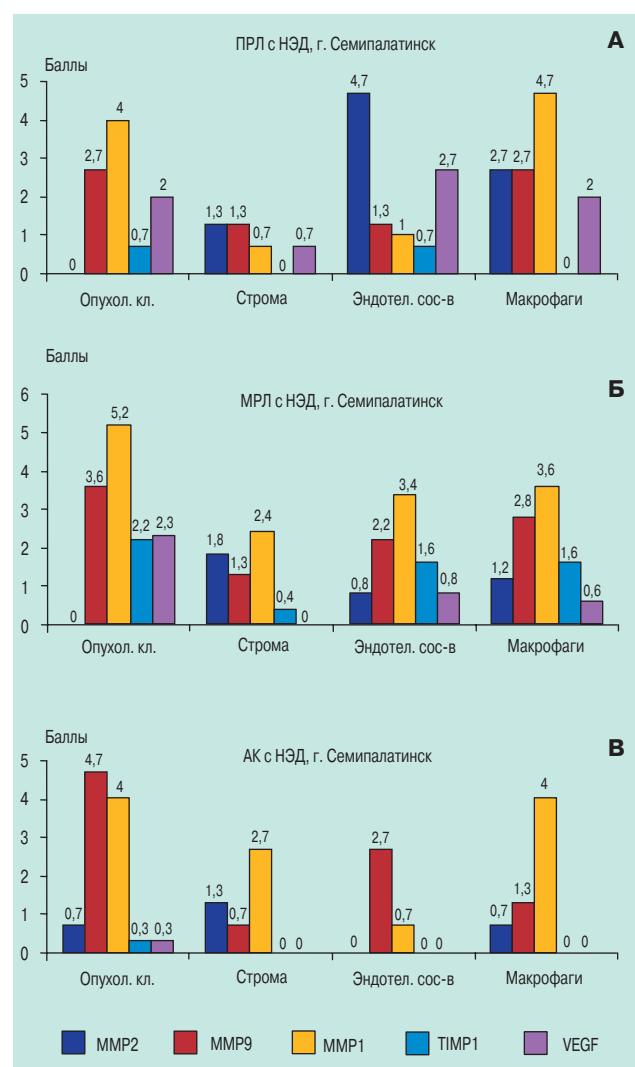


Рис. 1. Гистограммы MMP-1, -2, -9, их ингибитор TIMP-1 и VEGF в РЛ, у лиц, длительное время проживавших на радиоактивно-загрязненных территориях Семипалатинской области Казахстана

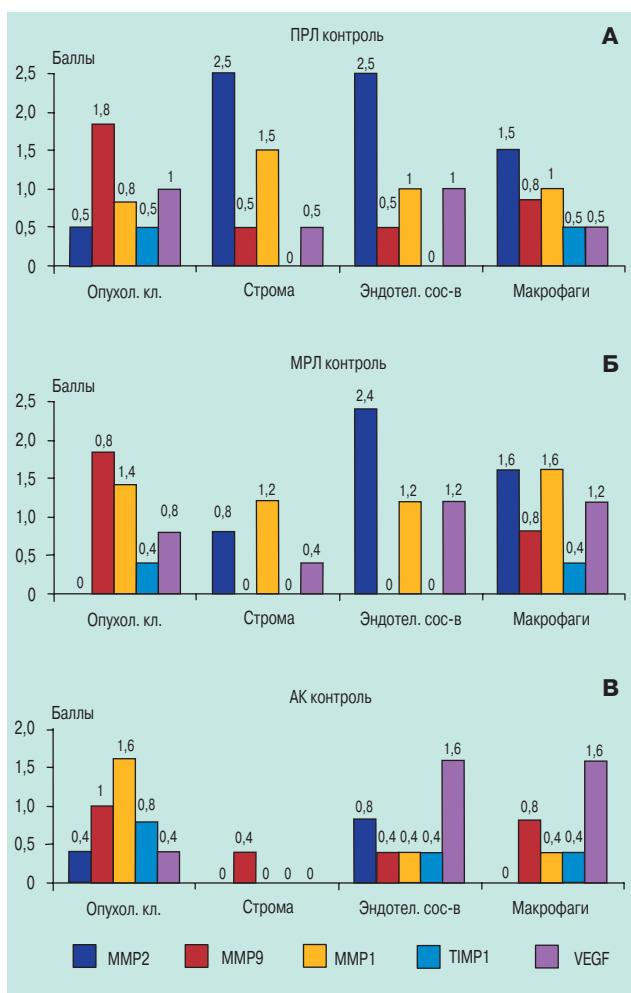


Рис. 2. Гистограммы MMP-1,-2,-9, их ингибитор TIMP-1 и VEGF в РЛ контрольной группы.

биотинилированные антитела к иммуноглобулинам мыши и кролика (Dako LSAB+KIT, PEROXIDASE). Для фонового докрашивания использовали гематоксилин. Выполняли позитивные и негативные контрольные реакции. Результаты иммуногистохимических реакций оценивали полуколичественным методом в баллах: 2 балла соответствовали 20 % и менее окрашенных опухолевых клеток, 4 балла — 20–50 %, 6 баллов — более 50 %. Уровень ангиогенеза рассчитывался по средней плотности новообразованных сосудов в 10 полях зрения при увеличении в 400 раз.

## Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что РЛ в 1-й группе отличался развитой стромой с большим количеством новообразованных сосудов по сравнению с опухолями во 2-й группе. Ангиогенез в строме опухоли оценивался по относительной плотности новообразованных сосудов, эндотелий которых экспрессирует CD34 и VEGF. VEGF выявляется в цитоплазме клеток паренхимы и стромы опухоли. При этом в основной группе отмечено уси-

ление экспрессии VEGF опухолевыми клетками МРЛ и РЛ с НЭД. В АК уровень экспрессии VEGF был одинаков в обеих группах (рис. 1, 2). Уровень экспрессии фактора роста коррелировал с высокой плотностью новообразованных сосудов, судя по CD34 (рис. 3А, 4А). В целом выявлено относительное увеличение плотности сосудов в РЛ больных основной группы по сравнению с контрольной. Таким образом, ангиогенез в опухолях основной группы повышается по сравнению с контрольной, что совпадает с данными по усилению экспрессии MMP-2. Усиление ангиогенеза наиболее выражено в РЛ с НЭД.

MMP-1 и MMP-9 при иммуногистохимическом исследовании обнаруживаются в цитоплазме опухолевых клеток, а также фибробластических элементов, эндотелия сосудов и макрофагов воспалительного инфильтрата стромы. Уровни экспрессии ферментов в раковых клетках, как правило, были

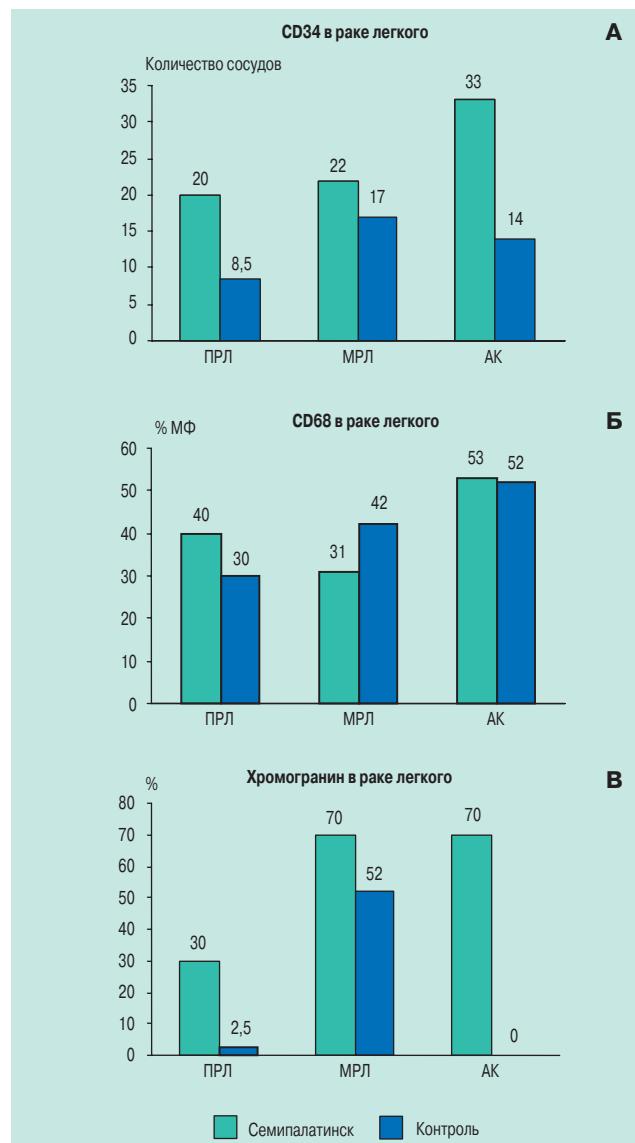


Рис. 3. Гистограммы CD34, CD68 и хромогранин в клетках различных гистологических типов РЛ

сопоставимы с таковыми в макрофагах (рис. 1, 2, 4В, Г). При этом наиболее высокий уровень экспрессии MMP-1 и MMP-9 в раковых клетках отмечается при АК и МРЛ обеих групп. Однако отмечены отличия в экспрессии данных ферментов, как по уровню, так и по локализации в двух исследуемых группах. В опухолевых клетках больных 1-й группы отмечался наивысший уровень экспрессии MMP-1 и MMP-9 по сравнению с контрольной группой. При этом раковые клетки больных 1-й группы содержали большее количество ферментов по сравнению со стромальными элементами, в то время как в контрольной группе уровни экспрессии MMP-1 и MMP-9 в паренхиматозных и стромальных элементах были примерно на одном уровне (рис. 1, 2).

MMP-2 при иммуногистохимическом исследовании выявляется также в цитоплазме клеток стромы, эндотелия сосудов, макрофагов и лишь в небольших количествах опухолевых клеток, в основном АК и ПРЛ. Наиболее высокий уровень экспрессии фермента обнаруживался в эндотелии сосудов обеих групп. Экспрессия данного фермента в эндотелии сосудов ПРЛ с НЭД усиливалась в основной группе по сравнению с контрольной (рис. 1, 2).

TIMP-1 при иммуногистохимическом исследовании выявляется в небольшом количестве в цитоплазме опухолевых клеток, а также фибробластических элементов, эндотелия сосудов и макрофагов воспалительного инфильтрата стромы. В тканях больных 1-й группы отмечалась тенденция к повышению уровня экспрессии TIMP-1 в паренхиме опухоли по сравнению с контрольной группой (рис. 1, 2).

Процентное содержание CD68-положительных клеток среди клеток инфильтрата составляет от 31 до 53 % в основной группе, и от 30 до 52 % — в контрольной (рис. 3Б). При этом макрофагальная инфильтрация стромы наиболее выражена в АК по сравнению с другими гистологическими типами РЛ и сопоставима в обеих группах. При МРЛ у больных 1-й группы отмечается выраженное снижение процентного содержания CD68-положительных клеток в строме опухоли до 31 % среди клеток инфильтрата по сравнению с группой контроля (42 %).

Хромогранин-А выявлялся в цитоплазме и ядрах опухолевых клеток МРЛ, а в опытной группе — и во всех случаях НМРЛ, что позволяет их считать НМРЛ с НЭД (рис. 4Б). При этом доля хромогранин+-клеток в ПРЛ с НЭД в среднем составила 30 %, а в АК с НЭД — 70 %. В контрольной группе хромогранин+-клетки среди НМРЛ выявлялись только в ПРЛ и составляли в среднем 2,5 % (рис. 3В).

В результате проведенного исследования установлено, что подавляющее большинство больных из Семипалатинского региона имели МРЛ. В случаях НМРЛ в опухолевых клетках также отмечалась нейроэндокринная дифференцировка, что было показано нами ранее при выявлении хромогранина. Особенностью РЛ в Семипалатинском регионе является также большой процент молодых пациентов. Воз-

раст больных колебался от 13 до 69 лет, в то время как в контрольной группе он составлял от 47 лет до 81 года.

Сопоставление экспрессии MMPs и других исследованных нами факторов в различных гистологических типах РЛ в сравниваемых группах было бы некорректным, так как в основной группе во всех изученных опухолях обнаруживалась НЭД. В то же время отмечены некоторые особенности экспрессии MMPs и VEGF в некоторых гистологических типах РЛ обеих групп: MMP-2 практически не экспрессировалась в опухолевых клетках МРЛ, MMP-9 была выше в НМРЛ по сравнению с МРЛ, а VEGF был самым низким в АК (рис. 1, 2).

Рак легкого, возникший в условиях повышенной радиации, отличается высоким потенциалом к инвазивному росту, судя по повышению уровня экспрессии MMP-1, -2 и -9 в эпителиальных клетках, а также усилинию ангиогенеза в строме. При этом происходит компенсаторная активация механизмов антиblastомной защиты путем усиления выработки TIMP-1, что, по данным литературы [15], может сочетаться с местной иммунодепрессией, индуцированной радиационным воздействием. Относительно высокий уровень металлопротеиназ в радиационном РЛ может быть косвенным подтверждением возникновения рака в условиях радиационного фиброза.

Таким образом, установлено, что злокачественный потенциал РЛ в плане инвазивного роста значительно выше у пациентов 1-й группы, что, вероятно, и определяет худший прогноз течения их заболевания. Это предположение основывается на обнаруженном нами усилении экспрессии MMP-1, -2 и -9 в раковых клетках основной группы по сравнению с контрольной. Полученные результаты подтверждаются и данными литературы. В ходе описанных исследований [7, 8, 11] была установлена корреляция MMP-9 и MMP-2 с низкой выживаемостью при НМРЛ и аденокарциноме (АК). При этом обнаружен полиморфизм MMP-9: генотипы 279QQ и 279RR коррелируют с повышенным риском РЛ с метастазами, а P574R и R279Q — с частотой РЛ. Кроме того, гетерозиготность по 574PR и гомозиготность по 574RR прогностически хуже, чем гомозиготность по 574RR [12]. Интересные факты по возрастанию риска развития РЛ в зависимости от гаплотипа MMP-2 и MMP-1 получены в последние годы. Показано, что С-1306-С-735 гаплотип MMP-2 коррелирует с более высоким риском РЛ и курением по сравнению с Т-1306-Т-735 [13], а полиморфизм MMP-1 по 1607 1G/2G связан с высоким риском РЛ у некурящих и АК у мужчин [14]. MMPs и TIMP оказывают воздействие на процессы инвазии, метастазирования РЛ и ангиогенеза. При этом MMP-2 наиболее активно экспрессируется в очагах новообразования сосудов в опухолях. РЛ, возникший в условиях повышенной радиации, отличается высоким потенциалом инвазивного роста за счет дисбаланса между экспрессией металлопротеиназ и их

ингибитора, а также инактивацией механизмов антиblastомной защиты. Перечисленные факторы могут обусловливать плохой прогноз РЛ у лиц, проживавших на радиоактивно загрязненных территориях.

## Заключение

Стромообразование и ангиогенез при РЛ в Семипалатинском регионе были более выраженным, судя по морфологии, а также экспрессии VEGF и плотности новообразованных сосудов по сравнению с контрольной группой. РЛ, возникший в условиях повышенной радиации, отличается более высоким уровнем ангиогенеза, а также инвазивными свойствами опухолевой ткани, что обеспечивается более высоким уровнем экспрессии металлопротеиназ и факторов роста. MMP-2 экспрессируется в РЛ в основном в очагах ангиогенеза стромы на значительно более высоком уровне в 1-й группе по сравнению с группой контроля. Относительно высокий уровень металлопротеиназ в радиационном раке может быть косвенным подтверждением роста опухоли в условиях радиационного фиброза и ее высокого злокачественного потенциала.

## Литература

1. Coussens L. M., Fingleton B., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. *Science* 2002; 295 (5564): 2387–2392.
2. Тюляндина С.А. Перспективные подходы лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого. В кн.: Новое в терапии рака легкого. М.; 2003.
3. Somerville R.P., Oblander S.A., Apté S. S. Matrix metalloproteinases: old dogs with new tricks. *Genome Biology* 2003; 4: 216.
4. Demedts I.K. et al. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respir. Res.* 2006; 7: 53.
5. Снарская Е.С., Молочков В.А., Франк Г.А., Завалишина Л.Э. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы при базально-клеточном и метатипическом раке кожи. *Арх. пат.* 2005; 67 (3): 14–16.
6. Cox G., Steward W. P., O'Byrne K. J. The plasmin cascade and matrix metalloproteinases in non-small cell lung cancer. *Thorax* 1999; 54: 169–179.
7. Byun J.H., Lee M.A., Roh S.Y. Association between cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-2 expression in non-small cell lung cancer. *Japan. J. Clin. Oncol.* 2006; 36 (5): 263–268.
8. Cai M., Onoda K., Takao M. Degradation of tenascin-C and activity of matrix metalloproteinase-2 are associated with tumor recurrence in early stage non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 1152–1156.
9. Laack E., Kohler A., Kugler C. Pretreatment serum levels of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor in non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1550–1557.
10. Pinto C.A., Carvalho P.E.O., Antonangelo L. Morphometric evaluation of tumor matrix metalloproteinase-9 predicts survival after surgical resection of adenocarcinoma of the lung. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9: 3098–3104.
11. Shinya I., Takenaka K., Yanagihara K. Matrix metalloproteinase-2 status in stromal fibroblasts, not in tumor cells, is a significant prognostic factor in non-small-cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 6579–6585.
12. Hu Z., Huo X., Lu D. et al. Functional polymorphisms of matrix metalloproteinase-9 are associated with risk of occurrence and metastasis of lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 5433–5439.
13. Su L., Zhou W., Park S. Matrix metalloproteinase-1 promoter polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevent.* 2005; 14: 567–570.
14. Zhou Y., Yu C., Miao X. Functional haplotypes in the promoter of matrix metalloproteinase-2 and lung cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 2005; 26 (6): 1117–1121.
15. Игембаева К.С. Последствия влияния ионизирующего излучения на клинику, течение и исход туберкулеза органов дыхания. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Семипалатинск; 2002.
16. Bouie J. *Handbook of immunoperoxidase staining methods*. Santa Barbara: Dako Corp.; 1983.

Поступила 01.02.07  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.24-006.6-091

С.И.Арифханова, К.М.Убайдуллаева

# Клеточные реакции в бронхолегочной системе при обострении хронической обструктивной болезни легких с кумуляцией пестицидов в организме

НИИ физиатрии и пульмонологии МЗ РУз, г. Ташкент

S.I.Arifkhanova, K.M.Ubaydullaeva

## Cell bronchopulmonary reactions in patients with pesticide accumulation and exacerbation of COPD

### Summary

Cell reactions of bronchopulmonary system in COPD exacerbation were investigated in BALF from 182 patients. Patients were divided into 2 groups: with or without pesticide accumulation. Smoking habit was also taken into consideration. We estimated biocide potential of AM using spontaneous and induced NST-test in 4 groups, calculated the stimulation index that revealed several patterns of cell reactions. Chronic excessive activation of AM by smoking, pesticides and/or other risk factors provided hyperresponsiveness of biocide systems of mononuclear monocytes.

### Резюме

На материале бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) 182 больных изучены клеточные реакции в бронхолегочной системе при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). При этом больные были разделены на 2 большие группы без и с наличием кумуляции пестицидов в организме, а также учитывался фактор курения. Определение биоцидного потенциала АМ в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте в сравниваемых 4 подгруппах больных, а также вычисление индекса стимуляции выявили ряд закономерностей в клеточных реакциях. Хроническая гиперактивация альвеолярных макрофагов курением, наличием пестицидов в организме и других факторов риска способствуют гиперактивности биоцидных систем мононуклеарных моноцитов.

Резистентность легких к действию повреждающих факторов представлена механизмами неспецифической защиты и иммунологической реактивности, которые определяются общими и местными гуморальными и клеточными реакциями [1–3]. Система неспецифической защиты органов дыхания включает механические (фильтрация, кашель, мукоцилиарный клиренс) и фагоцитарные (макрофаги и лейкоциты) реакции. Иммунная защита специфична по отношению к антигенам и лежит в основе развития иммунного ответа, направленного на нейтрализацию чужеродного материала в органах дыхания [4].

В патогенезе ХОБЛ большое значение имеет нарушение функции местной защиты в респираторном тракте. Важную роль в развитии заболевания играют нарушение эскалаторной функции мукоцилиарного аппарата и общепризнанные факторы риска: курение, загрязнение и запыленность окружающей среды, профессиональная вредность, гиперактивность бронхов, острые респираторные вирусные инфекции, генетические факторы (наследственность,  $\alpha_1$ -антитрипсин), особенности климата [5].

В условиях Узбекистана, кроме вышеперечисленных общепризнанных факторов риска, есть факторы, обуславливающие краевые особенности патоморфоза ХОБЛ: высокий процент кумуляции хлорорганических пестицидов в организме населения и запыленность хлопковой и табачной пылью в сельскохозяйственных регионах. Представляется важным провести сравнительный анализ клеточных реакций в бронхо-

легочной системе при обострении ХОБЛ у больных с кумуляцией пестицидов в организме и без нее.

### Материалы и методы

Обследованы 182 больных ХОБЛ: 89 мужчин и 93 женщины в возрасте 40–73 лет. Все они были разделены на 2 группы в зависимости от содержания в крови хлорорганических пестицидов: 1-я группа — больные ХОБЛ без пестицидов в крови, 2-я группа — больные с кумуляцией пестицидов в крови (87 и 95 больных соответственно). Каждая группа включала 2 подгруппы: курящие и некурящие (в 1-й группе 47 и 40, во 2-й группе 58 и 37 больных соответственно).

Проводился комплекс стационарных клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Системы внешнего дыхания оценивали методом компьютерной пневмотахометрии на аппаратах *Pneumoscop* и *Flowscreen* (Jaeger, Германия), обеспечивающих автоматический анализ показателей структуры легочных объемов (жизненная емкость легких (ЖЕЛ) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)), мгновенных максимальных объемных скоростей при выдохе 25, 50, 75 % ФЖЕЛ (MOC<sub>25</sub>, MOC<sub>50</sub>, MOC<sub>75</sub>), выраженных в %<sub>долж.</sub>.

Содержание хлорорганических пестицидов в крови больных ХОБЛ определяли методом газожидкостной хроматографии. Методика определения заключалась в извлечении хлорорганических пестицидов органическими растворителями, очистке экстрактов

путем распределения между двумя несмешивающимися жидкостями, с дальнейшей очисткой в колонке из окиси алюминия и безводного сернокислого натрия. Определение проводилось на хроматографе с детектором по захвату электронов. Данное исследование было проведено в лаборатории гигиены пестицидов НИИ санитарии и гигиены и профессиональной патологии МЗРУз.

Материалом для изучения клеточных реакций в бронхолегочной системе служила жидкость бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), который получали по общепринятой методике после введения в субсегментарный бронх фракционно 100–300 мл подогретого (до 37 °C) стерильного физиологического раствора с последующей его незамедлительной аспирацией. Полученную после объединения всех порций ЖБАЛ фильтровали через 2 слоя марли и центрифугировали при 2,5 тыс. об/мин при 2–4 °C в течение 15 мин. К осадку из клеток добавляли 2 мл среды 199 с 20 % телячьей сыворотки и осторожно ресусцинировали. Количество клеточных элементов подсчитывали в камере Горяева. Жизнеспособность клеток оценивали по поглощению трипанового синего. Из полученного клеточного осадка изготавливали мазки, которые окрашивали гематоксилином и эозином и по Романовскому–Гимза. В оставшейся его части проводили разделение альвеолярных макрофагов (АМ) от других клеточных элементов путем инкубации на предметных стеклах во влажной камере в течение 1 ч при комнатной температуре. В выделенных АМ изучали биоцидный потенциал с помощью восстановления нитросинего тетразолия в спонтанном (с-НСТ) и индуцированном (и-НСТ) вариантах по методу А.Н.Шишкиной [6]. В качестве стимулятора использовали липополисахарид *S. marcescens*-продигиозан ("Мосхимфармпрепарат", г. Москва). В мазках посредством с-НСТ и и-НСТ-тестов подсчитывали долю (%) НСТ-положительных АМ, по которому судили о степени активации внутриклеточных биоцидных систем. Индекс стимуляции определяли по соотношению показателей с-НСТ и и-НСТ-тестов.

Статистическую обработку результатов исследования и корреляционный анализ проводили с помощью программы *Excel*.

## Результаты и обсуждение

По результатам исследований при обострении ХОБЛ концентрация клеток в ЖБАЛ колебалась в относительно широких пределах в зависимости от принадлежности больного к группе сравнения от 2 тыс. до 6 млн клеток в 1 мл. В группе пациентов некурящих и без кумуляции пестицидов в крови АМ составляли в среднем до 86 %. На долю АМ у курящих больных без наличия пестицидов в крови приходились до 50 %, а у остальных больных с кумуляцией пестицидов в крови и курящих на долю АМ – до 28 % клеток.

Доля нейтрофильных лейкоцитов (Нф) у пациентов без наличия пестицидов и некурящих составила

в среднем до 20 %, тогда как у больных курящих и без пестицидов в крови обнаруживалось до 56 % Нф. В группе с наличием пестицидов в крови и у курящих количество Нф составляло в среднем до 80 %.

Почти у всех больных без кумуляции пестицидов в крови и некурящих проявлялась умеренная способность АМ продуцировать высоко реактивные метаболиты кислорода в с-НСТ-тесте. Показатели с-НСТ-теста у них варьировали от 6 % до 22 % и в среднем не превышали норму (19 %). За "норму" принимались показатели с-НСТ-теста для здоровых лиц, приведенные в работе Е.Ф.Чернушенко [7]. В основном, у всех больных этой группы АМ были чувствительны к дополнительной нагрузке и под действием продигиозана активнее восстанавливали НСТ.

В группе больных с пестицидами в крови и курящих реактивность АМ в с-НСТ-тесте оказалась самой высокой, почти вдвое выше (от 18 % до 40 %), чем в предыдущей группе (без наличия пестицидов в крови и некурящих). У пациентов с пестицидами в крови и некурящих показатель с-НСТ-теста в АМ был средним по сравнению с показателями предыдущих двух групп и варьировал от 10 % до 30 %.

Примечательно то, что реактивность АМ в и-НСТ-тесте определялась исходным состоянием этих клеток (таблица), так как между показателями с-НСТ и и-НСТ-тестов отмечалась высокая положительная корреляционная взаимосвязь ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,01$ ). При этом процент активных клеток в популяции АМ не зависел от ее численности. Однако содержание Нф в БАЛЖ больных с обострением ХОБЛ в изучаемых подгруппах напрямую зависело от исходной биоцидной активности популяции АМ и ее способности отвечать на дополнительный стимул (продигиозан). Между абсолютными показателями активности АМ в с-НСТ-тесте и абсолютным содержанием Нф в БАЛЖ была выявлена высокая положительная корреляция ( $r = 0,77$ ,  $p < 0,01$ ).

Существуют противоположные мнения разных исследователей о присутствии и роли в бронхолегочной системе функционально активных макрофагов. Так, по А.Г.Чучалину [8], функционально активные макрофаги в бронхоальвеолярном пространстве способствуют эффективной элиминации полиморфно-ядерных лейкоцитов (Нф) и репарации поврежденной ткани легких. По мнению других авторов [3, 9–11], активация макрофагов приводит к постоянному выделению медиаторов воспаления, усилиению притока Нф в легкие, способствующим лизису ими эластического каркаса органа. Известно, что АМ под влиянием микробных и немикробных стимулов синтезируют разные хемоаттрактанты для Нф, среди которых встречаются специфичные (IL-8) и неспецифичные (лейкотриен B4, с5а-фрагмент комплемента, тромбоцитактивирующий фактор) [12]. При этом образование IL-8 может усиливаться активацией эндогенных механизмов синтеза высокореактивных радикалов кислорода [13].

Таким образом, особенности клеточных реакций в воздухоносных путях больных ХОБЛ зависят от

Таблица

Показатели НСТ-теста до и после стимуляции продигиозаном АМ *in vitro* у больных при обострении ХОБЛ

Группа обследованных больных	<i>n</i>	$\alpha$ -ГХЦГ, мкг/л	$\gamma$ -ГХЦГ, мкг/л	ДДТ, мкг/л	с-НСТ, %	и-НСТ, %	Индекс стимуляции
Больные ХОБЛ без наличия пестицидов в крови и некурящие	47	—	—	—	12,8 ± 2,3	22,9 ± 1,9	1,86 ± 0,22
Больные ХОБЛ без наличия пестицидов в крови и курящие	40	—	—	—	15,9 ± 1,8	31,6 ± 3,8	1,98 ± 0,31
Больные ХОБЛ с кумуляцией пестицидов в организме и некурящие	58	0,0029 ± 0,01	0,0022 ± 0,01	0,0032 ± 0,03	17,6 ± 1,4	35,3 ± 4,2	2,00 ± 0,18
Больные ХОБЛ с кумуляцией пестицидов в организме и курящие	37	0,0031 ± 0,02	0,0024 ± 0,01	0,0031 ± 0,02	19,3 ± 2,3	42,8 ± 4,6	2,22 ± 0,24

функционального состояния мононуклеарных фагоцитов (АМ-клеток), которые можно в клинических условиях определить посредством с-НСТ и и-НСТ-тестов. Наши данные свидетельствуют, что факторы длительной активизации макрофагов (в частности длительное курение, кумуляция пестицидов в организме) превращают последние в постоянный источник медиаторов воспаления и приводят к усилению притока полиморфноядерных лейкоцитов (Нф) в легкие. Это способствует поддержанию хронического воспаления, со временем ведущего к лизису их эластического каркаса и развитию эмфиземы легких.

Следовательно, терапия больного ХОБЛ должна быть направлена не только на противомикробное воздействие, но и на дезинтоксикацию, на снятие всех возможных причин, приводящих к гиперреактивности АМ (в том числе курение, пестициды), на санационные мероприятия бронхиального дерева с механическим устранением гиперактивных АМ и чрезмерного накопления Нф в воздухоносных путях.

## Заключение

- Особенности клеточных реакций в воздухоносных путях больных ХОБЛ определяются функциональным состоянием биоцидных систем мононуклеарных фагоцитов (АМ).
- В клинических условиях можно прогнозировать течение и эффективность проводимого лечения болезни путем определения функционального состояния биоцидных систем АМ в БАЛЖ постановкой *in vitro* с-НСТ и и-НСТ-тестов и вычисления индекса стимуляции.
- Хроническая гиперактивация АМ курением, пестицидами в организме и другими факторами риска способствует гиперреактивности биоцидных систем мононуклеарных моноцитов, что характеризуется индексом стимуляции выше 1,9 раза.
- Следствием гиперактивации АМ и накопления нейтрофилов в бронхолегочной системе с выделением высоко реактивных радикалов и ферментов лизиса на фоне нарушения мукоцилиарного клиренса является хронизация воспаления и развитие эмфиземы.

Санация бронхиального дерева от гиперактивных АМ и нейтрофилов, отказ от курения и защита от других факторов риска (энтеросорбцией,

гемосорбцией, плазмаферезом, дезинтоксикацией) могут явиться хорошей патогенетической терапией для больных ХОБЛ с кумуляцией пестицидов в организме.

## Литература

- Копьева Т.Н., Бармина Г.А., Гробова О.М., Воронина Л.М. Местные механизмы защиты при хроническом воспалении в легких. Арх. пат. 1992; 9: 5–12.
- Ерохин В.В., Романова Л.К. Клеточная биология легких в норме и при патологии. М.; 2000.
- Макарова О.П., Шишкина Л.Н., Огиренко А.П. и др. Клеточные реакции в легких при обострении хронических заболеваний органов дыхания. Пульмонология 2001; 2: 63–68.
- Романова Л.К. Структурные основы иммунной защиты легких здорового человека. В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии. М.; 2000. 259–268.
- Черняев А.Л. Хронические обструктивные болезни легких. Клеточная биология легких в норме и при патологии. М.; 2000. 357–377.
- Шишкина Л.Н., Маянский Д.Н., Богомолова М.В. Реакция легочных макрофагов крыс на стимуляцию зимозаном. Бюл. эксперим. биологии 1985; 10: 454–457.
- Чернушенко Е.Ф., Гавриленко Т.И. Функциональное состояние фагоцитирующих клеток бронхальвеолярного смыва при заболеваниях легких. В кн.: Моделирование и клиническая характеристика фагоцитарных реакций. Горький; 1989. 228–237.
- Чучалин А.Г. Иммунокоррекция в пульмонологии. М.: Медицина; 1989.
- Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина; 1991.
- Романова Л.К., Овчаренко С.И., Младковская Т.Б. и др. Особенности клеточных реакций в легких во время обострения бронхиальной астмы. Пульмонология 1992; 1: 20–26.
- Chang J.C., Wysocki A., Tchouwong K.M. et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* and its components on macrophages and the release of matrix metalloproteinases. Thorax 1996; 51 (3): 306–311.
- Wilkinson J.R., Howell C.S., Lee T.A. Effects monocyte and macrophage-derived products on granulocyte function in asthma. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1989; 90: 64–69.
- Wozniak A., Betts W.H., Murphy G.A. et al. Interleukin-8 primes human neutrophils superoxide anion production. Immunology 1993; 79: 608–615.

Поступила 28.06.06  
© Арифханова С.И., Убайдуллаева К.М., 2007  
УДК 616.24-036.12-06:[615.917:632.95]

# 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

РН 00255501

На правах рекламы



# Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата ЗИТРОЛИД® ФОРТЕ

Регистрационный номер: РН 003955/01

Торговое название: Зитролид® форте

Международное непатентованное название: Азитромицин

Химическое название: 9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин (в виде дигидрата)

Лекарственная форма: капсулы

Состав: 1 капсула содержит активного вещества азитромицина – 0,5 г (500 мг).

Вспомогательные вещества: магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая.

Твердые желатиновые капсулы: желатин, титана диоксид, хинолиновый желтый, азорубин, понсо 4 R.

Описание: Капсулы № 00, корпус белый, крышечка оранжево-желтая. Содержимое капсул-порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Антибиотик, азалид.

Код АТХ:[J01FA10]

**Фармакологические свойства:** Антибиотик широкого спектра действия. Является представителем подгруппы макролидных антибиотиков – азалидов.

При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие. К азитромицину чувствительны грамположительные кокки: *Streptococcus pneumoniae*, *St. pyogenes*, *St. agalactiae*, стрептококки групп CF и G, *Staphylococcus aureus*, *St. viridans*; грамотрицательные бактерии: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H. ducrei*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*; некоторые анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp*; а также *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*. Азитромицин неактивен в отношении грамположительных бактерий, устойчивых к эритромицину. Азитромицин быстро всасывается из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. После приема внутрь 500 мг максимальная концентрация азитромицина в плазме крови достигается через 2,5–2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Биодоступность составляет 37 %. Азитромицин хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани уrogenитального тракта (в частности в предстательную железу), в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях (в 10–50 раз выше, чем в плазме крови) и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким pH, окружающей лизосомы. Это, в свою очередь, определяет большой кахуцищийся объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность азитромицина накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24–34 %) и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает существенного влияния на их функцию. Азитромицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5–7 дней после приема последней дозы, что позволило разработать короткие (3-дневные и 5-дневные) курсы лечения. В печени деметилируется, образующиеся метаболиты не активны. Выведение азитромицина из плазмы крови проходит в 2 этапа: период полувыведения составляет 14–20 ч в интервале от 8 до 24 ч после приема препарата и 41 ч – в интервале от 24 до 72 ч, что позволяет применять препарат 1 раз / сут.

