



Чучалин Александр Григорьевич
академик РАМН, директор ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, главный терапевт МЗ и СР РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ, председатель правления Российского респираторного общества, вице-президент ERS, эксперт ВОЗ, лауреат Госпремии Правительства РФ

Редакционная колонка

Уважаемые коллеги!

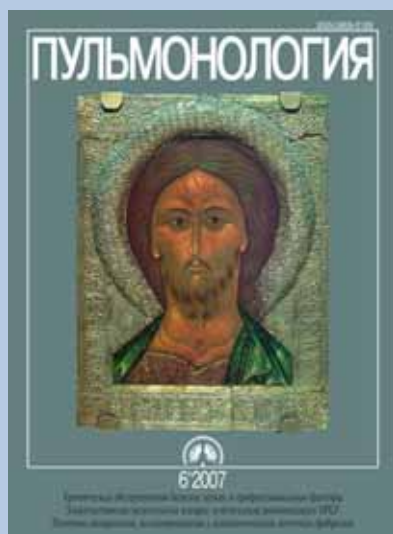
В настоящее время активно изучаются вирусно-бактериальные ассоциации, играющие важную патогенетическую роль в развитии таких болезней, как бронхиальная астма, ХОБЛ, и в инициации большой группы патологий с более сложными механизмами, например идиопатического легочного фиброза и др. В № 5 журнала "Пульмонология" за 2007 г. были приведены данные о персистенции респираторных вирусов в дыхательных путях, полученные в ходе тщательного корректного исследования, включающего серодиагностику и молекулярно-биологические методы с использованием ПЦР-диагностики, которое позволило выявить у пациентов достаточно широкий спектр вирусов в дыхательных путях. Было обращено внимание на то, что у одного и того же больного, страдающего бронхиальной астмой, могут одновременно обнаруживаться аденовирусы, респираторно-синтициальный вирус, вирусы парагриппа и собственно гриппа. В НИИ пульмонологии группой под руководством проф. *Н.А. Колгановой*, которая много занималась проблемой коронавируса и риновирусов, велась работа, результаты которой продемонстрировали, что у пациентов с БА эта группа вирусов достаточно часто и в большом количестве (> 30 %) обнаруживается в слизистой носа и верхнего отдела дыхательных путей. Еще ранее к. м. н. *Д.Г. Солдатов* исследовал влияние респираторно-синтициального вируса на генез БА.

Сегодня с современных позиций хотелось бы рассмотреть весь комплекс данных, полученных в разное время, и выделить одну и ту же характерную особенность, возникающую у лиц с хроническими легочными заболеваниями. Это наличие целого набора респираторных вирусов, часто в ассоциации с микоплазмой либо микоплазмы с хламидией, и, по всей видимости, изменения в вирусной картине атипичных патогенов и микроорганизмов отражают особое состояние иммунитета, находящегося по разным причинам в состоянии выраженной иммуносупрессии. Данное положение подтверждается опытом по применению вакцины, разработанной в ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, под рабочим названием ВП-14. В ее создании и клиническом применении приняли участие и сотрудники НИИ пульмонологии. Вакцина показала высокую эффективность у больных бронхиальной астмой, фенотипически очень чувствительных к восприимчивости вирусов, о которых речь шла выше. Ее преимуществом является воздействие на врожденный иммунитет, весьма уязвимый у таких пациентов.

Результаты цикла исследований, выполнявшихся на протяжении последних 20 лет, позволяют сделать выводы, что больные бронхиальной астмой фенотипически действительно восприимчивы к определенной группе респираторных вирусов, способных персистировать в организме человека. Все эти биологические механизмы сопровождаются потерей врожденного иммунитета, но сегодня существуют препараты, способные помочь пациентам преодолеть иммуносупрессивное состояние.

Главный редактор журнала "Пульмонология"

А.Г. Чучалин



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

На обложке Спас Вседержитель. XVI в.

Изображения Христа, облаченного в гиматий и хитон, с правой рукой, поднятой для благословения, и с Библией в левой, называются Христос Вседержитель или, по-гречески, Пантократор. Образ Христа Грозного Судии связывался с ожиданием грядущего Страшного Суда и молением о прощении, помещался чаще всего в куполах церквей.

Нередко встречаются и оглавные изображения Христа Вседержителя, то есть когда видны только голова и плечи. Подобным образом выглядит и публикуемая икона.

Она была прислана в Троицкий Александрo-Свирский монастырь по приказу царя Иоанна Грозного "по душе" царевича Ивана Ивановича после смерти наследника, которая произошла по вине царя в 1581 году. Об этом сообщает надпись на тыльной стороне иконы. Икону отличает тонкость письма и изящество серебряного басменного оклада. Басмой называется тонкая пластинка из серебра или золота с рельефным узором, тисненным с матриц.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Васильева О.С.

Хроническая обструктивная болезнь легких и профессиональные факторы5

Клинические рекомендации

**Шеперель А., экспертная группа Франкоязычного общества
пульмонологии (SPLF)**

Рекомендации Франкоязычного общества пульмонологии по ведению
злокачественной мезотелиомы плевры12

Оригинальные исследования

**Неклюдова Г.В., Черняев А.Л., Черняк А.В., Авдеев С.Н., Науменко Ж.К.,
Самсонова М.В., Мерзоева З.М., Михалева Л.М., Быканова А.В.,
Тарасенко И.Ю.**

Легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическим легочным
фиброзом: морфофункциональное состояние сосудов системы легочной
артерии, взаимосвязь с функциональными изменениями
кардиореспираторной системы23

Провоторов В.М., Великая О.В.

Влияние сурфактанта на клиническое течение медленно разрешающейся
пневмонии29

Мордык А.В., Лысов А.В., Иванова О.Г., Пузырева Л.В., Казаков А.В.

Выявление и коррекция психоэмоциональных расстройств у больных
туберкулезом34

**Шойхет Я.Н., Титова Е.А., Дуков Л.Г., Корнилова Т.А., Тимофеев В.В.,
Гранитова Л.В.**

Влияние фенотерола и гистамина на показатели функции внешнего
дыхания у больных сахарным диабетом39

Семенюк С.А., Белевский А.С., Мещерякова Н.Н.

Эффективность обучения больных ХОБЛ43

Чучалин А.Г., Берман Б., Лемахер В.

Лечение острого бронхита у взрослых экстрактом пеларгонии сидовидной
(*Pelargonium Sidoides*; EPs 7630): рандомизированное двойное слепое
платцебо-контролируемое исследование49

Мокина Н.А., Зейлерт В.Ю., Сараева Н.И., Сахарова Г.М., Антонов Н.С.

Распространенность и характерные особенности табакокурения
у подростков г. Чапаевска Самарской области58

**Капилевич Л.В., Дьякова Е.Ю., Носарев А.В., Давлетьярова К.В., Кистенев Ю.В.,
Огородова Л.М., Пономарев Ю.Н., Агеев Б.Г., Ковалев И.В., Баскаков М.Б.,
Медведев М.А.**

Спектральный анализ состава выдыхаемого воздуха в условиях
формирования гиперреактивности воздухоносных путей63

Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Нуралиева Г.С.

Открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности
левофлоксацина при обострении ХОБЛ67

Алиева К.М., Хархаров М.А., Масуев К.А.

Программа льготного лекарственного обеспечения больных бронхиальной
астмой в Республике Дагестан74

Обзоры

Синопальников А.И., Воробьев А.В. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы	78
Княжеская Н.П. Будесонид / формотерол — ингалятор для базисного лечения и купирования симптомов бронхиальной астмы (стратегия SMART)	87
Тарасенко И.Ю. Телемедицина в пульмонологии	93
Огородова Л.М., Деев И.А., Селиванова П.А. GINA 2006: контроль астмы как основная цель лечения и критерий эффективности терапии	98
Айрапетова Н.С., Рассулова М.А., Разумов А.Н. Обоснование и подходы к восстановительному лечению больных с хроническими заболеваниями органов дыхания	104
Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия суспензией будесонида при обострениях бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких	110
Организационные вопросы здравоохранения	
Приймак А.А., Бутыльченко О.В. Сложности организации выявления туберкулеза в современных условиях ..	120
Требования к оформлению статей	123
Новости ERS	127

Contents

Editorial

Vasilieva O.S. Chronic obstructive pulmonary disease and occupational factors	5
Clinical guides	
Scherpereel A., French Speaking Society for Chest Medicine (SPLF), Experts Group Guidelines of the French Speaking Society for Chest Medicine for management of malignant pleural mesothelioma	12
Original studies	
Nekludova G.V., Chernyaev A.L., Chernyak A.V., Avdeev S.N., Naumenko Zh.K., Samsonova M.V., Merzhoeva Z.M., Mikhaleva L.M., Bykanova A.V., Tarasenko I.Yu. Pulmonary hypertension associated with idiopathic pulmonary fibrosis: morphofunctional characteristics of pulmonary artery branches and their relationship with functional cardiorespiratory status	23
Provotorov V.M., Velikaya O.V. Effect of surfactant on clinical course of slowly resolving pneumonia	29
Mordyk A.V., Lysov A.V., Ivanova O.G., Pusyrev L.V., Kazakov A.V. Diagnosis and treatment of psychovegetative disorders in tuberculosis patients	34
Shoykhet Y.N., Titova E.A., Dukov L.G., Kornilova T.A., Timofeev V.V., Granitova L.V. Effects of phenoterol and histamine on lung function in patients with diabetes mellitus	39

Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин — главный редактор
Н.А.Дидковский — зам. главного редактора
Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь
О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе,
И.С.Гущин, М.Н.Зубков, В.А.Игнатьев,
М.М.Илькович, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров,
Б.Л.Медников, С.И.Овчаренко,
А.А.Овчинников, М.И.Перельман,
Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков,
Г.Б.Федосеев, Н.Е.Чернеховская,
А.Л.Черняев, Е.И.Шмелев

Редакционный совет

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

Журнал выпускается при поддержке
фармацевтических компаний:

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

ОАО "Щелковский витаминный завод"
(Россия)

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

Адрес редакции:

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

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

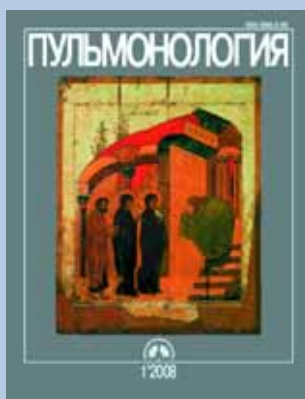
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Ответственный редактор О.В.Дергачева

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

Подписано в печать 16.08.2007. Формат 60 x 90 1 / 8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ №
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"
© Пульмонология, 2007

Semenyuk S.A., Belevsky A.S., Meshcheryakova N.N. Efficacy of education of COPD patients	43
Chuchalin A.G., Berman B., Lemakher V. Treatment of acute bronchitis in adults with extract of Pelargonium Sidoides: a randomised, double-blind, placebo controlled trial	49
Mokina N.A., Zeilert V.Yu., Saraeva N.I., Sakharova G.M., Antonov N.S. Prevalence and particular features of tobacco smoking among adolescents in Chapaevsk, Samara region	58
Kapilevich L.V., Dyakova E.Yu., Nosarev A.V., Davletyarova K.V., Kistenev Yu.V., Ogorodova L.M., Ponomarev Yu.N., Ageev B.G., Kovalev I.V., Baskakov M.B., Medvedev M.A. Spectral analysis of exhaled air under airway hyperreactivity development	63
Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Baymakanova G.E., Nuralieva G.S. An open non-comparative trial of efficacy and safety of levofloxacin in acute exacerbation of COPD	67
Alieva K.M., Kharkharov M.A., Masuev K.A. A programme of preferential drug provision of asthma patients in Dagestan Republic	74
Reviews	
Sinopalnikov A.I., Vorobiev A.V. Epidemiology of COPD: state of the art of an actual problem	78
Knyazheskaya N.P. Budesonide / formoterol as an inhaler for basic therapy and relief of asthma symptoms (SMART strategy)	87
Tarasenko I.Yu. Telemedicine in pulmonology	93
Ogorodova L.M., Deev I.A., Selivanova P.A. GINA 2006: asthma control as the main goal of treatment and criterion of efficacy of the therapy	98
Ayrapetova N.S., Rassulova M.A., Razumov A.N. Substantiation and approaches to rehabilitation of patients with chronic respiratory diseases	104
Avdeev S.N. Nebulized therapy with suspension of budesonide in exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease	110
Healthcare organizational points	
Pryimak A.A., Butylchenko O.V. Current problems of lung tuberculosis detection	120
Requirements for article design and publishing	
ERS news	127



Читайте в следующем номере:

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

Руководство по диагностике и ведению больных с дефицитом α_1 -антитрипсина
Испанское общество пульмонологов и торакальных хирургов (SEPAR)

Влияние галотерапии на свободнорадикальное окисление у больных с
заболеваниями легких

Фархутдинов У.Р., Абдрахманова Л.М., Фархутдинов Ш.У.



О.С.Васильева

Хроническая обструктивная болезнь легких и профессиональные факторы

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

O.S.Vasilieva

Chronic obstructive pulmonary disease and occupational factors

До сегодняшнего дня медицина не располагает точными сведениями о распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) среди работающего населения. Долгое время диагноз ХОБЛ не присутствовал в отчетной документации врачей-эпидемиологов и практического здравоохранения. Речь шла только о заболеваемости хроническим бронхитом или эмфиземой легких. Причина заключалась в отсутствии точной дефиниции ХОБЛ [1].