**Показания к применению:** Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- Инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, синусит, тонзиллит, фарингит, средний отит);
- Скарлатина;
- Инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальные и атипичные пневмонии, бронхит);
- Инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы);
- Инфекции уrogenитального тракта (неосложненный уретрит и/или цервицит);
- Болезнь Лайма (боррелиоз), для лечения начальной стадии (*erythema mi grans*);
- Заболевание желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter Pylori* (в составе комбинированной терапии).

**Противопоказания:**

- Гиперчувствительность (в т. ч. к др. макролидам);
- печеночная и / или почечная недостаточность;
- период лактации (на время лечения приостанавливают);
- детский возраст до 12 месяцев.
- С осторожностью – беременность (может применяться, когда польза от его применения значительно превышает риск, существующий всегда при использовании любого препарата в течение беременности); аритмия (возможны желудочковые аритмии и удлинение интервала QT; детям с выраженными нарушениями функции печени или почек.

**Способ применения и дозы:** Внутрь, за 1 ч до или через 2 ч после еды 1 раз в сутки. Взрослым при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей – 500 мг/сут за 1 прием в течение 3 дней (курсовая доза – 1,5 г). При инфекциях кожи и мягких тканей – 1000 мг/сут в первый день за 1 прием, далее по 500 мг/сут ежедневно со 2-го по 5-й день (курсовая доза – 3 г). При острых инфекциях мочеполовых органов (неосложненный уретрит или цервицит) – однократно 1г. При болезни Лайма (боррелиоз) для лечения I стадии (*erythema migrans*) – 1 г в первый день и 500 мг ежедневно со 2-го по 5-й день (курсовая доза – 3 г). При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylon* – 1 г/сут в течение 3 дней в составе комбинированной антихеликобактерной терапии. Детям назначают из расчета 10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней или в первый день – 10 мг/кг, затем 4 дня – по 5–10 мг/кг/сут в течение 3 дней (курсовая доза – 30 мг/кг). При лечении *erythema migrans* у детей доза – 20 мг/кг в первый день и по 10 мг/кг со 2-го по 5-й день.

**Побочное действие:** Со стороны пищеварительной системы: диарея (5%), тошнота (3%), абдоминальные боли (3%); 1 % и менее – диспепсия, метеоризм, рвота, мелена, холестатическая желтуха, повышение активности «печеночных» трансаминаз; у детей – запоры, анорексия, гастрит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, боль в грудной клетке (1 % и менее). Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, сонливость; у детей – головная боль (при терапии среднего отита), гиперкинезия, тревожность, невроз, нарушение сна (1 % и менее). Со стороны мочеполовой системы: вагинальный кандидоз, нефрит (1 % и менее). Аллергические реакции: сыпь, фотосенсибилизация, отек Квинке.

Прочие: повышенная утомляемость; у детей – конъюнктивит, зуд, крапивница.

**Передозировка:** Симптомы: сильная тошнота, временная потеря слуха, рвота, диарея.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Антациды (алюминий и магнийсодержащие), этанол и пища замедляют и снижают абсорбцию. При совместном назначении варфарина и азитромицина (в обычных дозах) изменения промтромбинового времени не выявлено, однако, учитывая, что при взаимодействии макролидов и варфарина возможно усиление антикоагуляционного эффекта, пациентам необходим тщательный контроль промтромбинового времени. Диоксин: повышение концентрации диоксина. Эрготамин и дигидрэргота мин: усиление токсического действия (вазоспазм, дизестезия). Триазолам: снижение клиренса и увеличение фармакологического действия триазолана. Замедляет выведение и повышает концентрацию в плазме и токсичность циклосерина, непрямых антикоагулянтов, метилпреднизолона, фелодипина, а также ЛС, подвергающиеся микросомальному окислению (карбамазепин, терфенадин, циклоспорин, гексобарбитал, алкалоиды спорыни, вальпроевая кислота, дизопирамид, бромокриптина, фенитоин, пероральные гипогликемические средства, теофилин и др. ксантиновые производные) – за счет ингибиции микросомального окисления в гепатоцитах азитромицином. Линкозамины ослабляют эффективность, тетрациклин и хлорамфеникол – усиливают. Фармацевтически несовместим с гепарином.

**Особые указания:** Необходимо соблюдать перерыв в 2 ч при одновременном применении антацидов. После отмены лечения реакции гиперчувствительности у некоторых пациентов могут сохраняться, что требует специфической терапии под наблюдением врача.

**Форма выпуска:** Капсулы 0,5 г. По 3 или 6 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой; по 3 или 6 капсул в банках полимерных или из полистирола. Каждую банку или контурную упаковку вместе с инструкцией по применению в пачку.

**Условия хранения:** Список Б. В сухом защищенном от света и недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°C.

**Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности.

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

**Предприятие-изготовитель:** ОАО «Щелковский витаминный завод», 141100 Щелково-1, Московская область, ул. Фабричная, 2. Тел. (095) 933-48-62, факс (095) 933-48-63.

О.С.Васильева<sup>1</sup>, Т.В.Колядова<sup>1</sup>, С.А.Коряков<sup>1</sup>, Р.Х.Ахметов<sup>1</sup>, Г.Я.Шварц<sup>1</sup>, Т.Н.Неумолотова<sup>2</sup>

# Исследование терапевтической эффективности тровентола у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких профессионального генеза

1 – ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва;

2 – ФГУН "Саратовский НИИ сельской гигиены Роспотребнадзора", г. Саратов

*O.S.Vasilieva, T.V.Kolyadova, S.A.Korvyakov, R.Kh.Akhmetov, G.Ya.Shvarts, T.N.Neumolotova*

## Therapeutic efficacy of troventol in patients with occupational asthma or COPD

### Summary

Respiratory pathology takes 15 to 35 % of occupational diseases and a half of them falls to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. The aim of this study was to evaluate clinical efficiency and safety of troventol in workers of rubber industry and other hazardous fields and in agriculture workers suffering from asthma or COPD. The study involved 33 workers of hazardous industries of Moscow and 35 agriculture workers. Methods used included questionnaire, physical examination, spirometry, bronchodilating test, methacholine challenge test, peak flowmetry, measurements of NO in the exhaled air (NOexh) and total IgE level before and after treatment with troventol under the continuing hazardous exposure condition. The daily dose of troventol depended on the severity of the disease and ranged 80 to 240  $\mu$ g. The therapy with troventol has resulted in improvement of cough from 1.6 to 1.2 score ( $p \leq 0.05$ ) and dyspnea from 1.12 to 0.8 ( $p \leq 0.04$ ). Asthma attacks ceased in 39.7 % of the workers. Number of the workers having normal Tiffeneau index increased from 36.4 to 48.5 %. Bronchial hyperreactivity reduced. NOexh became normal in 24% of the patients. The drug was generally well tolerated.

### Резюме

Среди профессиональных заболеваний патология легких составляет от 15 до 35%, причем на долю хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) приходится половина случаев. Целью исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности тровентола у работников каучукового и других вредных производств и сельского хозяйства, страдающих БА и ХОБЛ. Нами было обследовано 33 рабочих вредных производств Москвы и 35 работников сельского хозяйства. Использовали анкетный скрининг, врачебный осмотр, спирометрию с бронходилатационным тестом, бронхопровокационный тест с метахолином, пикфлюметрию, определяли оксид азота выдыхаемого воздуха (NOexh) и общий IgE крови до и после лечения тровентолом в условиях продолжения контакта с неблагоприятными факторами. Суточная доза тровентола зависела от тяжести заболевания и составила от 80 до 240 мкг. На фоне терапии тровентолом интенсивность кашля уменьшилась в среднем с 1,6 до 1,2 балла ( $p \leq 0,05$ ), одышки – с 1,12 до 0,8 балла ( $p \leq 0,04$ ), приступы удушья прекратились у 39,7 % рабочих. Число рабочих с нормальным индексом Тиффено увеличилось с 36,4 до 48,5 %, отмечено уменьшение гиперреактивности бронхов в тесте с метахолином. У 24 % пациентов нормализовался NOexh. Переносимость препарата в целом была хорошей.

В настоящее время во всем мире отмечается рост числа бронхолегочных заболеваний, вызванных воздействием неблагоприятных и вредных производственных факторов [1–3]. По отчетным данным Международного комитета трудовых коллективов ежегодно в мире регистрируются в среднем 2–3 случая профессиональных легочных заболеваний на 1 тыс. работающих лиц. В структуре профессиональных заболеваний болезни легких составляют от 15 до 35 %, причем на долю хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) приходится половина случаев [4].

Значительную опасность для здоровья рабочих, занятых в каучуковом производстве, представляет контакт с натуральным латексом, газовыделение при получении синтетических каучуков, пылевыделение при производстве резиновых изделий (пыль добавок-наполнителей, катализаторов, ускорителей вулканизации). Веществами неблагоприятного и вред-

ного воздействия являются: дивинил, формальдегид, тальк, серная кислота, ртуть, тиурам, предельные и непредельные углеводороды (гомологи бензола, метан, парафины, этилен, сероуглерод, каптакс и др.), цианистые соединения, черная и белая сажа [5]. Для работников сельского хозяйства характерен контакт с зерновой, почвенно-зерновой и растительной пылью, а также с токсическими веществами (пестициды, гербициды, минеральные удобрения) [6]. Перечисленные вещества обладают выраженными сенсибилизирующими свойствами, токсическим, раздражающим и фиброгенным действием. Длительный производственный контакт с ними может привести к развитию хронических бронхолегочных заболеваний, аллергическим состояниям верхних дыхательных путей, БА [7]. В связи с этим, актуальным и необходимым является проведение лечебно-профилактических мер с использованием лекарственных препаратов, обладающих протекторным

действием на дыхательные пути со снятием воспаления и бронхобструкции, вызванных производственными аэрозолями [8].

Одним из представителей подобного рода фармакологических средств является тровентол, блокатор М-холинорецепторов, обладающий значительным бронхорасширяющим эффектом. Влияние тровентола на холинорецепторы бронхиальной мускулатуры по силе и длительности превосходит таковое у атропина; в то же время тровентол не оказывает воздействия на центральные М- и Н-холинергические рецепторы. Бронхорасширяющий эффект тровентола развивается через 15–30 мин после ингаляции и сохраняется в течение 4–5 ч. Как показали предыдущие исследования, препарат не только снижает тонус бронхов и таким образом уменьшает одышку и кашель, но и обладает тормозящим влиянием на секрецию слизистых желез и, что особенно важно, увеличивает толерантность к физической нагрузке [9]. Следует подчеркнуть антиоксидантную активность тровентола [10]. Кроме того, препарат не оказывает существенного влияния на артериальное давление и частоту сердечных сокращений у пациентов, обладает элементами  $\alpha$ -адренолитической, антигистаминной и антисеротониновой активности [11]. Тровентол лишен потенциально неблагоприятных свойств, т. к. он не оказывает влияния на спазмогенный и депрессорный эффекты брадикинина, не нарушает функции мерцательного эпителия и не вызывает раздражения слизистой оболочки дыхательных путей [12]. Исходя из указанных свойств, препарат применяется при бронхобструктивном синдроме, обусловленном ХОБЛ или астмой, в особенности вызванных воздействием вредных промышленных факторов.

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности регулярного приема тровентола работниками каучукового производства, сельского хозяйства и лицами, занятыми в других неблагоприятных профессионально-производственных условиях, страдающими БА и ХОБЛ.

## Материалы и методы

Нами были обследованы 33 рабочих вредных производств г. Москвы (1-я группа; в том числе 25 работников каучукового производства и 8 чел. — разнорабочих). Параллельно проводилось обследование 35 работников сельского хозяйства (2-я группа). В общей сложности под наблюдением находились 68 чел. Обследование пациентов 1-й группы проводилось на базе НИИ пульмонологии, 2-й группы — на базе клиники профессиональных болезней НИИ СГ г. Саратова. Возраст обследованных составил от 33 до 60 лет, в среднем —  $48,3 \pm 2,4$  года, профессиональный стаж — от 2 до 40 лет, в среднем —  $19,8 \pm 1,28$  года. Количество женщин составляло 31 чел. (45,6 %), мужчин — 37 (54,4 %).

Обследованные работники имели следующие профессии:

- изготовитель латексных изделий, прессовщик, вальцовщик, дробильщик, вулканизаторщик, шприц-машинистка, холодильщик — 11 чел. (16,2 %);
- маляр, каменщик, укладчик, штукатур — 6 чел. (8,8 %);
- механизаторы — 21 чел. (30,9 %);
- животноводы — 14 чел. (20,6 %);
- прочие (ИТР, машинисты, экономисты, лаборанты) — 16 чел. (23,5 %).

Число курящих составило 17 чел. (51,5 %) в 1-й группе и 23 чел. (65,7 %) — во 2-й. Индекс курения был равен  $14,1 \pm 3,9$  и  $15,6 \pm 4,1$  пачко-лет соответственно.

Нами были проведены следующие методы исследования:

- анкетный скрининг с использованием оригинальной анкеты;
- физикальное обследование;
- исследование показателей функции внешнего дыхания (ФВД), включавшее определение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и модифицированного индекса Тиффно, а также проведение пробы с бронходилататором;
- бронхопровокационный тест с метахолином (в дозах от 0,03 до 8 мг/мл) — альтернативный метод диагностики гиперреактивности бронхов, вызванной профессиональными поллютантами;
- пикфлюметрия в течение 30 дней с целью определения коэффициента суточного разброса пиковой скорости выдоха (ПСВ);
- определение оксида азота выдыхаемого воздуха как маркера воспалительного процесса в дыхательных путях;
- определение уровня общего IgE крови с целью оценки степени сенсибилизации.

Обследования проведены дважды: до и после лечения тровентолом, в условиях продолжения контакта с профессиональными факторами.

Всем 68 пациентам проводилось лечение тровентолом в различной дозировке в зависимости от тяжести заболевания и выраженности клинических симптомов (табл. 1).

Пациентам было предложено вести дневники самонаблюдения по балльной шкале оценок клинических

**Таблица 1**  
**Суточная доза тровентола в зависимости от тяжести течения и стадии заболевания**

Заболевание	Доза препарата, мкг/сут.
БА легкая интермиттирующая	80
БА легкая персистирующая	120
БА средней тяжести	240
ХОБЛ, 1-я стадия	120
ХОБЛ, 2-я стадия	240

ческих симптомов и общего состояния. Оценка объективных признаков заболевания и результатов инструментальных и лабораторных исследований проводилась по следующим шкалам: MRS (одышка), клинических симптомов, функциональных показателей.

Критерии итоговой оценки эффективности терапии проводились по 6-балльной шкале:

- 0 баллов — отсутствие эффекта;
- 1-2 балла — удовлетворительный эффект проведенного лечения;
- 3-4 балла — хороший эффект;
- 5-6 баллов — отличный эффект.

Оценивались клинические симптомы, такие как кашель, одышка, удушье: без динамики после лечения — 0 баллов, уменьшение симптомов соответствовало 1 баллу, исчезновение — 2 баллам. Оценка производилась по сумме баллов.

Кроме того, проводилась оценка динамики лабораторных и функциональных показателей.

## Результаты и обсуждение

В результате обследования пациентов 1-й группы у 16 человек (18,6 %) была диагностирована БА (интерmittирующая — у 6 чел., легкая персистирующая — у 5 рабочих и средней степени тяжести — у 5 пациентов), у 17 чел. (19,8 %) — ХОБЛ (1-й стадии — у 10 чел., 2-й стадии — у 7 рабочих).

При обследовании пациентов 2-й группы БА была выявлена у 12 чел. (34,3 %; в том числе интермиттирующая — у 3 пациентов, легкая персистирующая — у 4, средней степени тяжести — у 5 чел.); ХОБЛ — у 23 (65,7 %; 1-й стадии — у 13 чел.к, 2-й стадии — у 10).

При динамическом обследовании пациентов до и после 30-дневного лечения тровентолом нами были получены следующие результаты.

**Динамика кашля.** До лечения тровентолом в обеих группах постоянно кашляли (3 балла оценки по предложенной шкале) 14 чел. (20,6 %). Частые приступы кашля (от 1 раза в неделю до 1 раза в день, 2 балла) отмечал 21 пациент (30,9 %). Редкие приступы (реже 1 раза в неделю, 1 балл) были отмечены у 23 больных (33,8 %). Отсутствовал кашель (0 баллов) у 10 чел. (14,7 %). Средний балл оценки кашля до лечения составил 1,6 балла. После 30-дневного курса

терапии в оценке кашля больными отмечена выраженная положительная динамика. Число больных, не отмечавших кашля, увеличилось до 29 человек (42,6 %). В 1 балл (редкие приступы кашля, реже 1 раза в неделю) оценили кашель 8 больных (11,8 %), в 2 балла (частые приступы кашля, от 1 раза в неделю до 1 раза в день) — 19 чел. (27,9 %). Количество пациентов, оценивающих свой кашель в 3 балла (постоянно кашляющие больные), уменьшилось до 12 человек (17,6 %; рис. 1). Средний балл оценки кашля после лечения уменьшился и составил 1,2 (различия достоверны;  $p \leq 0,05$ ).

**Одышка.** При оценке одышки до лечения ее появление только при тяжелой физической нагрузке (что соответствует 0 баллов по шкале MRS) отмечали 12 человек (17,6 %). У 35 рабочих (51,5 %) одышка возникала при быстрой ходьбе по ровной местности (1 балл). 21 человек (30,9 %) ощущал одышку при медленной ходьбе (2 балла). Средний балл оценки

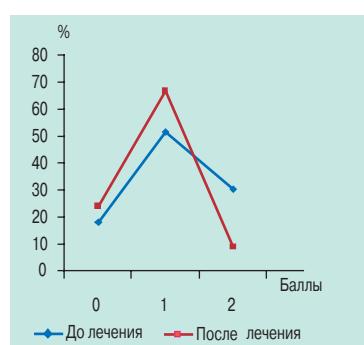


Рис. 2. Динамика одышки

пациентами своей одышки до лечения составил 1,12. После лечения тровентолом в течение мес. была отмечена положительная динамика в оценке пациентами одышки. Число рабочих, у которых одышка возникала только при тяжелой физической нагрузке (0 баллов), увеличилось до 17 чел. (25,0 %). В 1 балл (одышка возникала при быстрой ходьбе по ровной местности) оценили одышку 45 пациентов (66,2 %), в 2 балла (одышка при медленной ходьбе) — 6 чел. (8,8 %) (рис. 2). Средний балл оценки одышки после лечения составил 0,8 (различия достоверны;  $p \leq 0,04$ ).

**Динамика приступов удушья.** До применения тровентола число рабочих, отмечавших возникновение приступов удушья (1 балл по шкале), составило 54 чел. (79,4 %). У 14 пациентов (20,6 %) приступов

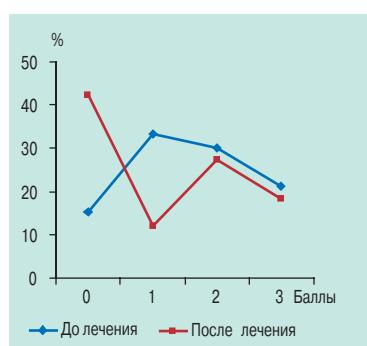


Рис. 1. Динамика кашля

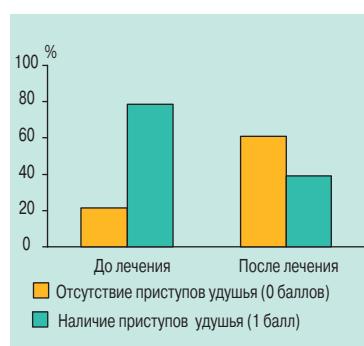


Рис. 3. Динамика приступов удушья

**Таблица 2**  
**Динамика аускультативной картины в легких в процессе лечения**

Аускультативная картина	Число лиц, у которых выслушиваются хрипы в легких, до лечения		Число лиц, у которых выслушиваются хрипы в легких, после лечения		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Хрипов нет	31	45,6	45	66,2	0,04*
Единичные сухие хрипы	19	27,9	10	14,7	0,05*
Рассеянные сухие хрипы	12	17,6	7	10,3	0,02*
Склерофония	6	8,8	6	8,8	—

Примечание: \* — разница статистически достоверна.

удушья не возникало (0 баллов). Средний балл оценки удушья составил 0,8. После лечения приступы удушья перестали беспокоить 27 человек; т. е. число рабочих, отмечающих приступы удушья, уменьшилось вдвое — до 27 чел. (39,7 %). Общее количество больных, не отмечавших возникновение приступов удушья (ни дома, ни в условиях производства) составило 41 человек (60,3 %; рис. 3). Средний балл по показателю после лечения стал равен 0,4 (различия достоверны;  $p \leq 0,02$ ).

### Результаты физикального обследования.

До лечения при аускультации у 31 чел. (45,6 %) отмечалась нормальная аускультативная картина, у 19 пациентов (27,9 %) на фоне везикулярного дыхания выслушивались единичные сухие хрипы. У 12 человек (17,6 %) было выявлено жесткое везикулярное дыхание и сухие рассеянные хрипы. У 6 чел. (8,8 %) была выявлена аускультативная картина по типу склерофонии. После проведенного лечения количество больных, у которых при аускультации выслушивались хрипы, уменьшилось почти вдвое — до 17 чел. (в том числе у 10 хрипы отмечались только при форсированном выдохе). Везикулярное дыхание с отсутствием хрипов выслушивалось у 45 больных (66,2 %). Количество рабочих со склеротическими хрипами осталось прежним — 6 (табл. 2).

**Пиковая скорость выдоха (ПСВ).** Всем пациентам проводился суточный мониторинг ПСВ. До лечения коэффициент суточного разброса был нормальным (менее 15 %) у 10 чел. (14,7 %) и выходил за пределы нормы — у 58 пациентов (85,3 %). После лечения тровентолом коэффициент суточного разброса нормализовался у 29 чел. (42,6 %); в общей сложности нормальный коэффициент суточного разброса был отмечен у 39 пациентов (57,4 %) и превышал норму у 29 (42,6 %; табл. 3).

Дальнейшие инструментальные и лабораторные исследования проводились пациентам 1-й группы.

**Исследование ФВД.** До применения тровентола нормальные значения индекса Тиффно (80–100) были выявлены у 12 чел. (36,4 %). Умеренное снижение индекса Тиффно (60–79 %) было отмечено у 19 больных (57,4 %), значительное снижение (40–59 %) — у 2 рабочих (6 %).

После лечения показатели улучшились: нормальные значения индекса Тиффно были отмечены у 16 чел. (48,5 %), умеренное снижение показателя — также у 16 пациентов (48,5 %), значительное снижение выявлено у 1 пациента (3 %; табл. 4).

При исследовании зависимости индекса Тиффно от стажа работы у больных ХОБЛ до лечения была выявлена тенденция к снижению индекса по мере увеличения длительности контакта с профессиональными вредностями. Так, у пациентов, проработавших на

**Таблица 3**  
**Динамика коэффициента суточного разброса ПСВ до и после лечения**

Коэффициент суточного разброса	Число лиц до лечения		Число лиц после лечения		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Нормальный (< 15 %)	10	14,7	39	57,4	0,02*
Выше нормы ( $\geq 15\%$ )	58	8,3	29	42,6	0,03*

Примечание: \* — разница статистически достоверна.

**Таблица 4**  
**Динамика индекса Тиффно в процессе лечения**

Индекс Тиффно, %	Число лиц, до лечения		Число лиц, после лечения		p
	абс. число	%	абс. число	%	
80–100	12	36,4	16	48,5	$\leq 0,04^*$
60–79	19	57,4	16	48,5	$\leq 0,05^*$
40–59	2	6	1	3	$> 0,05$

Примечание: \* — разница статистически достоверна.

**Таблица 5**  
**Динамика среднего значения индекса Тиффно в зависимости от стажа работы до и после лечения тровентолом**

Стаж работы (лет)	Индекс Тиффно (% от нормы) до лечения	Индекс Тиффно (% от нормы) после лечения
1-4	86	90
5-9	80	86
10-14	74	74
15-19	74	74
>20	71	71

**Таблица 6**  
**Динамика показателя ОФВ<sub>1</sub> в зависимости от стажа работы до и после лечения тровентолом**

Стаж работы (годы)	ОФВ <sub>1</sub> (л) до лечения	ОФВ <sub>1</sub> (л) после лечения
1-4	3-4	4-5
5-9	3-4	4-5
10-14	3-4	3-4
15-19	2-3	2-3
>20	2-3	2-3

предприятия от 1 года до 4 лет, индекс в среднем составлял 86 %, у проработавших 5–9 лет — 80 %, 10–14 лет — 74 %, 15–19 лет — 74 %, более 20 лет — 71 %. После лечения среднее значение индекса Тиффно увеличилось только у больных, проработавших в контакте с профессиональными вредностями не более 9 лет. В частности, у рабочих со стажем от года до 4 лет индекс стал равен 90 %, а у имеющих стаж работы 5–9 лет — 86 %. У пациентов с более длительным стажем работы динамика среднего значения индекса Тиффно не отмечена (табл. 5).

При анализе зависимости ОФВ<sub>1</sub> от стажа работы до лечения было выявлено, что у пациентов, работающих на производстве до 14 лет, показатель составил



Рис. 4. Динамика результатов теста с метахолином в процессе лечения тровентолом

3–4 л, у работающих 15 и более лет — 2–3 л. После лечения тровентолом у рабочих со стажем работы до 9 лет ОФВ<sub>1</sub> увеличился до 4–5 л., у остальных — остался без изменений (табл. 6).

Для выявления скрытой бронхобструкции проводился провокационный тест с метахолином. До лечения препаратом было замечено падение ОФВ<sub>1</sub> при возрастании концентрации метахолина (прямо пропорционально). После лечения выявлено уменьшение процента падения ОФВ<sub>1</sub> при увеличении концентрации метахолина (рис. 4).

До и после лечения у всех пациентов исследовался уровень общего IgE в сыворотке крови. До лечения нормальный уровень IgE (до 130 МЕ/мл) был выявлен у 30 человек (90,9 %), у 3 пациентов показатель превышал норму.

После 30-дневного лечения тровентолом у одного из больных с исходно повышенным уровнем IgE показатель нормализовался.

При исследовании в выдыхаемом воздухе уровня оксида азота (NOexh) — маркера аллергического воспаления дыхательных путей — выявлено изначально его повышение > 10 ppb у 16 чел. (48 %), нормальный показатель NOexh (< 10 ppb) был отмечен у 17 чел. (51,5 %). После 30-дневного курса терапии у 8 чел. показатель нормализовался (стал меньше 10 ppb). Общее количество рабочих с нормальным показателем NOexh составило 25 (75,8 %). Несмотря на то, что у 8 чел. (24,2 %) уровень NOexh после лечения оставался выше нормы, значение его снизилось вдвое (табл. 7).

Таким образом, после лечения тровентолом была отмечена положительная динамика всех функциональных и лабораторных показателей у больных с ХОБЛ и БА.

При итоговой оценке данных анкетного скрининга нами было установлено, что при БА лечение тровентолом дало хороший эффект у 7 чел., удовлетворительный эффект был отмечен у 19 чел., лечение не оказалось эффекта на самочувствие у 2 пациентов. При лечении ХОБЛ отличного эффекта удалось достичь у 9 пациентов, хорошего — у 17 рабочих, удовлетворительный эффект констатирован у 12 чел., эффекта не было отмечено у 2 больных (рис. 5). Полученные результаты подтверждены лабораторными и функциональными данными.

#### Переносимость препарата

С пациентами, участвующими в исследовании, был достигнут комплаенс. В целом отмечена хорошая

**Таблица 7**  
**Динамика уровня NOexh в процессе лечения**

Уровень оксида азота	Число лиц до лечения		Число лиц после лечения		p
	абс. число	%	абс. число	%	
< 10 ppb	17	51,5	25	75,8	0,05*
≤ 10 ppb	16	48	8	24,2	0,03*

Примечание: \* — разница статистически достоверна.

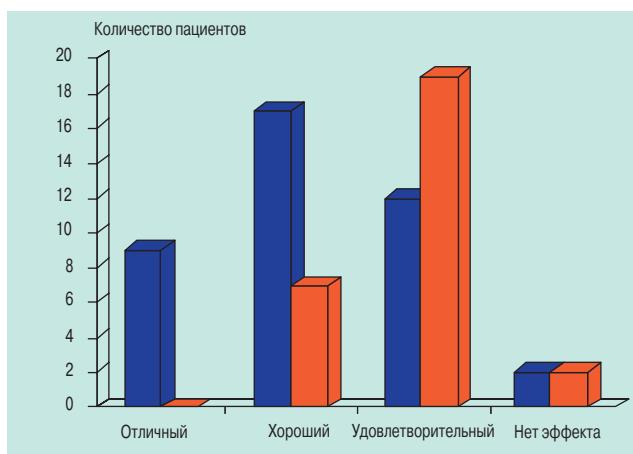


Рис. 5. Оценка эффективности терапии тровентолом

переносимость препарата. Из исследования были исключены 9 человек, 6 из которых ввиду сильной занятости не смогли найти время для исследований. У 1 чел. (со слов пациентки) после приема препарата возник сильный кашель, вследствие чего больная отказалась от лечения. Двое больных предпочли другие бронхолитики ввиду отсутствия эффекта от тровентола. У 3 рабочих возникал периодически кашель, но тем не менее они продолжали принимать препарат, так как ощущали его эффективность.

### Заключение

1. У лиц, длительно работающих в условиях воздействия смешанной органно-минеральной пыли, диагностированы ХОБЛ и БА, установлена степень выраженности бронхиальной обструкции и ее обратимость, а также наличие аллергического воспаления дыхательных путей, требующие медикаментозной коррекции.
2. Терапевтическая эффективность и безопасность тровентола для купирования приступов удушья у больных с профессиональной БА достигнута. Установлена доза препарата 80 мкг/сут — для легкой интермиттирующей формы БА, для легкой персистирующей БА — доза 120 мкг/сут, для БА средней степени тяжести (в комплексе с ингаляционными глюкокортикоидами) — 240 мкг/сут. Рекомендуемая длительность курса — 1 мес., кратность — 2-3 курса в год.
3. У больных с ХОБЛ, вызванной профессиональными факторами, положительная динамика течения заболевания и регрессия симптомов достигнуты при приеме тровентола в дозировках: при 1-й стадии — 120 мкг/сут., 2-й стадии — 240 мкг/сут. Рекомендуемая длительность курса — 1 мес., кратность — 2-3 курса в год.

4. Полученные данные позволяют рекомендовать применение тровентола для лечения больных ХОБЛ и БА, вызванных неблагоприятными и вредными производственными факторами. Следует отметить наиболее высокую эффективность препарата в лечении больных ХОБЛ.

### Литература

1. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2001 году (статистические материалы). М.: МЗ РФ; 2002.
2. McCrory D., Brown C. et al. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119: 1190–1209.
3. Anto J.M., Vermeire P. et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (5): 982–994.
4. Васильева О.С. Профессиональная бронхиальная астма. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. Т. 2. — М.: Агар, 1997. — С.125–150.
5. Артамонова В.Г. Актуальные проблемы диагностики и профилактики профессиональных заболеваний. *Медицина труда и промышленная экология* 1996; 5: 4–6.
6. Спирин В.Ф., Величковский Б.Т., Васильева О.С. Гигиена труда и профессиональные заболевания органов дыхания у работников животноводства и кормопроизводства. Саратов; 2002: 12–51.
7. Величковский Б.Т. Основные патогенетические механизмы профессиональных заболеваний легких профессиональной этиологии. Часть 2. От концепции к практике. *Медицина труда и пром. экол.* 1999; 8: 20–27.
8. Васильева О.С., Осипова Г.Л., Бондаренко А.А. Коррекция нарушений бронхиальной проходимости у работников пылевых производств. В кн.: Сборник резюме Interasthma-98 и 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1998.
9. Van Noord J.F., Bantje Th.F., Eland M.E. et al. A randomized controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of COPD. *Thorax* 2000; 55: 289–294.
10. Соодаева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях. В кн.: Хронические обструктивные заболевания легких. М.: ЗАО "Изд-во "БИНОМ", 1998; СПб: Невский диалект; 1998.
11. Тимофеев А.А., Ягмурев Б.Х., Соодаева С.К., Чучалин А.Г. Изучение механизма действия бронхолитика тровентола на секрецию гистамина. *Бiol. экспер. бiol. мед.* 1997; 11: 537–540.
12. Машковский М.Д. Лекарства XX века. М.: ООО "Изд-во "Новая волна"; 1998.

Поступила 07.07.06

© Коллектив авторов, 2007

УДК [616.248+616.24-036.12]-085.23

# Ремоделирование и диастолическая функция правого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста

ГОУ ВПО "Дагестанская медицинская академия МЗСР РФ", г. Махачкала

*K.M.Alieva, M.I.Ibragimova, K.A.Masuev*

## Remodeling and diastolic function of right ventricle in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease

### Summary

This study was designed to investigate parameters of remodeling and diastolic function of right ventricle (RV) in elderly patients with COPD. One hundred patients were observed (of them, 78 had COPD and 22 were controls). The COPD patients had structural disorders and diastolic dysfunction of RV and pulmonary hypertension. A relationship was determined between systolic and diastolic functions of RV.

### Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение параметров ремоделирования и диастолической функции ПЖ у больных ХОБЛ гериатрического возраста. В исследование были включены 100 пациентов (78 больных ХОБЛ и 22 — контрольная группа). Проведено допплерэхокардиографическое исследование. Выявлены структурные изменения правых отделов сердца, легочная гипертензия, нарушение диастолической функции ПЖ. Установлена взаимосвязь показателей систолической и диастолической функций ПЖ.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одно из ведущих мест среди причин заболеваемости и смертности во всем мире. По данным последних эпидемиологических исследований, ею страдает около 5 % взрослого населения планеты [1]. Медицинское и социальное значение ХОБЛ чрезвычайно велико в связи с ее значительной распространенностью, она входит в число лидирующих причин временной нетрудоспособности, инвалидности и занимает 4-5-е место среди факторов смерти [2, 3]. При этом в России отмечаются наиболее высокие показатели по инвалидности, потере трудоспособности и числу дней, проведенных в стационарах.

В связи с удлинением продолжительности жизни, ростом числа курящего населения эта проблема особенно актуальна у лиц пожилого возраста [4]. Наряду с увеличением количества больных ХОБЛ в пожилом и старческом возрасте отмечается устойчивая тенденция к повышению числа нуждающихся в оказании неотложной помощи в связи с тяжелым течением болезни на фоне сопутствующей патологии. При этом все чаще встречаются тяжелые инвалидизирующие формы заболевания, связанные с поздней диагностикой. ХОБЛ характеризуется прогрессирующим течением, развитием легочной недостаточности, легочной гипертензии и тканевой гипоксии.

Особенностью патологии в пожилом возрасте является полиморбидность. В данном случае ХОБЛ со-

четается с болезнями цивилизации — ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом и ятрогенными осложнениями, что, в свою очередь, утяжеляет заболевание.

Длительный анамнез ХОБЛ, а также неэффективность проводимой терапии у лиц пожилого возраста являются прогностически неблагоприятными факторами, приводящими к инвалидизации больных вследствие формирования хронического легочного сердца (ХЛС), развитию которого способствуют нарушение внутрисердечной гемодинамики, а также выраженность процессов ремоделирования сердца. Диастолическая дисфункция миокарда правого и левого желудочков сердца может быть одним из наиболее ранних его проявлений у таких больных.

В связи этим представляется актуальным раннее выявление гемодинамических нарушений у пожилых лиц с ХОБЛ. Своевременная диагностика нарушений систолической и диастолической функций правого желудочка у данной группы пациентов будет способствовать снижению темпов прогрессирования заболевания, предотвращению развития хронического легочного сердца (ХЛС), улучшать качество жизни и снижать смертность. Целью проведенного исследования явилось изучение параметров ремоделирования, степени нарушения диастолической функции правого желудочка (ПЖ) и уровня легочной гипертензии у больных ХОБЛ старших возрастных групп.

## Материалы и методы

В исследование было включено 78 больных ХОБЛ II, III, IV степени тяжести (73 мужчины и 5 женщин) в возрасте от 60 до 89 лет (средний возраст  $73,3 \pm 7,0$  лет), находившихся на стационарном лечении в Республиканском госпитале ветеранов по поводу обострения заболевания. Длительность заболевания у больных ХОБЛ старших возрастных групп составила  $15,3 \pm 11,2$  года. Диагноз и степень тяжести ХОБЛ устанавливали на основании рекомендаций программы GOLD (2003, 2004).

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от степени тяжести заболевания. В 1-ю группу вошли больные с ХОБЛ II степени и во 2-ю — с ХОБЛ III–IV степени. У всех пациентов проводилось эхокардиографическое исследование сердца на аппаратах *LOGIQ 400* и *TOSHIBA* в В-, М- и допплер-режиме по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества и Европейской исследовательской группы по диастолической сердечной недостаточности. Для оценки степени выраженности диастолической дисфункции сердца была обследована контрольная группа больных, включающая 22 пациента перинатического возраста без наличия хронической легочной патологии и сердечной недостаточности (больные с гастроэнтерологической и неврологической патологией).

В исследование не включались больные ХОБЛ с АГ III степени тяжести и ИБС со сниженной фракцией выброса, постинфарктным кардиосклерозом, нарушениями ритма сердца (мерцательной аритмии), гемодинамически значимыми клапанными пороками сердца и хроническими декомпенсированными заболеваниями других внутренних органов, а также пациенты, отказывающиеся от сотрудничества с врачом.

Исследование систолической функции ПЖ производилось в М- и В-режимах в параптернальной позиции по длинной оси сердца, по короткой оси сердца на уровне корня аорты, в апикальной и субкостальной позициях. Изучались следующие параметры: диаметр ПЖ в диастолу (ДПЖ), выходной тракт ПЖ, толщина передней стенки ПЖ в диастолу (ТПСПЖ), диаметр легочной артерии (ДЛА) и ее ветвей, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). Диастолическая функция оценивалась при исследовании транстрикуспидального потока методом допплер-эхокардиографии (допплер-ЭхоКГ). Изучались следующие показатели: максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения ПЖ — Етк (м/с), скорость кровотока позднего диастолического наполнения желудочков или систолы предсердий — Атк (м/с), отношение скоростей кровотока раннего и позднего наполнения (Етк / Атк), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ПЖ — DT (мс). Показателем гипертрофического типа диастолической

дисфункции (ДД) ПЖ (замедление релаксации) считалось отношение Етк / Атк  $< 1$ . Рестриктивный тип оценивался по Етк / Атк  $> 1,8$  при DT  $< 150$  мс [5, 6].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.0* (*Stat Soft, Inc*), *Biostat* и *Microsoft Excel*. Количественные признаки представлялись в виде среднего значения ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $\sigma$ ). Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. Для корреляционного анализа применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена, Гамма. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Легочная гипертензия была выявлена у 85 % больных ХОБЛ и у 27 % контрольной группы. СДЛА зависит от степени тяжести заболевания и в 1-й и во 2-й группах ( $33,18 \pm 10,86$  и  $41,58 \pm 13,28$  соответственно) статистически достоверно превышало этот показатель в контрольной группе ( $24,38 \pm 5,80$ ;  $p < 0,001$ ). Легочная гипертензия, обнаруженная у пациентов с ХОБЛ, носила в большинстве случаев умеренный характер, что согласуется с данными ряда авторов [7–9]. Выраженная легочная гипертензия (более 50 мм Hg) определялась у 21,8 % пациентов с ХОБЛ и ни в одном случае в группе контроля. Данные представлены в табл. 1.

При сравнении показателей ПЖ в обеих группах больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой выявлены достоверные признаки гипертрофии передней стенки ПЖ ( $0,67 \pm 0,07$ ;  $0,76 \pm 0,11$  и  $0,49 \pm 0,07$ ;  $p < 0,001$ ). У больных ХОБЛ в 55 % случаев (43 больных) выявлено расширение диаметра ПЖ, причем в основном (93 %) у пациентов 2-й группы ( $2,53 \pm 0,37$  и  $2,9 \pm 0,54$  соответственно). Размер выходного тракта правого желудочка (ВТПЖ) увеличен по сравнению с группой контроля в 70 % (55 больных) случаев. Диаметр ЛА расширен как в 1-й группе ( $2,66 \pm 0,25$  см), так и во 2-й группе больных ХОБЛ ( $2,75 \pm 0,28$  см) по сравнению с контрольной группой ( $2,02 \pm 0,16$ ;  $p < 0,001$ ).

При анализе параметров ПЖ у больных ХОБЛ выявлены существенные структурные изменения по

**Таблица 1**  
**Показатели ремоделирования правого желудочка, легочной артерии и легочной гипертензии у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести**

	1-я группа	2-я группа	КГ
ПЖ, см	$2,53 \pm 0,37^*$	$2,9 \pm 0,54^*$	$2,05 \pm 0,23$
ВТПЖ, см	$3,19 \pm 0,29^*$	$3,47 \pm 0,36^*$	$2,57 \pm 0,27$
ПСПЖ, см	$0,67 \pm 0,07^*$	$0,76 \pm 0,11^*$	$0,49 \pm 0,07$
ЛА, см	$2,66 \pm 0,25^*$	$2,75 \pm 0,28^*$	$2,02 \pm 0,16$
СДЛА	$33,18 \pm 10,86^*$	$41,58 \pm 13,28^*$	$24,3 \pm 5,80$

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

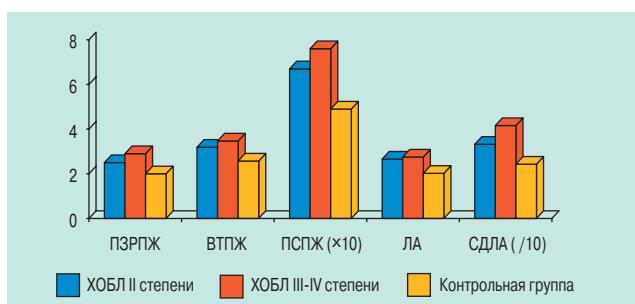


Рис. 1. Показатели ремоделирования правого желудочка, легочной артерии и легочной гипертензии в зависимости от степени тяжести ХОБЛ

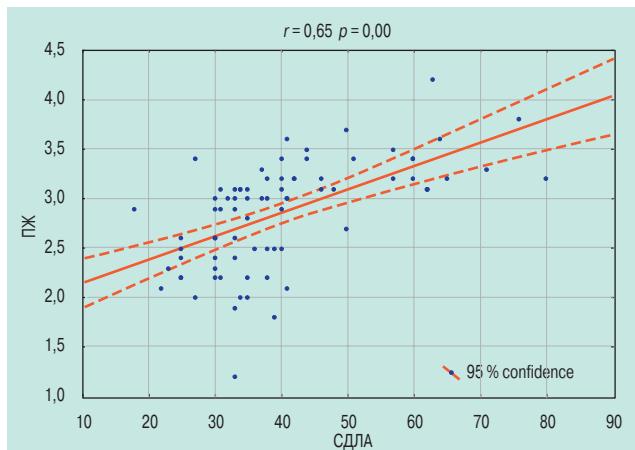


Рис. 2. Анализ взаимозависимости величин размера правого желудочка (ПЗРПЖ) от систолического давления в легочной артерии (СДЛА) у больных ХОБЛ

сравнению с пациентами контрольной группы: гипертрофия и дилатация ПЖ, расширение легочной артерии и ее ветвей, а также легочная гипертензия. Процессы ремоделирования ПЖ у них возникают уже при умеренном повышении СДЛА.

С целью изучить взаимосвязь степени ЛГ и параметров ремоделирования ПЖ был проведен корреляционный анализ между СДЛА и ТПСПЖ и ПЗРПЖ у больных ХОБЛ с использованием корреляции Спирмена. В результате было выявлено, что достоверная линейная корреляционная связь наблюдалась между значениями СДЛА и ПЗРПЖ у больных ХОБЛ ( $r = 0,65; p = 0,00$ ).

При исследовании диастолической функции ПЖ (табл. 2) у больных ХОБЛ выявлено уменьшение соотношения скоростей Етк / Атк в 1-й и 2-й группах

**Таблица 2**  
**Показатели диастолической функции правого желудочка у больных ХОБЛ с учетом тяжести заболевания**

	1-я группа	2-я группа	КГ
Етк, см/с	$38,8 \pm 4,3$	$40,6 \pm 10,4$	$43,4 \pm 7,1$
Атк, см/с	$53,1 \pm 9,3$	$53,7 \pm 14,4$	$47,7 \pm 6,8$
Етк / Атк	$0,73 \pm 0,08^*$	$0,86 \pm 0,60$	$0,90 \pm 0,1$
ДТ, мс	$212,2 \pm 44,1$	$211,6 \pm 44,6$	$191,0 \pm 23,3$

Примечание: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой.

( $0,73 \pm 0,08$  и  $0,86 \pm 0,60$  соответственно). Однако статистически значимо Етк / Атк снижено в 1-й группе больных по сравнению с контрольной ( $0,90 \pm 0,1$ ;  $p < 0,01$ ). Уменьшение показателя Етк / Атк у больных 2-й группы не достоверно. Вероятно, это связано с наличием во 2-й группе псевдонармального спектра транстрикуспидального диастолического потока в 14,6 % случаев.

Временной показатель ДТ статистически недостоверно увеличен у больных 1-й и 2-й группы ( $212,2 \pm 44,1$  мс и  $211,6 \pm 44,6$  мс) по сравнению с контролем ( $191,0 \pm 23,3$  мс). Таким образом, у пациентов с ХОБЛ по мере нарастания степени тяжести ухудшается диастолическая функция ПЖ.

При проведении корреляционного анализа по Спирмену между показателями систолической и диастолической функций ПЖ установлена существенная достоверная корреляционная связь между показателем диастолической функции ПЖ — Етк / Атк — и размером ПЖ ( $r = -0,43; p < 0,01$ ), ВТПЖ ( $r = -0,63; p < 0,01$ ), диаметром ЛА ( $r = -0,38; p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о влиянии ремоделирования на развитие и прогрессирование диастолической дисфункции правого желудочка.

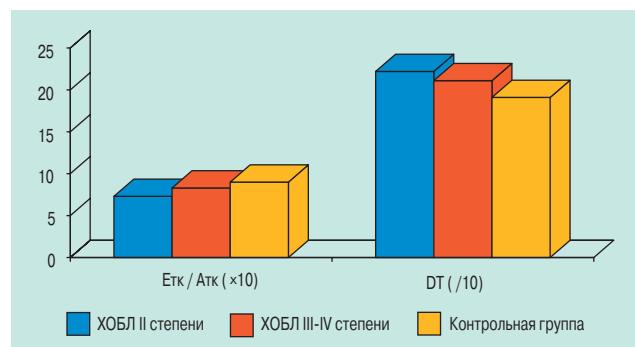


Рис. 3. Показатели ДФ ПЖ у обследованных больных в зависимости от степени тяжести заболевания

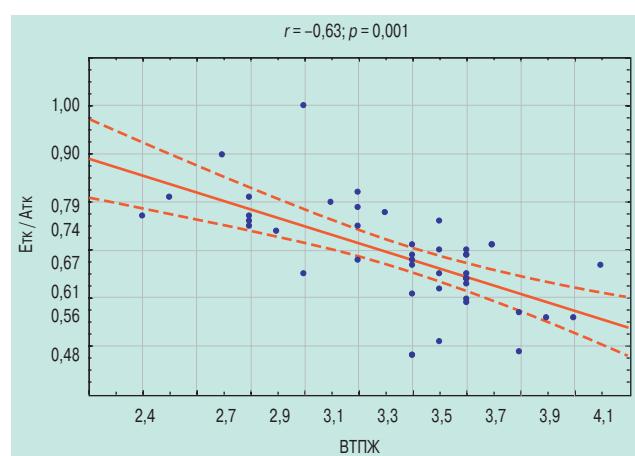


Рис. 4. Анализ взаимосвязи ремоделирования правого желудочка и его диастолической функции — размера выходного тракта правого желудочка (ВТПЖ) и отношения скоростей Етк / Атк у больных ХОБЛ

## Заключение

- У больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста выявляются структурные изменения правых отделов сердца. Установлена достоверная корреляционная связь между уровнем СДЛА и размечом ПЖ и толщиной передней стенки ПЖ.
- Нарушения диастолической функции ПЖ в сравнении с контрольной группой более выражены у больных ХОБЛ II степени, что обусловлено не более тяжелыми изменениями у них, а наличием "псевдонормализации" потока у пациентов с ХОБЛ III-IV степени.
- Параметры ремоделирования ПЖ влияют на показатели диастолической функции ПЖ, на что указывает достоверная корреляционная связь между показателями систолической и диастолической функций.

## Литература

- Трубников Г.В.* Руководство по клинической пульмонологии. М.: Мед. Книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА; 2001. 160–166.
- Авдеев С.Н.* Хроническая обструктивная болезнь легких: Карманное руководство для практических врачей. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2006.
- Barnes P.J.* The pharmacological properties of tiotropium. *Chest* 2000; 117 (suppl.): 63–69.
- Ноников В.Е.* Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): диагностика и лечение. *Consilium Medicum. Пульмонология* 2004; прил.: 26–30.
- Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю.* Методические аспекты применения Доплер-эхокардиографии в диагностике диастолической функции левого желудочка. *Сердечная недостаточность* 2000; 1 (2): 66–70.
- Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В.* Внутренние болезни. Система органов дыхания. М.: Изд-во "БИНОМ"; 2005. 284–294.
- Богданова Ю.В.* Внутрисердечная и легочная гемодинамика у больных бронхиальной астмой в процессе оптимизирующей вазоактивной терапии: Дис. ... канд. мед. наук. Самара; 2000.
- Мусеев В.С.* Хроническое легочное сердце. Врач 2001; 11: 20–22.
- Чичерина Е.Н., Шипицына И.В., Малых С.В.* Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2001; 6: 97–102.

Поступила 09.04.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.24-036.12-053.9-07:616.124.3-092

Н.А.Кузубова, В.Е.Перлей, А.Ю.Гичкин, Е.А.Суркова, Е.Ю.Лукина

# Влияние ингаляционной глюкокортикоидной терапии на эндотелиальную функцию и состояние легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова, г. Санкт-Петербург

*N.A.Kuzubova, V.E.Perley, A.Yu.Gichkin, E.A.Surkova, E.Yu.Lukina*

## Effect of inhaled glucocorticosteroids on endothelial function and pulmonary and cardiac haemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease

### Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of important problems of public healthcare. The aim of the present study was to investigate effect of beclomethazone on endothelial function (endothelin-1 level and results of Celermajer's test) and ultrasound parameters of pulmonary and central circulation in 42 COPD patients. Endothelium dysfunction was found in 66% of patients. It improved after antiinflammatory treatment. The improvement in myocardial diastolic function and decrease in systolic pulmonary artery pressure were revealed after 3-month beclomethazone therapy.

### Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких — одна из важных проблем здравоохранения. Основной причиной утраты трудоспособности и смертности больных ХОБЛ является декомпенсация "легочного сердца", в формировании и прогрессировании которого немаловажное значение имеет состояние функции эндотелия. Сведения о влиянии ингаляционных глюкокортикоидов на функциональную активность эндотелия и нарушения легочно-сердечной гемодинамики при ХОБЛ отсутствуют. Изучена динамика эндотелий-зависимой вазодилатации, уровня циркулирующего эндотелина-1, показателей центрального и легочного кровообращения у 42 больных ХОБЛ 2-й и 3-й стадий на фоне противовоспалительной терапии беклометазоном дипропионатом. У 66 % обследованных выявлены признаки системной дисфункции эндотелия. Показано снижение уровня эндотелина-1 и нормализация эндотелий-зависимой вазодилатации после трехмесячного курса лечения. Зарегистрировано снижение систолического давления в легочной артерии и улучшение диастолической функции миокарда правого желудочка.

В настоящее время в мире зарегистрировано около 600 млн больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), которая является причиной смерти приблизительно у 2,75 млн человек в год. Расходы на одного больного ХОБЛ в 3 раза превышают расходы на одного пациента с бронхиальной астмой [1].

Одной из причин инвалидизации и смертности больных ХОБЛ является декомпенсация легочного сердца, которое формируется вследствие ряда последовательных этапов патологических изменений в стенке сосудов малого круга кровообращения, гипоксемии, полицитемического синдрома. Эффективность мер по прекращению прогрессирования ХОБЛ, а, следовательно, и формированию гемодинамических расстройств, зависит от возможностей лечения хронического воспаления, лежащего в основе патогенеза этого заболевания. В литературе отсутствуют работы, посвященные изучению влияния противовоспалительной терапии на прогрессирование гемодинамических нарушений при ХОБЛ, в то

время как имеется достаточное число исследований вентиляционной функции легких на фоне лечения ингаляционными глюкокортикоидами (иГКС) [2, 3, 4].

До сих пор остается много нерешенных вопросов в понимании патогенеза хронического легочного сердца. Развитие легочной гипертензии (ЛГ) у больных ХОБЛ практически всегда сопровождается структурными изменениями сосудистой стенки кровеносного русла легких с характерной пролиферацией меди, пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток в интиму, фиброзом интимы, утолщением адвенции [5]. В последние годы активно обсуждается роль дисфункции эндотелия (ДЭ) легочных сосудов в инициации и прогрессировании ХОБЛ, ее взаимосвязи с показателями легочной гемодинамики и функциональным состоянием сердца. Известно, что хроническая гипоксемия приводит к повреждению сосудистого эндотелия, снижению продукции эндогенных релаксирующих факторов (простациклина, простагландина, оксида азота)

и повышению образования факторов вазоконстрикции: эндотелина-1, тромбоксана и др., усиливающих, кроме того, адгезию тромбоцитов.

Эндотелин-1 — это пептид, синтезируемый бронхиальным эпителием, эндотелием и альвеолярными макрофагами, который обладает рядом эффектов: оказывает сосудосуживающее действие, стимулирует образование слизи, усиливает гиперреактивность бронхов, участвует в формировании легочной гипертензии. Повышение концентрации в крови эндотелина-1 происходит при гипоксии, вирусной инфекции, что часто наблюдается при обострении ХОБЛ и является проявлением эндотелиальной дисфункции [6].

Целью нашего исследования было изучение влияния системной эндотелиальной дисфункции на состояние легочно-сердечной гемодинамики у больных ХОБЛ и возможности коррекции выявленных изменений с помощью препарата иГКС.

## Материалы и методы

Изучено влияние противовоспалительной терапии беклометазона дипропионатом (БДП) на функциональное состояние эндотелия, уровень циркулирующего эндотелина-1 и показатели центральной и легочной гемодинамики. С этой целью обследовано 42 пациента (преимущественно мужчины) с 2-й (20 человек) и 3-й (22 человека) стадиями ХОБЛ (GOLD, 2006) в фазе ремиссии. Из исследования были исключены пациенты с выраженной артериальной гипертензией, ИБС, диабетом, активные курильщики. Все больные на фоне стандартной бронхолитической терапии (ипратропия бромид 160 мкг/сут) в течение 3 мес. получали БДП в дозе 800 мкг в сутки. В качестве контрольной группы обследовано 10 некурящих добровольцев того же возраста, без легочной и сердечной патологии.

На эходопплеркардиографе *VIVID7 Dimension (General Electric, США)* было проведено обследование пациентов до и через 3 мес. после лечения БДП. Для оценки центральной и легочной гемодинамики использовались следующие режимы работы аппарата: М-режим, анатомический М-режим, В-режим, допплеровский импульсный и постоянноволновой режимы, режим тканевого допплера и режим цветного картирования внутрисердечного кровотока. Среди более чем 30 планиметрических и расчетных гемодинамических показателей определялись диастолический размер левого предсердия (ЛПд), толщина миокарда задней стенки левого желудочка в диастолу (ТМ ЗС ЛЖд), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечнодиастолический размер правого желудочка (КДР ПЖ), толщина миокарда передней стенки правого желудочка в диастолу (ТМ ПС ПЖд), систолическое давление в ПЖ легочной артерии (ЛА) по трикуспидальной регургитации (СДЛА), соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого и правого желудочков (Е / А ЛЖ и Е / А ПЖ).

Функция эндотелия исследована в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии по методу *D.S. Celermajer et al.* [7] с помощью линейного датчика высокого разрешения (частота 10 МГц). Определялся процент изменения диаметра плечевой артерии после пробы на постокклюзионную эндотелий-зависимую вазодилатацию.

Уровень эндотелина-1 в плазме определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) посредством тест-систем фирмы *BIOMEDICA* (Австрия). В качестве контрольных значений уровня эндотелина-1 использовали данные литературы [6].

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью программы *Statistica 6.0 for Windows* с применением параметрических и непараметрических критериев.

Проведенные обследования показали, что у больных 2-3-й стадии ХОБЛ происходят значительные изменения в механизмах регуляции сосудистого тонуса. Редуцирование эндотелий-зависимой реакции сосудов было обнаружено у 66 % (28) пациентов с ХОБЛ, а у 34 % (14) вазодилатирующая функция эндотелия не была изменена. Из 28 пациентов с выявленной ДЭ у 18 была 3-я стадия ХОБЛ, а у 10 — 2-я стадия. В контрольной группе ДЭ была диагностирована только у 1 обследованного. Критерием выявления ДЭ был недостаточный (менее 10 %) прирост диаметра плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией.

После трехмесячного лечения БДП (рис. 1) в обеих группах было отмечено статистически достоверное увеличение степени расширения плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией.

Также зарегистрировано снижение уровня циркулирующего эндотелина-1 (рис. 2) в обеих группах ХОБЛ после лечения БДП, причем у больных ХОБЛ 3-й стадии изменение было статистически достоверным. Более низкий исходный уровень эндотелина-1 у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии свидетельствует об относительно меньшей степени выраженности ДЭ.

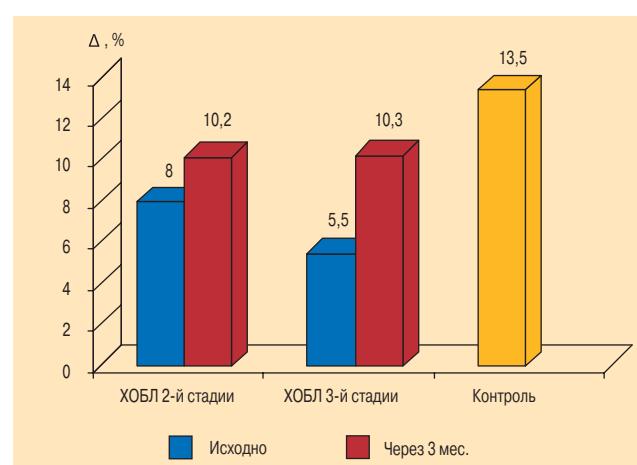


Рис. 1. Изменение прироста диаметра плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией у больных ХОБЛ 2-й и 3-й стадий на фоне лечения БДП в сравнении с группой контроля

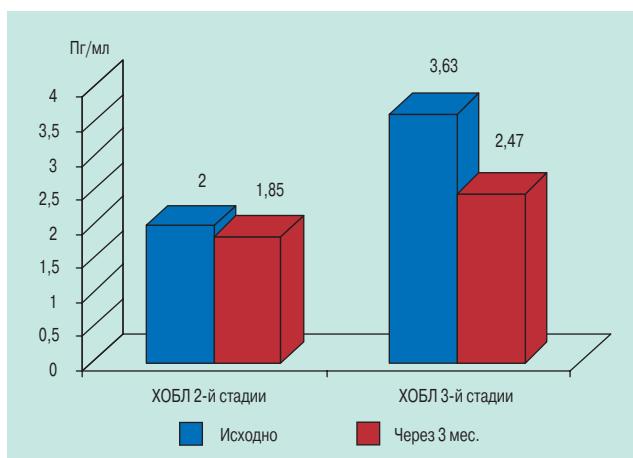


Рис. 2. Изменение уровня циркулирующего эндотелина-1 у больных ХОБЛ 2-й и 3-й стадий на фоне лечения БДП

Исходно у пациентов ХОБЛ 2-й стадии (табл. 1) наблюдалась умеренное расширение и гипертрофия правого желудочка (ПЖ), легочная гипертензия 1-й степени, что давало основания для постановки диагноза "легочное сердце". Наблюдалось нерезкое расширение левого предсердия, являющееся следствием диастолической дисфункции миокарда левого и правого желудочков, а также умеренно выраженной дисфункции папиллярных мышц митрального клапана. Систолическая функция ЛЖ не была изменена.

На фоне терапии БДП у пациентов ХОБЛ 2-й стадии через 3 мес. отмечалось достоверное снижение уровня СДЛА. Практически не изменились толщина миокарда задней стенки ЛЖ, диастолический размер ПЖ, толщина передней стенки ПЖ, показатель диастолической функции ЛЖ (Е / А ЛЖ). Отношение пиков раннего и позднего наполнения ПЖ, характеризующее диастолическую функцию миокарда правого желудочка, достоверно повысилось после 3 мес. лечения беклометазоном.

У больных ХОБЛ 3-й стадии, как и у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии, были выявлены признаки "легочного сердца": легочная гипертензия 1-й степени, от-

носительно несколько более выраженные дилатация и гипертрофия миокарда правого желудочка. В обеих группах левый желудочек не был изначально утолщен, а левое предсердие было нерезко расширено. Кроме того, наблюдались признаки диастолической дисфункции обоих желудочков по рестриктивному типу (табл. 2).

После трехмесячного лечения БДП пациентов ХОБЛ 3-й стадии статистически достоверных изменений эхокардиографических показателей не было, однако диастолический размер ПЖ, толщина миокарда передней стенки ПЖ и расчетное систолическое давление в ЛА имели тенденцию к уменьшению. Кроме того, наблюдалась тенденция к умеренному улучшению показателей диастолической функции левого и правого желудочков — Е / А ЛЖ и Е / А ПЖ. Возможно, при более длительном лечении ингаляционная глюокортикоидная терапия окажет достоверное положительное влияние на указанные показатели.

Улучшение диастолической функции миокарда обоих желудочков у пациентов ХОБЛ 2-й стадии, проявившееся после лечения БДП в увеличении отношения Е / А ПЖ и Е / А ЛЖ может быть связано с нормализацией исходно нарушенного межжелудочкового взаимодействия, так как уменьшение размеров правых отделов сердца приводит к нормализации не только диастолической функции ПЖ, но и улучшает условия наполнения ЛЖ. Дилатированный ПЖ у больных обструктивной патологией легких при развитии недостаточности правых отделов сердца может нарушать нормальную геометрию и растяжимость, ухудшать диастолическое наполнение, снижать ударный объем и фракцию изгнания ЛЖ вследствие парадоксального характера движения МЖП [8]. С другой стороны, улучшение диастолической функции миокарда ПЖ при лечении БДП может быть следствием местного противовоспалительного действия иГКС, приводящего к снижению уровня циркулирующего эндотелина-1 и улучшению легочной микроциркуляции.

**Таблица 1**  
Ультразвуковые показатели легочно-сердечной гемодинамики у пациентов ХОБЛ 2-й стадии (средний возраст  $53 \pm 6$  лет) и группы контроля (средний возраст  $55 \pm 5$  лет)

Показатель	Исходно (n = 20)	Через 3 мес. (n = 22)	Контроль (n = 10)
ЛПд (см)	$4,25 \pm 0,15$	$4,15 \pm 0,13$	$3,92 \pm 0,14$
ТМ ЗС ЛЖд (см)	$1,00 \pm 0,18$	$0,94 \pm 0,08$	$0,95 \pm 0,09$
ФВ ЛЖ	$0,62 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,05$	$0,69 \pm 0,02$
КДР ПЖ (см)	$3,15 \pm 0,16$	$3,26 \pm 0,12$	$2,67 \pm 0,15$
ТМ ПС ПЖд (см)	$0,46 \pm 0,03$	$0,47 \pm 0,05$	$0,36 \pm 0,03$
СДЛА (мм рт. ст.)	$36,9 \pm 3,9^*$	$32,2 \pm 2,5$	$25,5 \pm 2,5$
Е / А ЛЖ	$1,06 \pm 0,16$	$1,00 \pm 0,15$	$1,12 \pm 0,20$
Е / А ПЖ	$0,89 \pm 0,07^*$	$1,2 \pm 0,13$	$1,16 \pm 0,23$

Примечание: \* — достоверность различия между группами ХОБЛ  $p < 0,05$ .

**Таблица 2**  
Ультразвуковые показатели легочно-сердечной гемодинамики у пациентов ХОБЛ 3-й стадии (средний возраст  $59 \pm 6$  лет) и группы контроля (средний возраст  $55 \pm 5$  лет)

Показатель	Исходно (n = 22)	Через 3 мес. (n = 22)	Контроль (n = 10)
ЛПд (см)	$4,36 \pm 0,13$	$4,25 \pm 0,14$	$4,21 \pm 0,12$
ТМ ЗС ЛЖд (см)	$1,11 \pm 0,18$	$1,11 \pm 0,17$	$0,95 \pm 0,09$
ФВ ЛЖ	$0,61 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,14$	$0,69 \pm 0,02$
КДР ПЖ (см)	$3,50 \pm 0,22$	$3,38 \pm 0,21$	$2,67 \pm 0,15$
ТМ ПС ПЖд (см)	$0,55 \pm 0,06$	$0,51 \pm 0,07$	$0,36 \pm 0,03$
СДЛА (мм рт. ст.)	$40,4 \pm 2,6^*$	$36,8 \pm 2,0$	$25,5 \pm 2,5$
Е / А ЛЖ	$0,78 \pm 0,12$	$0,88 \pm 0,24$	$1,12 \pm 0,28$
Е / А ПЖ	$0,77 \pm 0,12$	$0,83 \pm 0,15$	$1,16 \pm 0,23$

Примечание: \* — достоверность различия между группами ХОБЛ  $p < 0,05$ .

При корреляционном анализе выявлена статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) прямая корреляция между уровнем циркулирующего эндотелина-1 и СДЛА ( $r = 0,68$ ) и обратная корреляция между степенью эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии и СДЛА ( $r = -0,78$ ). Указанная зависимость подчеркивает значение эндотелиальной дисфункции в формировании легочной гипертензии, а, следовательно, и легочного сердца у больных ХОБЛ.

Известно, что иГКС обладают прямым ингибиторным действием на вовлеченные в воспалительный процесс клетки, прежде всего на макрофаги, Т-лимфоциты, эозинофилы, эпителиальные клетки. Одним из эффектов этой группы препаратов является подавление образования клетками воспалительных медиаторов, в первую очередь интерлейкинов, что является одним из основных механизмов противовоспалительной активности иГКС, так как провоспалительные цитокины играют ключевую роль в развитии и поддержании воспаления при формировании легочной патологии, в том числе и при ХОБЛ. Известно также, что иГКС, снижая сосудистую проницаемость и синтез медиаторов воспаления, уменьшают отек дыхательных путей [2, 8]. Выявленное падение уровня циркулирующего эндотелина-1 может быть обусловлено как противовоспалительным действием иГКС на дыхательные пути, так и непосредственным влиянием этих препаратов на эндотелий легочных капилляров. Уменьшение секреции локально активных медиаторов, обладающих выраженным вазоконстрикторным действием, снижает риск развития тромбоза *in situ* и в результате может способствовать регрессу ремоделирования легочных сосудов, торможению процесса сосудистой обструкции и облитерации [9, 10].

Характерная для больных ХОБЛ гипоксемия в сочетании с наличием хронического воспалительного процесса способна вызывать нарушение питания миокарда и развитие дистрофических изменений, что может приводить к снижению сократительной способности миокарда ЛЖ и ПЖ [3, 11, 12].

У больных ХОБЛ по мере нарастания тяжести заболевания усиливается выраженность системной дисфункции эндотелия, которая, в свою очередь, влияет на прогрессирование нарушений легочно-сердечной гемодинамики. Показано положительное действие иГКС на легочное сосудистое русло и малый круг кровообращения у больных ХОБЛ, в результате чего нормализуется функциональная активность эндотелия сосудов, снижается нагрузка на правый желудочек, восстанавливается нормальное межжелудочковое взаимодействие и улучшаются

показатели диастолической функции правого и левого желудочков.

### Заключение

Полученные данные позволяют судить о целесообразности включения иГКС в схему лечения больных ХОБЛ на более ранних этапах, то есть уже на 2-й стадии заболевания. Это может замедлить процессы тканевой перестройки в легких, прогрессирование необратимой бронхиальной обструкции и, как следствие, формирование легочного сердца.

### Литература

- Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. М.; 2004.
- Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации / Под ред. А.Г.Чучалина. М.; 2003. 117–122.
- Singh J.M., Palda V.A. et al. Corticosteroid therapy for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Arch. Intern. Med. 2005; 162: 2527–2536.
- Куницина Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2003; 2: 111–116.
- Jeffery P.K. Remodeling in asthma and COPD. Am. J. Respir. Crit. Care. 2001; 164: 28–38.
- Roland M., Bhowmik A., Sapford R. et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2001; 56: 30–35.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340 (8828): 1111–1115.
- Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. Heart 2003; 89 (3): 225–230.
- Humpert H., Sitbon O., Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 1425–1436.
- Kawut S.M., Palevsky H.I. New answers raise new questions in pulmonary arterial hypertension. Eur. Respir. J. 2004; 23: 799–801
- Lee-Chiong T.L., Matthay R.A. In: Whitelaw W.A., Similowski T., Derenne J.-P. (eds.). Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease. New York: Marcel Dekker Inc.; 2002. 475–544.
- Zile M.R., Brutsaert D.I. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Circulation 2002; 105 (6): 1387–1393.

Поступила 06.06.07  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.24-036.12-085.357.45.032.23-092

## Результаты исследования TORCH: новая эпоха в терапии ХОБЛ

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

Z.R.Aisanov, E.N.Kalmanova

## Results of the TORCH trial: a new era in the therapy of COPD

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. В последние годы смертность от ХОБЛ, в отличие от других наиболее распространенных заболеваний, стремительно растет [1, 2], и снижение ее уровня при этом заболевании становится одной из главных задач здравоохранения во всем мире.