Накопленный учеными разных стран опыт по изучению причин развития, патогенеза и особенностей клинического течения позволил дать единое определение ХОБЛ. В международных руководствах для врачей (GOLD, ATS / ERS COPD guidelines) 2001–2003 гг. указано, что заболевание характеризуется обструкцией дыхательных путей, которая не полностью обратима. Ограничение движения воздушного потока, как правило, прогрессирует, что связано с патологической реакцией бронхов и развитием воспаления в ответ на действие повреждающих частиц и газов. В 2006 г. в определение ХОБЛ были внесены существенные дополнения, подчеркивающие ее системный характер с вовлечением в патологический процесс всех легочных структур и развитием экстрапульмональных нарушений, что и определяет степень тяжести болезни [2].

В отечественной профпатологии диагноз ХОБЛ до сих пор не нашел себе достойного места и подменяется устоявшимися терминами "пылевой бронхит", "токсический бронхит" или "профессиональный бронхит", если речь идет о полиэтиологическом заболевании. Несмотря на то, что в приведенных дефинициях ХОБЛ подчеркнута патогенетическая роль токсических поллютантов и газов, вопрос о правомочности включения данного диагноза в список профессиональных заболеваний остается дискуссионным [3, 4].

История вопроса

"Пылевые профессии" еще в XIX в. связывали с развитием хронического бронхита. Эпидемиологические

исследования в 30-х и 40-х гг. XX в. подтвердили наличие тесной взаимосвязи профессии и хронического воспаления дыхательных путей [3, 4]. Позже, в начале 50-х гг., в зарубежной литературе впервые появилось сообщение о росте смертельных случаев от "...тяжелого бронхита у рабочих пылевых профессий". В 1958 г. американский ученый *C.M.Fletcher* писал: "Среди мужчин, работающих в запыленных условиях, особенно в угольных шахтах, с высокой частотой выявляются бронхит и эмфизема легких" [5].

В нашей стране хронический бронхит впервые вошел в официальный список профессиональных заболеваний в 60-х гг. XX в. Он был диагностирован преимущественно среди шахтеров и рабочих зернового производства: мукомолов, зернодробильщиков, рассеивателей, работников зерноэлеваторов, складов, грузчиков и др. [6, 7]. У выявленных больных были обнаружены нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) по обструктивному типу, характерные для хронического профессионального бронхита. Ученые заметили, что степень обструкции дыхательных путей имеет тенденцию к нарастанию по мере увеличения профессионального стажа. В дальнейшем, на протяжении 70–80-х гг., было опубликовано много сообщений, касающихся нарушений ФВД у лиц, занятых обработкой почвы и посевом, а также среди каменотесов, золотоискателей, работающих в горнодобывающей и горнорудной промышленности. Авторы выявили ежегодное снижение основных параметров (форсированной жизненной емкости легких — ФЖЕЛ, объема форсированного выдоха за 1-ю с — ОФВ₁, индекса Тиффно — ОФВ₁ / ФЖЕЛ) легочной функции под воздействием производственной пыли, дыма, газа и токсических паров. При этом у курящих шахтеров со стажем работы 30 и более лет риск развития эмфиземы по сравнению с лицами, чья работа не связана с воздействием пыли, был вдвое выше. Сигаретный дым и промышленные аэрозоли являются синергистами в развитии бронхолегочных заболеваний [8–11]. В начале 90-х гг. *M.R.Becklacke* и *Oxmann* делают вывод, что стремительное падение FEV₁, вызванное неблагоприятными

Таблица 1

Влияние производственных аэрозолей на параметры ФВД и развитие ХОБЛ

Производственные аэрозоли	Параметры FEV ₁ / FVC (средние данные), %	Частота развития ХОБЛ, %	Авторы / год
Пыль органическая (сельскохозяйственная, текстильная, древесная)	60,0 ± 2,37	14,0–26,8	Е.А.Маврина, 1972 г. [9]; R.J.Korn, 1987 г. [14]; В.В.Поляков, 1994 г. [17]; В.Г.Спирин, 2002 г. [19]
Неорганическая пыль (кварц, асбест, кобальт, уголь и др.)	70,0 ± 4,12	17,9–19,0	C.Fletcher, R.Peto, 2000 г. [10]; E.Hnizdo, 2002 г. [18]; J.Sunyer, 1998 г. [25]; Б.Т.Величковский, 1995 г. [31]
Смешанные аэрозоли: пыль, газы, пары (дым)	61,0 ± 3,48	19,0–56,0	M.R.Becklake, 1989 г. [3]; С.Е.Март, 1999 г. [4]; M.D.Lebowitz, 1977 г. [12]
Химические вещества и биологически активные агенты (кислоты, щелочи, детергенты)	65,0 ± 2,41	19,0–28,7	G.Viegi, 2002 г. [21]; J.Sunyer, 1998 г. [25]

условиями труда в золотодобывающей промышленности, создает риск развития ХОБЛ [3]. Суммируя данные многочисленных обследований рабочих разных специальностей за период 70–90-х гг., ученые приходят к единому мнению, что ХОБЛ, вызванная профессиональными факторами, достаточно широко распространена и является тяжелым социальным бременем для общества [1, 3, 12, 13].

Выявить тесную связь между развитием ХОБЛ и воздействием специфических аэрозолей, присутствующих на рабочем месте, намного сложнее, чем установить диагноз профессиональной бронхиальной астмы (БА). Это объясняется, с одной стороны, тем, что ХОБЛ, вызванная экспозицией производственной пыли, не имеет четкой специфики клинических симптомов, отличной от ХОБЛ, спровоцированной курением и / или инфекционным фактором. С другой стороны, профессионально обусловленная ХОБЛ развивается медленно, и вследствие хронизации воспалительного процесса обструкция дыхательных путей необратима даже при устранении контакта с аэрозолями. Кроме того, на сегодняшний день нет методов специфической диагностики заболевания. В связи с этим диагноз профессиональной ХОБЛ основывается на проведении эпидемиологических обследований больших контингентов лиц, работающих в неблагоприятных и опасных производственных условиях.

Эпидемиологические исследования

ХОБЛ занимает 4-е место среди причин смертности во всем мире. Лица, длительно болеющие ХОБЛ, умирают от развившихся серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой и других жизненно важных систем организма [14–18]. Курение сигарет, несомненно, играет важную роль в развитии ХОБЛ. Это доказано проведенными лонгитудинальными исследованиями, в ходе которых был выявлен дозозависимый эффект ежегодного снижения параметров легочной функции от количества выкуранных сигарет [12, 13]. Тем не менее по данным C.Fletcher и R.Peto [11], только от 15 до 20 % курильщиков со сниженным ОФВ₁ имеют клинически подтвержденную ХОБЛ. Более того, 6 % лиц, страдающих ХОБЛ в

США, никогда не курили сигарет. Несмотря на всю сложность дифференциации влияния сигаретного дыма от других воздействий на органы дыхания, результаты проведенных массовых обследований населения в разных странах показали, что значительная доля диагностированных случаев ХОБЛ обусловлена длительным контактом с пылью, токсическими газами и парами. Было установлено, что 10–20 % случаев снижения ОФВ₁ и ОФВ₁ / ФЖЕЛ вызваны производственными факторами. Данные исследователей из разных стран, представленные в табл. 1, демонстрируют степень снижения параметров ФВД и частоту развития ХОБЛ под воздействием производственных аэрозолей.

На основе результатов многоцентрового исследования работающего населения Американское торакальное общество пришло к выводу, что около 15 % всех зарегистрированных случаев ХОБЛ связаны с работой во вредных условиях [20–22]. Другими крупными эпидемиологическими исследованиями в ряде европейских стран (Франция, Швеция, Норвегия) доказаны нарушения ФВД у некурящих шахтеров-угольщиков, строителей туннелей и дорог с ежегодным снижением ОФВ₁ на 7–8 мл. По данным рандомизированных исследований здоровья среди 2 061 работников 14 стран Европы и штатов Америки (в возрасте 30–75 лет) ХОБЛ была диагностирована у 377 (18,2 %) чел., а снижение ОФВ₁ / ФЖЕЛ – у 257 (12,6 %) чел., среди них 86 чел. никогда не курили (рисунок). У практически здоровых лиц, работающих в контакте с пылью и газами, ОФВ₁ составил ≤ 70 % [23].

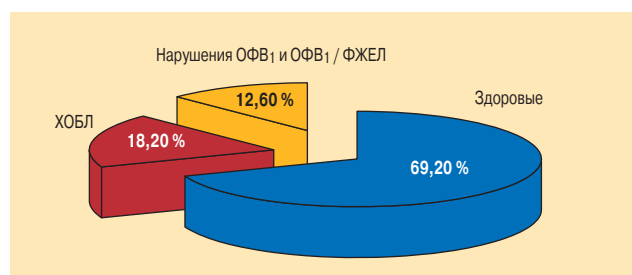


Рисунок. Частота снижения ОФВ₁ и распространенность ХОБЛ среди работающего населения (стандартизация по полу, возрасту и статусу курения) [22]

Таблица 2
Риск развития ХОБЛ
и профессиональные факторы [18]

Профессиональные факторы	Риск развития ХОБЛ, %
Пластик, кожа, резина	2,5
Текстильная индустрия	2,2
Паяльщики	2,2
Пищевая промышленность	2,1
Строительные и отделочные работы	3,4
Транспортные работы	2,9

По данным Национального института профессиональной безопасности и здоровья (США), к производственным повышенного риска развития ХОБЛ относятся: резино-техническое; изготовление пластических масс, изделий из кожи; утилизация сырья; строительство и эксплуатация зданий, текстильная и пищевая промышленность (табл. 2). Здесь риск развития ХОБЛ среди работников составил в целом 19 %, а среди некурящих — 31 %.

Среди 9 823 обследованных рабочих, подвергавшихся воздействию пыли, газов и токсических веществ, риск развития ХОБЛ был установлен у 20 %, а среди курящих — в 56 % случаев. В связи с этим авторами было сделано заключение, что курение и производственные аэрозоли оказывают аддитивный повреждающий эффект на органы дыхания [20–22].

Шведские ученые поставили своей целью разграничить роль курения и профессиональных факторов в подъеме уровня заболеваемости и смертности по причине ХОБЛ. Исследования проводились в период 1970–1999 гг. среди большой когорты строителей, монтажников и ремонтников численностью 317 000 чел. Оказалось, что относительный риск смертности от ХОБЛ у некурящих рабочих, регулярно вдыхающих пыль и токсические газы, был идентичен таковому у курящих и составил 1,12 %. На долю профессиональных факторов среди всех возможных причин развития ХОБЛ приходится 10,7 %, а среди никогда не куривших — 52,6 % [23–25]. Наряду с ведущими причинами — курением и воздействием производственных аэрозолей — были установлены и другие потенциальные факторы риска ежегодного снижения ОФВ₁: генетическая предрасположенность, атопия и бессимптомная гиперчувствительность дыхательных путей к неспецифическим раздражителям. Кроме того, у лиц с ХОБЛ была выявлена значимая корреляционная связь между дефицитом ингибитора нейтрофильной эластазы — α_1 -антитрипсина и длительностью экспозиции промышленных поллютантов.

Экспериментальные исследования

Ограничение объема и скорости прохождения воздушного потока, одного из ведущих симптомов ХОБЛ, связано с воспалительным процессом в мел-

ких бронхах, деструкцией их стенок и развитием эмфиземы легких [1, 2]. Экспериментальные исследования показали, что ингаляция повреждающих агентов, к которым относятся минеральные пыли, диоксид серы, ванадий и эндотоксины растительных пылей (зерно, хлопок, джут и др.), способны вызвать у подопытных животных развитие хронического обструктивного бронхита. В перечень веществ, приводящих к деструкции бронхиол и потере эластического каркаса легкими с развитием эмфиземы, в первую очередь включены кадмий, кремний, уголь, асбест и эндотоксины [26].

Известная модель развития эмфиземы у человека — дефицит α_1 -антитрипсина (ингибитора протеиназ). Этот фенотип отвечает за наличие эмфиземы только у небольшого процента населения. И, несмотря на то, что курение считается основным потенциальным кофактором развития эмфиземы у лиц с дефицитом α_1 -антитрипсина, экспозиция производственных поллютантов также тесно связана с этим заболеванием. Поскольку α_1 -антитрипсин является эндогенным ингибитором нейтрофильной эластазы, которая вызывает деструкцию альвеолярного каркаса, долгое время этот механизм считали основным в развитии эмфиземы. Позже было показано участие других протеиназ в экспериментальной модели эмфиземы, в частности металлоэластазы макрофагов [26, 27]. Данный фермент вызвал к себе большой интерес, как и другие потенциально полезные протеиназы. Профессионально вредные вещества (кадмий, уголь, эндотоксины и кремний) в основном инициируют развитие центрилобулярной эмфиземы, в то время как дефицит α_1 -антитрипсина — панацитарной. Это указывает на присутствие другого механизма формирования болезни под воздействием производственных аэрозолей, помимо ингибиции нейтрофильной активности эластазы. Последние данные относительно металлоэластазы макрофагов свидетельствуют о наличии потенциального механизма, с помощью которого ингалированные частицы пыли или токсических газов удаляются из терминальных дыхательных путей и альвеол [29, 30].

Патогенные свойства аэрозолей и условия развития заболеваний

Поступление пыли и газовых выбросов в организм осуществляется в основном ингаляционным путем. Ингалируемые частицы оседают в разных участках дыхательной системы в зависимости от целого ряда факторов: аэродинамических свойств частиц, анатомии дыхательных путей, геометрических и временных характеристик потока воздуха, места осаждения частиц и времени их удержания в тех или иных участках респираторной системы.