Накопилось достаточно данных о возможности изменения прогрессирующего характера ХОБЛ. Прекращение курения замедляет постепенное ухудшение функции легких при ХОБЛ [3]. Длительная оксигенотерапия удлиняет срок жизни больных с гипоксией [4], а резекция части легкого — срок жизни пациентов с преимущественной эмфиземой верхней доли легкого и ограниченными физическими возможностями [5]. Результаты некоторых недавно проведенных исследований позволяют предположить, что применение ингаляционных кортикоステроидов (иКС) изолированно или в комбинации с длительно действующими  $\beta$ -агонистами (ДДБА) также может снижать смертность больных ХОБЛ [6, 7].

В исследовании ISOLDE (*Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe study*) смертность пациентов (дата и причина смерти) отслеживалась даже в случае преждевременного отказа от участия [8]. При дополнительном (апостериорном) анализе было установлено, что среди таких больных смертность от основных причин была выше в сравнении с пациентами, участвовавшими в исследовании вплоть до его окончания. Кроме того, пациенты, получавшие флутиказона пропионат (ФП), умирали несколько позже в сравнении с применявшими плацебо ( $p = 0,069$ ). Поскольку после прекращения участия в исследовании пациентам назначались другие препараты, взаимосвязь между терапией ФП и снижением смертности не могла быть подтверждена.

Возможное долгосрочное влияние иКС и ДДБА на смертность больных изучалось в нескольких недавно проведенных фармакоэпидемиологических исследованиях. Анализ крупной базы данных по лечению больных ХОБЛ пожилого возраста, проведенный в Канаде [9], показал, что результаты значительно улучшаются при назначении иКС вскоре после госпитализации по поводу ХОБЛ.

Ретроспективное исследование с периодом анализа 3 года, проведенное в когорте пациентов из ба-

зы данных общей практики Великобритании с 1990 г. по 1999 г., позволило сделать вывод, что регулярное использование ФП (в качестве монотерапии или в сочетании с сальметеролом — САЛ) ассоциировано со значительным снижением смертности [7].

Результаты этих исследований свидетельствуют, что уровень выживаемости у пациентов с ХОБЛ может быть значительно выше при регулярной терапии иКС, при этом эффект становится еще более значимым при комбинированном использовании иКС и ДДБА. Именно благодаря этим результатам появилась гипотеза, для проверки которой было специально разработано исследование TORCH (*TOwards a Revolution in COPD Health*) — рандомизированное плацебо-контролируемое исследование влияния фиксированной комбинации САЛ / ФП на смертность от любых причин у пациентов с ХОБЛ.

### Цель и основные критерии эффективности

Основной целью исследования TORCH явилось определение возможности существенного снижения общей смертности больных ХОБЛ при применении САЛ / ФП по сравнению с плацебо, а основным показателем эффективности [10] было изменение общей смертности в течение трех лет при применении САЛ / ФП 50 / 500 мкг дважды в день в сравнении с плацебо у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ.

Общая смертность (или смертность от любых причин) при ХОБЛ была выбрана в качестве основного показателя эффективности в связи с тем, что уровень смертности от одной причины может снижаться, в то время как от другой — увеличиваться. Это более строгий показатель эффективности по сравнению с оценкой смертности от какой-либо конкретной причины. ХОБЛ является заболеванием с многокомпонентной патофизиологией, при этом пациенты могут умирать от рака, болезней сердца, инсультов [9]. Кроме того, показатель общей смертности (от любых причин) не зависит от особенностей кодирования причины смерти, которое может отличаться в разных странах и создавать сложности в унификации выявления истинной причины смерти (произошла ли она из-за ХОБЛ, или ХОБЛ была лишь сопутствующим заболеванием).

В целях оценки выживаемости пациенты, даже преждевременно прекратившие участие в лечебном периоде, регулярно наблюдались до окончания трех лет после рандомизации.

В качестве дополнительных показателей эффективности в исследовании TORCH были выбраны:

- частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ;
- качество жизни по данным вопросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ), определявшееся с интервалами в 24 нед.

При проведении исследования дополнительно оценивались следующие показатели:

- смертность от конкретных причин (включая ХОБЛ);
- объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>), измеренный после теста на обратимость с применением бронхолитика;
- количество пациентов, прекративших прием исследуемого препарата;
- частота обострений, требовавших применения системных кортикоидов или госпитализации.

## Дизайн и масштабы исследования

Исследование TORCH было международным, мультицентровым, рандомизированным плацебо-контролируемым и проводилось в параллельных группах с продолжительностью лечебного периода 3 года [10]. В него были включены пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ в возрасте 40–80 лет, с подтвержденным клиническим диагнозом ХОБЛ, анамнезом курения ≥ 10 пачек-лет, исходным значением ОФВ<sub>1</sub> до применения бронходилататора < 60 %<sub>долж.</sub>, обратимостью обструкции < 10 %<sub>долж.</sub> и отношением ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ ≤ 70 %.

Дизайн исследования включал вводный период (2 нед.), лечебный период (3 года) и двухнедельный период последующего наблюдения (рис. 1).

Пациенты случайным образом (рандомизированно) распределялись в одну из четырех фармакотерапевтических групп, которые получали при помощи ингалятора Мультидиск два раза в день следующие препараты: сальметерол (САЛ — ДДБА) в дозе 50 мкг, флутиказона пропионат (ФП — иКС) в дозе 500 мкг, комбинированный препарат сальметерола и флутиказона пропионата (САЛ / ФП — 50 / 500 мкг) и плацебо.



Рис. 1. Дизайн исследования выживаемости TORCH

Из препаратов, используемых для лечения ХОБЛ, были разрешены к применению теофиллины (быстрого и медленного высвобождения), короткодействующие антихолинергические препараты и  $\beta_2$ -агонисты. Сальбутамол —  $\beta_2$ -агонист короткого действия использовался как средство симптоматической терапии на протяжении всего исследования. Разрешалось также использовать медикаментозные средства для облегчения отказа от курения и любые препараты для лечения всех заболеваний, кроме ХОБЛ.

Применение иКС и длительно действующих бронходилататоров, включая ДДБА и длительно действующие антихолинергические препараты, прекращалось в момент 1-го визита (до начала вводного периода). Пациентов просили не использовать эти препараты в течение лечебного периода. Не допускалась длительная терапия (непрерывное применение на протяжении более 6 нед.) системными кортикоидами (СКС). Однако при необходимости пациенты могли получать короткие курсы СКС для терапии обострений. При этом курсы СКС, разделенные периодом времени менее 7 дней, расценивались как непрерывное применение.

В течение исследования пациенты должны были предпринять 16 визитов в исследовательский центр с интервалом в 3 мес. (включая вводный период и период последующего наблюдения — 2 нед.). Допускались изменения терапии ХОБЛ (например, для лечения обострений).

Анамнез (статус) курения на момент включения в исследование (курит пациент в настоящее время или курил в прошлом, т. е. бросил курить, по крайней мере, за 6 мес. до 1-го визита) использовался для стратификации пациентов и равномерного распределения курящих и некурящих между фармакотерапевтическими группами.

## Популяция пациентов

В исследование были включены пациенты, имевшие средний возраст около 65 лет, у которых исходное среднее значение ОФВ<sub>1</sub> после применения бронходилататора составило 44 %<sub>долж.</sub>, обратимость обструкции по изменению ОФВ<sub>1</sub> после ингаляции сальбутамола — 3,7 %<sub>долж.</sub> (10 % от ОФВ<sub>1</sub>, определенного до ингаляции сальбутамола). Среди участников 76 % были мужчинами и 43 % — курящими.

## Особенности статистического анализа

Определение статистической мощности исследования TORCH было основано на результатах исследования ISOLDE и предполагаемой смертности от ХОБЛ, составлявшей 17 % в течение трех лет. Главный показатель эффективности — различие периода времени до смертельного исхода от любой причины анализировался при помощи логарифмического рангового теста, или логрангового теста (*log-rank test*), со стратификацией по статусу курения и был представлен в виде отношения рисков. Основной показатель эффективности оценивался путем распределения их

в сравниваемые группы в зависимости от результатов рандомизации и вне зависимости от возможного преждевременного исключения и применявшейся после этого терапии. Таким образом, данные пациентов, рандомизированных в группу плацебо и в случае преждевременного исключения из исследования начавших применять любую другую терапию, включая САЛ / ФП, анализировались в группе плацебо.

Два промежуточных анализа смертности от любых причин (первый после 358 смертельных исходов и второй — примерно посередине между первым промежуточным и финальным анализом, т. е. после 680 смертельных исходов) проводились с целью получения своевременные данных в поддержку того, что комбинированная терапия существенно превосходит по эффективности плацебо или какой-либо из изучавшихся режимов фармакотерапии небезопасен для пациентов. Однако со статистической точки зрения каждый такой промежуточный анализ повышал вероятность ложного отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий, т. е. получения положительного результата при его фактическом отсутствии.

## Обсуждение результатов исследования

### Причины недооценки эффективности

Обсуждая результаты, необходимо подчеркнуть, что существует целый ряд аспектов исследования, относящихся, прежде всего, к дизайну, вследствие которых была занижена или недооценена эффективность комбинации САЛ / ФП в отношении основного критерия эффективности — показателя общей смертности. Хотя крупные рандомизированные контролируемые исследования позволяют избежать большинства систематических ошибок, присущих фармакоэпидемиологическим исследованиям, однако они не лишены риска искажения результатов из-за наличия систематических ошибок другого рода.

### "Разбавление" эффекта

Основной из таких ошибок является риск "разбавления" эффекта из-за различия частоты исключения из исследования больных разных групп. В исследованиях ISOLDE [11], а также в других проектах по изучению применения ИКС и ДДБА [12, 13], в которых участвовали еще более тяжелые больные ХОБЛ, частота исключения пациентов, получавших плацебо, была значительно выше, чем при применении активных препаратов. Поскольку все активные препараты могут ослаблять симптомы и проявления обострений (а, следовательно, и способствовать участию больных в исследовании), риск так называемого "разбавления" эффекта из-за различия частоты исключения пациентов представляется вполне реальным.

Интерпретируя результаты исследования TORCH, необходимо подчеркнуть, что его по-настоящему сильной стороной является тщательная регистрация причин смертельных исходов (рис. 2). В то

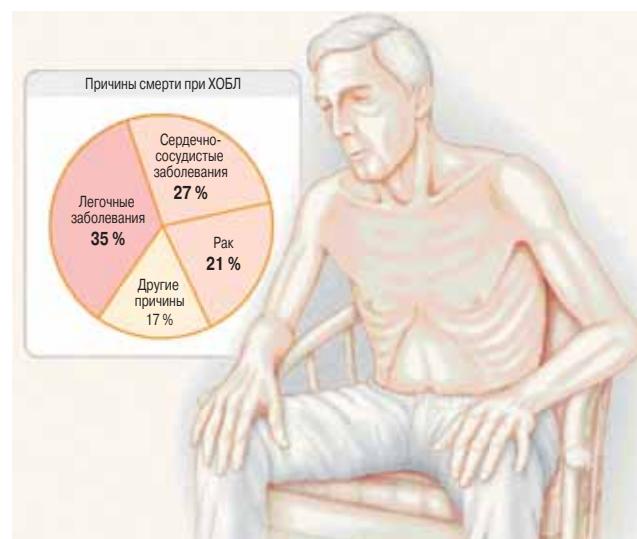


Рис. 2. Причины смерти пациентов с ХОБЛ

У пациентов с ХОБЛ причиной смерти могут стать многие заболевания, что отчасти обусловлено тесной взаимосвязью ХОБЛ и курения сигарет. В исследовании TORCH 35 % смертельных исходов были расценены как связанные с легочными причинами, 27 % — с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 21 % — с раком. Десять процентов были отнесены к другим причинам, при этом в 7 % случаев комитет клинических исходов не смог установить основную причину смерти.

же время не удалось избежать тех недостатков, которые были свойственны и исследованию ISOLDE. Например, разные терапевтические режимы приводят к неравномерному выбыванию пациентов из групп. Это создает условия для получения искаженных результатов: более 40 % больных, включенных в исследование, преждевременно прекратили участие в нем. Поскольку у всех этих пациентов течение заболевания было достаточно тяжелым и существовали показания к назначению лекарственных препаратов, можно предположить, что некоторые больные ощутили, что симптомы становятся все более трудно переносимыми (например, на фоне терапии плацебо) и прекратили участие в исследовании, чтобы получить более эффективную терапию. Этого недостатка дизайна можно было бы избежать, если бы основное сравнение проводилось между группами комбинированной терапии и монотерапии ДДБА (а не плацебо).

Использование в дизайне группы плацебо также повлияло и на формирование общей популяции пациентов — участников исследования. Была возможной перспектива оказаться в группе плацебо на 3 года, что могло оттолкнуть от участия в исследовании больных с наиболее тяжелым течением ХОБЛ, которые, как известно, имеют частые обострения, ассоциированные с высоким риском смерти. По-видимому, именно эти факторы и стали причиной более низких показателей смертности в группе плацебо по сравнению с ожидаемыми.

### Преждевременное прекращение участия в исследовании

Пациенты, получавшие комбинированный препарат, имели значительно большую вероятность участвовать в исследовании на всем его протяжении по сравнению с больными других фармакотерапевти-

ческих групп. В группе САЛ / ФП 34 % пациентов прекратили прием исследуемого препарата до истечения 3 лет после рандомизации в сравнении с 44 % больных группы плацебо ( $p < 0,001$  vs САЛ / ФП; показатели в группах САЛ и ФП составили 36 % и 38 % соответственно,  $p < 0,05$  vs САЛ / ФП) [14].

Различные темпы выбывания из исследования могли повлиять на результаты оценки как основного, так и дополнительных показателей эффективности. Пациенты, преждевременно закончившие участие в лечебном периоде исследования, могли затем использовать любой другой препарат (в том числе и комбинированный препарат САЛ / ФП). Такие больные в соответствии с особенностями анализа ITT (*intention-to-treat*), т. е. анализа с учетом назначенной терапии, когда выбывшие попрежнему анализируются в составе группы, продолжали наблюдаться до окончания 3 лет после рандомизации. Полученные в этот период данные включались в анализ смертности согласно группе рандомизации, но вне зависимости от того, какой препарат получал пациент после преждевременного прекращения участия в исследовании. Использование такого подхода могло привести к переоценке эффекта плацебо и недооценке преимуществ комбинированной терапии.

Дополнительные показатели эффективности (обострения, качество жизни, функция легких) оценивались только в течение времени, когда пациенты получали исследуемые препараты. Пациенты группы плацебо, продолжавшие оставаться в исследовании, по всей вероятности, имели несколько более легкое течение ХОБЛ в сравнении с преждевременно исключенными. Это также создавало возможность переоценки эффектов плацебо и недооценки преимуществ комбинированной терапии.

#### Уровень статистической и клинической значимости

В данном исследовании установленное преимущество комбинированной терапии перед плацебо в отношении снижения смертности не достигло заранее определенного уровня статистической значимости. Значение  $p$  (при оценке различий в смертности от любых причин между группами комбинированной терапии и плацебо) составило 0,052, что незначительно превысило заранее определенное значение — 0,050.

Тем не менее при интерпретации результатов исследования TORCH необходимо учитывать ряд важных факторов. Прежде всего, это выбор и интерпретация значений  $p \leq 0,05$  как статистически значимых в клинических исследованиях. Эта пороговая величина является произвольно выбранной, и ведущие специалисты в области статистики сходятся во мнении, что не совсем корректно по-разному интерпретировать результаты, например при  $p = 0,045$  или  $p = 0,055$  [15–17].

Значение  $p$  — это вероятность того, что полученный результат абсолютно случаен и между изучаемыми подходами нет различий (значение  $p$  представляет собой вероятность получения положительного

результата в случае верности нулевой гипотезы). В исследовании TORCH нулевая гипотеза предполагала отсутствие различий между плацебо и САЛ / ФП в отношении смертности от любых причин в течение 3 лет. Величина  $p$ , меньшая или равная заданному уровню альфа-ошибки (обычно 0,05), свидетельствует о статистической значимости полученного различия (альфа-ошибка — это вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий), но не несет информации о клинической значимости различия. Уровень значимости в отношении различий в смертности от любых причин между группами Серетида и плацебо составил 0,052. Это тоже достаточно низкий уровень вероятности нулевой гипотезы, при котором отсутствие различия между группами может наблюдаться только в 52 из 1000 случаев. Таким образом, нельзя рассматривать значение  $p = 0,052$  как свидетельствующее об отсутствии клинически значимого различия и менее достоверное в сравнении, например, с  $p = 0,048$ .

Несмотря на то, что в исследовании TORCH установленное преимущество САЛ / ФП перед плацебо в отношении снижения смертности не достигло формально определенного уровня статистической значимости, выраженность эффекта комбинированного препарата (17,5%-ное снижение риска смерти от любой причины в любое время в течение 3 лет) является клинически значимой и сопоставима с результатами, на основании которых делалось заключение о доказанной эффективности статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при сердечно-сосудистых заболеваниях и отказе от курения при ХОБЛ [18–20].

Расчет мощности в исследовании TORCH был основан на показателях смертности в группе плацебо, полученных в исследовании ISOLDE, в котором в течение 3 лет сравнивалась эффективность ФП и плацебо [8, 11]. Предполагалось, что смертность в группе плацебо составит 17 % в течение 3 лет, однако в действительности этот показатель оказался равен 15,2 %. Это повлияло на мощность исследования и снизило вероятность получения достоверных различий смертности от любых причин в группах САЛ / ФП и плацебо.

#### Дополнительные показатели эффективности

##### Обострения ХОБЛ

Применение САЛ / ФП сопровождалось меньшей частотой среднетяжелых и тяжелых обострений в сравнении с плацебо (на 25 %,  $p < 0,001$ ), САЛ (на 12 %;  $p = 0,002$ ) и ФП (на 9 %,  $p = 0,024$ ). Кроме того, использование отдельных компонентов также приводило к значительному снижению частоты обострений в сравнении с плацебо (САЛ — на 15 %,  $p < 0,001$  и ФП — на 18 %,  $p < 0,001$ ).

При использовании комбинированного препарата отмечалось достоверное снижение показателя частоты обострений, требовавших назначения СКС,

в сравнении с применением плацебо (на 43 %,  $p < 0,001$ ), САЛ (на 29 %,  $p < 0,001$ ) и ФП (на 13 %,  $p = 0,017$ ), а также снижение на 17 % частоты тяжелых обострений (требовавших госпитализации) в сравнении с использованием плацебо ( $p = 0,028$ ).

Показатель количества пациентов, которых необходимо лечить (*number needed to treat* — NNT) комбинированным препаратом в течение одного года для предотвращения одного обострения или для предотвращения одной госпитализации в сравнении с плацебо, составил 4 и 32 соответственно.

Установленное в исследовании TORCH превосходство комбинированной терапии над плацебо полностью согласуется с данными исследования TRISTAN, в котором было показано похожее снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений и обострений, требовавших применения СКС [12]. Тем не менее, благодаря большому количеству включенных пациентов, исследование TORCH стало первым, в котором было убедительно показано превосходство САЛ / ФП над отдельными компонентами в отношении частоты обострений у пациентов с ОФВ<sub>1</sub> < 60 %.

#### Качество жизни

На протяжении всего исследования среднее улучшение суммарного балла SGRQ в группе получавших комбинированный препарат составило: −3,1 балла в сравнении с плацебо ( $p < 0,001$ ), −2,2 балла в сравнении с САЛ ( $p < 0,001$ ), −1,2 балла в сравнении с ФП ( $p = 0,017$ ). Таким образом, комбинация САЛ / ФП была значительно эффективнее в сравнении с плацебо и отдельными компонентами с позиции улучшения и сохранения. К окончанию 3 лет лечебного периода в группе использовавших САЛ / ФП значение SGRQ не увеличилось до уровня исходного показателя.

В соответствии с полученными данными в течение 3-летнего лечебного периода клинически значимое улучшение SGRQ (на 4 балла) ни в одной группе не наблюдалось. Однако после одного года терапии пациенты, использовавшие САЛ/ФП, демонстрировали улучшение суммарного балла SGRQ, составившее 4 балла. Это была единственная группа, где такое изменение было установлено. Данный парадокс объясняется тем, что до окончания лечебного периода в группе плацебо оставались только наиболее сохранные пациенты, исходно имевшие лучшее качество жизни, что, несомненно, снизило выраженность различий между группами САЛ / ФП и плацебо.

Так как ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, которое характеризуется ухудшением качества жизни с течением времени, результаты исследования TORCH, полученные в группе САЛ / ФП, в которой значение SGRQ не увеличилось до уровня исходного показателя через 3 года терапии (и было значительно меньше в сравнении со всеми другими фармакотерапевтическими группами), представляются очень важными.

#### Динамика изменений легочной функции

Применение фиксированной комбинации САЛ / ФП сопровождалось значительным увеличением показателя ОФВ<sub>1</sub> (соответственно на 92, 50 и 44 мл больше по сравнению с использованием плацебо, САЛ и ФП;  $p < 0,001$  для всех сравниваемых групп), измеренного после проведения теста на обратимость с бронходилататором. Эти данные являются очень важными при заболевании, одной из главных характеристик которого является прогрессирующее снижение функции легких.

#### Нежелательные явления при комбинированной терапии

Среди нежелательных явлений особый интерес представляют пневмонии, поскольку ранее полученные данные позволяли предполагать больший риск их развития при применении иКС.

Вероятность развития пневмонии (документируемой как нежелательное явление или серьезное нежелательное явление) в течение 3 лет была выше у пациентов, получавших САЛ / ФП или ФП (19,6 % и 18,3 % соответственно, в группе плацебо — 12,3 %;  $p < 0,001$ ).

Однако пневмонии регистрировались только по сообщениям исследователей о развитии пневмоний как нежелательных явлений. В протоколе исследования не было заранее сформулированного определения пневмоний, таким образом, для подтверждения диагноза не требовалась рентгенологическая и бактериологическая верификация.

Вместе с тем полученные данные свидетельствуют о том, что при использовании ФП и САЛ / ФП риск смерти из-за пневмоний не повышается, хотя количество таких исходов было незначительным. Согласно заключению комитета клинических исходов в группе САЛ / ФП было зарегистрировано 8 случаев смерти из-за пневмонии, в группе САЛ — 9, в группе ФП — 13, в группе плацебо — 7.

Показанное в исследовании TORCH увеличение частоты пневмоний среди пациентов, получавших комбинированный препарат или иКС, не является единственным. В резюме характеристик препарата (SPC) Симбикорт, утвержденном в странах ЕС [21], в разделе "Нежелательные эффекты" указано, что в исследовании EUROSCLOR (сравнение применения будесонида 400 мкг дважды в день и плацебо в течение более 3 лет) при применении будесонида частота пневмоний составила 6 %, в то время как при использовании плацебо — 3 % ( $p < 0,01$ ), что соответствует вдвое большему риску развития этого нежелательного явления при терапии иКС.

Принимая во внимание то, что в большинстве случаев пневмонии успешно излечивались, а их развитие не сопровождалось увеличением смертности из-за пневмоний в группе получавших комбинированный препарат, можно утверждать, что САЛ / ФП 50 / 500 мкг дважды в день имеет благоприятное отношение "риск—польза" у пациентов с ХОБЛ.

## Заключение

Исследование TORCH стало первым мегапроектом, установившим новые стандарты проведения клинических исследований при ХОБЛ, в котором в течение длительного периода оценивалось влияние фармакотерапии на смертность при ХОБЛ — единственном заболевании, распространенность которого в последнее время возрастает.

Несмотря на то, что в TORCH выявленное преимущество комбинированной терапии перед плацебо в отношении снижения смертности не достигло формального уровня статистической значимости, выраженная эффективность комбинированного препарата является значимой для клинической практики и сопоставима с результатами тех исследований, на основании которых делается заключение об эффективности таких методов, как применение статинов при ИБС и отказ от курения при ХОБЛ.

Комбинированная терапия продемонстрировала большую эффективность, чем ИКС и ДДБА по отдельности, и плацебо в отношении дополнительных показателей эффективности, таких как частота обострений, качество жизни и легочная функция. Сертификация является единственным на сегодняшний день комбинированным препаратом, применение которого сопровождается значительно более низкой частотой среднетяжелых / тяжелых обострений и обострений, требующих применения СКС, по сравнению с монотерапией ДДБА и монотерапией ИКС.

Использование фиксированной комбинации САЛ / ФП может сопровождаться большим количеством пневмоний, но не приводит к росту смертности из-за этого заболевания и подтверждает благоприятное отношение "польза—риск".

Результаты, полученные в ходе исследования TORCH, в ближайшие годы будут играть важнейшую роль в развитии концепции комбинированной терапии и во многом определять дальнейшую стратегию исследований терапевтической эффективности различных вмешательств при ХОБЛ.

## Литература

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease home page. (Accessed February 1, 2007, at [www.goldcopd.org/](http://www.goldcopd.org/).)
2. Jemal A., Ward E., Hao Y., Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *J. A. M. A.* 2005; 294: 1255–1259.
3. Anthonisen N.R., Connell J.E., Murray R.P., for the Lung Health Study Research Group. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 675–679.
4. Crockett A.J., Cranston J.M., Moss J.R., Alpers J.H. Survival on long-term oxygen therapy in chronic airflow limitation: from evidence to outcomes in the routine clinical setting. *Intern. Med.* 2001; 31: 448–454.
5. Fishman A., Martinez F., Naunheim K. et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2059–2073.
6. Sin D., Tu J. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 580–584.
7. Soriano J.B., Vestbo J., Pride N.B. et al. Survival in COPD patients after use of salmeterol and/or fluticasone propionate in general practice. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 819–825.
8. Waterhouse J.C., Fishwick D., Anderson J.A. et al. What caused death in the ISOLDE study? *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (suppl. 30): 387s.
9. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (6): 1245–57.
10. Vestbo J., TORCH Study Group. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 206–210.
11. Burge P., Calverley P., Jones P. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Brit. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
12. Calverley P.M.A., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
13. Szafrański W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
14. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. et al. for the TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789 & Online Supplements.
15. Altman D.G. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall; 1991.
16. Pocock S.J. Clinical trials. London John: Wiley and Sons; 1984; 205.
17. Shakespeare T.P., Gebski V.J., Veness M.J., Simes J. Improving interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves and risk-benefit contours. *Lancet* 2001; 357: 1349–1353.
18. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
19. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. Long term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575–1581.
20. Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1427–1436.
21. [http://www.lakemedelsverket.se/upload/SPC\\_PIL/Pdf/enhumspc/Symbicort%20forte%20Turbuhaler%20inhalation%20powder%20ENG.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/SPC_PIL/Pdf/enhumspc/Symbicort%20forte%20Turbuhaler%20inhalation%20powder%20ENG.pdf)

Поступила 20.07.07

© Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., 2007

УДК 616.24-036.12-085

# Роль клеток Клара в гистофизиологии бронхиолярного эпителия и их значение в развитии легочной патологии

Оренбургская государственная медицинская академия, Областная клиническая больница № 2, г. Оренбург

A.N.Borkina

## Role of Clara cells in histophysiology of bronchiolar epithelium and in lung pathology

Не снабженные ресничками, неслизистые эпителиальные бронхиолярные клетки в человеческом дыхательном эпителии были описаны более 60 лет назад периферических воздухоносных путей гистологом Максом Клара, который определил эти клетки по отличительным цитоплазматическим гранулам, указывающим на их секреторную функцию [1]. С тех пор многочисленные исследования под электронным микроскопом показали значительную разнородность и в структуре, и в распределении этих клеток у различных млекопитающих [2].

Клетки Клара (КК) — это кубические или цилиндрические эпителиальные клетки, выстилающие наиболее дистальные воздухопроводящие пути. Они расположены на базальной мемbrane и выступают в просвет бронхиол. КК не имеют ресничек [3].

По одним источникам, КК у человека и приматов обнаружены только в эпителиальной выстилке респираторных бронхиол [3]. По другим данным, КК расположены не только в респираторных, но и в терминальных бронхиолах. По сведениям *J.E.Boers et al.* [4] и *N.Shijubo et al.* [5], количество КК в терминальных бронхиолах в два раза меньше, чем в респираторных бронхиолах. У кошек и у собак они выявлены и в респираторных, и в терминальных бронхиолах. Пропорция КК в легком взрослого человека пока еще четко не определена. Пропорция КК в общей популяции бронхиолярного эпителия ширококо варьирует между видами животных: кошка (100 %), морская свинка (74 %), мышь (67 %), овца (66 %), лошадь (61 %), кролик (61 %), рогатый скот (54 %) и крыса (25 %) [7].

КК в легком человека могут иметь цилиндрическую или кубическую форму.

К настоящему времени ультраструктурная организация КК изучена у 14 представителей млекопитающих животных и у человека. Популяция КК эпителиальной выстилки бронхиол — один из наиболее гетерогенных и полифункциональных клеточных типов в легких млекопитающих. КК в легких различных представителей млекопитающих имеют сходную, но не идентичную ультраструктурную организацию. Это может быть связано с особенностями функции этих клеток в каждом конкретном случае [3].

При помощи гистохимических методов исследования в цитоплазме КК выявлены липиды, стойкие к метанолу и хлороформу, белки, ферменты — щелочная и кислая фосфатазы, каталаза, неспецифические эстеразы, липазы. При помощи иммуноцитохимии обнаружены изоферменты цитохрома Р-450 в КК крыс, мышей, кроликов. Показано, что белок Р-450 локализуется в плазматической мемbrane и в зонах, богатых гранулярной эндоплазматической сетью. В КК крысы найдены и другие ферменты, участвующие в метаболизации ксенобиотиков: NADPH-цитохром-Р-450-редуктаза, изофермент глутатион-s-трансфераза и эпоксигидролаза [3]. В изолированных КК выявлена активность цитохром-Р-450-монооксигеназы. При этом содержание Р-450-ферментов в микросомальной фракции на изолированных КК легкого кролика в 4 раза больше, чем в микросомальной фракции изолированных альвеолоцитов 2-го типа, а также альвеолярных макрофагов [3].

В КК легких человека обнаружен низкомолекулярный белок — ингибитор протеаз [3]. Продукция специфического белка нецилиндрическими бронхиолярными КК у человека и грызунов была впервые описана в середине 80-х гг. XX в. *G.Singh et al.* [8].

Белок КК является гомодимером, состоящим из 70 аминокислотных субъединиц в антипараллельной ориентации и соединенных двумя дисульфидными мостиками [9]. Этот белок был изучен у широкого круга видов, включая крыс, мышей, кроликов, собак и человека [9]. В зависимости от вида и источника выделения он фигурировал в литературе под разными названиями, включая утероглобин, человеческий протеин 1, уропротеин 1, секреторный протеин КК (CCSP), протеин 10 кДа КК (CC10) и протеин 16 кДа КК (CC16) [10].

И у человека, и у грызунов иммуногистохимические исследования, выполненные с анти-CC16 антителами, выявили, что CC16, по существу, локализуется в КК терминальных бронхиол [5, 11–13]. CC16, однако, не является полностью специфическим и исключительным продуктом КК или только легких. Гибридизация *in situ* CC16 показала экспрессию в нересинтезируемых клетках трахеобронхиального эпителия [14].

и, как утероглобин, в урогенитальном тракте и особенно в простате [15], что объясняет его зависимую от пола мочевую экспрессию, также как и его присутствие в сперме [16–18]. У крыс экспрессия СС16 ограничена легкими и трахеей [19].

Точная молекулярная масса этого протеина — 15,840; она определена масс спектрометрией, что оправдывает аббревиатуру СС16 для обозначения названия белка [20]. Однако аномальная электрофоретическая подвижность белка на SDS-PAGE показывает очевидность молекулярных размеров 10 и 7,8 кДа, что часто обозначается как СС10 [21, 22].

В небольших количествах СС16 был выявлен в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), составляя только 0,14 % от общего количества белка [23]. Уровни СС16 в человеческой ЖБАЛ были первоначально определены в 1989 г. с помощью неизотопного иммунотеста, разработанного против неизвестного белка мочи, названного протеином 1. В ЖБАЛ здоровых субъектов средняя концентрация колебалась от 0,5 до 1,5 мг/л, в зависимости от используемой процедуры легочного лаважа [20, 16, 5, 24]. Эти концентрации представлены средним показателем 6,3 % от альбуминов и 2,3 % от общего содержания лаважного белка [24]. Концентрации СС16 в БАЛ здоровых людей показывают значительную дисперсию, которая не может быть объяснена исключительно различным растворением в БАЛ образцах, предполагая различия между индивидами в синтезе и секреции СС16 в респираторном тракте [24].

Концентрация СС16 в сыворотке определена с помощью различных иммунотестов и колеблется от 5 до 50 мг/л [5, 24–26]. Наиболее высокое значение — выше 1,000 мг/л было получено *H.Nomori et al.* [27], но достоверность этих результатов недавно была подвергнута сомнению [26]. Концентрация СС16 в сыворотке примерно в 50 раз ниже, чем в ЖБАЛ [24]. Следует отметить, что в отличие от большинства плазменных белков с низким молекулярным весом (такие как  $\beta_2$ -микроглобулин, цистатин-С, ретинолсвязанный белок), концентрации которых колеблются в узких пределах, концентрации СС16 значительно варьируют в сыворотке здоровых людей (10 мг/л и выше) [5, 24, 26]. В настоящее время нет объяснения этой значительной лабильности, которая может быть связана с межиндивидуальными различиями в легочно-кровяном пассаже СС16, с различиями в синтезе и секреции СС16 в респираторном тракте [24]. На концентрацию СС16 в сыворотке оказывают влияние различные экстрапульмональные факторы. Подобно другим низкомолекулярным белкам, плазменный СС16 быстро элиминируется клубочковой фильтрацией и реабсорбией в почечных канальцах [16, 18, 28]. Сывороточный СС16 повышается, если падает клубочковая фильтрация [25, 26, 29]. Небольшое увеличение уровня СС16 в сыворотке наблюдается с возрастом [30], возможно, из-за снижения клубочковой фильт-

рации. Уровень СС16 не зависит от уровня липидов, индекса массы тела и пола [26] и не показалочных колебаний [31].

В 1992 г. новый белок мочи, названный протеином 1, изолирован и очищен из мочи пациентов почечной тубулярной дисфункцией и был идентифицирован как легочный секреторный протеин СС16 [16, 32–34]. Идентичность этого протеина с СС10 основывалась на аминокислотной последовательности и была подтверждена обнаружением высокой концентрации протеина 1 в мокроте и БАЛ жидкости [32]. СС16 похож некоторыми чертами на утероглобин, секреторный протеин легких и эндометрия у кроликов [39, 21, 41]. Генетически оба протеина кодируются единственными копирующими генами подобной структуры (т. е. 2 интрона и 3 экзона) [35–37], чьи промоторные области содержат транскрипционные регуляторные элементы, сохраняющиеся между видами. У человека ген СС16 локализован на 11 хромосоме (p12-q13), в области, занятой генами, вовлеченными в регуляцию воспаления [36, 38].

## Функции белка КК

Точные функции СС16 все еще не известны, но появляется все больше свидетельств того, что, подобно утероглобину, СС16 играет важную иммуносупрессивную и противовоспалительную роль в легких [39–43]. СС16, как было показано, ингибитирует активность цитоплазматической фосфолипазы А2 (PLA2), ключевого фермента в воспалительном процессе [42, 11]. Ингибируя PLA2, СС16 может также предотвращать дегенерацию легочных сурфактантных фосфолипидов [63]. СС16 может также ингибировать продукцию интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) в периферических кровяных мононуклеарных клетках [44]. Биологическое действие IFN- $\gamma$ , а именно его антивирусная активность, а также стимуляция фагоцитарной активности снижается за счет СС16 [44]. Потенциальная роль СС16 как уменьшающего воспаление регулятора подтверждается повышенной чувствительностью к озон-индексированным легочным повреждениям и усиленным воспалительным ответом мышей с дефицитом СС16 [45, 46]. СС16 производит дозозависимое подавление фактора роста тромбоцитов, индуцирующего хемотаксис фетальных легочных фибробластов, и уменьшает доступность СС16, который может облегчить рекрутование фибробластов при фиброзирующих легочных расстройствах [11]. Помимо этого, СС16 содержит центральную гидрофобную полость, которая связывает фосфолипиды, прогестерон и ксенобиотики, среди которых широко распространены поллютанты полихлоринатные бифенилы [47, 48]. СС16, таким образом, может также играть важную роль в секвестрации и клиренсе некоторых вредных субстанций, депонирующихся в респираторном тракте.

При помощи иммунобиохимических методов исследования с использованием моноклональных

антител показано, что белок СС16 появляется в амниотической жидкости человека на 15-й нед. беременности. Это свидетельствует о появлении дифференцированных КК в легком плода и начале секреции СС16. С увеличением срока беременности возрастает содержание СС16 в амниотической жидкости, и к 39-й нед. его концентрация увеличивается в 25 раз, отражая тем самым морфогенез и рост ацинарных структур, а также дифференцировку КК фетального легкого. Половые различия в содержании СС16 в амниотической жидкости не выявлены [3]. Иммуногистохимически и гибридизацией *in situ* СС16 мРНК показано, что эти белки начинают синтезироваться на 12-й нед. внутриутробного развития [3]. Таким образом, СС16 могут служить маркером степени дифференцировки популяции КК в развивающемся легком плода человека.

### Функции дифференцированных КК

Функции секреторных бронхиолярных КК окончательно не выяснены, так как неизвестен полностью состав секрета, который эти клетки синтезируют и в огромном количестве секретируют в просвет бронхиол. Однако к настоящему времени накоплены сведения, которые позволяют рассмотреть значение КК для функционирования респираторного отдела легкого.

### Барьерно-защитная роль КК

КК входят в состав непрерывной эпителиальной выстилки бронхиол, которая является продолжением эпителиального пласта проксимальных воздухоносных путей и которая плотно контактирует с выстилкой респираторного отдела легкого. Как все пограничные эпителии, бронхиолярная выстилка играет роль биологического защитного барьера.

### Участие КК в клиренсе бронхиол

Механическое очищение ацинарных структур осуществляется благодаря цилиарно-макрофагальному клиренсу, в котором немаловажную роль играет секрет КК. Эпителиальная выстилка бронхиол покрыта жидким слоем, состоящим из 2 фаз: сурфактанта, расположенного в бронхиолах на разделе фаз "воздух-жидкость" и структурно представленного в виде мембранны, и гипофазы, расположенной под этой пленкой и соприкасающейся с апикальными поверхностями клеток. Ранее высказывалось предположение о том, что КК секретируют фосфолипиды сурфактанта, а альвеолоциты 2-го типа их утилизируют [3]. Однако это заключение не нашло убедительного подтверждения в последующих работах [3]. Считается, что материалом для гипофазы служит жидкий нелипидный компонент секрета КК. Физиологический смысл наличия бронхиолярного сурфактанта и гипофазы очень важен, так как позволяет объяснить стабильность респираторных бронхиол в процессе акта дыхания в условиях колебания внутрилегочного давления.

### Метаболизация ксенобиотиков и канцерогенных веществ

Это одна из главных функций КК. КК, занимая стратегическое положение у начала альвеолярной зоны, обеспечивают детоксикационные процессы в легких. В настоящее время твердо установлено, что КК — один из первичных и, пожалуй, самых главных клеточных элементов ацинуса легкого, где осуществляется метаболизация ксенобиотиков и канцерогенных веществ. Изучение воздействия сероводородсодержащей газовой смеси на органы дыхания крыс показало следующую реакцию КК: расширение перинуклеарного пространства, увеличение количества ядерных пор, увеличение цистерн гладкой ЭПС, на мембранах которой локализованы ферменты — цепочки оксидаз, которые осуществляют метаболизацию ксенобиотиков [49]. По мнению *Л.К.Романовой*, КК — это своеобразный "цитоэкологический форпост", охраняющий респираторный отдел легкого от загрязнения. Доказательством этого служит прекрасно развитая внутриклеточная цитохром-Р-450-монооксидазная система [3].

При помощи иммуноцитохимических методов исследования и гибридизации мРНК *in situ* на срезах нормального легкого и различных легочных опухолей установлено, что в норме СС10 мРНК локализуется в стенках бронхиол, и лишь изредка наблюдается экспрессия гена этого белка в альвеолярной области. Однако при бронхиолярном раке, когда происходит так называемая "бронхиолизация" альвеол, в клетках отмечен высокий уровень СС10 мРНК. Следовательно, СС10 может служить маркером опухолей легких, когда их источником являются КК.

### Секреторная функция КК

КК играют исключительную роль в образовании бронхиолярного секрета. *Л.К.Романова и соавт.* [3] считают, что тип секреции определяется видом и возрастом индивидуума, а также условиями, в которых он находится. Так, в обычных физиологических условиях секреция КК в легких человека протекает главным образом по мерокриновому типу. При действии раздражителей или в условиях фармакологической стимуляции секреции начинает преобладать апокриновый способ выделения секрета или секреция путем "декапитации", когда апикальная часть цитоплазмы отделяется от клетки и попадает в гипофазу и далее в просвет бронхиолы [3]. Вопрос о способах секреции очень важен, так как от него зависят состав и физические свойства секрета.

### Участие КК в обновлении клеточных популяций

Пролиферативная активность нормального эпителия воздухоносных путей и вклад в пролиферативную активность нейроэндокринных, базальных и парабазальных клеток у человека определены [50, 51], однако степень участия КК в обновлении клеток была неизвестна. Разнообразие эпителиального состава воздухоносных путей, а также особенности

ультраструктурной организации делают невозможным применить данные, полученные на моделях животных, к человеческому легкому [2, 52].

Полная пролиферация эпителия воздухоносных путей была определена в работе *J.E.Boers et al.* [4] и составила  $0,83 \pm 0,47 \%$ , за счет КК — 9 %.

Установлено, что КК служат источником для пополнения их собственной популяции, а также популяции ресничатых клеток. КК обновляют клетки бронхиального эпителия у хомяка в нормальном состоянии [53]. Пролиферативный ответ бронхиоллярного эпителия у крыс, подвергшихся воздействию NO<sub>2</sub> [54] или O<sub>3</sub> [55] газов происходит преимущественно из-за деления КК. В легких взрослых животных в обычных условиях КК обновляются очень медленно. Поскольку КК играют вероятную, если не определяющую роль в заболеваниях легких, опухолевой и неопухолевой природы [1, 3, 56], знание распределения клеток Клара и их пролиферации в нормальном человеческом легком важны, когда заболевание диагностируется морфологически.

Таким образом, КК играют существенную роль в пролиферации нормального трахеобронхиального эпителия у человека, а также в нормальном функционировании эпителия дистальных воздухоносных путей.

### Регуляция секреции КК

Регуляция секреторной деятельности КК представлена в работах *И.С.Серебрякова* [7], *Л.К.Романовой и соавт.* [6]. Изучая эти клетки при помощи трансмиссионной электронной микроскопии после введения пилокарпина, действие которого соответствует эффекту, наблюдаемому при возбуждении парасимпатического звена нервной системы, и после фармакологической десимпатизации гуанидином, авторы сделали вывод, что парасимпатическая нервная система стимулирует их секрецию, а симпатическое звено ее ограничивает.

### Уровни СС16 в ЖБАЛ и в сыворотке при легочных заболеваниях

Уровни СС16 в ЖБАЛ были определены при различных легочных заболеваниях, значительное снижение было обнаружено у курильщиков и больных с раком легких или ХОБЛ [3, 24]. Легочный саркоидоз не вызывает изменений уровня СС16 [24]. Содержание СС16 было также значительно снижено в ЖБАЛ пациентов с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) и при блеомицин индуцированных легочных повреждениях [11]. Небольшое снижение СС16 наблюдается в ЖБАЛ астматиков, но это снижение не было значительным после определения в БАЛ содержания альбуминов [57]. Снижение уровней СС16 было обнаружено в ЖБАЛ пациентов с риском развития или развившимся респираторным дистресс-синдромом (РДС) [58]. Среди выживших пациентов с РДС, уровни СС16 в ЖБАЛ были в сред-

нем выше, чем у умерших [58]. Незначительное повышение уровней СС16 было также обнаружено в ЖБАЛ рабочих с асбестозом [59]. Интересно, что в мокроте концентрация СС16 в среднем на один порядок выше, чем в ЖБАЛ (в среднем от 10 до 20 мг/л) [60].

В настоящее время разработан чувствительный латексный иммунотест, применимый для определения и крысиного, и мышиного СС16 [13]. У этих грызунов были получены высокие уровни СС16 в ЖБАЛ (в среднем от 2 до 4 мг/л). Как и у людей, у этих грызунов СС16 является одним из основных легочных секреторных белков (в среднем 7 % от альбуминов) [13]. Введение крысам системных токсических веществ, которые повреждают КК, приводит к снижению уровня СС16 в ЖБАЛ [13, 61].

### Влияние курения

Курение оказывает разнообразное воздействие на структуру и функцию легких. Оно способствует снижению уровней белка КК СС16 в жидким содержимом альвеол, но влияние курения на уровень СС16 в сыворотке крови все еще обсуждается, и в этом вопросе пока нет ясности.

Уменьшение СС16 в сыворотке курильщиков обоих полов описано в нескольких исследованиях [5, 26, 30, 62]. Это снижение уровня СС16 негативно коррелировало и с длительным стажем курения, и с небольшим [30]. После учета возрастных критериев линейное отношение "доза—ответ" между стажем курения и сывороточным СС16 было очевидным, далее характерно снижение в среднем на 15 % на каждые 10 пачко-лет стажа курения [30]. *N.Shijubo et al.* [5] подтвердили эти наблюдения. Они указали на то, что концентрация СС16 ниже в сыворотке и ЖБАЛ у здоровых курильщиков, чем у здоровых некурящих.

Кроме того, в иммуногистохимическом исследовании было показано, что плотность СС16-позитивных бронхиоллярных эпителиальных клеток значительно снижается относительно общего количества эпителиальных бронхиоллярных клеток в образцах легочной ткани курильщиков с нормальными результатами функциональных легочных тестов [5].

### Заключение

С учетом многофункциональности КК в бронхиоллярном эпителии (участие в клиренсе бронхиол, в синтезе апопротеинов сурфактанта и белка-ингибитора протеаз, обеспечение детоксикационных процессов в легких), их морфофункциональная реорганизация и численность влияют на развитие большинства заболеваний легких. Имеющиеся единичные иммуноцитохимические и электронномикроскопические исследования этих клеток у человека, особенно при легочной патологии, убеждают в необходимости их детального изучения.

## Литература

1. *Clara M.* Zur Histobiologie des Bronchialepithels. *Z. Mikr. Anat. Forsch.* 1937; 4: 321–347.
2. *Plopper C.G., Hyde D.M., Buckpitt A.R.* Clara cells. In: Crystal R. G. and J. B. West, editors. *The lung: scientific foundations*. New York: Raven Press; 1991. 215–228.
3. *Романова Л.К., Горячкина В.Л.* Цитофизиология секреторных бронхиолярных клеток легкого — источника "антимедиаторов" воспаления. *Арх. пат.* 1999; 2: 20–27.
4. *Boers J.E., Ambergen A.W., Thunnissen F.B.* Number and proliferation of Clara cells in normal human airway epithelium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1585–1591.
5. *Shijubo N., Itoh T., Yamaguchi Y. et al.* Serum and BAL Clara cell 10 kDa protein (CC10) levels and CC10-positive bronchiolar cells are decreased in smokers. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1108–1114.
6. *Романова Л.К., Серебряков И.С., Лебедев Д.Б. и др.* Особенности секреторной активности клеток респираторного отдела в легких мышей после частичной "химической симпатэктомии". *Бюл. экспер. биол.* 1988; 2: 231–234.
7. *Серебряков И.С.* Клеточный состав и секреторная активность легочного эпителия в норме и при изменении функционального состояния вегетативной нервной системы: Дис.... канд. биол. наук. М.; 1984.
8. *Singh G., Katyal S.L.* An immunologic study of the secretory products of rat Clara cells. *J. Histochem. Cytochem.* 1984; 32: 49–54.
9. *Singh G., Katyal S.L., Brown W.E. et al.* Amino-acid and cDNA nucleotide sequences of human Clara cell 10 kDa protein [published erratum appears in *Biochim. Biophys. Acta* 1989; 1007 (2):243]. *Biochim. Biophys. Acta* 1988; 950: 329–337.
10. *Singh G., Katyal S.L.* Clara cells and Clara cell 10 kD protein (CC10). *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997; 17: 141–143.
11. *Lesur O., Bernard A., Arsalane K. et al.* Clara cell protein (CC-16) induces a phospholipase A2-mediated inhibition of fibroblast migration in vitro. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 290–297.
12. *Nomori H., Morinaga S., Kobayashi R. et al.* Protein 1 and Clara cell 10-kDa protein distribution in normal and neoplastic tissues with emphasis on the respiratory system. *Virch. Arch.* 1994; (424): 517–523.
13. *Halatek T., Hermans C., Broekaert F. et al.* Quantification of Clara cell protein in rat and mouse biological fluids using a sensitive immunoassay. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 726–733.
14. *Broers J.L., Jensen S.M., Travis W.D. et al.* Expression of surfactant associated protein-A and Clara cell 10 kilodalton mRNA in neoplastic and non-neoplastic human lung tissue as detected by in situ hybridization. *Lab. Invest.* 1992; 66: 337–346.
15. *Peri A., Cordella E., Miele L. Miele et al.* Tissue-specific expression of the gene coding for human Clara cell 10-kD protein, a phospholipase A2-inhibitory protein. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 2099–2109.
16. *Itoh Y., Ishii S., Okutani R. et al.* Protein 1: its purification and application in clinical medicine. *J. Clin. Lab. Anal.* 1993; 7: 394–400.
17. *Bernard A., Lauwerys R., Noel A. et al.* Determination by latex immunoassay of protein 1 in normal and pathological urine. *Clin. Chim. Acta* 1991; 201: 231–245.
18. *Ishii S., Itoh Y., Okutani R. et al.* Sex-associated differences in protein 1 values in urine: immunochemical detection of protein 1 in genital tissues. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1994; 32: 31–36.
19. *Hackett B.P., Shimizu N., Gitlin J.D.* Clara cell secretory protein gene expression in bronchiolar epithelium. *Am. J. Physiol.* 1992; 262: 399–404.
20. *Bernard A., Dumont X., Roels H.* The molecular mass and concentrations of protein 1 or Clara cell protein in biological fluids: a reappraisal. *Clin. Chim. Acta* 1993; 223: 189–191.
21. *Jackson P.J., Turner R., Keen J.N. et al.* Purification and partial amino acid sequence of human urine protein 1: evidence for homology with rabbit uteroglobin. *J. Chromatogr.* 1988; 452: 359–367.
22. *Bernard A., Roels H., Lauwerys R. et al.* Human urinary protein 1: evidence for identity with the Clara cell protein and occurrence in respiratory tract and urogenital secretions. *Clin. Chim. Acta* 1992; 207: 239–249.
23. *Singh G., Singh J., Katyal S.L. et al.* Identification, cellular localization, isolation, and characterization of human Clara cell-specific 10 KD protein. *J. Histochem. Cytochem.* 1988; 36: 73–80.
24. *Bernard A., Marchandise F.X., Depelchin S. et al.* Clara cell protein in serum and bronchoalveolar lavage. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 1231–1238.
25. *Bernard A., Thielemans N., Lauwerys R. et al.* The renal handling of protein 1 (Clara cell protein): effect of age, sex and renal dysfunction. *Contrib. Nephrol.* 1993; 101: 66–70.
26. *Hermans C., Aly O., Nyberg B.I. et al.* Determinants of Clara cell protein (CC16) concentration in serum: a reassessment with two different immunoassays. *Clin. Chim. Acta* 1998; 272: 101–110.
27. *Nomori H., Horio H., Takagi M. et al.* Clara cell protein correlation with hyperlipidemia. *Chest* 1996; 110: 680–684.
28. *Bernard A.M., Lauwerys R.R., Noel A. et al.* Urine protein 1: a sex-dependent marker of tubular or glomerular dysfunction. *Clin. Chem.* 1989; 35: 2141–2142.
29. *Kabanda A., Goffin E., Bernard A. et al.* Factors influencing serum levels and peritoneal clearances of low molecular weight proteins in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1995; 48: 1946–1952.
30. *Bernard A.M., Roels H.A., Buchet J.P. et al.* Serum Clara cell protein: an indicator of bronchial cell dysfunction caused by tobacco smoking. *Environ. Res.* 1994; 66: 96–104.
31. *Bernard A., Hermans C., Van Houte G.* Transient increase of serum Clara cell protein (CC16) after exposure to smoke. *Occup. Environ. Med.* 1997; 54: 63–65.
32. *Okutani R., Itoh Y., Hirata H. et al.* Simple and high-yield purification of urine protein 1 using immunoaffinity chromatography: evidence for the identity of urine protein 1 and human Clara cell 10-kilodalton protein. *J. Chromatogr.* 1992; 577: 25–35.
33. *Bernard A., Roels H., Lauwerys R. et al.* Protein 1 is a secretory protein of the respiratory and urogenital tracts identical to the Clara cell protein. *Clin. Chem.* 1992; 38: 434–435.
34. *Bernard A.M., Thielemans N.O., Lauwerys R.R.* Urinary protein 1 or Clara cell protein: a new sensitive marker of proximal tubular dysfunction. *Kidney Int.* 1994; 47: 34–37.
35. *Hagen G., Wolf M., Katyal S.L. et al.* Tissue-specific expression, hormonal regulation and 5'-flanking gene region of the rat Clara cell 10 kDa protein: comparison to rabbit uteroglobin. *Nucleic Acids Res.* 1990; 18: 2939–2946.

36. Wolf M., Klug J., Hackenberg R. et al. Human CC10, the homologue of rabbit uteroglobin: genomic cloning, chromosomal localization and expression in endometrial cell lines. *Hum. Mol. Genet.* 1992; 1 (6): 371–378.
37. Ray M.K., Magdaleno S., O'Malley B.W. et al. Cloning and characterization of the mouse Clara cell specific 10 kDa protein gene: comparison of the 5'-flanking region with the human rat and rabbit gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 197: 163–171.
38. Hay J.G., Danel C., Chu C.S. et al. Human CC10 gene expression in airway epithelium and subchromosomal locus suggest linkage to airway disease. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: 565–575.
39. Singh G., Katyal S.L., Brown W.E. et al. Clara cell 10 kDa protein (CC10): comparison of structure and function to uteroglobin. *Biochim. Biophys. Acta* 1990; 1039: 348–355.
40. Singh G., Katyal S.L. Clara cells and Clara cell 10 kD protein (CC10). *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997; 17: 141–143.
41. Mantile G., Miele L., Cordella E. et al. Human Clara cell 10-kDa protein is the counterpart of rabbit uteroglobin. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 20343–20351.
42. Miele L., Cordella E., Miele G. et al. Uteroglobin: structure, molecular biology, and new perspectives on its function as a phospholipase A2 inhibitor. *Endocr. Rev.* 1987; 98: 474–490.
43. Levin S. W., Butler J.D., Schumacher U.K. et al. Uteroglobin inhibits phospholipase A2 activity. *Life Sci.* 1986; 38: 1813–1819.
44. Dierynck I., Bernard A., Roels H. et al. Potent inhibition of both human interferon-gamma production and biologic activity by the Clara cell protein CC16. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1995; 12: 205–210.
45. Johnston C.J., Mango G.W., Finkelstein J.N. et al. Altered pulmonary response to hyperoxia in Clara cell secretory protein deficient mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997; 17: 147–155.
46. Mango G. W., Johnston C.J., Reynolds S.D. et al. Clara cell secretory protein deficiency increases oxidant stress response in conducting airways. *Am. J. Physiol.* 1998; 275: 348–356.
47. Nordlund Moller L., Andersson O., Ahlgren R. et al. Cloning, structure, and expression of a rat binding protein for polychlorinated biphenyls: homology to the hormonally regulated progesterone-binding protein uteroglobin. *J. Biol. Chem.* 1990; 265: 12690–12693.
48. Umland T.C., Swaminathan S., Singh G. et al. Structure of a human Clara cell phospholipid-binding protein-ligand complex at 1.9 Å resolution. *Nat. Struct. Biol.* 1994; 1: 538–545.
49. Полякова В.С., Завалеева С.М., Стадников А.А. Структурная реорганизация воздухоносных и респираторных отделов легких при воздействии неблагоприятных факторов воздушной среды. *Вестн. ОГУ* 2003; 1: 66–69.
50. Boers J.E., den Brok J.L.M., Koudstaal J. et al. Number and proliferation of neuroendocrine cells in normal human airway epithelium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 758–763.
51. Boers J.E., Amberg A.W., Thunnissen F.B. Number and proliferation of basal and parabasal cells in normal human airway epithelium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 2000–2006.
52. Plopper C.G., George J.St., Pinkerton K.E. et al. Tracheobronchial epithelium in vivo: composition, differentiation and response to hormones. In: Thomassen D. G., Nettesheim P., eds. *Biology, toxicology and carcinogenesis in the respiratory epithelium*. New York; 1990. 308.
53. Breuer R., Zajicek G., Christensen T.G. et al. Cell kinetics of normal adult hamster bronchial epithelium. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1990; 2: 51–58.
54. Evans M.J., Cabral-Anderson L.J., Freeman G. Role of the Clara cell in the renewal of the bronchiolar epithelium. *Lab. Invest.* 1978; 38: 648–653.
55. Lum H., Schartz L.W., Dungworth D.L. et al. A comparative study of cell renewal after exposure to ozone or oxygen. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118: 335–345.
56. Massaro G.D., Singh G., Mason R. et al. Biology of the Clara cell. *Am. J. Physiol.* 1994; 266: 101–106.
57. Van Vyve T., Chanez P., Bernard A. et al. Protein content in bronchoalveolar lavage fluid of patients with asthma and control subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 60–68.
58. Jorens P.G., Sibille Y., Goulding N.J. et al. Potential role of Clara cell protein, an endogenous phospholipase A2 inhibitor, in acute lung injury. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1647–1653.
59. Lesur O., Bernard A.M., Begin R.O. Clara cell protein (CC-16) and surfactant-associated protein A (SP-A) in asbestos-exposed workers. *Chest* 1996; 109: 467–474.
60. Bernard A.M., Gonzalez J.M., Lorenzo E. et al. Early decrease of serum Clara cell protein in silica-exposed workers. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1932–1937.
61. Bernard A., Hermans C. Biomonitoring of early effects on the kidney or the lung. *Sci. Total Environ.* 1997; 199: 205–211.
62. Bernard A., Roels H., Buchet J.P. et al. Decrease of serum Clara cell protein in smokers (letter). *Lancet* 1992; 339: 1620.
63. Guy J., Dhanireddy R., Mukherjee A.B. Surfactant-producing rabbit pulmonary alveolar type II cells synthesize and secrete an antiinflammatory protein, uteroglobin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992; 189: 662–669.

Поступила 09.11.06  
© Боркина А.Н., 2007  
УДК 616.24-092.18

# Омализумаб (Ксолар): принципы действия, эффективность и безопасность

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, г. Москва

V.P.Fisenko

## Omalizumab (Xolair): mechanisms of action, efficacy and safety

Принято считать, что бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей. Хроническое воспаление обуславливает формирование гиперреактивности бронхов, приводящее к повторяющимся эпизодам одышки, свистящих хрипов, чувства стеснения в груди и кашля. Эти явления связаны с распространенной, но изменяющейся бронхиальной обструкцией [1]. В последние годы отмечен значительный рост (150 млн пациентов) заболеваемости БА, которая приобрела характер эпидемии [2, 3]. Данное обстоятельство явилось причиной тщательного изучения патофизиологических закономерностей формирования БА и возможностей ее лекарственного лечения. Разработаны и широко используются единые программы диагностики БА и фармакологического воздействия на тонус бронхов при этом заболевании [4].

### Лекарственные средства, применяемые при бронхиальной астме

Лекарственные средства, назначаемые при БА, принято разделять на две группы [5]. К первой относят  $\beta_2$ -адреномиметики короткого и длительного действия, теофиллин в разных лекарственных формах, а также избирательные М-холиноблокаторы. В группу лекарственных средств, обладающих противовоспалительным действием, включены глюкокортикоиды (ГКС), антагонисты цис-лейкотриенов, кромоны [6]. Подобное разделение препаратов, применяемых при БА, остается весьма условным, так как агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов и теофиллин обладают определенной противовоспалительной активностью. Доказана необходимость ступенчатого применения препаратов перечисленных групп, которое зависит от тяжести течения БА. Вместе с тем, среди факторов, провоцирующих обострение БА, важную роль играют IgE-обусловленные аллергические реакции. Основными этапами их развития являются нарушение количественного соотношения субпопуляций лимфоцитов (Th1 и Th2), приводящее к поляризации Th2-клеток, высвобождение как про- (IL-4, IL-5, IL-13), так и антивоспалительных (IL-10) интерлейкинов, стимуляция внутриклеточной продукции IgE, последующая активация эозинофилов и тучных клеток, вовлечение в процесс воспаления ба-

зофилов, эпителиальных клеток, макрофагов и других клеток, выделение биологически активных веществ, обладающих спазмогенным эффектом в отношении гладкомышечных элементов бронхов [1, 5, 6]. Таким образом, очевидна множественность мишеней, воздействие фармакологических веществ на которые может ослабить или устранить бронхоспазм при аллергической (атопической) БА [5, 7].

### Новые возможности воздействия на реакции, опосредуемые IgE

В результате широкого обсуждения роли IgE в патогенезе не только указанной формы БА, но и других проявлений аллергических реакций немедленного типа было сформулировано убедительное положение о том, что существуют регуляторные механизмы синтеза IgE [8], нарушение которых может обусловить развитие атопической БА. Отмечают повышение содержания IgE в крови больных, причем период его полужизни значительно меньше, чем других иммуноглобулинов, секретируемых плазматическими клетками. IgE играет важную роль в развитии БА, формировании воспаления дыхательных путей, в обострении заболевания [9]. Физико-химические исследования показали, что IgE содержит 1 изменяющуюся "тяжелую" цепь и 4 постоянных "легких" цепи ( $\epsilon$ -цепи). IgE взаимодействует со специфическими рецепторами, расположенными на поверхности тучных клеток и базофилов. Выделяют рецепторы, обладающие высокими показателями аффинитета к IgE (Fc $\epsilon$ RI), экспрессия которых коррелирует с концентрацией IgE в крови. Стимулирующее влияние IgE на них сопровождается дегрануляцией, в частности тучных клеток, и последующим высвобождением медиаторов воспаления, цито- и хемокинов, приводящим к усилиению продукции слизи, спазму гладкомышечных элементов бронхов, и предшествует последующей инфильтрации тканей клетками воспаления [10].

Fc $\epsilon$ RI обычно состоят из 4 субъединиц:  $\alpha$ -цепь связывает IgE,  $\beta$ -цепь обеспечивает усиление и передачу сигналов, а 2  $\gamma$ -цепи необходимы для нормальной деятельности всего комплекса Fc $\epsilon$ RI. Важно отметить, что  $\gamma$ - и  $\beta$ -цепи сопряжены и с другими Fc-рецепторами. Так, высоко- и низкоаффинные

Fc-рецепторы для IgG (Fc $\gamma$ RI и Fc $\gamma$ RIII соответственно), Fc-рецептор для IgA (Fc $\alpha$ RI) ассоциированы с  $\gamma$ -цепью, зависимой от состояния клетки [11]. Тучные клетки и базофилы участвуют в экспрессии гететротетрамерного рецептора, формирующегося из  $\alpha\beta\gamma\gamma$ -субъединиц. Выделяют 2 типа сигналов, запускаемых Fc $\epsilon$ RI и реализуемых тучной клеткой: "короткий", приводящий к дегрануляции и ускоренному синтезу липидных медиаторов, обеспечивающих повышение сосудистой проницаемости, быстрое образование молекул адгезии, расширение сосудов и спазм бронхов (проявления немедленной фазы аллергической реакции), и "удлиненный", который проявляется не только дегрануляцией, возрастанием синтеза липидных медиаторов, но и продукцией цито- и хемокинов, что, в свою очередь, обеспечивает формирование поздней фазы аллергической реакции (активация Т-клеток, привлечение лейкоцитов в очаг воспаления, расширение сосудов, повышение сосудистой проницаемости и образование молекул адгезии, бронхоспазм).

Рецепторы типа Fc $\epsilon$ RI обнаружены также в дендритных клетках и моноцитах, но они обладают гетеротримерным строением (комплекс из  $\alpha\gamma\gamma$ -субъединиц, не содержащий  $\beta$ -цепи). Рецепторы указанной локализации участвуют в регуляции продукции поляризующих факторов Th1-лимфоцитами, образовании провоспалительных цитокинов, формировании последующего воспаления и привлечении лейкоцитов в очаг воспаления. Кроме того, не исключена возможность влияния этих рецепторов на "запуск" или обострение атопического заболевания [12].

IgE способен также связываться с низкоаффинными рецепторами (Fc $\epsilon$ RII, CD23), которые, в отличие от Fc $\epsilon$ RI, принадлежат к семейству лектиновых рецепторов. Экспрессия указанных рецепторов обнаружена в различных клеточных популяциях, включая клетки воспаления (В-лимфоциты и макрофаги), гладкомышечные элементы бронхов и др. Высокая плотность указанной разновидности рецепторов обнаружена у больных атопической БА и, по-видимому, может играть важную роль в обеспечении усиленной реакции презентации аллергена у данной популяции пациентов. Результаты экспериментальных исследований, выполненных *in vitro*, свидетельствуют о том, что мембранные рецепторы типа Fc $\epsilon$ RII способны представлять IgE, связанный с антигеном, Th2-клеткам и в дальнейшем играть важную роль в процессе высвобождения макрофагами таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), IL-1, IL-6 [12].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что существуют, по крайней мере, 2 новых мишени (Fc $\epsilon$ RI и Fc $\epsilon$ RII) для лекарственных средств, с помощью которых может быть оказано выраженное воздействие на процессы, возникающие при атопической БА и ряде других заболеваний аллергического генеза. Если моноклональные антитела к CD23 (Fc $\epsilon$ RII) проходят в настоящее время

начальные этапы клинических исследований (в частности, соединение IDEC-152) у больных атопической БА, то фармакологическое воздействие на IgE посредством влияния на Fc $\epsilon$ RI стало реальным для медицинской практики в последние несколько лет, и оно осуществляется лекарственным средством омализумаб, разрешенным для практического применения во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации (2007 г.).

### Омализумаб – лекарственный препарат для лечения атопической БА

Омализумаб (Ксолар<sup>®</sup>, *Novartis Pharmaceutical Corporation* и *Genentech Inc.*) – комплекс рекомбинантных гуманизированных (подобных человеческим) IgG-антител, которые избирательно связываются с IgE человека. Его молекулярная масса 149 kD. Препарат получают рекомбинантным способом из культуры супензии, полученной из яичников китайских хомячков. Супензия содержит гентамицин, но в конечном продукте его не определяют. Ксолар – стерильный, не содержащий консервантов лиофилизованный тончайший порошок белого цвета, растворяется водой для инъекций. В 1 флаконе может быть 75 мг или 150 мг омализумаба, который растворяют в 2 мл воды для инъекций. Препарат вводят под кожу в дозах 150–375 мг каждые 2 или 4 недели.

Омализумаб связывается с IgE (домен C $\epsilon$ 3) и блокирует последующее взаимодействие IgE с высококоаффинными рецепторами Fc $\epsilon$ RI и частично с Fc $\epsilon$ RII. Он не обладает самостоятельным блокирующим влиянием как на Fc $\epsilon$ RI, так и на Fc $\epsilon$ RII, локализованные на тучных клетках, базофилах, клетках воспаления, но препятствует действию IgE на указанные рецепторы.

Весьма важна способность омализумаба вызывать значительное уменьшение плотности рецепторов IgE на поверхности многих клеток, в том числе дендритных. Экспрессия Fc $\epsilon$ RI снижается на поверхности базофилов быстро, но сохраняется более длительное время на тучных клетках [13], по-видимому, из-за более продолжительного (14 дней) существования последних по сравнению с базофилами (3 дня). Кроме того, препарат связывает IgE в просвете сосудов и снижает его содержание в крови. Реакция омализумаба с циркулирующим в крови IgE приводит к формированию неактивных IgE+анти IgE комплексов без активации комплемента [14].

Для омализумаба характерна высокая специфичность в отношении IgE: концентрация других иммуноглобулинов при введении этого препарата не изменяется. Под влиянием омализумаба происходит резкое ослабление проявлений ранней и поздней реакции на воздействие ингаляционных аллергенов [15]. Омализумаб практически не вызывает анафилактические реакции, он не способен взаимодействовать с IgE, связанным с рецепторами, расположенными на поверхности клеток. И, наконец,

применение омализумаба не сопровождается формированием анти-антител [16].

Омализумаб, в основном, вводят под кожу. Его абсолютная биодоступность — около 62 %. Препарат всасывается медленно, пик концентрации достигается через 7–8 дней после введения. Фармакокинетические параметры омализумаба имеют линейный характер после применения препарата в дозах, превышающих 0,5 мг/кг. Многократное введение препарата характеризуется тем, что площадь под кривой "концентрация–время" превышает в 6 раз данный показатель, регистрируемый после однократного применения препарата. Каждый раз объем распределения омализумаба составляет (после подкожного введения)  $78 \pm 32$  мл/кг. В процессе связывания омализумаба с циркулирующим в крови IgE формируются комплексы, которые не связываются ни различными тканями, ни эритроцитами. Они обладают высокой растворимостью в воде,  $t_{1/2}$  составляет около 20 дней, расщепление и выведение этих комплексов обеспечивает ретикулоэндотелиальная система (за счет взаимодействия с Fc $\gamma$ -рецепторами). Интактный препарат, подобно указанным комплексам, выводится с желчью. Средние значения показателя  $t_{1/2}$  омализумаба — в пределах 26 дней, а клиренса — примерно 2,4 мл/кг/день.