Наиболее опасными для развития воспаления нижних дыхательных путей и паренхимы легких являются мелкие частицы пыли, размер которых не превышает 5 нм. Компактные частицы диаметром

≥ 10 нм оседают в верхних дыхательных путях. Причиной развития ХОБЛ чаще всего являются частицы размером 5–10 нм [31]. Неблагоприятные метеорологические условия (повышенная влажность воздуха, снижение скорости ветра, низкая или высокая температура воздуха), раздражающее воздействие аэрозолей вызывают увеличение сопротивления бронхов воздушному потоку, в результате чего наступает их спазм, а также нарушение мукоцилиарного клиренса, что способствует активному осаждению пылевых частиц и аллергенов в дыхательных путях. Доказано, что низкая влажность окружающего воздуха высушивает слизистую и создает условия для более глубокого проникновения патогенных примесей. При повышении влажности воздуха увеличиваются размеры частиц и усиливается эффект их осаждения в крупных бронхах.

Многие газы способны адсорбироваться на частицах металлической пыли или инертных газов (озон, неон): например, SO_2 является носителем таких биореактивных металлов, как цинк, кобальт, никель, что повышает их инерционное осаждение в респираторном тракте [4, 10, 12].

Результаты изучения патогенеза обструкции дыхательных путей, вызванной профессиональными факторами, указывают на важную роль этиологических агентов и механизмы их воздействия на дыхательные пути. Различные по своей природе и свойствам вещества приводят к развитию воспаления в бронхиальном дереве, в основе которого лежит увеличение продукции провоспалительных медиаторов, обладающих различной активностью в отношении индукции бронхоспазма. К ним относятся: гистамин, серотонин, фактор агрегации тромбоцитов, аденозин, ацетилхолин, лейкотриены, простагландины, цитокины и др., которые к тому же обладают хемотаксическими свойствами и способностью активировать секрецию протеолитических ферментов. Воспаление в бронхолегочных структурах развивается также за счет активности защитных механизмов, включающих гуморальные и клеточные факторы: α_2 -макроглобулин, иммуноглобулин Е (IgE), γ -глобулины, α_1 -антитрипсин, гранулоциты (базофилы, эозинофилы, нейтрофилы), тромбоциты, макрофаги, тучные клетки и лимфоциты [30–33]. Важную роль в патогенезе бронхообструктивных профессиональных заболеваний играют и местные факторы: целостность эпителиального покрова слизистой оболочки бронхов, функциональное состояние мукоцилиарной системы, проходимость дыхательных путей.

Известно, что вдыхание промышленной пыли способствует активации альвеолярных макрофагов и нейтрофилов и выработке ими ферментов с мощным деструктивным действием, таких как эластаза, катепсины В, С и G, коллагеназа, металлопротеиназы. Протеолитические ферменты вызывают деградацию всех компонентов внеклеточного матрикса паренхимы легких, включая эластин, коллаген, протеоглика-

ны, лиминин, фибронектин. При этом происходит разрушение эластического каркаса тканей и нарушение нормальной архитектоники легких, причем тонкие эластические волокна межальвеолярных перегородок разрушаются быстрее, чем их пучки в стенках, — формируется эмфизема легких. Возникает обструктивный синдром, в основе которого лежит нарушение равновесия эластического натяжения между легочной паренхимой и бронхами. Вместе с тем на всех этапах развития воспаления высвобождаются антагонисты медиаторов воспаления. Соотношение медиаторов и их антагонистов во многом определяет формирование и индивидуальные особенности течения воспаления. В группу антипротеиназ входят α_1 -ингибитор протеиназ, α_2 -макроглобулин, α_1 -антихимотрипсин, тканевые ингибиторы металлопротеиназ и др. В настоящее время доказана несомненная связь дефицита α_1 -ингибитора протеиназ с ранним возникновением хронического обструктивного бронхита и эмфиземы, показана важная роль системы "протеиназы—ингибиторы" в развитии профессиональных заболеваний органов дыхания, выявлены отличительные особенности в функционировании этой системы при профессиональных и общих заболеваниях органов дыхания [29–32].

Результаты экспериментальных и клинко-эпидемиологических исследований позволили определить основные условия для развития пылевой патологии легких:

- содержание в зоне дыхания аэрозолей в виде пыли, газа, паров и дыма в концентрациях, превышающих предельно допустимые (более 4–10 мг/м³ для крупных частиц от 5 до 10 нм и 2 мг/м³ — для респиральной фракции ≤ 5 нм);
- ежедневное пребывание в запыленных условиях не менее 6 ч в сутки или $2/3$ рабочего времени;
- ежегодное ингалирование более 20 г пыли;
- стаж работы в контакте с производственными аэрозолями не менее 10 лет;
- предрасполагающие факторы (дефицит α_1 -анти-трипсина, курение сигарет, неблагоприятные условия проживания, наследственность).

Диагностика ХОБЛ, вызванной профессиональными факторами

До сегодняшнего дня не представляется возможным дифференцировать ХОБЛ, вызванную курением, от профессионального заболевания. Однако многочисленные эпидемиологические исследования подтвердили связь экспозиции производственных поллютантов с развитием ХОБЛ у курильщиков [3, 4, 5, 16, 18, 21]. В связи с этим практикующие врачи должны учитывать, что профессиональные факторы могут выполнять этиологическую роль в развитии ХОБЛ, в каждом конкретном случае. Изучение профессионального анамнеза и маршрута должно быть первой ступенью обследования больного. Необходимо также принимать во внимание характер труда, его спо-

способность усугублять действие аэрозолей на дыхательные пути, присутствие других вредных факторов, длительность контакта с ними на предыдущих участках работы. Важными являются сведения о природе и составе производственной пыли, ее концентрации, наличии или отсутствии средств индивидуальной защиты.

В противоположность БА, ХОБЛ не имеет клинической субкатегории, позволяющей идентифицировать ее как профессиональное заболевание. Это обусловлено рядом причин: 1) медленным развитием патологического процесса (в течение ≥ 10 лет); 2) неуклонным прогрессированием обструктивного синдрома и его необратимостью независимо от пребывания на рабочем месте или вне воздействия производственных аэрозолей; 3) мультифакторной природой заболевания, осложняющей идентификацию профессиональных агентов; 4) курением — общепризнанной причиной ХОБЛ. Несмотря на отсутствие специфических диагностических тестов, врач обязан в каждом конкретном случае учитывать доказанный потенциальный риск имеющихся производственных факторов в развитии ХОБЛ, помимо курения [1, 16, 22, 23].

Дополнительную информацию об условиях труда пациента с ХОБЛ может дать посещение врачом-гигиенистом или профпатологом его рабочего места. Учет индивидуальных факторов риска необходим для предупреждения развития заболевания, а также в целях его предотвращения, когда диагноз уже установлен. И, наконец, роль клинициста заключается еще и в решении вопросов медико-социальной защиты больного — назначении экспертизы трудоспособности и установлении выплаты денежной компенсации в соответствии со степенью ее утраты.

Подтверждением связи ХОБЛ с условиями труда могут служить следующие критерии:

- отсутствие острого начала заболевания, связанного с бактериально-вирусной инфекцией (перенесенными ОРВИ, гриппом, пневмонией и др.);
- постепенное, длительное развитие симптомов начиная с сухого раздражающего кашля и скудной мокроты при стаже работы не менее 10 лет;
- относительно раннее формирование (с момента появления жалоб) обструктивного синдрома, эмфиземы легких и дыхательной недостаточности;
- эпизоды затрудненного дыхания в периоды высокой запыленности рабочей зоны.

Профилактика и лечение

Хроническую обструктивную болезнь можно лечить и предупреждать [2]. Попытка социально защитить пациента с профессиональной ХОБЛ и предупредить дальнейшее развитие заболевания так же необходима, как и своевременно начатое лечение. Врач обязан знать условия труда пациента и оценить степень их опасности, чтобы вовремя оградить его от дальнейшего неблагоприятного воздействия поллю-

тантов. Прекращение контакта с респираторными irritантами и токсическими субстанциями — лучший способ элиминации повреждающих агентов, приводящих к ХОБЛ. Если это невозможно, следует ограничить неблагоприятное воздействие аэрозолей с помощью респираторов, специальных масок, а также воздухоочистителей и эффективной вентиляции. В отличие от больных аллергической профессиональной БА лица с ХОБЛ легкой и средней тяжести течения могут продолжать работу при условии улучшения санитарно-гигиенических условий труда, снижения концентрации производственной пыли в зоне дыхания до безопасного уровня.

Первичная профилактика предусматривает снижение степени риска заболевания ХОБЛ, то есть предупреждение повреждающего воздействия производственных поллютантов на органы дыхания. Стратегия профилактических мер заключается в административном, санитарно-гигиеническом и инженерном контроле над уровнем запыленности и загазованности рабочей зоны дыхания, а также в снабжении работников средствами индивидуальной защиты. Поскольку курение и одновременная экспозиция производственных поллютантов оказывают аддитивный повреждающий эффект на дыхательные пути, целесообразно запретить курение на рабочих местах и на территории всего предприятия.

Вторичная профилактика заключается в раннем выявлении первых признаков заболевания и своевременном проведении лечебно-диагностических мероприятий. Для улучшения качества медицинского обслуживания работников желательно проводить анкетный скрининг во время предварительного осмотра перед приемом на работу и использовать специализированный опросник в ходе ежегодных периодических осмотров. В анкете должны быть указаны возможные респираторные симптомы, характер их течения, степень выраженности в рабочее время и в периоды отдыха. Также необходимы ежегодная спирография и анализ данных пикфлоуметрии за несколько недель и месяцев с целью выявления снижения FEV₁ и пиковой скорости выдоха (PEF). Это позволит в динамике наблюдать за состоянием здоровья работников, определить первые признаки вредного влияния производственных факторов на органы дыхания и оценить риск развития ХОБЛ.

Цель третичной профилактики — не допустить прогрессирования болезни и потери трудоспособности, для чего следует своевременно перевести больного на другой участок работы с щадящим режимом труда и минимизацией воздействия неблагоприятных факторов.

Работники "пылевых профессий", заболевшие ХОБЛ, подлежат медико-социальной реабилитации — экспертизе трудоспособности с выплатой процентов ее утраты в соответствии со стадией заболевания и развитием осложнений, препятствующих дальнейшему продолжению работы в прежних производственных условиях.

Лечение и тактика ведения больных ХОБЛ профессионального генеза принципиально не отличаются от врачебного контроля пациентов с ХОБЛ, вызванной другими факторами (курением, инфекционными агентами), и проводятся в соответствии с международными документами (GOLD, ATS / ERS, COPD guidelines) [1, 2, 35]. Однако в терапии лиц, продолжающих профессиональную деятельность, наряду с бронходилататорами (β_2 -агонистами, М-холинолитиками) и глюкокортикоидами обязательно должны применяться средства, направленные на элиминацию повреждающих агентов из дыхательных путей, антиоксидантную и иммунную защиту. Дозы, кратность и время приема препаратов должны быть скорректированы в соответствии со стадией заболевания и периодами максимальной экспозиции агентов.

Заключение

Обзор литературы за последние 20 лет подтверждает высокую распространенность ХОБЛ среди работающего населения разных стран и свидетельствует, что около 15 % всех случаев заболевания, как и ежегодное снижение показателей легочной вентиляции, вызваны неблагоприятными и вредными условиями труда — длительным контактом с пылью, газами и токсическими веществами. Неуклонный рост мировой индустрии, механизация и автоматизация производственных процессов, внедрение целого ряда химических веществ способствуют появлению новых агентов в воздухе рабочей зоны, повреждающих дыхательные пути. Это обстоятельство, согласно мнению экспертов разных стран, дает основание официально признать производственные поллютанты одним из ведущих факторов риска развития ХОБЛ [1, 3, 16, 20, 21, 30]. Дальнейшие эпидемиологические и экспериментальные исследования с использованием нанотехнологий позволят глубже понять патогенез заболевания и выделить профессиональную ХОБЛ в отдельную нозологическую форму.