Клинические исследования эффективности омализумаба у больных легкой формой БА показали, что этот препарат снижает уровень свободного IgE на 89 % и уменьшает падение ОФВ<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub>), вызываемое ингаляцией аллергена. Более того, у пациентов с умеренной и тяжелой формой БА омализумаб значительно ослаблял симптомы затрудненного дыхания, и его применение сопровождалось уменьшением потребности в ГКС, назначаемых ингаляционно или системно, кроме того, отмечали резкое снижение частоты обострений БА [17]. Сходные результаты получены в ходе исследования эффективности омализумаба при астматической БА (546 больных), получавших беклометазона дипропионат (500–1200 мкг в день ингаляционно). В этом случае отмечено значительное снижение концентрации IgE в крови, а спустя 16 нед. после начала применения омализумаба более 79 % больных, участвовавших в исследовании, требовался беклометазон в меньших дозах для контроля течения заболевания, а у 43 % пациентов исчезла потребность в применении указанного ГКС. Обращает на себя внимание и значительное уменьшение частоты обострений БА [18]. Аналогичные закономерности были отмечены при изучении эффективности омализумаба на 525 больных аллергической БА [19]. Большой интерес вызывают данные об эффектах омализумаба у детей, страдающих БА [20]. Клиническое исследование, проведенное с участием 334 детей с диагностированной БА (тяжелой и средней тяжести), показало, что длительное (24 нед.) применение омализумаба в дозе 0,016 мг/кг/IgE МЕ/мл сопровождается резким (в 10–12 раз) снижением концентрации IgE в крови,

значительным уменьшением частоты обострений и почти полным отказом от использования ГКС [21].

Омализумаб изучали в многоцентровых, рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях на 246 пациентах (возрастные интервалы — от 12 до 75 лет), страдавших тяжелой БА. Все больные получали флутиказон (ингаляционно, в среднем 1 362 мкг в день),  $\beta_2$ -адреномиметики короткого и длительного действия для полноценного контроля своего состояния; уровень IgE в крови находился в пределах 30–700 МЕ/мл. Дозы, в которых применяли омализумаб, зависели от массы тела пациентов и исходного уровня IgE, составляя 150 или 350 мг каждые 4 нед., 225, 300 или 375 мг каждые 2 нед. В течение первых 16 нед. исследования омализумаб был средством дополнительной лекарственной терапии, в последующие 12 нед. доза флутиказона снижалась на 250 мкг в день в течение 2 нед. вплоть до полной отмены этого ГКС, а в последние 4 нед. определяли необходимость сохранения "поддерживающей" дозы флутиказона. Строгое выполнение указанного протокола позволило получить очень интересные результаты: применение омализумаба обеспечило значительное снижение дозы флутиказона (< 500 мкг в день) у 60,3 % больных. Кроме того, отмечено выраженное улучшение качества жизни исследуемых пациентов.

Исследование эффективности омализумаба, с участием 254 взрослых пациентов с БА и больных БА юношеского возраста с высоким риском смерти при условии его сочетания с ГКС продемонстрировало значительное (в 2–3 раза) снижение частоты обострений и необходимости госпитализации.

Омализумаб способствовал выраженному увеличению (в 2 раза) пиковой скорости выдоха, по сравнению с плацебо, у данной группы пациентов. Показана также высокая эффективность препарата в качестве дополнительного лекарственного средства у больных тяжелой персистирующей БА, назначение которым ГКС (ингаляционно) в высоких дозах и длительно действующих  $\beta_2$ -адреномиметиков не позволяет адекватно контролировать течение заболевания [22].

По-видимому, эффективность омализумаба определяется двумя факторами: выраженным снижением уровня циркулирующего в крови IgE (> 99%) и значительным ослаблением экспрессии Fc $\epsilon$ RI на поверхности клеток.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что омализумаб показан взрослым больным и пациентам юношеского возраста (12 лет и старше), страдающим БА тяжелого течения и средней тяжести, проявления которой плохо контролируются ГКС, применяемыми ингаляционно. Омализумаб значительно сокращает частоту обострений у таких больных, улучшает качество их жизни [23–28].

Краткий период использования омализумаба (5–7 лет) с весьма непродолжительными курсами (в пределах 1 года) не позволяет полноценно сопоставить побочные действия этого препарата с другими, обозначаемыми как лекарственные средства



БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ  
ПОМОГАЕТ ВЫЖИТЬ

**КСОЛАР ВОЗВРАЩАЕТ  
ЖИЗНЬ**

биологического происхождения [29]. Тем не менее данный опыт использования омализумаба позволяет констатировать возможность возникновения ряда нежелательных эффектов, к которым относят реакции в месте введения, вирусные инфекции, в том числе вирусное поражение верхних дыхательных путей, синусит, головную боль и фарингит. Отмечают возможность развития сыпи, поноса, тошноты, рвоты, меноррагии. Кроме того, имеются данные о риске возникновения опухолей у больных, получавших омализумаб (20 пациентов из 4 127 больных — 0,5%). Большинство пациентов принимали омализумаб в течение 1 года, и данные о канцерогенности этого препарата при более длительном применении отсутствуют. В связи с этим омализумаб нецелесообразно назначать лицам, имеющим в анамнезе раковую болезнь или достоверные данные о наличии в семейном анамнезе онкологических заболеваний. Это предостережение будет иметь силу до тех пор, пока связь между риском формирования опухолей и применением препарата не будет досконально изучена.

Обычно омализумаб (Ксолар) вводят подкожно в дозах 150–375 мг каждые 2–4 нед. Введение препарата должно продолжаться в течение 5–10 с. Дозу и частоту его введения выбирают, исходя из содержания IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента.

### Перспективы воздействия на реакции, опосредуемые IgE

Активно обсуждается проблема применения омализумаба у больных неатопической БА, патогенез которой имеет определенное сходство с процессами, происходящими при аллергической форме БА. Так, выявлены локальная экспрессия Fc $\epsilon$ RI в клетках воспаления, полученных в биоптатах бронхов, значительные количества IgE в последних, а также экспрессия IL-4, IL-5 и IL-13, инфильтрация эозинофилами бронхиальной ткани. Такие наблюдения позволяют предположить, что усиленная местная продукция IgE может стать причиной назначения омализумаба пациентам, страдающим неатопической формой БА [12].

В последние годы появились сведения, согласно которым омализумаб может оказаться эффективным лекарственным средством для лечения сезонного и круглогодичного ринита [30], тем более что патология носа обычно усугубляет течение атопической БА. Клинические исследования, проведенные с участием 536 пациентов, страдающих сезонным аллергическим ринитом, показали, что омализумаб снижает уровень IgE в крови и восстанавливает носовое дыхание после 4-недельного применения [31]. Назначение омализумаба (0,016 мг/кг/IgE 1 раз в 4 нед. подкожно) в течение 16 нед. пациентам с круглогодичным ринитом значительно улучшало носовое дыхание, не сопровождалось возникновением побочных эффектов и снижало потребность в применении других лекарственных средств (ГКС, антагонистов H1-гистаминовых рецепторов и др.). Сходные результаты были получены в исследованиях эффективности омализумаба,

проведенных другими авторами [32], причем наиболее выраженное действие достигалось при сочетанном применении омализумаба и специфической иммунотерапии. Чрезвычайно интересны результаты плацебо-контролируемого исследования противовоспалительного действия омализумаба, в котором приняли участие 30 больных сезонным ринитом. Применение препарата в течение 6 нед. приводило не только к снижению уровня IgE в крови, но и способствовало резкому уменьшению содержания специфических эозинофильных маркеров (эозинофильная пероксидаза и белки эозинофильных гранул) в крови и в биопсийных образцах слизистой оболочки носа [33].

Накоплен опыт изучения эффективности омализумаба при аллергическом дерматите и аллергических реакциях, вызываемых пищевыми продуктами, в том числе земляными орехами (арахисом) и фундуком, а также при аллергическом конъюнктивите [34, 35].

Все перечисленные возможности применения омализумаба требуют детальных полномасштабных исследований с учетом правил GCP. Остается открытым вопрос о назначении препарата больным БА с сочетанными поражениями носа и околоносовых пазух. И, наконец, внедрение в клиническую практику омализумаба обусловило формирование целого комплекса проблем фундаментальной медицины. Это, прежде всего, поиск фармакологических веществ, способных оказывать угнетающее влияние на Fc $\epsilon$ RI, локализованные на антигенпрезентирующих и дендритных клетках [36]. В этом случае возникнут новые возможности воздействия на формирование иммунологических нарушений, развитие которых приводит к возникновению разных "поломок" иммунитета, на самых ранних этапах. Кроме того, требуют решения задачи, связанные с поиском соединений, избирательно влияющих на проксимальные сигналы, которые реализуются при участии  $\beta$ - и  $\gamma$ -цепей Fc $\epsilon$ RI с вовлечением NF- $\kappa$ B, что в итоге приводит к резкому усилению продукции провоспалительных цитокинов (в частности, ФНО- $\alpha$ ) и ряда лигандов хемокиновых рецепторов. Создание новых фармакологических веществ, обладающих подобным "точечным" действием, позволит значительно улучшить качество лечения больных, страдающих ревматоидным артритом, болезнью Крона. Такие препараты могут оказаться весьма перспективными в качестве дополнительных лекарственных средств, угнетающих реакцию "трансплантат — против хозяина" при пересадке органов и тканей, а также при патологических процессах, обусловленных системной дезинтеграцией соединительной ткани.

Приведенные данные позволяют высказать несколько положений. Несомненно, что внедрение омализумаба в медицинскую практику значительно улучшило возможности лекарственного воздействия при атопической БА, особенно при тяжелых ее формах. Эффективность омализумаба доказана результатами многочисленных клинических исследований. Его применение обусловливает снижение уровня IgE в

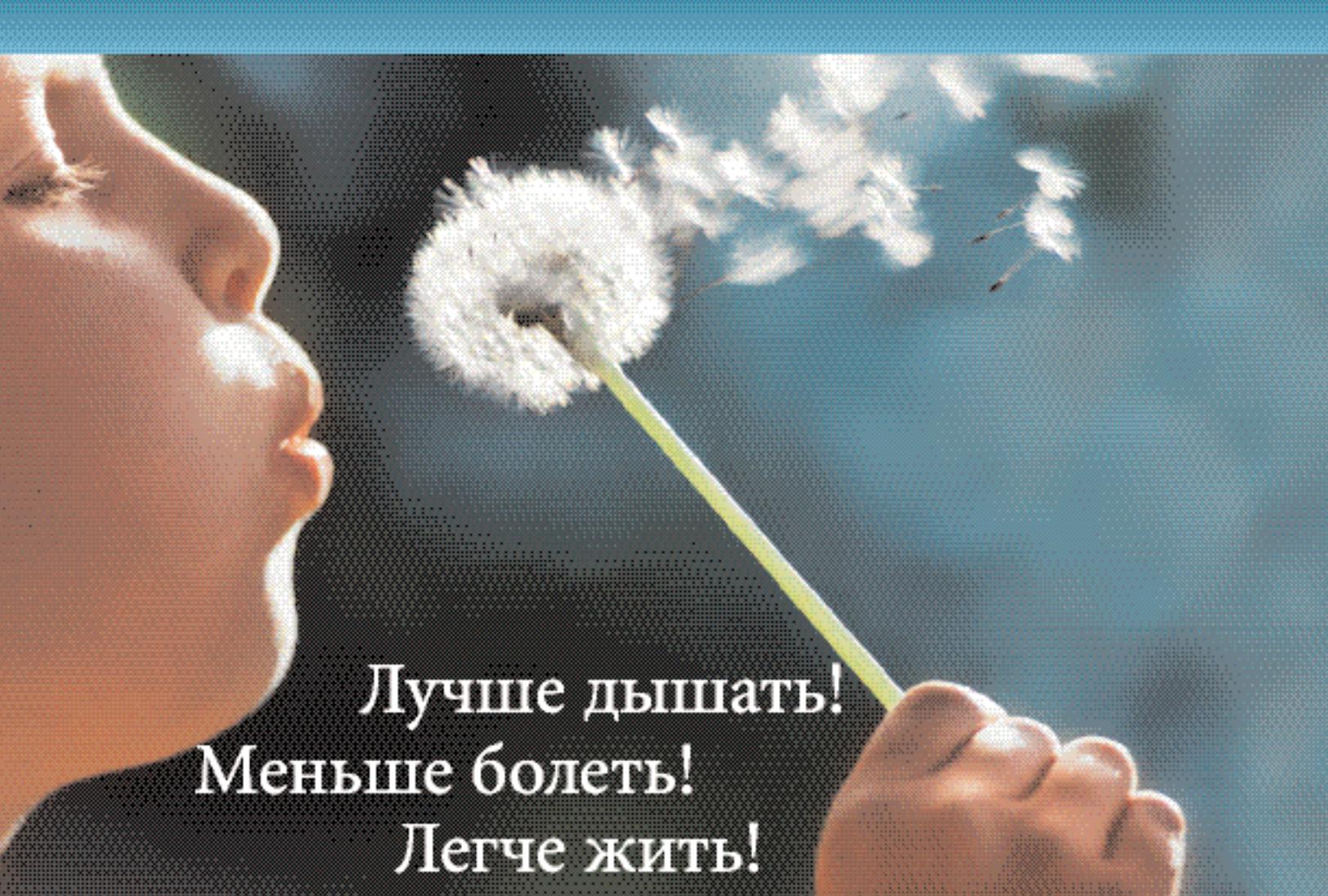
крови и плотности высоко- и низкоаффинных рецепторов IgE в разных клеточных популяциях (прежде всего, базофилах и тучных клетках), уменьшает потребность в ГКС, применяемых для контроля течения БА, а сочетание ГКС и омализумаба сопровождается возрастанием противовоспалительного эффекта. Заметим, что использование омализумаба возможно только под контролем врача-пульмонолога.

Эти свойства омализумаба (Ксолара), по-видимому, должны стать причиной его включения в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, действующий в РФ. Более того, омализумаб должен быть введен в Перечень препаратов для льготного обеспечения категорий граждан РФ, страдающих тяжелой формой атопической БА.

## Литература

- Чучалин А.Г. (ред.). Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. М.: Литера; 2004
- Holgate S. The epidemic of asthma and allergy. *J. Roy. Soc. Med.* 2004; 97 (3): 103–110.
- Holgate S.T. Lessons learnt from the epidemic of asthma. *Quart. J. Med.* 2004; 97 (5): 247–257.
- Global initiative for asthma (GINA); <http://www.ginasthma.com>. November 2006
- Barnes P. New drugs for asthma. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3 (10): 831–847.
- Canonica G.W. Treating asthma as an inflammatory disease. *Chest* 2006; 130 (suppl. 1): 21S–28S.
- Ames S.A., Gleeson C.D., Kirpatrick P. Omalizumab. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3 (3): 199–200.
- Yanagihara Y. Regulatory mechanisms of human IgE synthesis. *Allergol. Intern.* 2003; 52 (3): 1–12.
- Hamelmann E., Rolink-Werninghaus C., Wahn U. From IgE to anti-IgE: where we stand? *Allergy* 2002; 57: 983–994.
- Takahashi K., Ra C. The high affinity IgE receptor (Fc $\epsilon$ RI) as a target for anti-allergic agents. *Allergol. Intern.* 2005; 54 (1): 1–5.
- Owen C.T. Immunoglobulin E: role in asthma and allergic diseases: lessons from the clinic. *Pharmacol. Ther.* 2007; 113 (1): 121–133.
- Avila P.C. Does anti-IgE therapy help in asthma? Efficacy and controversies. *Annu. Rev. Med.* 2007; 58: 185–203.
- Ruffin C.G., Busch B. Omalizumab: a recombinant humanized anti-IgE anti-body for allergic asthma. *Am. J. Hlth-Syst. Pharm.* 2004; 61 (14): 1449–1459.
- Kambayashi T., Koretzky G.A. Proximal signaling events in Fc $\epsilon$ RI-mediated mast cell activation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (3): 544–552.
- Busse W.W. Anti-immunoglobulin E (Omalizumab) therapy in allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: S12–S17.
- Marcus P. Incorporating anti-IgE (Omalizumab) therapy into pulmonary medicine practice. *Chest* 2006; 129 (2): 466–474.
- Fachy J.V., Fleming H.E., Wong H.H. et al. The effect of an anti-IgE mono-clonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1828–1834.
- Soler M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduced exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 254–261.
- Busse W.W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 184–190.
- Baena-Cagnani C.E., Passalacqua G., Gomez M. et al. New perspectives in the treatment of allergic rhinitis and asthma in children. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 7: 201–206.
- Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin  $\epsilon$  antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108; E 36.
- Holgate S.T., Chuchalin A., Hebert J. и др. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2004; 34: 632–638
- Ayres J.G., Higgins B., Chilvers E.R. et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59: 701–708.
- Holgate S.T., Djukanovic R., Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update of anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35: 408–416.
- D'Amato G. Role of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of bronchial asthma and allergic respiratory diseases. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 533 (1–3): 302–307.
- Chapman K.R., Cartier A., Hebert J. et al. The role of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma. *Can. Respir. J.* 2006; 13 (suppl. B): 1B–9B.
- Humbert M., Holgate S., Boulet L.-P., Bousquet J. Asthma control or severity: that is the question. *Allergy* 2007; 62: 95–101.
- Strunk R.C., Bloomberg G.R. Omalizumab for asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2689–2695.
- Pichler W.J. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006; 61: 912–920.
- Vignola A.M., Humbert M., Bousquet J. et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59: 709–717.
- Casale T.B., Condemi J., Laforce C. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *J. A. M. A.* 2001; 286: 2956–2967.
- Kuehr J., Brauburger J., Zielen S. Efficacy of a combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 274–280.
- Plewako H., Arvidsson M., Petruson K. et al. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 68–71.
- Leung D.Y.M., Sampson H.A., Yunginger J.W. et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 986–993.
- Chehade M. IgE and non-IgE-mediated food allergy: treatment in 2007. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 7: 264–268.
- Kraft S., Kinet J.-P. New developments in Fc $\epsilon$ RI regulation, function and inhibition. *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7 (5): 365–378.

Поступила 06.08.07  
© Фисенко В.П., 2007  
УДК 615.234.015



Лучше дышать!  
Меньше болеть!  
Легче жить!

Улучшает функцию легких  
при муковисцидозе  
Уменьшает частоту инфекций

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

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

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

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



**Пульмозим**  
дорназа альфа



ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибутор  
«Ф. Хофманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Представительство в России  
Тел.: +7 (495) 258-27-77  
Факс: +7 (495) 258-27-71  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

На правах рекламы

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

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

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

**Фармакотерапевтическая группа:** Муколитическое средство.

**Состав и форма выпуска:** Раствор для ингаляций в пластиковых ампулах 2,5 мг / 2,5 мл. В упаковке — 6 ампул.

Ампула 2,5 мл с раствором для ингаляций содержит: Дорназы альфа — 2,5 мг (2 500 ЕД). Ампулы

Пульмозима предназначены только для разового введения.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Срок годности:** 2 года.

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

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

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

Представительство в России: тел. (495) 258-2777, факс (495) 258-2771. [www.roche.ru](http://www.roche.ru)

Распоряжением Правительства РФ от 2 октября 2007 г. № 1328-р Пульмозим включен в перечень централизованно закупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных средств, предназначенных для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей.

## Новый подход в терапии поллинозов

1 – НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ, г. Москва;

2 – ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, г. Москва

V.V.Osipova, A.G.Chuchalin, S.S.Grigoryan

## Novel approach to therapy of pollinosis

Поллиноз занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических состояний [1]. По разным данным, в мире им страдают от 0,2 до 39 % населения [2]. Заболевание с примерно одинаковой частотой поражает мужчин и женщин преимущественно в возрасте от 14 до 40 лет, проживающих в городах. По результатам эпидемиологических исследований среди больных поллинозом доля сельских жителей составляет всего лишь 25 %, в то время как 75 % пациентов проживают в городе [1]. Истинная частота поллиноза в России изучена недостаточно. По данным исследований, выполненных в некоторых районах страны (г. Москва, г. Санкт-Петербург, Краснодарский край, Саратовская область, г. Иркутск и Иркутская область и др.), она варьирует от 1,4 до 5,7 % [3].

Медико-социальное значение поллиноза обусловлено его широкой распространностью и негативным влиянием на качество жизни пациентов [3], поскольку бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит существенно ограничивают физические, психические и социальные возможности пациента. Взаимосвязь двух этих заболеваний становится предметом активного обсуждения, о чем свидетельствуют многочисленные отечественные и зарубежные публикации. Актуальность проблемы подчеркивается также в документе Всемирной организации здравоохранения "Allergic rhinitis and its impact on asthma" (2001) [4], основной целью которого является привлечение к ее решению широкого круга специалистов.

Концепция поллиноза основана на его трактовке как классического аллергического заболевания, характеризующегося острым аллергическим воспалением слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, кожи, в основе которого лежит аллергическая реакция немедленного типа [2, 5]. Таким образом, в результате аллергического воспаления, протекающего при участии тучных клеток, эозинофилов, лимфоцитов, базофилов и др., происходит повышение секреции слизи на слизистых оболочках, угнетается функция мерцательного эпителия дыхательных путей. В результате отека слизистой дыхательных путей, спазма гладкой мускулатуры дыхание становится затрудненным [6]. Эти процессы вызваны активацией и дегрануляцией тучных клеток и базофилов и

"дружным" выбросом в участок тканей (местный процесс) или кровь (системный процесс) биологически активных медиаторов. Современные представления об иммунологических аспектах патогенеза аллергических заболеваний, в том числе поллиноза, свидетельствуют о ключевой роли в механизме развития аллергических реакций 1-го типа дисбаланса в системе субпопуляций Th1/Th2-лимфоцитов, опосредованного преобладанием соответствующего цитокинового профиля.

Последние исследования в области аллергологии и иммунологии расширили понимание того, как регулируется адаптивный иммунный ответ у больных с аллергическими заболеваниями, при этом отмечается важная роль Т-регуляторных клеток в этом процессе [7, 8].

Клиническим проявлениям болезни предшествует период сенсибилизации (иммунологическая стадия), когда аллергены пыльцы растений, обладающей фактором проницаемости, достигают антигенпрезентирующих клеток (клеток Лангерганса и макрофагов), которые представляют их антигенные детерминанты Th0-лимфоцитам, стимулируя их поляризацию в сторону Th2-лимфоцитов [3].

Две субпопуляции Т-хелперов противодействуют дифференцировке и активации альтернативной субпопуляции, что обусловлено противодействием конкурирующих цитокинов: в частности, интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ) индуцирует дифференцировку Th0-лимфоцитов в направлении Th1-клеток и ингибитирует формирование Th2-клеток. Обратный эффект вызывают цитокины Th2-клеток: интерлейкин-4 (IL-4) направляет дифференцировку Th0-лимфоцитов в сторону Th2, а интерлейкин-10 (IL-10) и интерлейкин-13 (IL-13) вместе с IL-4 ингибируют образование Th1-лимфоцитов [9]. В-лимфоциты сначала активируются антигеном при участии IL-4, затем пролиферируют в ответ на интерлейкин-5 (IL-5) и превращаются в плазматические клетки под действием интерлейкина-6 (IL-6) [10]. IL-4 и IL-13 отвечают за переключение изотипа В-клеток на синтез Ig E. IL-3, IL-5, GM-CSF, RANTES обуславливают поддержание тканевой эозинофилии за счет повышения продукции эозинофилов в костном мозге, продления их срока жизни, угнетения апоптоза,

активации прилипания к сосудистому эндотелию и хемотаксису [10, 11].

Современные подходы к лечению аллергических заболеваний заключаются в попытке сместить соотношение между Th1 и Th2, т. е. подавить созревание Th2, которые продуцируют цитокины, отвечающие за синтез цитокинов (IL-4 и IL-13) В-лимфоцитами и активацию эозинофилов (IL-3, IL-5, GM-CSF, RANTES), и инициировать дифференцировку Th1, что дало бы возможность заблокировать синтез IgE и предотвратить развитие вышеперечисленных реакций [12, 13].

В настоящее время не существует иммунокорректоров с доказанной селективной способностью изменять баланс Th1/Th2-клеток в указанном направлении и разрешенных к медицинскому применению при аллергических заболеваниях [14]. До сих пор единственной терапевтической стратегией, эффективность которой подтверждена, остается специфическая иммунотерапия с применением цельных аллергенов. Однако использование этого метода ограничено ассоциированным с ним высоким риском системного побочного действия [15, 16].

Разработка и внедрение в практику лечения и профилактики аллергических процессов эффективных, безопасных иммунокорректоров, обладающих способностью избирательно понижать синтез и секрецию цитокинов Th2-клетками являются актуальными задачами клинической аллергологии и иммунологии [14, 17, 18]. Перспективными среди подобных препаратов представляются интерфероны 1-го типа, которые играют центральную роль в защите организма против вирусных инфекций, становлении врожденного иммунного ответа и дифференцировке Th1-лимфоцитов [19].

Благодаря своим разнообразным свойствам (противовирусные, антипролиферативные, иммуномодулирующие и др.) препараты интерферона уже давно и успешно применяются в клинической практике для лечения онкозаболеваний, гепатитов В и С, вирусных инфекций и т. д. [19-23]. В последнее время появились публикации об использовании интерферона альфа (IFN- $\alpha$ ) в комплексной терапии атопических заболеваний [24, 25], а также в качестве сопутствующей терапии при специфической десенсибилизации больных аллергии (т. н. форсифицированная специфическая иммунотерапия — СИТ) [26]. Однако, несмотря на положительный клинический эффект, на практике применение интерферонов при аллергических заболеваниях ограничено из-за риска развития возможных гриппоподобных симптомов и аллергических реакций [27, 28]. Нередко при длительном приеме высоких доз интерферонов возможны депрессия, сонливость, повышение возбудимости, бессонница, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения и другие осложнения [19].

Как известно, при местной иммунотерапии уменьшается общее резорбтивное, иногда токсичес-

кое действие препаратов (кортикоидов, иммунодепрессантов) на организм и отмечается наиболее интенсивное их влияние на местный мукозальный иммунитет, нередко играющий ведущую роль в патологическом процессе, что особенно перспективно для цитокинотерапии [29]. Учитывая, что процесс сенсибилизации при поллинозе обычно происходит при контакте аллергенов с поверхностями слизистой оболочки, откуда произведенный IgE поступает в кровь под контролем IL-4 [28], можно полагать, что использование цитокинов типа IFN- $\alpha$  на слизистой оболочке как средства коррекции может оказаться особенно эффективным. В экспериментальном исследование, выполненном на мышах, сенсибилизованных к аллергенам пыльцы амброзии, впервые было показано, что оромукозальное применение IFN- $\alpha$  даже в самых высоких дозах ( $10^4$  и  $10^5$  МЕ) не вызывало таких побочных эффектов, как лейкопения или миелосупрессия, которые возникают, как правило, при парентеральном введением той же самой дозы IFN- $\alpha$ . В дополнение к этому IFN- $\alpha$  является мощным антивирусным средством, оказывающим воздействие на вирусные инфекции верхнего респираторного тракта.

Оромукозальное введение IFN- $\alpha$  в дозе 1000 МЕ оказалось столь же эффективным, как и его парентеральное введение: отмечалось снижение, хотя и не столь выраженное, как при парентеральном введении, продукции специфических IgE и задействованных эозинофилов в сочетании с подавлением воспаления и гиперреактивности дыхательных путей. Предполагается, что терапевтические эффекты оромукозального применения IFN- $\alpha$  связаны с активацией клеточного иммунитета в лимфоидной ткани полости рта, а не с всасыванием нативного IFN [30].

При наличии достаточных доказательств клинической эффективности таких препаратов в контролируемых исследованиях могут быть внесены соответствующие дополнения в схемы базисной терапии аллергических заболеваний [31, 32].

## Литература

1. Курбачева О.М., Латышева Е. А. Особенности терапевтических подходов при сезонных аллергических заболеваниях. Лечебный врач 2005; 3: 16–19.
2. Горячкина Л.А., Передкова Е.В., Храмцова Н.Н. Поллинозы: Учеб. пособие / Под ред. В.Е. Щитина. М.; 2004. 2–15.
3. Емельянов А.В, Дзюба О.Ф. Поллинозы. В кн.: Методическое пособие с атласом и описанием некоторых растений и их пыльцы, вызывающей пыльцевую аллергию. М.; 2005. 1–10.
4. Bousquet J., van Cauwenbergh P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108 (5): 147–334.
5. Хайтов Р.М. (ред.). Клиническая аллергология. М.: Медпресс-информ; 2002.
6. Беклемищев Н.Д., Ермакова Р.К., Мошкевич В.С. Поллинозы. М.: Медицина; 1985. 115–116.

7. Seroogy C.M., Gern J.E. The role of T regulatory cells in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 996–999.
8. Romagnani S. Regulatory T cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders? *Allergy* 2006; 61: 3–14.
9. Генне Н.А., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А., Намазова Л.С. (ред.). Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". 2-е изд. М.: Издательский дом "Русский врач"; 2006. 100.
10. Bona C., Bonilla F. Textbook of immunology. 2nd ed. Amsterdam: Harwood Acad. Publ.; 1996. 406.
11. Лопатина А.С. (ред.). Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита: Пособие для врачей. СПб.: ООО "РИА-АМИ"; 2003.
12. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина; 2002.
13. Geha R.S., Jabara H.H., Brodeur S.R. Регуляция механизма рекомбинации переключения на синтез иммуноглобулина Е. *Аллергол. и иммунол.* 2005; 6 (1): 23–37.
14. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии. *Аллергия, астма и клин. иммунол.* 2000; 1: 9–16.
15. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия атопических заболеваний: Пособие для врачей. М.; 2002. 1–31.
16. Alvarez-Cuesta E., Bousquet J., Canonica G. W. et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 61 (suppl. 82): 1–20.
17. Varga EM, Nouri-Aria K, Till SJ, Durham SR. Immunomodulatory treatment strategies for allergic diseases. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2003; 2 (2): 197.
18. Чувиров Г.Н., Маркова Т.П. Актуальные вопросы противовирусной терапии. *Рос. мед. журн.* 2002; 10 (3): 115–118.
19. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина; 1996.
20. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В. Современные средства терапии наиболее распространенных вирусных инфекций. *Consilium Medicum* 2004; 6 (1): 51–57.
21. Finter N.B., Chapman S., Dowd P. et al. The use of interferon- alpha in virus infections. *Drugs* 1991; 42 (5): 749–765.
22. Феликсова Л., Шебекова В., Целипанова Е. и др. Гриппферон у детей, больных ОРВИ. *Врач* 2001; 1: 40–41.
23. Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств. *Consilium Medicum* 2001; 3 (4): 100–104.
24. Mokronosova M.A., Ospelnikova T.P., Grigorian S.S. IFN system in atopic dermatitis and bronchial asthma: treatment with IFN or IFN-inducer. *J. Interferon-Cytokine Res.* 1997; 17 (suppl. 2): S103.
25. Чучалин А.Г., Васильева О.С., Батын С.З. и др. Иммунокоррекция лейкинфероном и человеческим лейкоцитарным интерфероном при респираторном синдроме, вызванном аллергией к латексу. В кн.: 9й Российской национальный конгресс "Человек и лекарство": Сборник резюме. М.; 2002. 275.
26. Медуница Е.Н. Влияние  $\alpha$ -2 интерферона на клиническую эффективность аллерген-специфической иммунотерапии у больных атопической бронхиальной астмой и (или) аллергическим риноконъюнктивитом. *Аллергия, астма и клин. иммунол.* 2001; 12: 32–64.
27. Kulmatycki K.M., Jamali F. Therapeutic relevance of altered cytokine expression. *Cytokine* 2001; 14: 1–10.
28. Cummins J.M., Krakowka G.S., Thompson C.G. Systemic effects of interferons after oral administration in animals and humans. *Am. J. Vet. Res.* 2005; 66 (1): 164–176.
29. Новиков Д.К. Особенности и принципы иммунокорригирующей терапии и иммунореабилитации. В кн.: VII Всероссийский научный форум "Дни иммунологии в Санкт-Петербурге". / Материалы симпозиума "Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии". СПб.; 2003. 12–37.
30. Meritet J.F., Maury C., Tovey M.G. Effect of oromucosal administration of IFN-alpha on allergic sensitization and the hypersensitive inflammatory response in animals sensitized to ragweed pollen. *J. Interferon. Cytokine Res.* 2001; 21 (8): 583–593.
31. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера; 1998.
32. Цой А.Н., Архипов В.В. Применение системы доказательной медицины в лечении бронхиальной астмы. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (1): 4–8.

Поступила 17.05.07  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.2-022.8-085

Ю.А.Лошилов

# Липопротеиноз при действии промышленных аэрозолей как отражение повреждения сурфактантной системы

ГУ НИИ медицины труда РАМН, г. Москва

Yu.A.Loshchilov

## Lipoproteinosis under the exposure of industrial aerosols as a manifestation of surfactant disorders

Общеклиническое обследование и лечение пациентов в клинике НИИ медицины труда РАМН давно включает методы морфологии. В общей сложности за последние десятилетия были изучены биоптаты легких более 1,5 тыс. пациентов лиц с профессиональной патологией органов дыхания. Посредством методов световой и электронной микроскопии проанализированы около 5 тыс. биоптатов слизистой оболочки бронхов и респираторных отделов легких.

При анализе биоптатов из органов дыхания лиц, подвергавшихся длительному воздействию на легкие различных промышленных аэрозолей — кварцодержащей, каменноугольной, асбестодержащей пыли, сварочного аэрозоля обнаружены структурные нарушения на клеточном, тканевом и органном уровнях. При сопоставлении результатов с нарушениями, выявленными в экспериментальном исследовании пылевого воздействия на легкие каменноугольной и кварцодержащей пыли, были отмечены не только характерные патологические изменения, но и общие закономерности развития пылевой патологии. Морфологически это проявлялось в комплексных нарушениях "линий защиты" органов дыхания.

Первыми визуализируются нарушения в мукоцилиарном аппарате и сурфактантной системе легких. Вне зависимости от характера пылевого воздействия в альвеолах развивается гипертрофия и гиперплазия пневмоцитов II типа. Одновременно увеличивается количество альвеолярных макрофагов. В цитоплазме макрофагов присутствуют фагоцитированные пылевые частицы, которые наиболее отчетливо видны при ингаляции каменноугольной пыли и сварочного аэрозоля. Однако гибель альвеолярных макрофагов максимально выражена при ингаляции кварцодержащей пыли. Некроз клеток в просветах альвеол приводит к тому, что помимо обычных компонентов сурфактанта к нему добавляется еще и клеточный детрит. В просветах альвеол появляются пенистые клетки, количество которых нарастает особенно быстро при воздействии кварцодержащей пыли, а также двуядерные и многоядерные клетки с пенистой цитоплазмой. Наиболее выражена гиперплазия и гипертрофия пневмоцитов

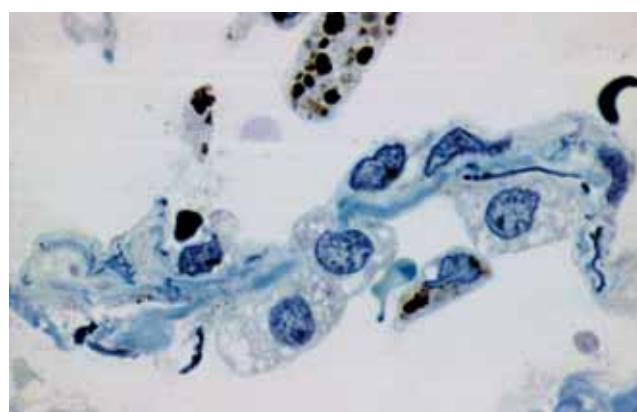


Рис. 1. Гиперплазия и гипертрофия пневмоцитов 2-го типа. Полутонкий срез. Окрашивание альциановым синим;  $\times 1000$

II типа при влиянии сварочного аэрозоля, особенно при содержании в аэрозоле соединений никеля. В целом указанные изменения развиваются при любом пылевом воздействии и могут быть расценены, как неспецифическая защитная реакция органа. Такие же изменения в системе сурфактанта были обнаружены нами не только в биоптатах легких человека, но и при ингаляции кварцодержащей и каменноугольной пыли в эксперименте, причем наиболее показательны они в полутонких гистологических срезах из материала, подготовленного для электронной микроскопии (рис. 1).