Литература

1. Boschetto P., Quintavalle S., Miotto D. et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures. J. Occup. Med. Toxicol 2006; 1:1–6.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO Workshop Report updated 2006. [http://www.goldcopd.com].
3. Becklake M.R. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 140 (3, pt2): 585–591.
4. Mapp C.E. Occupational lung disorders. Eur. Respir. Monogr. 1999; 11: 113–207.
5. Fletcher C.M. Disability and mortality from chronic bronchitis in relation to dust exposure. Arch. Industr. Hlth. 1958; 18: 368–373.
6. Зерцалова В.И. Профессиональная патология легких от воздействия мучной и зерновой пыли: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1963.
7. Евгенова М.В., Зерцалова В.И., Иванова И.С. Профессиональные пылевые бронхиты. М.: Медицина; 1972.
8. Величковский Б.Т. (ред.). Профессиональные болезни пылевой этиологии. Свердловск; 1967.
9. Маврина Е.А. Профессиональные заболевания легких при обработке зерна и ее продукции. М.; Медицина, 1972.
10. Fletcher C., Peto R., Tinker C., Speizer F.E. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. New York: Oxford University Press; 1976.
11. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br. Med. J. 1977; 1: 1645–1648.
12. Lebowitz M.D. Occupational exposures in relation to symptomatology and lung function in community population. Environ. Res. 1977; 14: 59–67.
13. Burrows B., Knudson R.J., Cline M.G., Lebowitz M.D. Quantitative relationship between cigarette smoking and ventilatory function. Am. Rev. Respir. Dis. 1977; 115: 195–205.
14. Korn R.J., Dockery D.W., Speizer F.E. et al. Occupational exposures and chronic respiratory symptoms. A population-based study. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 136: 298–304.
15. Спиринов В.Ф., Васильева О.С. Эпидемиология НЗЛ у работников сельского хозяйства. В кн.: Актуальные проблемы пневмофтизиологии: Сборник научных трудов. М.; 1986.
16. Higgins M.W., Keller J.B., Becker M. An index of risk for obstructive airways disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1982; 125: 144–151.
17. Поляков В.В., Цюра Е.В., Зиминова Л.А. и др. Диагностика ранних стадий заболеваний легких у рабочих пылевых профессий. В кн.: Сборник науч. трудов 4-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1994.
18. Hnizdo E., Sullivan P.A., Bang K.M., Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: A study of NHANES III data. Am. J. Epidemiol. 2002; 156: 738–746.
19. Спиринов В.Г., Величковский Б.Т., Васильева О.С. Гигиена труда и профессиональные заболевания органов дыхания. Саратов; 2002. 83–134.
20. Balmes J., Becklake M., Blanc P. et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: 787–797.
21. Trupin L., Earnest G., San Pedro M. et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2003; 22: 462–469.
22. Bergdahl I.A., Toren K., Eriksson K. et al. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. Eur. Respir. J. 2004; 23: 402–406.
23. Viegy G., Pede C.D. Chronic obstructive lung disease and occupational exposure. Cur. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2002; 2: 115–121.
24. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2004; 364: 709–721.
25. Sunyer J., Kogevinas M., Kromhout H. et al. Pulmonary ventilatory defects and occupational exposures in a population-based study in Spain. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 512–517.

26. *Shapiro S.D.* Animal models for COPD. *Chest* 2000; 117: 223S–227S.
27. *Finlay G.A., O'Driscoll L.R., Russel K.J. et al.* Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 240–247.
28. *Molfino N.A.* Genetics of COPD. *Chest* 2004; 125: 1929–1940.
29. *Piitulainen E., Tornling G., Eriksson S.* Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1998; 53: 939–943.
30. *Mayer A.S., Stoller J.K., Bucher-Bartelson B. et al.* Occupational exposure risks in individuals with PI*Z alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 553–558.
31. *Величковский Б.Т.* Патогенетическая терапия и профилактика хронического пылевого бронхита с обструктивным синдромом. *Пульмонология* 1995; 3: 6–19.
32. *Кузьмина Л.П.* Полиморфизм белковых систем и индивидуальная предрасположенность к бронхо-легочным заболеваниям профессиональной этиологии. *Мед. труда и пром. экол.* 1999; 5: 28–31.
33. *Ушатикова О.Н., Горблянский Ю.Ю., Кузьмина Л.П., Пиктушанская И.Н.* Лабораторное обследование работающих в контакте с промышленными аэрозолями. В кн.: Материалы II Всероссийского съезда врачей-профпатологов. Ростов-на-Дону; 2006. 371–372.
34. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (5, pt 2): S77–S121.

Поступила 22.11.07
© Васильева О.С., 2007
УДК 616.24-036.12-057

А.Шеперель^{1,2}, экспертная группа Франкоязычного общества пульмонологии (SPLF)

Рекомендации Франкоязычного общества пульмонологии по ведению злокачественной мезотелиомы плевры

1 – Институт Пастера, Париж, Франция;

2 – отделение легочной и торакальной онкологии Университетского госпиталя, г. Лилль, Франция

A.Scherpereel, French Speaking Society for Chest Medicine (SPLF), Experts Group

Guidelines of the French Speaking Society for Chest Medicine for management of malignant pleural mesothelioma

Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП), считавшаяся ранее редким заболеванием, представляет собой высокоагрессивную опухоль, которая в последние годы стала серьезной проблемой [1]. Основным фактором ее патогенеза является воздействие асбеста, с которым связан рост заболеваемости начиная с 60-х гг. XX в. [2]. Несмотря на запрет в 1997 г. использования асбеста во Франции и в большинстве развитых стран, ожидаемая частота ЗМП будет увеличиваться как минимум в ближайшие 10 лет. Кроме того, асбест по-прежнему широко применяется во многих районах земного шара, особенно в развивающихся странах, таких как Китай, Индия и Бразилия [1]. Диагностировать ЗМП трудно, поскольку болезнь может появляться через 30–40 лет после воздействия асбеста, и в некоторых случаях ее трудно отличить от доброкачественных заболеваний плевры и метастазов

аденокарциномы даже после биопсии плевры и даже с помощью иммуногистохимических методов [3]. Поскольку больные с ЗМП имеют неблагоприятный прогноз и оптимальное лечение пока не определено [4, 5], ЗМП останется значительной проблемой здравоохранения в течение многих лет.

В качестве вклада в решение этой проблемы была создана экспертная группа Франкоязычного общества пульмонологии (SPLF) в сотрудничестве с Французским обществом патологов, Французским обществом торакальной и сердечно-сосудистой хирургии и Французским обществом профессиональной медицины, которая с апреля 2005 г. по январь 2006 г. разрабатывала краткие рекомендации для клиницистов по ведению больных с ЗМП. После публичного обсуждения на 10-й конференции SPLF в Ницце 27 января 2006 г. этот документ был впервые

Таблица

Официальные положения медицины, основанной на доказательствах, разработанные Верховным управлением по здравоохранению при правительстве Франции (High Authority for Health – HAS) для градации рекомендаций экспертов

Научный уровень доказательств	Степень рекомендаций
Уровень 1	A. Установленное научное доказательство
Рандомизированные сравнительные исследования большой мощности;	
метаанализ рандомизированных сравнительных исследований;	
анализ выводов, основанных на хорошо спланированных исследованиях	
Уровень 2	B. Научное предположение
Рандомизированные сравнительные исследования низкой мощности;	
нерандомизированные, хорошо спланированные сравнительные исследования;	
когортные исследования	
Уровень 3	C. Низкий уровень научного доказательства
Исследования «случай–контроль»	
Уровень 4	
Сравнительные исследования со значительными отклонениями;	
ретроспективные исследования;	
описания случаев;	
обсервационные исследования (поперечные, продольные)	

опубликован во Франции [6]. Оформление рекомендаций в виде экспертного заключения, а не консенсуса объясняется ограниченной информацией по мезотелиоме, имеющейся в настоящее время в литературе. Практические вопросы, связанные с ЗМП, были подняты научным комитетом SPLF. Систематический анализ литературы проводился в следующих базах данных: *Medline* (Национальная медицинская библиотека США), *Embase* (*Elsevier*, Нидерланды), библиотека *Cochrane* (Великобритания), *National Guideline Clearinghouse* (США), *HTA Database* (Международная сеть агентств по технологиям здравоохранения INANTA), *BDSP* (База данных по здравоохранению, Франция), база данных *NIN* (США), Международная программа по мезотелиоме плевры (*WHOLIS*) Всемирной организации здравоохранения. Каждая рекомендация оценивалась экспертами в соответствии с официальными положениями доказательной медицины, разработанными Верховным управлением по здравоохранению при правительстве Франции (*High Authority for Health* – *HAS*) (таблица), и принималась голосованием всех экспертов: если ее одобряли менее 85 % экспертов, рекомендация перерабатывалась и вновь представлялась к обсуждению.

Настоящее руководство не дает ответа на все вопросы по ведению больных с ЗМП. Данные литературы по многим аспектам мезотелиомы весьма скудны. В частности, методы ее лечения недостаточно освещены в публикациях [7]. Однако несколько исследований показали, что по сравнению с монохимиотерапией современные комбинации химиотерапевтических препаратов могут повысить выживаемость больных с ЗМП [8, 9], не ухудшая качество жизни [10]. Более того, недавно проведенное небольшое исследование продемонстрировало эффективность раннего начала химиотерапии с точки зрения долговременного контроля симптомов и тенденции к увеличению выживаемости [11].

В заключение конференции экспертов, организованная SPLF, разработала рекомендации по ведению ЗМП для клиницистов и пациентов, включая последние диагностические и терапевтические методики, существовавшие к 2005 г. Она также преследовала цель стимуляции сотрудничества между специалистами различных направлений, участвующими в ведении больных с ЗМП, в том числе между исследовательскими лабораториями.

Вопрос 1: Как оценить воздействие асбеста и как выделить популяцию с высоким риском?

Вопрос 1.1: Какие факторы риска, связанные с ЗМП, позволяют выделить популяцию высокого риска?

В настоящее время точно установлены два фактора риска развития ЗМП – воздействие асбеста и эрионита. Предполагается влияние и иных факторов –

других минеральных волокон (особенно керамических), ионизирующей радиации и вируса SV40. Воздействие табака, как известно, не играет роли в развитии мезотелиомы.

- Широко известно, что асбест является основным этиологическим фактором ЗМП. Хотя продемонстрирована дозовая зависимость в развитии этого заболевания, нельзя установить пороговую кумулятивную дозу воздействия, ниже которой риск заболевания отсутствует. Таким образом, рекомендуется считать, что все лица, подвергшиеся воздействию асбеста, являются основной группой риска (А).

Риск развития мезотелиомы, связанный с асбестом, значительно отличается у мужчин и женщин. Причины этого сегодня остаются неясными. Предполагается, что это исключительно результат неточной оценки воздействия асбеста, особенно при низком уровне воздействия и при экологическом воздействии.

- Необходимы дальнейшие исследования в отношении других этиологических факторов, особенно у женщин, которые реже контактируют с асбестом (А).

В развитии мезотелиомы могут участвовать генетические факторы, обуславливающие подверженность этому заболеванию. Эта гипотеза основана исключительно на случаях семейной мезотелиомы. Однако на сегодняшний день не выделены кандидатные гены, которые повышали бы предрасположенность человека к заболеванию ЗМП.

Вопрос 1.2.: С помощью каких методов можно оценить воздействие асбеста?

Вероятность развития мезотелиомы после воздействия асбеста зависит от двух факторов:

- времени после первого контакта с асбестом;
- кумулятивной дозы асбеста (волокна / мл воздуха × число лет воздействия). Эта формула учитывает число эпизодов воздействия, причем каждый из них оценивается исходя из средней мощности воздействия и длительности эпизода.

Для оценки данных параметров используют два метода: профессиональный и экологический анамнез и биометрологию. На практике при выборе метода важно учитывать следующие обстоятельства:

- *Компенсация*: в отличие от прежних законов, современное французское законодательство не требует точной оценки воздействия.
- *Скрининг* должен проводиться только среди лиц, действительно подвергшихся воздействию.
- *Эпидемиологические исследования*: ошибки в определении воздействия могут привести либо к систематическим ошибкам (переоценка воздействия при контакте с асбестом по сравнению с контролем), либо к недооценке реального риска (если ошибки одинаково распространены как среди лиц, контактировавших с асбестом, так и в контрольной популяции).

Выбор метода для оценки воздействия определяется его точностью и типом исследования.

Невозможно создать исчерпывающий перечень видов профессиональной деятельности, связанных с повышенным риском развития ЗМП. Тем не менее некоторые профессии четко ассоциируются с относительным риском более 2,0. Например, это слесари, занимающиеся монтажом водопроводных труб, электрики, плотники-мебельщики и представители строительных специальностей. Кроме того, в нескольких исследованиях показано, что некоторые другие сферы деятельности также связаны с повышенным риском ЗМП: работа на судостроительных верфях, производство изделий из асбеста, строительство в целом. Однако этот перечень остается открытым. Хотя данные литературы свидетельствуют, что хризотилловый и амфиболовый асбест могут в различной степени влиять на канцерогенез в плевре (последний имеет большее значение), существующие анкеты не способны разграничить их воздействие.

- Профессиональный и экологический анамнез является фундаментальным инструментом в оценке воздействия асбеста и должен быть собран у каждого пациента с ЗМП (А).
- Если воздействие асбеста не очевидно, необходима консультация специалиста по профессиональной медицине (рекомендация экспертов).
- Профессиональная деятельность, предполагающая воздействие асбеста, должна указываться в истории болезни пациента (рекомендация экспертов).
- Клиницист должен сверяться с перечнем сфер деятельности, связанных с воздействием асбеста, для оценки выраженности его влияния (например, <http://www.sante-securite.travail.gouv.fr/mediatheque/pdf/medecin%20travail.pdf>) (С).

Биометрология заключается в измерении концентрации асбеста (асбестовых телец с помощью световой микроскопии или асбестовых волокон с помощью трансмиссионной электронной микроскопии, с анализом химических элементов) в биологическом материале (легочная ткань, бронхоальвеолярный смыв, мокрота). Эта методика позволяет выявить лиц с патологически высоким накоплением асбеста в дыхательных путях, а также предшествующие патогенные воздействия независимо от их генеза. Она не является обязательной составляющей клинической практики (диагностики и медико-социальной компенсации) при ЗМП, однако сохраняет ценность для научных и этиологических исследований (особенно при определении типа накапливающегося асбеста).

Отрицательный результат биометрологического исследования (если концентрация асбестовых телец при световой микроскопии или волокон при электронной микроскопии ниже пороговой, установленной для популяции в целом) не исключает того, что и эта концентрация может быть достаточна для развития мезотелиомы.

- Единственным биометрологическим методом, который может использоваться в скрининговых программах для выделения популяции с высоким риском развития мезотелиомы, является определение асбестовых телец в мокроте (рекомендация экспертов).
- Тем не менее остается неясным, дает ли биометрологическое определение асбестовых телец дополнительную информацию для подтверждения воздействия асбеста в популяции в целом по сравнению с тщательным сбором анамнеза (рекомендация экспертов).