Прогрессирующую гипертрофию и гиперплазию пневмоцитов II типа при пылевом воздействии на легкие крыс обнаружили *B. Miller* и *L. Dethloff* [1]. Они считают, что воздействие пыли кварца, вызывающее гипертрофию и гиперплазию клеток, связано с функциональными особенностями пневмоцитов II типа, которые увеличивают синтез сурфактанта. Аналогичные изменения в альвеолах были обнаружены при запылении кварцодержащей пылью и рядом других исследователей [2]. Активирует синтез сурфактанта и ингаляция окисью меди, причем ультраструктурные признаки гипертрофии пневмоцитов II типа определяются уже в первые часы после ее начала. Авторы обнаружили, что ультраструктура пневмоцитов II типа и альвеолярных макрофагов свидетельствует о значительном функциональном напряжении клеток. При этом выявлена необычная агрегация альвеолярных

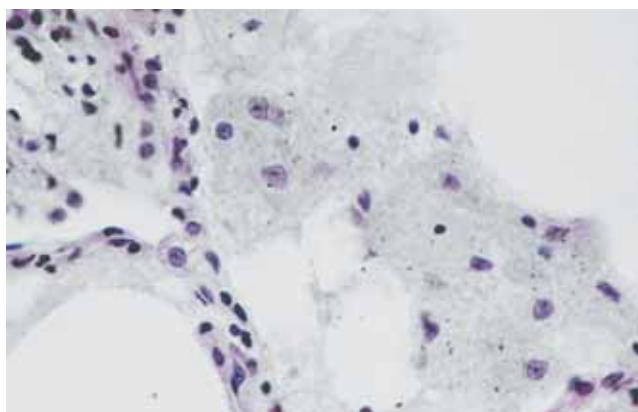


Рис. 2. Формирование альвеолярного липопротеиноза при воздействии кварцсодержащей пыли. Окрашивание гематоксилином и эозином;  $\times 400$

макрофагов по 5-6 клеток вместе [3]. Таким образом, сурфактант альвеол первый встречает ингалированную пыль и первый среди структурных линий защиты альвеолярной области легких подвергается изменениям (рис. 2, 3).

Наблюдаемые изменения не выходят за рамки специфических для эпителиальной ткани и их можно рассматривать, как проявление гистологической (или тканевой) аккомодации, при которой эпителий продолжает выполнять присущие ему функции. Характерной чертой таких типичных для гистологической аккомодации изменений является их обратимость.

Первичная реакция эпителиальной выстилки альвеол на ингалирование пыли на светооптическом уровне выглядит как превращение альвеолярного эпителия в кубический. Поскольку просвет альвеол при этом переполняют альвеолярные макрофаги, стремящиеся занять в альвеоле краевое положение, то картина усиливается. Пылевое воздействие на альвеолы структурно напоминает процесс, аналогичный ослизнению мерцательного эпителия, и морфологически проявляется альвеолярным липопротеинозом. Было показано, что при некоторых патологических состояниях в результате гиперфункции

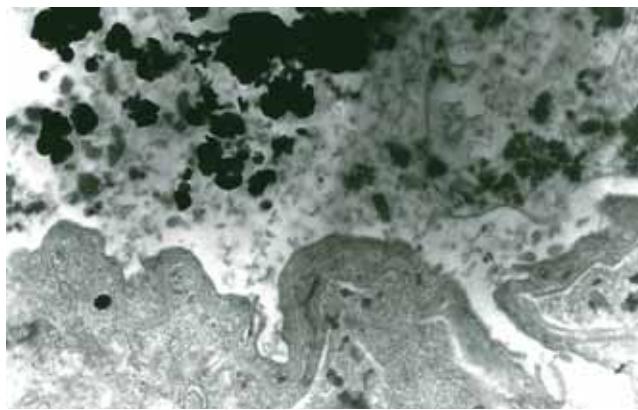


Рис. 3. Формирование альвеолярного липопротеиноза при воздействии сварочного аэрозоля, содержащего соединения никеля. Электронная микрография;  $\times 10\,000$

ции пневмоцитов II типа на фоне относительной недостаточности альвеолярных макрофагов возникает сурфактантозея [4].

По мнению И.В.Давыдовского, гиперсекреция слизи — очень частое явление при катарах слизистых оболочек. Катаральные процессы характеризуются не только увеличением продукции слизи эпителиальными клетками, но и десквамацию этих клеток и их распадом — десквамативный катар [5]. Десквамативные нарушения — постоянный спутник пылевого воздействия на органы дыхания, посредством ее происходит отторжение гибнущих клеток и в обычных физиологических условиях. Однако при пылевом воздействии этот процесс приобретает катастрофический характер, приводя к очаговому разрушению линий защиты органов дыхания. В альвеолах развиваются гидропические нарушения между базальной мембраной и эпителиальной выстилкой, приводящие к десквамации пневмоцитов и оголению базальной мембранны. Формируются "язвы альвеол" или "проводочные петли", названные так из-за характерного вида межальвеолярных перегородок [6].

Таким образом, при пылевом воздействии на эпителиальную выстилку органов дыхания в ранний период ведущими являются ослизнение и гидропические нарушения. В этот же период в альвеолах нарастают признаки альвеолярного липопротеиноза. Наиболее полную картину заболевания под названием *pulmonary alveolar proteinosis* представили в 1958 г. Rosen *et al.* Как указали авторы, наиболее характерным для нее является накопление в альвеолах аморфного, PAS-положительного вещества [7]. Однако единая этиология при этом не была обнаружена. При этом еще в 1930-е гг. McDonald описал 2 секционных случая так называемого "острого" силикоза, когда после воздействия на органы дыхания кварцсодержащей пыли развилась картина альвеолярного липопротеиноза, приведшая к гибели больных. В дальнейшем появились новые сообщения о некоторых формах силикоза, при которых морфологи диагностировали картину альвеолярного липопротеиноза [8]. В 1970-е гг. было высказано предположение о том, что альвеолярный липопротеиноз является неспецифической реакцией органа на внешнее воздействие [9]. В дальнейшем внедрение современных методов обследования больных позволило выявить значительную частоту альвеолярного липопротеиноза при самой различной легочной патологии. Был поставлен вопрос о том, что альвеолярный липопротеиноз может быть морфологическим признаком, сопутствующим различным вирусным, тропическим и грибковым заболеваниям, пневмоцистным инвазиям и другим инфекциям. В связи с этим в клинике начинает преобладать точка зрения, что легочный альвеолярный протеиноз следует расценивать как неспецифическую реакцию на разнообразные повреждающие факторы [10].

В эксперименте было установлено, что в ответ на пылевое воздействие в альвеолах накапливаются

компоненты сурфактанта, частицы кварца и макрофаги. Все это сочетается с усиленной секрецией пролиферирующих пневмоцитов II типа и появлением большого количества пенистых клеток — альвеолярных макрофагов, переполненных фосфолипидами сурфактантной системы. Обилие пенистых клеток было обнаружено нами при ингаляции не только пыли кварца, но и каменноугольной. Однако расположение в просветах альвеол этих клеток при различных видах пыли и различных способах введения пыли отличается. Так, интраптракеальное ингаляирование кварцевой пыли вызывает полную обструкцию просвета альвеол и сопровождается чаще краевым (маргинальным) расположением пенистых клеток в альвеоле. Так же, маргинально, пенистые клетки выстилают альвеолу и при введении каменноугольной пыли.

В биопсиях ткани легких мы встречали морфологические признаки альвеолярного липопротеиноза при различных видах пылевого воздействия: и при ингаляции кварцсодержащей пыли, и каменноугольной пыли, и пыли асбеста, и сварочного аэрозоля. Однако степень выраженности этого процесса была максимальной при воздействии сварочного аэрозоля и кварцсодержащей пыли. Отличалась и степень заполнения просвета альвеол альвеолярными макрофагами. В целом процесс носил диффузный характер, однако его интенсивность в различных легочных дольках была различной. Одни дольки содержали альвеолы, полностью заполненные пенистыми клетками, в то время как в соседних альвеолах было заметно лишь маргинальное расположение альвеолярных макрофагов, а центральное пространство было свободным.

Альвеолярные макрофаги, фагоцитировавшие частицы пыли, постоянно разрушаются в просветах альвеол. Интенсивность их гибели во многом зависит от характера воздействующего фактора. Наиболее губительным является фагоцитоз кварцсодержащей пыли. В результате разрушения кониофагов в альвеолах накапливаются продукты разрушения макрофагов (ПРМ), которые вновь фагоцитируются рекрутированными макрофагами и т. д. В силу ряда причин выведение ПРМ из альвеол может быть затруднено. Важное место среди них занимают поломки мукоцилиарного эскалатора — нарушения в ресничках эпителиоцитов, ослизнение эпителия, гидропическая дистрофия эпителия, десквамация,

метаплазия. Накапливающиеся в результате этого ПРМ создают в альвеолах картину альвеолярного липопротеиноза. В них видны скопления зернистых PAS-положительных эозинофильных масс. Вовлечение альвеолярных макрофагов в нарастающий процесс фагоцитоза пылевых частиц и ПРМ включает популяцию альвеолярных макрофагов в "порочный круг" незавершенной элиминации пылевых частиц. Борьба с пылью полностью поглощает макрофаги и нарушает катаболизм сурфактанта, причем на фоне его гиперпродукции пневмоцитами II типа. Это еще более нарушает альвеолярный клиренс и создает условия, благоприятные для накопления в альвеолах зернистых, эозинофильных масс, т. е. для формирования альвеолярного липопротеиноза.

## Литература

1. *Bruce E., Lloyd A.* Progression of type II cell hypertrophy and hyperplasia during silica — induced pulmonary inflammation. *Lab. Invest.* 1987; 57 (5): 546–554.
2. *Yang Shien-Cling, Chi E., Kohler J.K.* Scanning and transmission electron microscopy of rat lung chronically exposed to quartz particles. *J. Electron. Microsc.* 1986; 35 (4): 3543–3544.
3. *Топурия З.М., Милованов А.П., Алексеевских Ю.Г.* Морфология аэрогематического барьера. Тбилиси; 1991. 144.
4. *Романова Л.К.* Особенности ультраструктурной организации сурфактантной системы легкого в норме и при действии некоторых патогенных факторов. *Вестн. АМН СССР* 1983; 11: 44–53.
5. *Давыдовский И.В.* Общая патология человека. М.: Медицина; 1969.
6. *Kissler W., Morgenroth K., Scherbeck W.* Electron microscopic investigations on dust penetration into the pulmonary interstitium in experimental pneumoconiosis. *Respiration* 1982; 43: 114–126.
7. *Rosen S.H., Castilemen B., Liebow A.A.* Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1958; 258: 1123–1142.
8. *Benchner H., Ansari A.* Acute silicoproteinosis. *Dis. Chest* 1969; 55: 274–284.
9. *Heppleston A.G., Fletcher K., Wyatt Y.* Changes in the composition of lung lipids and the "turnover" of dipalmitoyl lecithin in experimental alveolar lipo-proteinosis induced by inhaled quartz. *Brit. J. Pathol.* 1974; 55: 384–395.
10. *Harris J.O.* Pulmonary alveolar proteinosis. Specific or non-specific response? *Chest* 1983; 84: 1–2.

Поступила 10.10.06  
© Лошилов Ю.А., 2007  
УДК 616.24-092-07

# Комплексная (КТ, УЗИ) диагностика пристеночных образований грудной полости

ФГУ "Российский научный центр рентгенорадиологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию", г. Москва

N.A. Glagolev

## Complex (CT and ultrasound) detection of peripheral neoplasms of the chest

Ультразвуковое исследование (УЗИ) — одно из перспективных направлений развития лучевой диагностики. Традиционно оно развивалось как метод исследования органов и тканей брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, сердечно-сосудистой системы. В настоящее время в клинической практике УЗИ широко применяется в диагностике заболеваний органов и тканей именно этих локализаций и недостаточно используется для изучения патологических изменений плевры и легких [1–4].

### Методика УЗИ грудной клетки

Для УЗИ исследования грудной стенки применяются аппараты, работающие в режиме реального времени и оснащенные конвексными датчиками с частотой 2,5; 3,5 и 5 МГц. Для изучения структур, лежащих поверхностью, применяются датчики с частотой 5 МГц и более.

При УЗИ верхних отделов грудной клетки спереди задействуют транслюгуральный, надключичный доступ, промежутки II–III межреберий; сбоку сканирование выполняется из подмышечной ямки при поднятой за голову руке пациента, сзади — из межреберий при отведенных лопатках пациента. Для исследования верхушек легких датчик устанавливается спереди над- и подключично с горизонтальным направлением оси сканирования, сзади — над трапециевидной мышцей с вертикальным направлением плоскости сканирования. Для исследования нижних отделов грудной клетки наряду со сканированием из межреберий осуществляется доступ из-под реберных дуг с использованием в качестве акустического окна ткани печени и селезенки. Для этого датчик устанавливается субкостально с краинальным наклоном оси сканирования и перемещался вдоль реберной дуги.

Парамедиастинальные отделы плевры и легкого сканируются из межреберий спереди по параптернальным, сзади — по паравертебральным линиям с отклонением оси в сторону легочной ткани.

Для обследования правого кардиодиафрагмального синуса датчик размещают под мечевидным от-

ростком грудины во фронтальной плоскости с наклоном под острым углом к поверхности передней брюшной стенки (с направлением оси сканирования краинально и вправо).

Все исследования поочередно выполняются как при свободном дыхании пациента, так и при задержке дыхания. При необходимости проводится проба с форсированным дыханием.

### Анатомические структуры грудной клетки

В эхографическом изображении тканей неизмененной грудной клетки условно можно выделить "мягкие" ткани грудной стенки, костный скелет, плевру и периферические отделы легкого.

В ультразвуковом изображении кожа и подкожно-жировая клетчатка имеют вид однородного гиперэхогенного слоя, глубже которого определяется менее эхогенный мышечный слой. При продольном сканировании в глубине мышечного слоя локируются гиперэхогенные сигналы от передней поверхности костных отрезков ребер в виде коротких дугообразных линий с характерными акустическими тенями. С внутренней стороны вплотную к межреберным мышцам прилежит тонкая гиперэхогенная линейная рельсовидная структура, соответствующая плевральным листкам. В норме при УЗИ наблюдается синхронное с дыханием смещение этой структуры параллельно плоскости грудной стенки. Толщина плевры составляет 3–4 мм. Как показал анализ полученных данных, листки плевры наиболее отчетливо визуализируются у курильщиков и пациентов пожилого возраста. Вероятно, это связано с перенесенными воспалительными процессами легких и посттравматическими изменениями плевральных листков. Диафрагма в норме при УЗИ представляет собой эхоструктуру линейной формы с высокой интенсивностью эхосигнала. Толщина ультразвукового изображения диафрагмы в норме составляет 5–6 мм.

Эхографическая картина неизмененной легочной ткани зависит от используемой методики исследования. При исследовании по межреберным промежуткам эхографически ткань легкого выглядит как неоднородное мелкоперистое отражение незначительно

повышенной интенсивности ультразвукового сигнала, что обусловлено повторными реверберациями ультразвукового луча и его отражением от соединительнотканых "безвоздушных" анатомических составляющих легочной ткани.

При УЗИ легких через органы брюшной полости легочная ткань видна значительно хуже, характеризуясь более низкой эхогенностью и однородной структурой, чем при исследовании по межреберным промежуткам, так как ультразвуковой сигнал при прохождении через печень, селезенку и диафрагму существенно ослабляется. Следует отметить, что магистральные сосуды легких, стенки крупных бронхов, корни легких визуализируются только у пациентов астенического телосложения в фазе глубокого выдоха.

Результаты нашего исследования позволяют утверждать, что глубина ультразвуковой локации неизмененной легочной ткани достигает 15-20 мм на неглубоком вдохе и 25-30 мм на выдохе. Таким образом, ультразвуковой метод позволяет визуализировать не только поверхностные "мягкие" ткани грудной стенки, но и листки плевры, диафрагму, субплевральные отделы легких. Знание эхографического изображения анатомических структур плевральной полости и легких в норме позволяет определять патологические изменения в них.

### Возможности УЗИ в диагностике заболеваний плевры

Выявление тонких структурных изменений плевры при различных заболеваниях является сложной задачей, точная диагностика с помощью традиционных рентгеновских методик часто бывает затруднительной [6]. Внедрение в клиническую практику УЗИ в реальном масштабе времени существенно расширило возможности ранней диагностики различных поражений плевры [7, 8].

#### Доброположительные изменения плевры и плевральной полости

К наиболее распространенным доброкачественным изменениям плевры можно отнести осумкованные плевриты и плевральные шварты. Отметим, что рентгеновская компьютерная томография (КТ) не всегда позволяет дифференцировать выявленные во время исследования изменения плевры, поскольку КТ денситометрия не дает абсолютно точного ответа на вопрос о "жидкостном" характере образования при его небольших размерах и высоком содержании белка. При КТ невозможно отличить осумковавшуюся жидкость с высокими показателями рентгеновской плотности от опухолей или массивных локальных плевральных шварт в силу близких показателей их плотностных характеристик. В этих случаях локальные грубые плевральные наслоения, осумкованные плевриты нередко принимаются за опухоль легкого или плевры.

По нашим данным, осумкованные скопления жидкости в плевральной полости сохраняют универсальный ультразвуковой (УЗ) признак, характерный

для жидкостьсодержащих образований любого органа, — наличие анэхогенной структуры с дорсальным усилением ультразвукового сигнала (гиперэхогенной "дорожки"). Особенностью в данном случае можно считать более яркое дополнительное дорсальное усиление УЗ сигнала из-за его ревербераций от воздухосодержащей легочной ткани. При сложном (многокамерном) строении плевральной полости в ней определяются перегородки повышенной эхогенности. При доброкачественных изменениях плевры при УЗИ отчетливо видно, что легочная ткань оттеснена висцеральным листком плевры и плотно прилежит к нему на всем своем протяжении. При этом листки плевры отчетливо видны ("непрерывны") и, следовательно, сохранены.

По нашим данным, при УЗИ сохранность листков плевры проявляется в виде наличия "непрерывной" гиперэхогенной, имеющей равномерную толщину (1,5-2 мм) рельсовидной структуры, плотно примыкающей к легочной ткани. При злокачественных поражениях (первичная опухоль, метастаз) эта "непрерывность" нарушается. Данный признак можно считать основным дифференциально-диагностическим критерием доброкачественности изменений плевры.

При УЗИ локально уплотненной плевры (плевральных наслоений) отмечается расширение промежутка между ее листками с сохранностью ("непрерывностью") визуализации обоих листков плевры на всем протяжении. Прилежащая к плевральным наслоениям легочная ткань была оттеснена измененной плеврой.

При этом следует подчеркнуть, что толщина плевральных наслоений может довольно значительно изменяться — от локально и равномерно расширенного участка до "образования" бугристого вида, что является следствием характера течения процесса осумкования.

Вообще говоря, плевральные наслоения представлялись при УЗИ массами различной степени выраженности эхогенности, зависящей от состава осумковавшейся жидкости. При полной ее организации это были гипоэхогенные однородной структуры образования, иногда с мелкими единичными кальцинатами. При неполной организации жидкости на УЗ сканограммах визуализировались гипо- и анэхогенные полости, окруженные плотной (фиброзной) тканью при наличии отчетливо видных сохранных листков плевры. Минимальный размер изменений структур плевральной полости, диагностированных в ходе УЗИ, достигал 10 мм.

Таким образом, согласно полученным данным УЗ признаки доброкачественных изменений плевры таковы:

1. "Непрерывность" листков плевры.
2. Интенсивность эхогенности плевры такая же, как и в норме.
3. Однородность эхоструктуры плевры сохраняется независимо от степени интенсивности уплотнения и утолщения листков плевры.

- При локальном изменении плевры на УЗ сканограммах отчетливо видна граница между измененным участком плевры и прилежащей легочной тканью.
- Для скоплений плевральной жидкости характерны классические УЗ признаки жидкостьсодержащих образований.

### Злокачественные образования плевры

#### Мезотелиома

УЗИ позволяет во всех случаях выявить патологические изменения плевры у больных мезотелиомой.

В отличие от плевральных шварт при мезотелиоме плевры (и узловой, и диффузной ее формах) "исчезало" УЗ рельсовидное изображение плевры. Пораженный листок плевры, видимый при УЗИ, был неравномерно утолщен и плотно прилежал к поверхности легкого. Опухоль как бы "стелилась" по его поверхности, неравномерно истончаясь к периферии. Дополнительно к результатам общерентгеновского и КТ методов, помимо грубых изменений, УЗИ позволяло визуализировать "тонкие" изменения структуры, небольшие участки утолщения и деформации плевры на том или ином расстоянии от основного очага процесса.

Диффузная форма мезотелиомы плевры при УЗИ имела, как правило, кистозно-солидное строение, образуя множество округлых гипоэхогенных участков (в виде пчелиных сот), между которыми просматривались перегородки повышенной эхогенности. Легочная ткань в зоне поражения не прослеживалась (УЗ сигнал практически полностью "затухал" в ткани опухоли).

При узловой форме мезотелиомы определялась умеренно неоднородно повышенная эхогенность узла при наличии в нем также и гипоэхогенных участков, т. е. преобладало солидное или солидно-кистозное строение опухоли.

Известно, что мезотелиома плевры нередко сопровождается геморрагическим плевритом, который затрудняет анализ данных КТ из-за его высокой рентгеновской плотности. При УЗИ же, благодаря особенностям распространения УЗ сигнала, на фоне анэхогенного содержимого плевральной полости отчетливо визуализируются различного рода включения и узловые изменения плевральных листков.

Таким образом, выделяются следующие характерные эхографические признаки мезотелиомы плевры:

- Локальное или диффузно-неравномерное утолщение плевры с УЗ признаком нарушения "целостности" одного из плевральных листков.
- Наличие "объемного" образования в проекции листков плевры с неровными контурами.
- При диффузной форме мезотелиомы эхоструктура утолщенной плевры "сотовая", со средней интенсивностью эхосигнала.
- При узловой форме мезотелиомы эхоструктура опухолевого узла однородная, с повышенной

эхогенностью или с участками пониженной эхогенности.

Следует учитывать, что при узловой форме мезотелиомы может иметься только один опухолевый узел и отсутствовать гидроторакс. Однако контуры узла (неровные), форма (неправильная) позволяют четко дифференцировать его от доброкачественного образования.

Таким образом, УЗИ дает более специфическую семиотику мезотелиом, чем рентгеновский метод (включая КТ), однако не может соперничать с КТ в определении распространенности опухоли, степени инфильтрации легочной ткани.

### Метастатическое поражение плевры

Выбор зоны УЗИ при подозрении на метастатическое поражение плевры и отсутствии гидроторакса проводится после анализа данных КТ, так как самостоятельно определить топографию единичных небольшого диаметра метастатических очагов при УЗИ весьма затруднительно. Однако информативность КТ метода в дифференциации объемных образований плевральных полостей парадиафрагмальных областей ограничена. При КТ ошибочные результаты обусловлены выполнением поперечных срезов, что приводит к наложению объемных образований, локализующихся в нижних отделах плевральной полости над куполом диафрагмы, на изображение печени. КТ на фоне гидроторакса в большинстве случаев не позволяет обнаружить очаговое поражение плевральных листков. Поэтому при наличии жидкости в плевральной полости УЗИ необходимо в обязательном порядке для выявления возможного метастатического поражения плевры. Следует отметить, что при рутинном рентгенологическом исследовании небольших размеров метастатические очаги на снимках не визуализируются из-за своей низкой рентгеновской плотности. Метастатические очаги на плевре при УЗИ лучше визуализируются на фоне выпотного плеврита.

На сонограммах метастатическое поражение плевры представляет собой окружной формы образования различной эхогенности, локализующиеся в проекции одного из листков плевры, обусловливая тем самым описанный выше симптом "обрыва". УЗИ во всех случаях позволяет определить поражение как висцерального, так и париетального листков плевры.

По нашему опыту наиболее часто встречающиеся УЗ критерии метастатического поражения плевры таковы:

- Окружной формы утолщение плевры с четкими контурами (одиночным или множественным), на фоне которого признак "непрерывности" отсутствует.
- Средняя или несколько пониженная эхогенность.
- При распаде метастаза появляется неоднородность его структуры из-за наличия гипоэхогенных участков.

При этом имеется четкая связь наличия злокачественного процесса с утолщением плевры, изменением степени ее эхогенности и нарушением целостности ("непрерывности") ее изображения на УЗ сканограммах. Снижение эхогенности и утолщение плевры при ее метастатическом поражении происходит, вероятно, за счет отека. Чем больше она поражена злокачественным процессом, тем более выражена ее гипоэхогенность. Минимальный размер метастаза, диагностированного при УЗИ, составляет 5-8 мм.

Ультразвуковое исследование позволяет определить дифференциальные признаки злокачественного процесса, выявить топографию опухолевого узла при его пристеночной локализации. Учитывая, что мезотелиома плевры сопровождается, как правило, значительным накоплением жидкости в плевральной полости, использование метода УЗИ позволит существенно повысить качество диагностической информации о данном заболевании. Применение УЗ скрининга значительно сокращает количество рутинных рентгенологических исследований, которые дают меньше информации в выявлении данной патологии. Проведение скрининг-программ с помощью УЗ диагностики позволит существенно улучшить выявление опухолевого поражения плевры и тем самым снизить общую лучевую нагрузку на пациентов, своевременно и правильно выбрать тактику лечения.

Главным достоинством УЗ метода является возможность предположительно определять доброкачественность или злокачественность изменений плевры по характеру контуров и эхоструктуре образования, УЗ признаку "непрерывности" плевральных листков. УЗИ позволяет получать изображение париетального и висцерального листков плевры в норме и при патологических изменениях, выявлять различия эхогенности нормальных и патологически измененных листков плевры, детально визуализировать плевральную полость.

Сравнительный анализ информативности УЗ и рентгенологических методов (включая КТ) показывает, что первый является стопроцентно результативным в выявлении новообразований плевры и изменений плевральной полости, доступных УЗ сканированию. Благодаря высокой информативности УЗИ может применяться и для трансторакальной аспирационной функциональной биопсии объемных образований плевры.

Необходимо отметить, что при УЗИ существуют недоступные зоны — области, закрытые лопатками. В этих случаях следует полагаться на данные КТ либо рентгенографии.

Показаниями к УЗИ плевры являются:

1. необходимость дифференциальной диагностики природы изменений плевры;
2. уточнение состояния плевральных листков при подозрении на их патологию;
3. исключение метастатического поражения плевры при злокачественных новообразованиях;
4. уточнение локализации, размеров и "заинтересованности" прилежащих тканей;
5. определение распространенности опухолевого процесса органов грудной клетки на плевру;
6. выявление наличия небольших количеств (до 100 мл) жидкости в плевральной полости, трудно диагностируемых при рентгенологическом исследовании.

Необходимо отметить, что УЗИ особенно эффективно при уменьшении объема легкого со значительным скоплением жидкости в плевральной полости, позволяя получить детальные данные о структурах, незначительно отличающихся друг от друга рентгенологической плотностью (что является "пределом" метода рентгеновской КТ).

## Опухоли легких

Решение проблемы улучшения результатов лечения рака легкого неразрывно связано с совершенствованием его ранней диагностики. Вполне оправданы здесь поиски новых методов диагностики этого заболевания даже среди тех, которые на первый взгляд кажутся неприемлемыми. В последнее время в целях ранней диагностики периферического рака легкого предложено использовать УЗИ. После специально проведенных исследований факт возможности УЗ зондирования неизмененной легочной ткани на неглубоком вдохе до 15-20 мм, а на максимальном выдохе до 25-30 мм [5] не вызывает сомнения. Наши данные обследования 256 пациентов подтверждают факт возможности УЗИ плевры и субплевральных отделов легких, показанием к которому у данной категории больных является наличие пристеночной и наддиафрагмальной локализации опухоли. Во всех остальных случаях периферически расположенных образований легких отделяющая их от грудной стенки "воздушная" легочная ткань не позволяет достичь четкой визуализации этих новообразований.

Опухоли легких при УЗИ визуализируются в виде гипо- или изоэхогенных образований с бугристыми контурами, которые оттесняют и сдавливают прилежащую легочную ткань. В местах сдавления легочной ткани отмечается усиление реверберации УЗ сигналов, которые нередко перекрывают изображение периферических отделов опухоли. При этом между контуром опухоли и поверхностью плевры определяется острый угол (признак внутрилегочного расположения). Во время дыхания выявляется смещение опухоли синхронно с пристеночной гиперэхогенной линией плевры, которое отсутствует только при распространении ее за пределы легкого (при прорастании "мягких" тканей грудной стенки). В последнем случае присутствует УЗ признак "перерыва" пристеночной гиперэхогенной линии, свидетельствующий о прорастании опухолью плевры. Нарушение "непрерывности" плеврального листка в области прилегания опухоли указывает на поражение плевры. Внутри злокачественной опухоли

прослеживаются хаотично расположенные линейной формы гиперэхогенные структуры и иногда гипоэхогенные мелкие (1-2 мм) округлой формы участки, придающие узлу вид "пористой" структуры. При допплерографии было определено, что такие мелкие гипоэхогенные участки являлись отображением сосудов опухоли, в основном венозных [3].

Таким образом, для внутрилегочных злокачественных образований характерны:

- 1) наличие острого пристеночного угла между контуром опухоли и поверхностью плевры, указывающего на внутрилегочное расположение;
- 2) усиленные краевые реверберации по периферии опухоли (результат "объемного" воздействия на легочную ткань);
- 3) смещение опухоли во время дыхания синхронно с плеврой;
- 4) при прорастании опухолью тканей грудной стенки — отсутствие смещения опухоли во время дыхания;
- 5) при прорастании опухолью плевры — наличие УЗ признаков "перерыва" пристеночной гиперэхогенной линии.

Внелегочной локализации образования свойственны:

- 1) отсутствие симптома "перерыва" пристеночной гиперэхогенной линии (при доброкачественных образованиях);
- 2) отсутствие реверберации по краям образования;
- 3) отсутствие подвижности образования при дыхании;
- 4) наличие тупого пристеночного угла между контуром опухоли и поверхностью плевры.

УЗИ дает возможность с точностью определить глубину инфильтрации опухоли плевры и мягких тканей грудной клетки, которая отчетливо прослеживается по данным сонографии во всех случаях.

### Кисты легких

При КТ исследовании отличить небольшого диаметра (15-30 мм) кисты легких, заполненные густой рентгенологически плотной жидкостью, от периферического рака практически не возможно: субплеврально на фоне усиленного легочного рисунка определяется округлой формы образование "мягкотканной" плотности гомогенной структуры с довольно четкими контурами, на небольшом участке плотно прилежащее к плевре. При УЗИ грудной клетки субплеврально в легочной ткани визуализируется анэхогенное образование, плотно прилежащее к висцеральному листку плевры. При этом отмечается вышеописанный признак "непрерывности" изображения плеврального листка (что говорит об его интактности) и характерное для кисты усиление УЗ сигнала от задней стенки данного образования, свидетельствующее о его жидкостном содержимом. Для кисты легкого свойственны наличие острого угла между ее стенкой и поверхностью плевры, а также увеличение интенсивности дорсального усиления

УЗ сигнала ("дорожки") благодаря дополнительным реверберациям УЗ колебаний от воздуходержащей легочной ткани.

Следует отметить, что денситометрия при рентгеновской компьютерной томографии не всегда дает возможность ответить на вопрос о жидкостном характере образования, особенно при небольших его размерах. Небольших размеров грубые плевральные наслоения, осумкованные плевриты, кисты легких нередко принимаются за опухоль. Ультразвуковое исследование в этих случаях является важным подспорьем, позволяя точно проводить дифференциальный диагноз.

### Возможности УЗИ в диагностике опухолей средостения

Среди опухолей средостения в клинической практике наиболее часто встречаются тимома, липома и невринома.

#### Тимома

Наиболее четкой визуализации опухоли вилочковой железы удавалось достичь при сканировании из югуллярного и надключичного положений по параптернальным линиям. Чаще всего тимома располагается в проекции верхнего или среднего этажа переднего средостения между горизонтальной частью левой безымянной вены и правой легочной артерией, прилегая к передней стенке восходящего отдела аорты. У большинства пациентов она распространяется преимущественно латерально и каудально по ходу магистральных сосудов, занимая средний отдел загрудинного пространства. Опухоль имеет чаще всего овальную или округлую форму, иногда с бугристостью, с довольно четкими контурами. Структура железы, как правило, мелкозернистая; в толще тимомы могут быть выявлены кальцинаты с характерной анэхогенной "дорожкой". По нашим данным степень эхогенности тимомы зависит от ее размеров и может колебаться от гипо- до гиперэхогенной. Появление неоднородного отражения УЗ сигнала от различных участков опухоли свидетельствует о ее злокачественности. При этом опухоль за короткий промежуток времени значительно увеличивает размеры, выходя за границы средостения, контуры ее становятся нечеткими, приобретают бугристый вид, появляются признаки инфильтрации в прилежащие органы и ткани.

#### Загрудинный зоб

При УЗИ определяются четкие признаки, позволяющие проводить дифференциальный диагноз:

- 1) "взаимосвязь" с нижним полюсом щитовидной железы;
- 2) сходство эхоструктур;
- 3) васкуляризация, аналогичная кровоснабжению щитовидной железы;
- 4) смещение зоба при глотательных движениях.

В случае внутригрудного зоба, не связанного с нижним краем железы, дифференциальная диагностика строится на основе сходства оставшихся вышеизложенных эхографических признаков.

### Киста перикарда

При УЗИ средостения киста прилежит к поверхности сердца, наславаясь на аорту, при больших размерах — оттесняя ее ветви. Кисты перикарда имеют универсальные УЗ признаки, характерные для кист любого органа — анэхогенная структура с четкими ровными контурами, с признаками дорсального усиления УЗ сигнала. При "сложном" строении кисты внутри ее определяются гиперэхогенная взвесь и повышенной эхогенности перегородки. Характерной особенностью кист перикарда является наличие передаточной пульсации от сердца.

### Невриномы

Наиболее часто опухоли располагаются в заднем отделе средостения — в реберно-позвоночном углу. При УЗИ грудной клетки определяется однородной эхоструктуры, четко очерченное образование округлой или овальной формы, широким основанием плотно примыкающее к позвоночнику. Вообще говоря, невриномы имеют довольно характерное УЗ строение — инкапсулированное образование округлой формы, однородно гипоэхогенной эхоструктуры, с четкими, ровными контурами, с признаками сохранности "непрерывности" листков плевры и без признаков инфильтрации прилежащей легочной ткани. При дифференциальной диагностике важно учитывать, что пульсация данного образования отсутствует, оно не смещается и не меняет своей формы ни при дыхании, ни при перемене положения тела пациента. Кроме того, при больших размерах опухоли в ее структуре могут быть выявлены кистозные полости.

Таким образом, доброкачественными признаками невриномы являются:

- 1) округлая форма и инкапсулированность опухоли;
- 2) пониженная однородная эхогенность;
- 3) сохранность ("непрерывность") прилежащих к опухоли листков плевры;
- 4) при больших размерах опухоли — оттеснение прилежащей легочной ткани без признаков ее инфильтрации.