Вопрос 1.3.: Необходим ли скрининг при мезотелиоме? Какие методы должны при этом использоваться?

Целесообразность применения скрининговых программ требует не только возможности установления диагноза, но и эффективного лечения. Также необходимо доказать эффективность и безопасность скрининговых программ, в том числе на всех этапах ранней диагностики и лечения, и профилактических мероприятий. Эффективность скрининговой программы, как и любого медицинского мероприятия, определяется более высоким соотношением пользы / риска в популяции, подвергшейся скринингу, чем в популяции, не прошедшей его.

Во время предыдущей французской конференции по принятию консенсуса в 1999 г., которая была нацелена на развитие клинических программ диспансеризации лиц, подвергшихся воздействию асбеста, экспертный совет принял решение о необходимости оценить медико-социальное значение скрининга при мезотелиоме.

С учетом имеющихся данных о ЗМП (распространенность, прогноз, лечение) и доступных методик (чувствительность, специфичность торакальных имидж-методов, биологических маркеров) значимость скрининга с позиций медицины и здравоохранения пока не доказана.

Существуют две группы методов: торакальная имидж-диагностика и биологические маркеры.

- Традиционная рентгенограмма органов грудной клетки низкочувствительна в выявлении плевральных выпотов небольшого объема.
- Ультразвук (УЗ) является простым и чувствительным методом для диагностики плевральных выпотов, но не дает возможности полностью оценить состояние плевральной полости.
- Плевральные выпоты и утолщения представляют собой два признака, позволяющие заподозрить мезотелиому при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с [¹⁸F]-фтордезоксиглюкозой в настоящее время не используются из-за высокой стоимости и ограниченной доступности.

Постпрофессиональный мониторинг, предложенный для лиц, подвергавшихся воздействию асбеста в

прошлом, все чаще включает КТ органов грудной клетки со стандартным протоколом исследования и интерпретации как первичный метод диагностики у лиц начиная с 50-летнего возраста. Если при КТ выявляется плевральный выпот, то проводится торакоскопия с биопсией плевры. Альтернативные стратегии для исследования плевральных утолщений, обнаруженных при КТ, пока не утверждены.

- Важно, чтобы при обнаружении на КТ патологических изменений были определены дополнительные диагностические стратегии, такие как исследование биологических маркеров, ПЭТ, МРТ, а также периодичность их проведения (А).

Значение серологических маркеров пролиферации опухолевых мезотелиальных клеток в настоящее время переоценивается заново, после того как недавно было продемонстрировано повышение уровня связанных с мезотелином растворимых пептидов (*soluble mesothelin-related peptides* – SMRP) и остеопонтина в сыворотке больных с ЗМП.

Тем не менее имеющаяся информация пока ограничена и недостаточна для оценки чувствительности (функции клеточной дифференциации и пролиферации) либо специфичности (наличия или отсутствия маркера при других видах рака). Роль этих маркеров в скрининге не следует путать с их потенциальным значением для первичной диагностики и / или мониторингирования течения мезотелиомы.

- На сегодняшний день значение биологических маркеров ЗМП недостаточно изучено. Поэтому не рекомендуется использовать такие биологические маркеры для скрининга ЗМП вне специальных исследовательских программ даже в популяциях, подвергшихся воздействию асбеста (А).

Вопрос 2: Каковы диагностические критерии ЗМП?

2.1. Диагностические методы

Вопрос 2.1.1.: Существуют ли клинические диагностические критерии ЗМП?

Клинические проявления ЗМП неспецифичны и обычно возникают поздно, на далеко зашедших стадиях опухоли. Они включают боль в грудной клетке, ее вздутие или одностороннее объемное образование в грудной клетке у больного с воздействием асбеста в анамнезе.

- Не рекомендуется основывать диагноз ЗМП на клинических критериях (А).

Вопрос 2.1.2.: Существуют ли имидж-критерии для диагностики ЗМП?

Изменения на обычной рентгенограмме грудной клетки возникают только на далеко зашедших стадиях ЗМП, в большинстве случаев в виде неспецифического одностороннего плеврального выпота. Это относительно дешевый метод, но его диагностичес-

кая точность (чувствительность и специфичность) низка.

- Не рекомендуется использовать рентгенограмму грудной клетки для постановки диагноза ЗМП (А).

КТ высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки является ключевым методом имидж-диагностики ЗМП. С помощью КТВР нельзя поставить окончательный диагноз ЗМП, но можно с высокой вероятностью заподозрить заболевание при наличии определенных признаков, таких как диффузное утолщение плевры или объемное образование с утолщением междолевой плевры. Однако ценность КТ у больных с массивным плевральным выпотом низка (картина неспецифична). Проведение КТ также показано перед торакоскопией, чтобы оценить распространение опухоли на грудную стенку, перикард, диафрагму, структуры средостения и региональные лимфатические узлы, а также выявить поддиафрагмальную инвазию или метастазы. КТ является основным методом длительного наблюдения таких больных.

- Для диагностики и определения стадии ЗМП после удаления плеврального выпота рекомендуется выполнение мультidetекторной КТ (МДКТ) грудной клетки и брюшной полости с мультипланарной реконструкцией (А).

В отличие от КТ, МРТ используется нечасто. Хотя МРТ не имеет непосредственного отношения к диагностике мезотелиомы, с ее помощью можно оценить распространение опухоли на соседние органы (диафрагму, средостение, грудную стенку). Эта методика обычно применяется у больных, направляемых на радикальное хирургическое лечение. Диагностические возможности МРТ при определении распространенности опухоли, как считается, превосходят КТ. Тем не менее исследования эффективности МДКТ при определении стадии ЗМП отсутствуют. Сравнительные исследования в хирургии выявили ограниченные возможности МРТ в определении стадии заболевания. В частности, как и для КТ, возможна гиподиагностика N- и T-стадий.

- Не рекомендуется регулярно использовать МРТ для диагностики ЗМП (С).

При ПЭТ обычно выявляют гиперметаболизм мезотелиомы, метастатическую лимфоаденопатию и метастазы. Диагностическая ценность этих признаков низка. Значение ПЭТ в сочетании с КТ в диагностике ЗМП пока не уточнено.

- Не рекомендуется регулярное использование ПЭТ в диагностике ЗМП (рекомендация экспертов). Однако ценность ПЭТ в комбинации с КТ при постановке диагноза ЗМП требует дальнейшего уточнения.

Вопрос 2.1.3: Существуют ли диагностические критерии ЗМП при анализе плевральной жидкости?

Исследования плевральной жидкости недостаточны для окончательного диагноза ЗМП. Не выявлены конкретные маркеры ЗМП в плевральной жидкости

(такие как гиалуроновая кислота). Тем не менее необходимо уточнить диагностическую ценность SMRP и остеопонтина.

- Не рекомендуется основывать диагноз ЗМП на анализе растворимых маркеров в плевральной жидкости (А).

Вопрос 2.1.4: Каково место транспариетальной биопсии?

- Транспариетальная биопсия под контролем КТ или УЗ или без такового не рекомендуется для диагностики ЗМП, кроме случаев, когда больным противопоказана торакоскопия (А).

Вопрос 2.1.5: Каково место биопсии лимфатических узлов?

При гистологическом исследовании следует дифференцировать ЗМП от дренажа нормальных мезотелиальных клеток по лимфатическим путям при плевральном выпоте. В отдельных случаях диагноз ЗМП можно поставить посредством биопсии поверхностных лимфоузлов, но после консультации группы экспертов.

- Не рекомендуется основывать диагноз ЗМП на результатах биопсии лимфатических узлов без подтверждения несколькими экспертами-морфологами (А).

Вопрос 2.1.6: Существуют ли биологические маркеры ЗМП?

В настоящее время не существует надежных опухолевых маркеров, включая гиалуроновую кислоту. Возлагаются надежды на SMRP в крови или плевральной жидкости, поскольку уровень SMRP коррелирует с объемом опухоли, однако значение этого маркера и остеопонтина в диагностике ЗМП нуждается в дальнейшем уточнении.

- Не рекомендуется использовать концентрацию гиалуроновой кислоты в плевральной жидкости как критерий постановки диагноза ЗМП, но необходимы дальнейшие исследования новых растворимых маркеров, таких как SMRP и остеопонтин, для определения их роли в диагностике ЗМП (А).

Вопрос 2.1.7: Какова роль торакоскопии в диагностике ЗМП?

Торакоскопия — лучший метод диагностики ЗМП при соответствующих клинических и рентгенологических данных. Диагностическая точность метода составляет более 90 %, осложнения возникают менее чем в 10 % случаев. Фиброзно-гиалиновые плевральные наложения обычно носят доброкачественный характер. При неспецифическом поражении плевры следует выполнять биопсию париетальной плевры из зоны плевральных наложений и зон антракоза.

- При постановке диагноза ЗМП рекомендуется выполнять торакоскопию за исключением случаев противопоказаний или плевральных сращений (А).

Вопрос 2.1.8: Какова роль торакотомии в диагностике ЗМП?

Прямой доступ к плевре с помощью минимально инвазивной торакотомии позволяет получать биоп-

таты для гистологического исследования, особенно при отсутствии плеврального выпота. Эту методику следует использовать при наличии плевральных сращений, делающих невозможным проведение торакоскопии (А).

2.2. Гистологические критерии диагноза

Точный диагноз мезотелиомы, злокачественной опухоли из мезотелиальных клеток, выстилающих серозные полости, основан на гистологическом исследовании. Однако это чрезвычайно сложно, так как ЗМП может иметь различные гистологические черты, что ведет к диагностическим ошибкам. Кроме того, плевра часто становится местом локализации метастазов.

Макроскопические черты ЗМП зависят от стадии, на которой выявлена опухоль. Подозрение на нее возникает при наличии опухолевой массы, хотя и другие злокачественные новообразования (тимома, карцинома, лимфома, ангиосаркома) могут иметь псевдомезотелиоматозные черты. Микроскопические признаки ЗМП подробно описаны в Международной классификации опухолей плевры [11]. Однако ЗМП может варьировать и походить на доброкачественную опухоль или метастазы.

Метастазы в плевре встречаются чаще, чем мезотелиома: в США ежегодно выявляется 150 000 случаев метастазов в плевре (по сравнению с 1 : 50 случаев мезотелиомы). Наиболее частой первичной локализацией рака, метастазирующего в плевру, является легкое, а также молочная железа; их морфологию можно спутать с мезотелиомой на стандартных срезах, окрашенных гематоксилином, эозином и сафронином (в 7–15 % и 7–11 % случаев соответственно). Диагностические проблемы существуют и при доброкачественном воспалительном процессе или реактивном поражении плевры. Плевральный выпот при сердечной недостаточности, коллагенозы, пневмония, цирроз печени весьма часто возникают у больных той же возрастной группы, что и пациенты с мезотелиомой, и могут вызывать атипичную гиперплазию мезотелиальных клеток, которая и становится причиной диагностических ошибок. По опыту Французской национальной программы по изучению мезотелиомы (1998–2007 гг.) такие ошибки составляют 13 % всех случаев предварительного диагноза мезотелиомы. Со временем качество диагностики мезотелиомы улучшается благодаря совершенствованию знаний клиницистов, особенно пульмонологов и патологов, а также развитию гистопатологических методов диагностики.

Вопрос 2.2.1: Какой материал нужно исследовать в разных клинических ситуациях?

Поскольку плевральный выпот обычно является первым клиническим признаком ЗМП, первым диагностическим исследованием становится цитология плевральной жидкости.

- Не рекомендуется ставить диагноз мезотелиомы только по результатам цитологического исследо-

вания в связи с высоким риском диагностических ошибок (А).

Диагностика мезотелиомы по результатам пункционной биопсии (иглой *Абрама* или *Кастелайна*) сопряжена с теми же проблемами, что и при цитологическом исследовании. Окончательный диагноз можно поставить только при наличии в материале типичной опухоли и при его объеме, достаточном для иммуногистохимического исследования.

- Из-за низкой чувствительности пункционная биопсия тонкой иглой не рекомендуется для постановки диагноза мезотелиомы (около 30 %). Более предпочтительна торакоскопия, позволяющая поставить диагноз в > 90 % случаев.
- При наличии фиброзно-гиалиновых наложений при торакоскопии рекомендуется брать материал для биопсии из краев этих участков (рекомендация экспертов).
- При выявлении равномерного утолщения плевры рекомендуется полное визуальное обследование плевры и биопсия в виде соскоба (рекомендация экспертов).
- Не рекомендуется ставить диагноз ЗМП, основываясь на исследовании замороженных тканевых срезов (А).

Вопрос 2.2.2: Какую классификацию рекомендуется использовать?

- Рекомендуется классификация мезотелиальных опухолей (ВОЗ, 2004 г.), которая дает сравнительную информацию для постановки диагноза, прогноза и ведения больных (А).

Вопрос 2.2.3: Следует ли помимо морфологического дополнительно проводить иммуногистохимическое исследование? Если да, то когда? Какие иммуногистохимические маркеры надо использовать при каждом гистологическом варианте? Сколько антител нужно применять?

- Рекомендуется всегда основывать диагноз ЗМП на результатах иммуногистохимического исследования (А).
- Для подтверждения диагноза в соответствии с *International Mesothelioma Panel* рекомендуется использовать 2 маркера с положительной диагностической ценностью (ядерные, такие как антитела к кальретинину и WT1, или мембранный маркер анти-ЕМА, или анти-СК5/6 для эпителиоидной мезотелиомы) и 2 маркера с отрицательной диагностической ценностью (мембранный маркер анти-Ber-EP4, ядерный маркер анти-TTF1, моноклональные антитела к СЕА, к В72-3, к ER/PR, к ЕМА с цитоплазматическим окрашиванием) (А).
- При саркоматозных формах для подтверждения диагноза рекомендуется использовать 2 антитела к цитокератину с широким спектром (отрицательное иммуногистохимическое окрашивание с одним антителом не исключает диагноза мезотелиомы — рекомендация экспертов) и 2 маркера с

отрицательным прогностическим значением (такие как антитела к CD34, Bcl2, десмину, S100).

При атипичной гиперплазии мезотелиальных клеток (поверхностная пролиферация мезотелия) не существует доступных для практического применения иммуногистохимических маркеров, которые могли бы дифференцировать доброкачественную и злокачественную природу клеток.

Вопрос 2.2.4: Следует ли проводить электронномикроскопическое исследование и в каких ситуациях оно необходимо?

Электронная микроскопия — трудоемкое исследование, которое не является рутинным методом диагностики мезотелиомы. С другой стороны, она имеет большое значение для выявления эпителиальных опухолей при противоречивых результатах иммуногистохимического исследования и при некоторых саркоматозных опухолях. Более того, по ультраструктуре не всегда возможно надежно отличить новообразование от реактивных изменений мезотелиальных клеток. Наличие длинных тонких микроворсин весьма подозрительно в отношении мезотелиомы (А).

Вопрос 2.2.5: Какова роль молекулярной биологии? Когда следует использовать молекулярно-биологические методы и какие виды этих исследований необходимы? Надо ли систематически сохранять замороженные образцы тканей?

Нет необходимости хранить замороженные образцы плевральной ткани ни с диагностической, ни с лечебной точки зрения. Однако в исследовательских целях следует замораживать гистологический материал для дальнейшего изучения этого заболевания (прогностических маркеров прогрессирования, маркеров резистентности к химиотерапии, новых направлений в лечении) (А).

Вопрос 2.2.6: Следует ли консультироваться с группой экспертов при подозрении на ЗМП?

Рекомендуется консультация экспертного совета патологов (во Франции — экспертный совет *Mesopath*) для подтверждения диагноза мезотелиомы у больных, участвующих в рандомизированных исследованиях разных видов лечения, или в других случаях, если есть сомнения в диагнозе (рекомендация экспертов).

Вопрос 3: Какое обследование необходимо больному с ЗМП до начала лечения?

Вопрос 3.1: Какое обследование необходимо при впервые выявленной ЗМП?

Минимальное обследование больного должно включать клиническое обследование, рентгенограмму органов грудной клетки, КТ грудной клетки и брюшной полости с контрастированием (после удаления плевральной жидкости), торакоскопию по стандартному

протоколу с гистологическим исследованием для точного определения гистологического типа ЗМП (А).

В исследовательских целях обследование больного должно включать определение прогностических биомаркеров (SMRP, остеопонтин) (В).

Вопрос 3.2: Какие дополнительные неинвазивные методы диагностики можно использовать при показаниях к экстроплевральной пульмонэктомии (ЭПП)?

Обследование до начала лечения считается полным при проведении МРТ грудной клетки (необязательно), ПЭТ в сочетании с КТ, исследования легочной функции, сцинтиграфии легких и УЗИ сердца (В).

Вопрос 3.3: Какие дополнительные инвазивные методы можно применять до хирургического лечения при показаниях к ЭПП?

Регулярно применять контралатеральную торакоскопию и лапароскопию не следует. Противопоказанием к ЭПП является распространение ЗМП на экстраплевральные лимфатические узлы. Если при КТ или ПЭТ заподозрено вовлечение в процесс лимфатических узлов средостения, рекомендуется медиастиноскопия (рекомендация экспертов).

Вопрос 3.4: Следует ли систематически выполнять тальковый плевродез при торакоскопии?

Тальковый плевродез не рекомендуется для регулярного применения при диагностической торакоскопии. Однако он должен входить в общий план лечения следующих пациентов:

- в пожилом возрасте или если не планируется никакого активного лечения (рекомендации экспертов);
- если ЭПП показана в соответствии со стадией заболевания, возможно проведение талькового плевродеза. Врач должен быть уверен, что это не помешает получить биоптат для гистологического исследования. Соответственно, тальковый плевродез не рекомендуется, если макроскопическая картина не похожа на злокачественное поражение плевры, поскольку не исключено повторное исследование плевры, которому будут мешать плевральные сращения после плевродеза.

Вопрос 3.5: Как оценивать прогноз больного с ЗМП? Каково значение прогностических факторов в клинической практике?

Важным фактором, определяющим прогноз, является распространенность заболевания: выживаемость значительно выше при ранней диагностике с помощью торакоскопии (стадия IA) и при отсутствии поражения лимфатических узлов средостения. Помимо критериев T и N, оценивают другие прогностические факторы (CALGB/EORTC): демографические (пол, возраст, вес тела), клинические (общее состояние больного) и биологические (гистология, гемограмма, воспалительный синдром, ЛДГ). Другие прогностические факторы, упоминающиеся

в литературе, нуждаются в уточнении. К ним относятся гиперметаболизм опухоли, оцениваемый с помощью ПЭТ, и биологические маркеры, такие как SMRP.

- Не рекомендуется пользоваться прогностическими факторами в повседневной клинической практике применительно к конкретному больному. Тем не менее рекомендуется оценивать их в клинических исследованиях — это поможет разделить пациентов на однородные группы и облегчить сравнение результатов разных исследований (В).

Вопрос 3.6: Как определить стадию ЗМП? Каковы недостатки существующей классификации?

С 1995 г. наиболее часто используется классификация Международной группы по мезотелиоме (*International Mesothelioma Interest Group* — IMIG), основанная на результатах КТ.

- Хотя существующая классификация предназначена только для больных, прошедших хирургическое лечение, рекомендуется пользоваться ей до появления новой, лучше адаптированной к ЗМП (В).

Вопрос 4: Какова лечебная стратегия при ЗМП?

Вопрос 4.1: Какова роль хирургического лечения?

Вопрос 4.1.1: Каковы рекомендации для хирургического лечения ЗМП?

Рекомендуемым торакальным доступом является большая задне-латеральная торакотомия по 6-му межреберью. Для достаточного доступа 6-е ребро можно удалить (рекомендация экспертов).

Плеврэктомия подразумевает удаление париеальной, диафрагмальной и медиастинальной плевры целиком. За исключением ранних стадий заболевания (IA), плеврэктомия является паллиативной процедурой.

- Не рекомендуется выполнять плеврэктомию при других стадиях заболевания, кроме стадии IA (рекомендация экспертов).

Плеврэктомия с декортикацией (П/Д) объединяет плеврэктомию и висцеральную декортикацию и включает резекцию пораженной поверхности висцеральной плевры с сохранением легочной паренхимы.

- П/Д считается паллиативной процедурой и не рекомендуется в качестве хирургического лечения ЗМП (рекомендация экспертов).

Экстраплевральная плевропульмонэктомия (ЭПП) представляет собой полное удаление плевры, перикарда, диафрагмы и всего легкого, пораженных опухолевым процессом. По онкологическим причинам рекомендуется выполнять ЭПП единым блоком, включающим резекцию купола диафрагмы.

- ЭПП является единственным хирургическим методом лечения ЗМП (кроме стадии IA), позволя-

ющим полностью удалить опухоль у отдельных больных, в том числе в рандомизированных клинических исследованиях (рекомендация экспертов).

Вопрос 4.1.2: Какие лечебные стратегии могут использоваться у больных ЗМП?

- Независимо от выбранной лечебной стратегии хирургическое лечение ЗМП может рассматриваться только как часть мультидисциплинарного подхода к ведению таких больных (А).
- Рекомендуется осуществлять хирургическое лечение ЗМП в специализированных центрах, где имеется опыт проведения операций такого типа и есть специалисты по легочной онкологии (А).

Вопрос 4.2: Какова роль химиотерапии?

Вопрос 4.2.1: Какова эффективность химиотерапии?

Показано, что комбинации цисплатина / пеметрекседа или цисплатина / ралтитрекседа в качестве химиотерапии «первого ряда» более эффективны, чем монотерапия химиотерапевтическими препаратами. Действенность химиотерапии «второго ряда» в случае неэффективности первоначальной с позиций выживаемости или качества жизни не была доказана ни в одном исследовании.

- Пациентов с хорошим общим состоянием рекомендуется включать в клинические исследования. Этот подход приемлем с этической точки зрения (А).

Вопрос 4.2.2: У каких пациентов более вероятен положительный результат химиотерапии?

Положительный результат химиотерапии более вероятен у больных старше 18 лет, находящихся в хорошем общем состоянии (0 или 1). Показания зависят от сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых, почечных, легочных) и пожеланий пациента и его семьи.

- Показания к химиотерапии должны обсуждаться в каждом конкретном случае междисциплинарной группой экспертов (А).

Вопрос 4.2.3: Когда следует начинать химиотерапевтическое лечение и сколько продолжать?

Имеющиеся в литературе аргументы в пользу начала химиотерапии как можно раньше после постановки диагноза, косвенные и неубедительные.

- Тем не менее рекомендуется не откладывать назначение химиотерапевтических препаратов и не дожидаться появления функциональных симптомов (С).
- Рекомендуется прекращать химиотерапию в случаях прогрессирования заболевания, при токсических эффектах 3-4-й степени и достижении кумулятивных токсических доз (А), а также после 6 циклов у больных, ответивших на лечение или находящихся в стабильном состоянии (С).

Вопрос 4.2.4: Какие цитостатические препараты эффективны как средства «первого» и «второго» ряда?

- В качестве химиотерапии «первого ряда» рекомендуется сочетание цисплатина и антиметаболитов (пеметрексед или ралтитрексед) (А).
- При неэффективности химиотерапии «первого ряда», в том числе цисплатина, никакие химиотерапевтические препараты не могут рекомендоваться в качестве терапии «второго ряда». Пациентам, не получавшим лечение «первого ряда», в том числе цисплатин, рекомендуется химиотерапия на основе цисплатина (рекомендация экспертов).

Вопрос 4.2.5: Какова роль биотерапии в лечении ЗМП?

- Роль иммуномодуляторов не изучена и, согласно рекомендациям, эти препараты не могут использоваться в лечении ЗМП вне клинических исследований (А). Не одобрено и внутривенное введение иммуномодуляторов вне рамок клинических исследований.
- На сегодняшний день отсутствуют целенаправленные методы биотерапии, эффективные при ЗМП. Рекомендуется продолжать исследования других препаратов или способов введения (В).

Вопрос 4.2.6: Каковы критерии эффективности этих лекарств?

- Согласно рекомендациям, первичным критерием эффективности химиотерапевтического лечения в клинических исследованиях является общая выживаемость (А).
- Для оценки эффективности и наблюдения за больным рекомендуется КТ легких (А). Если у пациента были плевральные сращения, рекомендуется выполнить КТ до начала химиотерапии, чтобы лучше оценить ответ на лечение (А).
- В клинических исследованиях рекомендуется использовать один из следующих методов оценки в зависимости от проявлений заболевания: метод ВОЗ для двухмерного измерения поражений, RECIST для одномерного измерения поражений и модифицированный метод RECIST для циркулярного поражения плевры (С).
- Роль ПЭТ или ПЭТ в сочетании с КТ в оценке эффективности химиотерапии требует уточнения; контрольная ПЭТ должна выполняться до начала любого химиотерапевтического лечения (С).

Сегодня не существует достоверных биологических маркеров, которые могли бы служить критериями эффективности противоопухолевого лечения при ЗМП.

- Таким образом, при оценке эффективности лечения не рекомендуется полагаться ни на один биологический маркер (А).
- Во время химиотерапевтического лечения рекомендуется мониторировать качество жизни и симптомы для оценки клинической эффективности (эффективность / переносимость) при заболеваниях с неблагоприятным прогнозом и при

которых четкое влияние лечения на выживаемость не отсутствует или очень мало (А). Не существует конкретных шкал оценки качества жизни, которые можно рекомендовать в каждом конкретном случае.

Вопрос 4.3: Какова роль лучевой терапии в лечении ЗМП?

Вопрос 4.3.1: Какова роль паллиативной лучевой терапии, направленной на уменьшение болевого синдрома?

- Паллиативная лучевая терапия, направленная на уменьшение боли, рекомендуется в случаях инфильтрации париетальной плевры ЗМП, сопровождающейся болевым синдромом, или при подкожных метастазах (В).

Вопрос 4.3.2: Какова роль лучевой терапии в профилактике распространения опухоли на париетальную плевру по дренажным каналам?

- Для профилактики подкожного метастазирования по дренажным каналам или по каналу торакоскопии рекомендуется облучение 3×7 Гр в течение 3 дней через 4 нед. после дренирования или торакоскопии с использованием электронов с энергией, адаптированной по глубине (А), и кожного болюса.
- Для снижения риска распространения опухоли по каналам после лечебно-диагностических процедур в случаях, когда плевральный выпот возникает у больного с профессиональным контактом с асбестом в анамнезе, рекомендуется по возможности избегать плевральных пункций. Предпочтительно сразу провести диагностическую торакоскопию. Отметки на коже места плевральной пункции или введения торакоскопа следует регулярно обновлять, чтобы проводить облучение в этих точках как можно раньше после подтверждения диагноза (рекомендация экспертов).