Пестрота эхоструктуры указывает на возможность озлокачествления опухоли, перехода образования в нейробластому. По данным исследования, наиболее часто встречаются признаками злокачественности невриномы (нейробластомы) являются:

- 1) быстрое увеличение размеров опухоли;
- 2) изменение эхогенности невриномы;
- 3) появление локальных участков повышенной эхогенности.

### Липомы средостения

Для опухолей жировой ткани характерны неправильно округлая форма, гиперэхогенная капсула с

четкими выпуклыми контурами, дольчатая (иногда однородная) повышенной эхогенности внутренняя эхоструктура. Гиперэхогенная капсула опухоли тесно примыкает к медиастинальной плевре, к сердцу, не отделяясь от него при дыхании и многопроекционном исследовании. Форма липомы при дыхании нередко меняется, становясь на вдохе несколько удлиненной, а на выдохе — уплощенной. Кроме того, в отличие от загрудинного зоба, липома при глотании не смещается, что хорошо видно при УЗИ в реальном масштабе времени.

Повышение эхогенности опухоли наряду с появлением в ней участков пониженной эхогенности следует рассматривать как результат трофических нарушений с некротизацией липомы. В некоторых случаях это является признаком озлокачествления. Если размеры опухоли быстро увеличиваются, а четкость контуров теряется, то следует предположить ее злокачественность (липосаркома).

УЗИ позволяет точно диагностировать липому по характерным эхографическим признакам. Для липомы доброкачественного характера характерен ряд признаков:

1. Однородная структура повышенной эхогенности.
2. Четкие контуры опухоли.
3. Оттеснение прилежащих структур без признаков их инфильтрации.
4. Дольчатая структура.
5. При глотании опухоль не смещается.
6. При дыхательных движениях форма опухоли нередко меняется.

При озлокачествлении липомы:

1. Эхоструктура опухоли становится гетерогенной.
2. Появляется хаотичность зон различной эхогенности.
3. Участки гипоэхогенности следует рассматривать как признак некротизации.
4. Развивается многоузловатость.
5. Определяются признаки инфильтрации прилежащих тканей.

### Возможности УЗИ в диагностике метастатического поражения внутригрудных лимфоузлов

При УЗИ пациентов с внутригрудным злокачественным процессом нередко удается визуализировать лимфоузлы средостения. При этом следует отметить, что размеры этих лимфоузлов, как правило, равны или превышают 20 мм. Лимфоузлы средостения меньшего диаметра при УЗИ средостения четко визуализировать не удается. Известно, что при злокачественных опухолях легких и средостения внутригрудные лимфоузлы диаметром 20 мм являются, как правило, метастатически измененными (в 90 % случаев). Оптимальными УЗ доступами для визуализации лимфоузлов являются трансюгуральный, надключичный и из межреберных промежутков в проекции парастернальных линий спереди. При этом УЗИ эффективно выявляет метастатическое

поражение лимфоузлов верхнего средостения стернальной и преваскулярной групп (восходящего отдела аорты, ее дуги, аорто-легочного окна). Лимфоузлы визуализируются по ходу магистральных сосудов в виде отдельных округлой формы гипоэхогенных образований однородной структуры, с довольно четкой гиперэхогенной каймой по периферии. Метастатически неизмененные внутригрудные лимфоузлы диаметром менее 10 мм при УЗ сканировании визуализировать, как правило, не удается.

## Заключение

КТ является общепризнанным "золотым стандартом" диагностики и оценки анатомо-топографического взаимовлияния опухолей легких с окружающими тканями, однако не всегда дает возможность обнаружить поражение плевры на фоне гидроторакса и при субплевральной локализации опухоли легкого. Преимущества УЗИ заключаются в следующем: метод существенно дополняет данные КТ в диагностике изменений плевры (опухолей, инфильтрации, плевральных наслоений, плевритов), позволяет выявить прорастание опухолью легкого плевры (симптом "обрыва") либо ее интактность, детально визуализировать макроструктуру опухолей легких, прилежащих к плевре, а также более точно оценить состояние мягких тканей грудной стенки. УЗИ дает прямые признаки поражения листков плевры и более точные границы поражения мягких тканей грудной стенки.

Таким образом, на эхографическую картину пристеночных образований и патологических изменений плевры влияет их характер. Данная зависимость позволяет использовать УЗИ в целях дифференциальной диагностики природы новообразований плевральной полости и субплевральных отделов легких.

Полученные нами результаты показали, что при подозрении на новообразование плевральной полости на первом этапе всем больным должно быть проведено УЗИ. Простота выполнения, экономичность, высокая чувствительность и специфичность этого исследования дают возможность рекомендовать его для выявления новообразований плевральной полости. Методы КТ и УЗИ существенно дополняют друг друга, поднимая на новый уровень точность дифференциальной диагностики пораже-

ния плевры и субплеврально расположенных опухолей легких. Благодаря высокой информативности УЗИ его можно применять многократно для динамического наблюдения за ростом новообразований.

Важным достоинством УЗИ является возможность использования его для трансторакальной аспирационной пункционной биопсии опухолевых узлов под визуальным контролем. Таким образом можно взять материал прицельно из необходимой зоны, различных по эхогенности участков с минимальной травматизацией больного.

Проведенное нами исследование продемонстрировало высокую эффективность УЗИ в уточнении природы, распространенности наддиафрагмально и пристеночно расположенных очаговых образований легких. УЗИ является высокоэффективным методом для дифференциальной диагностики плевральных наслоений, опухолей плевры и субплевральных отделов легких.

## Литература

1. Харченко В.П., Котляров П.М. Основные принципы лучевой диагностики заболеваний органов дыхания. Пульмонология 1998; прил.: 8-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 236.
2. Шахов Б.Е., Сафонов Д.В., Белоусов Ю.В. Синдромная ультразвуковая диагностика заболеваний органов грудной полости. Мед. визуализация 1999; 2: 30-36.
3. Котляров П.М. Ультразвуковое исследование в уточнении природы и распространенности объемных образований органов грудной клетки. Эхография 2000; 1 (2): 171-176.
4. Mathis G. Lungen und Pleurosonographie. Heidelberg: Springer Verlag; 1996.
5. Шеляховский В.М., Цурупа Д.И., Якубович Г.К. Ультразвуковая диагностика рака легкого. Вопр. онкол. 1971; 8: 16-23.
6. Котляров П.М. Лучевая диагностика острых пневмоний. Пульмонология 1997; 1: 6-10.
7. Reissig A., Heyne J., Kroegel C. Sonography of lung and pleura in pulmonary embolism: sonomorphologic characterization and comparison with spiral CT scanning. Chest 2001; 120 (6): 1977-1983.
8. Betsch B., Hansmann J., Berndt R. et al. Diagnosis of pulmonary diseases with transthoracic ultrasound. Radiology 1998; 38 (5): 364-369.

Поступила 31.01.07  
© Глаголев Н.А., 2007  
УДК 617.54-073.43-059:616-073.75

Е.А.Дубова, К.В.Шишин, А.И.Щеголев

## Папиллярная аденома легкого

Институт хирургии РАМН им. А.В.Вишневского, г. Москва

E.A.Dubova, K.V.Shishin, A.I.Shchegolev

## Papillary adenoma of the lung

Папиллярная (сосочковая) аденома, согласно современной международной гистогенетической классификации опухолей легких [1], относится к группе доброкачественных эпителиальных опухолей. Однако, по мнению *M.Mori et al.* [2] и *E.Dessy et al.* [3], она является редким новообразованием с неопределенным потенциалом злокачественности и неясным гистогенезом. Впервые папиллярная аденома легкого была подробно описана *H.Spencer et al.* [4]. Изучив два случая, авторы предположили, что она происходит из клеток Клара. Последние представляют собой кубические или цилиндрические (но не плоские) эпителиальные клетки, выстилающие наиболее дистальные воздухопроводящие пути; они расположены на базальной мемbrane и выступают в просвет бронхиол, содержат пучки микрофиламентов в апикальной области и не имеют ресничек, микроворсинок и нейросекреторных гранул [5].

В настоящее время считается, что периферическая папиллярная аденома развивается из мультипотентной стволовой клетки, которая может дифференцироваться как в пневмоциты II типа, так и в клетки Клара. Большинство исследователей склоняются к мнению, что данная опухоль образуется из пневмоцитов II типа. Это подтверждается тем, что опухолевые клетки содержат в своей цитоплазме апопротеины сурфактанта и ламеллярные тельца, являющиеся характерными признаками пневмоцитов II типа, и не содержат UP1 (*urine protein*), типичный для клеток Клара [2, 3, 6], которые, тем не менее, также могут присутствовать в опухоли в небольшом количестве.

Синонимичными названиями папиллярной аденомы легких являются "бронхиальная папиллома", "аденома из клеток Клара", "папиллярная (сосочковая) аденома из пневмоцитов II типа". Она может возникать в любом возрасте (по данным литературы, от 7 до 60 лет), несколько чаще у мужчин. Этиология, к сожалению, не известна, хотя имеются указания на развитие подобных опухолей у мышей под действием химических канцерогенов [7]. Данное новообразование характеризуется, как правило, бессимптомным течением, и поэтому обычно выявляется случайно при рентгенологическом или компьютерно-томографическом (КТ) исследовании органов грудной полости. Чаще всего оно представлено одиночным узлом до 2,5 см в диаметре. Однако *H.Kurotaki et al.* [8] наблюдали множественную

двуихстороннюю папиллярную аденому легких у мальчика 13 лет с болезнью Реклингаузена. Опухоль имеет капсулу, которая в некоторых случаях может отсутствовать. При КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) она определяется как образование высокой плотности с четкими контурами [2].

При макроскопическом исследовании папиллярная аденома легкого выглядит как четко ограниченный узел, зернистый на разрезе, беловатого цвета. Обычно она отделена от дыхательных путей, но может захватывать стенки мелких бронхов и даже выступать в их просвет. Микроскопически опухоль представляет собой хорошо очерченный узел, состоящий из эпителиальных клеток, формирующих солидные участки и выстилающие сосочковые структуры с фибропаскулярной стромой, в которой могут выявляться лимфоциты, макрофаги, эозинофильные гранулоциты, плазматические клетки. Опухолевые клетки имеют кубическую или низко-цилиндрическую форму, округлое или овальное ядро расположено в центре. Фигуры митоза редки, индекс пролиферативной активности клеток низкий. Могут выявляться клетки Клара, содержащие электронно-плотные гранулы. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки дают положительные реакции с антителами к цитокератинам и апопротеину сурфактанта. Отдельные клетки экспрессируют раково-эмбриональный антиген [2, 3]. На цитологических препаратах мазков — отпечатков ткани опухоли наблюдаются клетки с бледной или вакуолизированной цитоплазмой, расположенные в виде широких полос, ядра их имеют одинаковый размер, но значительно крупнее, чем у бронхиальных клеток [9]. При ультраструктурном исследовании в большинстве опухолевых клеток выявляются признаки, характерные для пневмоцитов II типа: короткие микроворсинки, многочисленные ламеллярные тельца в цитоплазме и внутриядерные тубулярные включения диаметром около 60 нм.

При микроскопическом изучении препаратов описаны единичные случаи инвазии опухолевых клеток в капсулу [3], в прилежащую паренхиму легкого [10], в паренхиму легкого и вены [11], в паренхиму легкого и висцеральную плевру [3]. В связи с этим некоторые авторы считают, что папиллярная аденома со временем может трансформироваться в аденокарциному [2, 3]. Тем не менее случаи развития рецидивов и метастазирования данной опухоли в ли-

тературе отсутствуют, однако имеются описания случаев ее возникновения в трахее [12] и в тератоме яичника [13].

При диагностировании необходимо дифференцировать папиллярную аденому от альвеолярной аденомы, солитарной бронхоальвеолярной аденокарциномы, атипичной аденоматозной гиперплазии, микронодулярной гиперплазии пневмоцитов, склерозирующей гемангиомы. Наличие фиброзной капсулы и отсутствие кистозных и сетчатых структур отличает папиллярную аденому от альвеолярной аденомы. Отсутствие выраженной ядерной атипии с наличием округлых, одинаковых размеров ядер, наличие фиброзной капсулы, экспансионный рост опухолевого узла со сдавлением окружающей легочной паренхимы позволяет дифференцировать папиллярную аденому от солитарной бронхиолоальвеолярной аденокарциномы. Широкие папиллярные структуры и солидные гнезда опухолевых клеток отличают папиллярную аденому от атипической аденоматозной гиперплазии, для которой характерны скопления пневмоцитов II типа со средней или выраженной степенью атипии и отсутствие выраженной стромы [14]. Мелкоузловая гиперплазия пневмоцитов — редкая патология, встречающаяся преимущественно у больных с туберозным склерозом и характеризующаяся наличием небольшого неинкапсулированного узла, который состоит из утолщенных фиброзированных альвеолярных септ, выстланных атипичными пневмоцитами II типа [15]. Папиллярная же аденома характеризуется наличием капсулы и отсутствием пролиферирующих сосудов, выраженного склероза, кровоизлияний и нейроэндокринной дифференцировки [16].

#### Приведем собственное наблюдение.

Больная М., 56 лет, поступила в Институт хирургии РАМН им. А.В. Вишневского с жалобами на периодические приступы болей в правом подреберье и эпигастринии, тошноту и чувство горечи во рту, возникающие после погрешности в диете. Боли купировались приемом спазмолитических средств. Считает себя больной 10 лет, в течение которых отмечает указанные выше явления. В последнее время боли стали более интенсивными и длительными. При УЗИ выявлены конкреции желчного пузыря. В январе 2006 г. перенесла приступ острого холецистита, разрешившегося консервативно. Желтухи, приступов панкреатита не было. При дальнейшем обследовании выявлено очаговое образование в верхней доле правого легкого. Обратилась в поликлинику Института хирургии и была госпитализирована для дообследования и хирургического лечения. В анамнезе аппендиэктомия в 1997 г. Страдает артериальной гипертензией 2-й степени, варикозным расширением вен правой нижней конечности.

При поступлении состояние удовлетворительное. Умеренного питания. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Артериальное давление 140 / 80 мм рт. ст., пульс — 72 уд/мин. Язык влажный. Живот симметричный, не вздут, при пальпации мягкий, с незначительной болезненностью в области правого подреберья. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не увеличена. Желчный пузырь не пальпируется. Физиологические отравления в норме. Данные лабораторных методов исследования в пределах нормы. При спирометрии показатели функции внешнего дыхания в пределах нормы.

При УЗИ органов брюшной полости печень умеренно увеличена, структура паренхимы неоднородна, уплотнена. Желчный пузырь увеличен в размерах, стенки его нечетко очерчены, места-



Рис. 1. Обзорная рентгенография грудной клетки: патологическое образование в проекции 3-го сегмента правого легкого

ми слоистые. В просвете его множественные конкреции до 8–10 мм в диаметре, дающие акустическую тень. В области шейки конкреция до 17 мм в диаметре, фиксированная. Внутри- и внепечечные желчные протоки не расширены. Просвет холедоха свободный. Поджелудочная железа не увеличена. Заключение: хронический калькулезный холецистит. Нельзя исключить включение конкрециент в шейку желчного пузыря.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки в области 3-го сегмента верхней доли правого легкого ближе к корню определяется очаговое образование высокой плотности правильной округлой формы с четкими контурами размерами 2 × 2 см (рис. 1). Легочные поля прозрачные, корень не увеличен, легочный рисунок не изменен. Заключение: образование правого легкого (туберкулома?).

При КТ с контрастным усилением (Омнипак-350, 100 мл, 3 мл/с, зад. 22–70 с) органов грудной клетки плотность правого легкого на вдохе: верхней доли — 831 ед., средней — 854 ед., нижней — 819 ед. В 3-м сегменте определяется объемное образование овальной формы размерами 20 × 16 мм, мягкотканой плотности, постепенно накапливающее контрастное вещество (36–35–62–87 ед.) (рис. 2). Контуры ровные, четкие. Реакции окружающей паренхимы нет. Дорожек к плевре и корню легкого нет. Жидкость в правой плевральной полости отсутствует. Плотность левого легкого: верхней доли — 846 ед., ее язычковых сегментов — 845 ед., нижней доли — 826 ед. Жидкость в левой плевральной полости отсутствует. Бронхи проходимы, не сужены. Лимфатические узлы не увеличены. Заключение: объемное образование верхней доли правого легкого (тератома? туберкулома?).

Показанием к хирургическому вмешательству явилось наличие клинико-инструментальной картины хронического калькулезного холецистита и очагового образования верхней доли правого легкого. Больной были выполнены лапароскопическая холецистэктомия с лапароскопическим УЗИ и дренирование брюшной полости, торакоскопическая атипичная резекция верхней доли правого легкого с интраоперационным УЗИ, дренирование плевральной полости. В ходе оперативного вмешательства при торакоскопическом УЗИ установлено, что в 3-м сегменте легкого на расстоянии 1,5 см от поверхности имеется округлое гипоэхогенное алаваскулярное очаговое образование с четкими ровными контурами диаметром до 2 см (рис. 3). Вблизи от него находятся сосуды и сегментарный бронх 3-го сегмента легкого. При помощи сшивющего аппарата произведена атипичная краевая резекция 3-го сегмента легкого. Наличие очагового образования в резированном фрагменте контролировалось при помощи УЗИ.

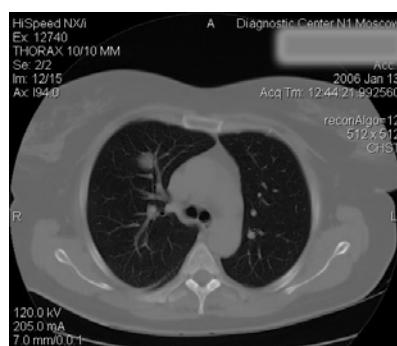


Рис. 2. КТ-картина очагового образования 3-го сегмента правого легкого



Рис. 3. Интраоперационное торакоскопическое УЗИ легкого: очаговое образование, расположенное вблизи сегментарной ветви легочной артерии

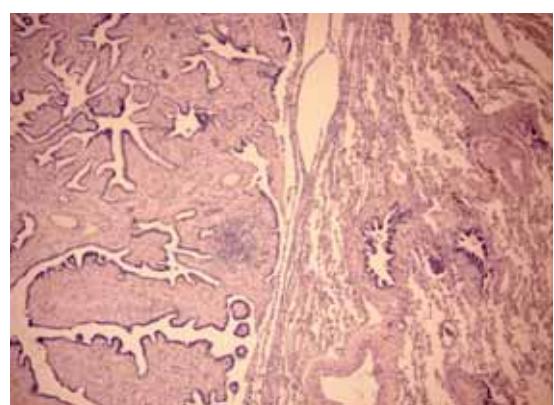
На морфологическое исследование прислан фрагмент ткани легкого размером  $10 \times 3 \times 2,5$  см с опухолевидным образованием диаметром 1,7 см, плотной эластичной консистенции, на разрезе беловатого цвета с четкими контурами (рис. 4). При гистологическом исследовании опухоль имеет сосочковое строение. Фиброкапсулярная строма сосочеков выстлана кубическими эпителиоцитами с округлыми ядрами (рис. 5А). При иммуногистохимическом исследовании последние экспрессируют цитокератин 7 (рис. 5Б), эпителиальный мембранный антиген (рис. 5В), маркер пролиферации PCNA (рис. 5Г). Заключение: папиллярная аденома легкого. Желчный пузырь — хронический калькулезный холецистит.

В раннем послеоперационном периоде отмечены эпизоды субфебрильной гипертермии. Пациентка получала антибактериальную, противовоспалительную и симптоматическую терапию, ингаляции с мирамистином. Дренаж из брюшной полости удален на 2-е, из плевральной полости — на 3-и сут. после операции. При контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной полости легкие расправлены, жидкость в плевральных полостях не выявлена. Раны зажили первичным натяжением. Швы сняты на 9-е сут. после операции. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана под наблюдение специалистов по месту жительства.

Таким образом, данный случай представляет интерес в связи с большой редкостью папиллярной аденомы легкого, а также трудностями ее дооперационной и морфологической диагностики. Здесь она была выявлена посредством тщательного предоперационного рентгенологического исследования легких и верифицирована при комплексном морфологическом исследовании.



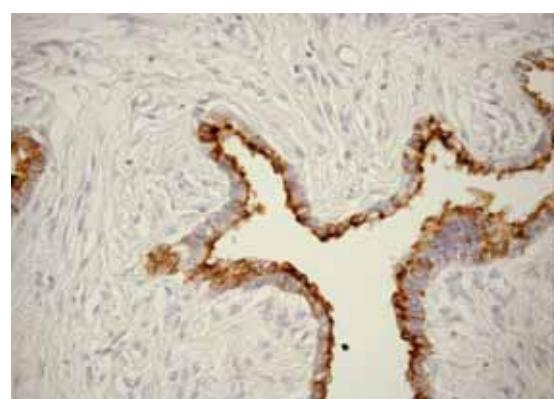
Рис. 4. Папиллярная аденома легкого. Операционный материал



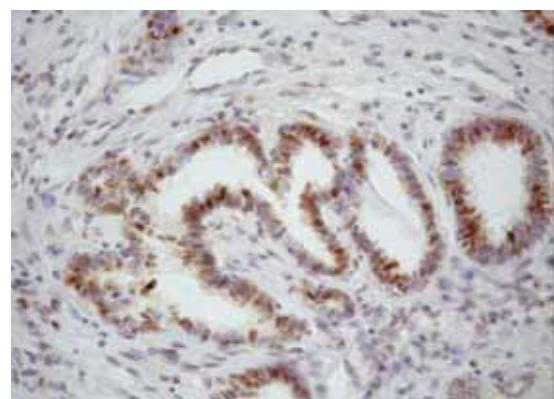
А



Б



В



Г

Рис. 5. Папиллярная аденома легкого: А — окраска гематоксилином и эозином,  $\times 50$ ; Б — экспрессия цитокератина 7,  $\times 200$ , В — эпителиального мембранныго антигена,  $\times 400$ , Г — PCNA,  $\times 400$

## Литература

1. *Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C., eds.* World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004.
2. *Mori M., Chiba R., Tezuka F. et al.* Papillary adenomas of type II pneumocytes might have malignant potential. *Virch. Arch.* 1996; 428: 195–200.
3. *Dessy E., Braidotti P., Curto B. et al.* Peripheral papillary tumor of type-II pneumocytes: a rare neoplasm of undetermined malignant potential. *Virch. Arch.* 2000; 436: 289–295.
4. *Spencer H., Dail D.H., Arneaud A.* Non-invasive bronchial epithelial papillary tumors. *Cancer (Philad.)* 1980; 45: 1486–1497.
5. *Plopper Ch.G., Hyde D.M., Buckpitt A.R.* The Lung: scientific foundations / Eds R. G. Crystal et al. New York; 1991; 215–229.
6. *Yamamoto T., Horiguchi H., Shibagaki T. et al.* Encapsulated type II pneumocyte adenoma: case report and review of the literature. *Respiration*; 1993; 60: 373–377.
7. *Kauffman S.L.* Histogenesis of the papillary Clara cell adenoma. *Amer. J. Pathol.* 1981; 103: 174–180.
8. *Kurotaki H., Kamata Y., Kimura M., Nagai K.* Multiple papillary adenomas of type II pneumocytes found in 13-year-old boy with von Recklinghausen's disease. *Virch. Arch.* 1993; 423: 319–322.
9. *Minami Y., Morishita Y., Yamamoto T. et al.* Cytologic characteristics of pulmonary papillary adenoma. A case report. *Acta Cytol.* 2004; 48: 243–248.
10. *Singh S.P., Besner G.E., Schauer G.M.* Pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung: report of a case in a 14-year-old girl. *Pediatr. Lab. Med.* 1997; 17: 951–958.
11. *Mizutani Y., Nakajima T., Morinaga S. et al.* Immunohistochemical localization of pulmonary surfactant apoproteins in various lung tumors. Special reference to nonmucous producing lung adenocarcinomas. *Cancer (Philad.)* 1988; 61: 532–537.
12. *Vajda K., Meszaros I., Morocz E., Strausz J.* Benign pulmonary and tracheal tumors in our biopsies. *Orv. Hetil.* 2002; 143: 239–243.
13. *Damiani S.* Pulmonary papillary adenoma-like tumor arising in ovarian teratoma. *Virch. Archiv.* 2004; 445: 96–97.
14. *Kitamura H., Kameda Y., Ito T. et al.* Cytodifferentiation of atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar lung carcinoma: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Virch. Arch.* 1997; 431: 415–424.
15. *Guiney D., Singh R., Azumi N. et al.* Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia: a distinctive manifestation of tuberous sclerosis. *Mod. Pathol.* 1995; 8: 902–906.
16. *Schloo B.L., Gu J., Mahapatro D., Pietra G.G.* Sclerosing hemangioma: tumor of neuroendocrine origin? *Intern. J. Surg. Pathol.* 1996; 3: 283–288.

Поступила 27.09.06  
© Коллектив авторов, 2007  
**УДК 616.24-006.556**

# Приймак Алексей Алексеевич

## К 75-летию со дня рождения

### Priymak Alexey A. To the 75th birthday



Алексей Алексеевич Приймак родился 6 марта 1932 г. в станице Медведовской Краснодарского края. Доктор медицинских наук (1972 г.), профессор-фтизиатр, профессор-хирург (1982 г.), заслуженный деятель науки (1985 г.), академик-секретарь АЭН, академик АМН (1993 г.), лауреат Премии Совета министров СССР (1991 г.), награжден орденами и медалями.

В 1956 г. А.А.Приймак окончил Куйбышевский государственный медицинский институт. Работал практическим хирургом ЦРБ (1956–1958 гг.), фтизиатром, руководил хирургическим отделом Воронежского противотуберкулезного диспансера (1959–1969 гг.), а в 1969 г. он был приглашен в ЦТИ АМН СССР г. Москвы, где возглавил отделение легочно-дыхательной недостаточности и трансплантации легких. В 1980 г. Алексей Алексеевич был стал директором Российского НИИ туберкулеза МЗ РФ (1980–1998 гг.), с 1992 г. — заведующим кафедрой туберкулеза ФППОВ ММА им. И.М.Сеченова (г. Москва).

Исследования А.А.Приймака посвящены различным аспектам торакальной хирургии, в том числе изучению эмпием плевры различного происхождения. В 1972 г. в ЦТИ после обширных экспериментальных исследований впервые в клинике был успешно применен "живой" сердечно-легочный гетерокомплекс для лечения дыхательной недостаточности с метаболическими нарушениями.

А.А.Приймак основал школу по разработке новой аппаратуры во фтизиатрии (электрическая стимуляция диафрагмы, игольно-струйный инъектор, аппарат для длительного введения лекарственных веществ, впервые у больных туберкулезом разработана гипербарическая оксигенация и др.). При его непосредственном участии создан Федеральный компьютерный центр для мониторинга туберкулеза.

Ведя активную педагогическую деятельность, А.А.Приймак разработал стандарты последипломного обучения фтизиатров, впервые внедрил метод медико-технических инноваций на совместных занятиях врачей и производителей аппаратуры. Как организатор, он отстаивал в России и за рубежом приоритеты отечественной фтизиатрии. Под руководством А.А.Приймака разработана концепция развития проблемы фтизиопульмонологии, созданы республиканские научная и практическая программы по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации (1998 г.). Так, Минздравом РФ в 1995 г. разработаны и утверждены стандарты медико-технического оснащения фтизиатрической службы.

А.А.Приймак являлся членом Ученого совета МЗ РФ, председателем Совета Всероссийских научных обществ (1980–1990 гг.), главным фтизиатром МЗ РФ (1980–1998 гг.), главным редактором журнала "Туберкулез и экология" (1990–1998 гг.), председателем Ученого совета по защите диссертаций (1980–1998 г.).

Алексей Алексеевич Приймак сформировал солидную школу фтизиатров. Под его руководством защищено 35 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 9 — на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 5 — ученой степени доктора медицины в электротехнике.

А.А.Приймак автор около 400 печатных работ, 20 свидетельств на изобретения и патенты, 5 монографий.

*Редколлегия журнала "Пульмонология" присоединяется к поздравлениям искренне желает юбиляру крепкого здоровья и дальнейших профессиональных успехов.*

# Визель Александр Андреевич

## К 50-летию со дня рождения

### Visel Alexander A. To the 50th birthday



24 июля 2007 г. исполнилось 50 лет со дня рождения Александра Андреевича Визеля — заведующего кафедрой фтизиопульмонологии Казанского медицинского университета. В 1980 г. он с отличием окончил лечебно-профилактический факультет Казанского медицинского института по специальности "Лечебное дело". С 1980 по 1982 гг. проходил клиническую ординатуру во Всесоюзном НИИ пульмонологии МЗ СССР под руководством профессора Н.И.Егурнова. На его профессиональное и научное становление большое влияние оказали профессора И.А.Студенцова, Р.Ш.Абдрахманова, М.М.Илькович, А.Г.Чучалин, А.Г.Хоменко, Е.И.Шмелев.

С 1982 г. А.А.Визель работал ассистентом кафедры фтизиопульмонологии КГМИ МЗ РФ, которую возглавил в 1989 г. В 1985 г. он защитил кандидатскую диссертацию "Системная артериальная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях и туберкулезе легких", а в 1991 г. — докторскую диссертацию "Оптимизация лекарственной коррекции функциональных нарушений кровообращения и дыхания у больных туберкулезом легких", научным консультантом которой был акад. РАМН А.Г.Хоменко. В 1992 г. ему присвоено научное звание профессора по кафедре фтизиопульмонологии. В преподавание фтизиатрии с 1992 г. им внедрены системы компьютерного тестирования и неалгоритмические ситуационные задачи.

Исследования А.А.Визеля были посвящены клинике туберкулеза, дифференциальной диагностике и клинической физиологии во фтизиатрии и пульмонологии, клинической фармакологии. Его рабочая группа впервые изучила действие при туберкулезе оригинальных отечественных препараты ксимедона и димефосфона, участвовала в создании новых противотуберкулезных препаратов, получив два патента. Совместно с сотрудниками НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ был создан оригинальный алгоритм интерпретации результатов спирометрии, использованный в отечественных анализаторах дыхания. А.А.Визель — автор серии оригинальных компьютерных программ и экспертных систем в пульмонологии, соавтор более 450 научных работ, включая 11 монографий и более 20 рационализаторских предложений. Под его руководством защищено 2 докторских и 11 кандидатских диссертаций. По инициативе А.А.Визеля в Республике Татарстан на базе Межрегионального клинико-диагностического центра был реализован уникальный алгоритм диагностики и наблюдения больных саркоидозом.

С 1995 г. А.А.Визель — главный пульмонолог Республики Татарстан, председатель Татарстанского отделения Российского респираторного общества (РРО). По его предложению совместно с ведущими учеными и врачами были созданы первые республиканские протоколы ведения больных ХОБЛ, пневмонией и бронхиальной астмой, проводятся эпидемиологические исследования этих заболеваний. А.А.Визель консультирует во многих лечебных учреждениях, ведет постоянный прием больных в Консультативно-диагностическом центре КГМУ, участвует в отечественных и международных проектах по изучению новых лекарственных средств.

А.А.Визель входит в состав редакционных советов медицинских изданий, награжден почетными грамотами, а в 2003 г. удостоен почетного звания "Заслуженный врач Республики Татарстан".

Сотрудники кафедры фтизиопульмонологии КГМУ и Татарстанского отделения РРО от всей души поздравляют Александра Андреевича с юбилеем и желают долгой плодотворной совместной работы.

*Редколлегия журнала "Пульмонология" присоединяется к поздравлениям искренне желает юбиляру крепкого здоровья и дальнейших профессиональных успехов.*



С 15 по 19 сентября в г. Стокгольме прошел 17-й Конгресс Европейского респираторного общества. Это крупное и значимое событие, позволяющее определить основные достижения в области респираторной медицины. В первую очередь, следует отметить существенный прогресс в исследовании легочной гипертензии — одним из лидеров разработки этой проблемы является профессор *Макс Хумберт* (Франция). Если до последнего времени диагноз первичной легочной гипертензии считался предельно плохим прогнозом, то с внедрением таких препаратов, как блокаторы эндотелиновых рецепторов и ингибиторы фосфодиэстеразы, ситуация резко изменилась. В частности, увеличилась продолжительность жизни данной группы больных, что является большим достижением.

По-прежнему ведутся обширные исследования в области генетики: изучаются гены-кандидаты, определяющие течение тех или иных заболеваний. Пристальное внимание специалистов сосредоточено на смежных областях — связи генетики и бронхиальной астмы (БА), генетики и ХОБЛ; важным объектом исследования остается роль генов амплификации при раке легкого. Все эти актуальные проблемы были представлены в программе 17-го Конгресса ERS в Стокгольме.

Особый интерес вызвали новые исследования в области биомаркеров, и наиболее давно изучаемый из них — оксид азота — получил новые характеристики. В частности, появились данные об альвеолярной фракции оксида азота — его концентрация оказалась повышенной у больных, страдающих па-

ренхиматозными заболеваниями, в частности склеродермией, особенно тяжелыми ее формами.

Продолжают внедряться новые подходы в лечении астмы. Получила дальнейшее развитие концепция контроля над течением БА, представленная на предшествующем конгрессе. Очень успешным решением проблемы оказался современный подход к терапии БА, предполагающий использование двойного противовоспалительного действия  $\beta_2$ -агонистов и ингибиторов лейкотриеновых рецепторов. При заболевании среднетяжелого, тяжелого, плохо контролируемого течения такая комбинированная терапия демонстрирует высокую эффективность, позволяя добиваться значительных результатов.

По-прежнему в фокусе внимания врачей респираторной медицины находится ХОБЛ, и сегодня здесь обсуждаются различные направления. Одним из них является современная теория развития этого заболевания, в центре которой — гипотеза аутоиммунного характера развития эмфиземы легких. Ее сторонниками являются проф. *Аугусти* (Испания) и проф. *Фелькер* (США), которые полагают, что поражение капиллярного ложа у лиц, страдающих эмфиземой, приводит к деструкции альвеол и в конечном счете к развитию эмфиземы легких.

Большие изменения происходят в исследовании туберкулеза. На данном этапе выявляются как привычные возбудители, вызывающие естественное течение заболевания, так и высокорезистентные штаммы, устойчивые к очень большой группе противотуберкулезных лекарственных препаратов. Большое внимание уделяется современным методам распознавания латентных форм этих штаммов. Так, в России разработаны способы их диагностики, основанные на биочипах.

На 17-м Конгрессе ERS в Стокгольме также были отмечены большие достижения в сфере внедрения официальных документов, в частности руководства по БА GINA (2006 г.) и руководства по ХОБЛ GOLD (2006 г.), выход которых стал новым этапом в понимании этих распространенных социально значимых заболеваний. В целом конгресс прошел очень успешно и привлек большую аудиторию молодых врачей. Необходимо отметить, что российская делегация стала одной из самой представительных среди ста стран, задействованных в структуре ERS.

на правах рекламы

АстраЗенека



Рекламный номер: РМ 01 0187/01

Препарат может иметь противозавязанные и побочные эффекты.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата.

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании.

119834, Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1. Тел.: +7 495 238 6666. Факс: +7 495 795 6666