Вопрос 4.3.3: Какова роль послеоперационной лучевой терапии?

- Данные в литературе по этому вопросу ограничены. Не рекомендуется проводить облучение больших полей после плеврэктомии или декорткации (С).
- Учитывая отсутствие рандомизированных исследований III фазы, рекомендуется проведение проспективных контролируемых исследований, оценивающих эффективность и переносимость адьювантной лучевой терапии после ЭПП (минимальная доза 50 Гр) (С).

Методика послеоперационной лучевой терапии после ЭПП сложна, поэтому следует выполнять ее в специализированных центрах (рекомендация экспертов).

Вопрос 4.3.4: Каково место интенсивно-модулированной лучевой терапии (ИМЛТ) при ЗМП после ЭПП?

Данное показание к ИМЛТ весьма интересно, но требует проведения сравнительных исследований.

- Не рекомендуется применять ИМЛТ после ЭПП при ЗМП вне клинических исследований (рекомендация экспертов).

Вопрос 4.4: Показания к мультимодальному подходу к ЗМП

Вопрос 4.4.1: Каково место плеврэктомии или плеврэктомии с декорткацией (П / Д) при ЗМП?

В противоположность П / Д, которая не рекомендуется при ЗМП из-за онкологической ненадежности (см. вопрос 4.1), плеврэктомия применима на ранних стадиях ЗМП (IA). Тем не менее, в исследованиях не проводилось сравнение плеврэктомии с другими лечебными стратегиями. Этот метод хирургического лечения используется на тех стадиях заболевания, когда дальнейшее развитие заболевания при отсутствии лечения непредсказуемо и может быть длительным. Провести рандомизированные клинические исследования весьма сложно, так как это состояние встречается редко, что делает невозможным дать рекомендации по этому вопросу.

Аналогичным образом, на более развернутых стадиях заболевания ни в одном из исследований не сравнивали декорткацию с ЭПП и не оценивали роль адьювантной терапии. Таким образом, рекомендации не могут быть сделаны.

Вопрос 4.4.2: Каково место экстраплевральной пульмонэктомии (ЭПП)?

- Рекомендуется выполнять ЭПП в специализированных центрах, проводящих эти радикальные операции в рамках мультидисциплинарного подхода с использованием адьювантных (лучевая терапия) или неоадьювантных (химиотерапия) методов лечения (С).

Остается неясным, увеличивает ли это «радикальное» хирургическое вмешательство с высокой летальностью и заболеваемостью выживаемость больных ЗМП (в среднем от 17 до 23 мес.). ЭПП оправдана только у отдельной популяции больных (около 10 %), у которых неизвестна спонтанная выживаемость из-за отсутствия клинических исследований, сравнивавших радикальную хирургию с нехирургическими методами лечения.

Осуществимость мультидисциплинарного подхода (неоадьювантная химиотерапия по определенной схеме, цисплатин / пеметрексед после ЭПП и послеоперационной лучевой терапии) нуждается в подтверждении; в единственной публикации на эту тему сообщаются результаты пилотного исследования с участием 19 пациентов, еще несколько исследований ведутся в настоящее время. Необходимо рандомизировать больных для хирургического лечения (протокол MARS в Великобритании) либо лучевой (протокол SAKK в Швейцарии) и химиотерапии. Кроме критериев токсичности (заболеваемость и летальность), следует оценивать качество жизни.

- При отсутствии результатов исследований по применимости мультидисциплинарного подхода или рандомизированных исследований рекомендуется проводить этот вид хирургических операций только в рамках клинических испытаний (А).

Вопрос 5: Какие методы используются для контроля симптомов и качества жизни у больных ЗМП?

Вопрос 5.1: Борьба с болью

ЗМП сопровождается болью сначала за счет избыточной ноцицепции, а позже в ходе прогрессирования заболевания может появляться неврогенная (нейропатологическая) боль за счет инвазии опухоли в нервные структуры или как побочный эффект лечения.

Вопрос 5.1.1: Как оценивать боль при ЗМП?

Боль в грудной клетке — частый симптом ЗМП. По мере роста опухоли она становится все более интенсивной и рефрактерной к анальгетической терапии.

- У больных, способных к контакту, рекомендуется оценивать динамику боли при ЗМП с помощью визуальной аналоговой шкалы (А).
- У больных с нарушением сознания и болевым синдромом, обусловленным прогрессированием мезотелиомы, можно использовать поведенческую оценку, аналогичную шкале *Doloplus* (С).

Вопрос 5.1.2: Каковы общие принципы лечения ноцицептивной боли при ЗМП?

Всемирная организация здравоохранения и различные профессиональные медицинские ассоциации разработали клинические рекомендации по облегчению боли при раке. Боль, связанная с мезотелиомой:

- в целом должна лечиться, как любая другая раковая (В);
- может контролироваться примерно в 90 % случаев с помощью пероральных препаратов. Можно использовать нейрохирургические методы лечения, но решение об этом должна принимать только мультидисциплинарная группа врачей, имеющая опыт ведения больных с болью вообще и опыт применения этих методов в частности, и после тщательной оценки соотношения риска / пользы в каждом случае (В).

Вопрос 5.2: Борьба с одышкой

Одышка является частым симптомом у больных с ЗМП. В большинстве случаев одышка связана с плевральным выпотом, который обычно рецидивирует. Таким образом, контроль плеврального выпота является основным способом лечения одышки при ЗМП.

Вопрос 5.2.1: Оправданы ли повторные плевральные пункции с целью дренажа?

Повторные процедуры торакоцентеза повышают риск распространения опухоли по пункционному каналу, что может привести к подкожным метастазам.

- Не рекомендуется с лечебной целью выполнять повторные плевральные пункции при ЗМП во избежание повторных курсов профилактической лучевой терапии (рекомендация экспертов).

Вопрос 5.2.2: Каково место талькового плевродеза?

- Тальковый плевродез (распыление порошка талька при торакокопии) является методом выбора при рецидивирующих плевральных выпотах у больных с ЗМП (В).
- Эффективным способом плевродеза часто является введение взвеси талька. Однако рекомендуется применять эту методику только у больных с плохим общим состоянием или при небольшой ожидаемой продолжительности жизни (рекомендации экспертов).

Вопрос 5.2.3: Когда следует выполнять плевродез с тальком?

- Рекомендуется раннее осуществление плевродеза с тальком, если это не противоречит онкологической лечебной стратегии (рекомендации экспертов).

Вопрос 5.2.4: Имеют ли ценность другие местные методы борьбы с одышкой?

- При неэффективности талькового плевродеза и у больных с плохим общим состоянием либо с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни рекомендуется постановка постоянного катетера в плевральную полость (С).
- Не рекомендуется использовать плевро-перитонеальный шунт из-за высокого риска осложнений и низкой эффективности (С).

Вопрос 5.2.5: Эффективно ли регулярное противоопухолевое лечение для борьбы с одышкой?

- Выбор химиотерапии нацелен, по крайней мере, частично на облегчение одышки — в той степени, в какой этот метод может снижать выраженность респираторных симптомов.

Вопрос 5.2.6: Могут ли применяться другие способы облегчения одышки?

Не проводилось исследований, оценивавших эффективность кислородотерапии при ЗМП. Тем не менее в современной клинической практике длительная кислородотерапия может назначаться для улучшения самочувствия больного с гипоксемией.

- Поскольку было показано уменьшение одышки при использовании анальгетиков на основе морфина, рекомендуется их профилактическое назначение у больных с выраженным болевым синдромом и тяжелой одышкой (рекомендации экспертов).
- Из-за отсутствия доказательств не рекомендуется назначение ингаляционных или системных стероидов для уменьшения одышки (рекомендация экспертов).

- Рекомендуется регулярно корректировать эмоциональный и психологический компоненты одышки (рекомендация экспертов).

Вопрос 6: Медико-социальные аспекты ЗМП

Вопрос 6.1: Каковы медико-социальные подходы при ведении больных ЗМП?

Во Франции диагноз ЗМП дает пациентам право на одну или несколько медико-социальных льгот:

- признание заболевания профессиональным в случае профессионального контакта с асбестом;
- компенсация из национального компенсационного фонда для лиц, пострадавших от воздействия асбеста (FIVA), в дополнение или в качестве замены компенсации, выплачиваемой лицам с установленным профессиональным воздействием. В рамках этого фонда ЗМП расценивается как вероятный результат предшествующих воздействий асбеста;
- право раннего выхода на пенсию (после 50-летнего возраста).

Вопрос 6.2: Зачем нужен медико-социальный подход?

Медико-социальный подход необходим, поскольку диагноз ЗМП подразумевает как коллективные, так и индивидуальные последствия и обязанности.

Вопрос 6.3: Как реализуются медико-социальные меры?

Пациент должен сообщить социальным службам о профессиональном заболевании, подтвержденным медицинским сертификатом.

Для ЗМП важно, чтобы иммуногистохимическое исследование биоптатов плевры проводилось до вынесения решения о связи заболевания с профессией. В повседневной практике при любых сомнениях в диагнозе рекомендуется повторно анализировать данные и оценивать гистологические препараты группой экспертов-патологов.

Вопрос 6.4: Какова роль пульмонологов в медико-социальном подходе к ведению больных с ЗМП?

- При вероятном или подтвержденном влиянии асбеста, установленном посредством анкетирования, пациент должен получить медицинский сертификат с указанием заболевания и его возможной связи с уже произошедшим воздействием (А).

- Запрос о компенсации фондом FIVA во Франции должен направляться для всех пациентов (или их законных представителей) вне зависимости от того, подтверждено ли воздействие асбеста и каков его источник.

Литература

1. Robinson B.W., Musk A.W., Lake R.A. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397–408.
2. Chang K.C., Leung C.C. Malignant mesothelioma: a minor issue about gender ratio and a major issue about regulatory policy. *Respir. Med.* 2006; 100: 1123–1124.
3. Ordonez N.G. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 1031–1051.
4. Pass H.I., Vogelzang N., Hahn S., Carbone M. Malignant pleural mesothelioma. *Curr. Probl. Cancer.* 2004; 28: 93–174.
5. West S.D., Foord T., Davies R.J. Needle-track metastases and prophylactic radiotherapy for mesothelioma. *Respir. Med.* 2006; 100: 1037–1040.
6. Societe de Pneumologie de Langue Francaise. The French language Society of Pneumology guidelines on the pleural mesothelioma. *Rev. Mal. Respir.* 2006; 23 (suppl. 3): 6S80–6S92. (Copyright SPLF, Paris 2006, all rights reserved).
7. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: WHO, IARC Press; 2004.
8. Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J. et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2636–2644.
9. van Meerbeeck J.P., Gaafar R., Manegold C. et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group; National Cancer Institute of Canada. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6881–6889.
10. Bottomley A., Gaafar R., Manegold C. et al. EORTC Lung-Cancer Group; National Cancer Institute, Canada. Short-term treatment-related symptoms and quality of life: results from an international randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an EORTC Lung-Cancer Group and National Cancer Institute, Canada, Intergroup Study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1435–1442.
11. O'Brien M.E., Watkins D., Ryan C., Priest K., Corbishley C., Norton A., et al. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 270–275.

Поступила 13.09.07
© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.25-006.32.04

Г.В.Неклюдова¹, А.Л.Черняев¹, А.В.Черняк¹, С.Н.Авдеев¹, Ж.К.Науменко¹, М.В.Самсонова¹, З.М.Мержоева², Л.М.Михалева², А.В.Быканова², И.Ю.Тарасенко¹

Легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическим легочным фиброзом: морфофункциональное состояние сосудов системы легочной артерии, взаимосвязь с функциональными изменениями кардиореспираторной системы

1 – ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва;

2 – ФГУ НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва

G.V.Neklyudova, A.L.Chernyaev, A.V.Chernyak, S.N.Avdeev, Zh.K.Naumenko, M.V.Samsonova, Z.M.Merzhoeva, L.M.Mikhaleva, A.V.Bykanova, I.Yu.Tarasenko

Pulmonary hypertension associated with idiopathic pulmonary fibrosis: morphofunctional characteristics of pulmonary artery branches and their relationship with functional cardiorespiratory status

Summary

The aim of the study was to investigate functional status of cardiorespiratory system and post-mortem morphometric characteristics of the heart and the lung arteries in secondary pulmonary hypertension (PH) associated with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). A retrospective analysis of functional status of cardiorespiratory system in 10 died patients with IPF (5 males and 5 females, the average age, 63.1 ± 9.2 yrs) was performed. During the last 6 months of their life, all the patients were investigated using body plethysmography, lung diffusing capacity test, arterial blood gas analysis and Doppler echocardiography measuring maximal systolic pulmonary artery (PA) pressure (sysPAP). We also performed histological examination of autopsy samples and morphometric examination of the PA and the heart. Severe restrictive disorders, significant decrease in the lung diffusing capacity with alveolo-capillary block and arterial hypoxemia have been found. The sysPAP was 44.9 ± 17.4 mm Hg in average. Microscopic lung tissue disorders were characteristic for usual interstitial pneumonia. Diameter of the pulmonary vessel lumen in IPF patients was 1.5-fold less and the vessel area was 1.7-fold less than those in controls. In IPF patients, the PA branch wall was 2.9-fold thicker, the proportion of the muscle area was 2.2-fold more and that of the intima area was 4.1-fold more than those in controls. Correlations were found between sysPAP and the cross-sectional area of the PA small branches ($r = 0.71$; $p < 0.05$), sysPAP and the proportion of intima area ($r = 0.68$, $p < 0.05$). Lumen diameter of the PA small branches correlated with the right atrium length ($r = -0.81$; $p < 0.05$) and the right ventricle mass correlated with diameter ($r = -0.71$; $p < 0.05$) and the cross-sectional area of the PA small branches ($r = -0.75$; $p < 0.05$). Significant correlations were also found between lung function, lung diffusing capacity and function signs of PH. Therefore, secondary PH in IPF is characterized by wall remodeling in the PA branches, mainly due to changes of intima. The 1.5-fold reduction of the vessel lumen is thought to be a cause of moderate growth of sysPAP followed by occurrence of cor pulmonale.

Резюме

Цель работы – провести комплексное исследование прижизненных функциональных изменений кардиореспираторной системы и посмертных морфометрических изменений сердца и сосудов легких при вторичной легочной гипертензии (ЛГ), обусловленной идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ). Проведен ретроспективный анализ функционального состояния кардиореспираторной системы 10 умерших больных с ИЛФ (5 женщин и 5 мужчин, средний возраст 63,1 ± 9,2 лет). Прижизненно всем больным были проведены бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких, газовый анализ артериальной крови и доплероэхокардиографическое исследование с определением максимального систолического давления в легочной артерии (СДЛА). В гистологических срезах аутопсийного материала проводили морфометрическое исследование легочных артерий (ЛА) и сердца. Выявлены выраженные рестриктивные нарушения, значительное снижение диффузионной емкости легких с альвеолярно-капиллярным блоком, артериальная гипоксемия. СДЛА в среднем составило 44,9 ± 17,4 мм рт. ст. Микроскопические изменения легочной ткани соответствовали обычной интерстициальной пневмонии. Диаметр просвета сосудов у больных ИЛФ был в 1,5 раза меньше, а площадь в 1,7 раза меньше, чем в группе сравнения. Толщина стенки ветвей ЛА при ИЛФ превышала таковую в группе сравнения в 2,9 раза, при этом доля площади мышечного слоя в 2,2 раза была больше, а доля площади интимы в 4,1 раз больше, чем в группе сравнения. Выявлена корреляция между СДЛА и площадью поперечного сечения мелких ветвей ЛА ($r = -0,71$, $p < 0,05$), СДЛА и долей интимы в структуре стенки сосуда ($r = 0,68$, $p < 0,05$). Диаметр просвета мелких ветвей ЛА коррелировал с длиной правого предсердия ($r = -0,81$, $p < 0,05$); масса правого желудочка коррелировала с диаметром ($r = -0,71$, $p < 0,05$) и площадью поперечного сечения мелких ветвей ЛА ($r = -0,75$, $p < 0,05$). Также выявлены достоверные корреляционные связи между параметрами функции внешнего дыхания, диффузионной способностью легких, функциональными признаками ЛГ. Таким образом, вторичная ЛГ при ИЛФ характеризуется перестройкой сосудистой стенки ветвей ЛА, преимущественно интимы. Уменьшение диаметра просвета сосудов в 1,5 раза является причиной умеренного повышения СДЛА и вызывает развитие легочного сердца.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является одним из наиболее часто встречающихся и в то же время плохо изученных заболеваний в группе интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [1]. ИЛФ входит в группу идиопатических интерстициальных пневмоний — клинко-патологических форм ИЗЛ, характеризующихся многими сходными чертами (неизвестная природа болезней, близкие клинические и рентгенологические признаки), но имеющих достаточное количество различий (морфология, подходы к терапии, прогноз) [2]. Морфологическая картина при ИЛФ соответствует гистологическому паттерну обычной интерстициальной пневмонии [2].

Средняя выживаемость больных ИЛФ составляет около 3 лет [3]. Наиболее частой причиной смерти является дыхательная недостаточность как естественное следствие прогрессирования заболевания. Другими причинами смерти при ИЛФ являются сердечная недостаточность, легочное сердце, бронхогенная карцинома, ишемическая болезнь сердца и проч. [4].

Легочная гипертензия (ЛГ) — довольно частое осложнение у больных с ИЛФ. Так, *S.Nathan et al.* при катетеризации правых отделов сердца обнаружили легочную гипертензию у 41 % больных с ИЛФ [5]. Патогенез развития прекапиллярной ЛГ хорошо изучен. Однако недавно появились сообщения, противоречащие ранее существовавшим представлениям. Так, ангиогенез сосудов системы легочной микроциркуляции у взрослых здоровых лиц и при некоторых патологических состояниях [6] способен предотвращать значительное повышение сосудистого сопротивления. В свете полученных данных роль структурных изменений сосудистой стенки в развитии легочной гипертензии нуждается в уточнении и пересмотре.

Целью данной работы стало комплексное исследование инструментальных прижизненных функциональных изменений кардиореспираторной системы и посмертных морфометрических изменений сердца и сосудов легких при вторичной легочной гипертензии, обусловленной ИЛФ.

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ функционального состояния кардиореспираторной системы 10 умерших больных с ИЛФ — 5 женщин и 5 мужчин. Средний возраст составил $63,1 \pm 9,2$ года, индекс массы тела — $29,3 \pm 2,7$ кг/м².

Прижизненно (не более 6 мес. до смерти) были проведены исследования функции внешнего дыхания (ФВД), газового состава артериальной крови и доплерэхокардиографическое исследование всех больных. ФВД изучали на оборудовании *Master-Screen Body* (*Erich Jaeger GmbH*, Германия), включая проведение общей бодиплетизмографии (измерение функциональной остаточной емкости (FRC), определение жизненной емкости легких (VC), общей ем-

кости легких (TLC), остаточного объема легких (RV)), показателей спирометрии (FVC — форсированная жизненная емкость легких, FEV₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с, IC — емкость вдоха) и изучение диффузионной способности легких (DL_{CO}) и ее отношения к альвеолярному объему (DL_{CO} / VA). Полученные данные сопоставляли с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля, 1993 г. [7, 8].

Газовый состав артериальной крови изучали экспресс-методом на автоматическом анализаторе ABL-500 (*Radiometer Copenhagen*, Дания). Артериальную кровь забирали из лучевой артерии гепаринизированным шприцем. Неинвазивная оценка гемодинамики проводилась посредством доплерэхокардиографии на ультразвуковом анализаторе *Vivid-7* (GE, США). СДЛА измеряли в постоянно-волновом доплеровском режиме. Систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и правым предсердием (ПП) рассчитывался по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости струи трикуспидальной регургитации ($pG = 4V_{\max}^2$, где pG — градиент давления между ПЖ и ПП, а $V_{\max}$ — максимальная скорость потока трикуспидальной регургитации) [9]. Давление в правом предсердии оценивали с помощью метода *B.Kircher et al.* [10]. Сумма транстрикуспидального градиента и давления в ПП принималась равной СДЛА (при отсутствии стеноза ЛА). Допплерэхокардиографическое исследование проводилось в стандартных позициях. При эхокардиографическом исследовании у всех больных были исключены пороки митрального клапана, врожденные пороки сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, стенозы ЛА), эхокардиографические признаки поражения левых отделов сердца, в том числе наличие зон нарушения локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ). Систолическую функцию ЛЖ определяли по методу Симпсона.

Для сравнения морфометрических показателей ветвей ЛА использовались гистологические препараты 9 мужчин и 2 женщин (средний возраст — $45,3 \pm 5,2$ года), погибших в результате несчастных случаев, не связанных с патологией сердечно-легочной системы. Гистологическая проводка аутопсийного материала осуществлялась по общепринятой методике. Кусочки заливали в парафин. Приготавливались срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином и фукселином. Для морфометрического исследования применяли анализатор изображения с использованием программы *Leica Qwin*, включающий бинокулярный микроскоп DLMB с видеоприставкой *Leica* (Германия). Морфометрическому исследованию подвергались ЛА с наружным диаметром от 100 до 1 000 мкм.

В гистологических срезах, окрашенных пикрофуксином и фукселином, измеряли наружный ($D_{\text{наруж}}$) и внутренний ($D_{\text{просвет}}$) диаметр ЛА, их пло-

щадь ($S_{\text{наруж}}$, $S_{\text{просвет}}$), толщину и площадь всей стенки сосуда ($T_{\text{ст}}$, $S_{\text{ст}}$), толщину и площадь интимы ($T_{\text{инт}}$, $S_{\text{инт}}$), меди (Т_{мед}, S_{мед}) артерий, рассчитывали их долю в общей площади стенки сосуда.

Макроморфометрическое исследование сердца проводилось с помощью метода раздельного взвешивания [11]. Определяли чистую массу сердца, массу ПЖ и ЛЖ, желудочковый индекс — отношение чистой массы ПЖ к ЛЖ.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0. StatSoft, Inc.* Рассчитывали среднее значение показателей и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$). Достоверность различий показателей между группами определяли при помощи критерия *Mann–Whitney U-test*. Корреляционную зависимость определяли по методу Спирмана. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

ФВД

В ходе исследования ФВД у больных ИЛФ обнаружены выраженные рестриктивные нарушения, проявившиеся в уменьшении всех легочных объемов, а также значительное снижение диффузионной емкости легких и наличие альвеолярно-капиллярного блока. В среднем по группе отмечалось снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови (табл. 1).

Эхокардиографическое исследование

СДЛА в среднем по группе составило $44,9 \pm 17,4$ mmHg. Повышение СДЛА было выявлено у 5 обследованных, дилатация ПЖ — у 4 пациентов, а правого предсердия — у 5 больных. Гипертрофия свободной стенки ПЖ обнаружена у 5 больных, в среднем по группе ее величина составила $5,8 \pm 0,1$ мм. У всех обследованных лиц показатели систоличес-

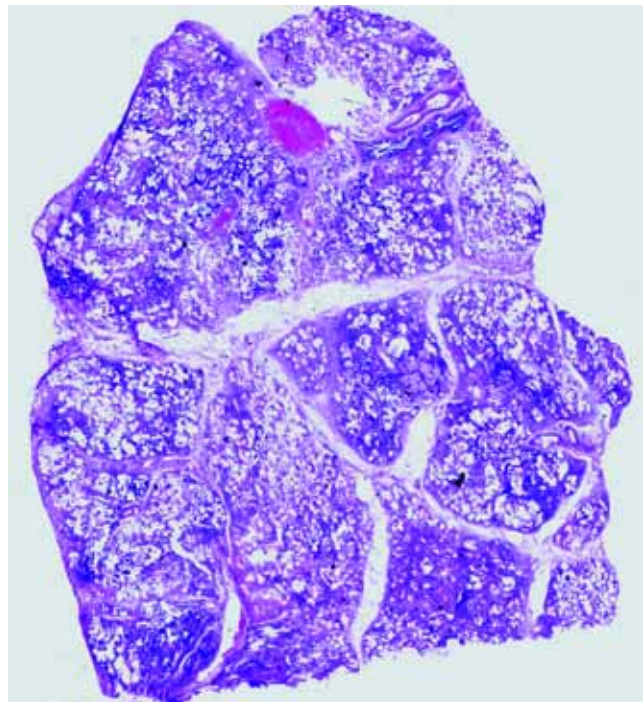


Рис. 1. Интерстициальный ИЛФ. Микросотовая дегенерация. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 2,5$

кой функции ЛЖ не были изменены, в среднем фракция выброса ЛЖ составила $64,8 \pm 5,6$ %.

Патогистологические изменения легких

Микроскопически в аутопсийном материале выявлены значительные утолщения и фиброз межалвеолярных перегородок с деформацией просветов альвеол, пролиферация гладких мышц и альвеолоцитов 2-го типа в этих зонах, очаговый фиброз с образованием микросот, очаговые разрастания грануляционной ткани в просвете деформированных альвеол (рис. 1, 2). Участки поражения чередовались с относительно неизмененными зонами легочной ткани. Микроскопические изменения соответствовали

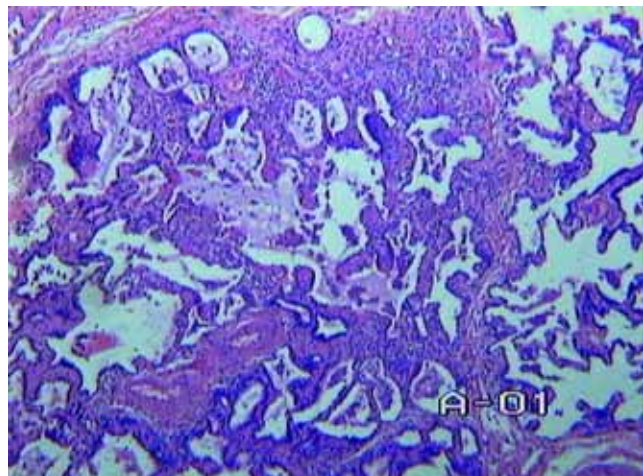


Рис. 2. Интерстициальный ИЛФ. Фиброз межалвеолярных перегородок с образованием сот и пролиферацией альвеолоцитов 2-го типа. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$.

Таблица 1
Функциональные показатели внешнего дыхания

Показатель	ИЛФ
FVC, л	$60,1 \pm 15,5$
FEV ₁ , %долж.	$63,3 \pm 16,9$
FEV ₁ / FVC	$84,9 \pm 6,0$
VC, %долж.	$60,8 \pm 14,8$
TLC, %долж.	$60,1 \pm 12,3$
RV, %долж.	$66,7 \pm 27,5$
RV / TLC	$41,0 \pm 13,1$
DL _{CO} , %долж.	$40,9 \pm 13,8$
DL _{CO} / VA, %долж.	$66,1 \pm 13,3$
pH	$7,414 \pm 0,056$
PaO ₂ , mmHg	$53,1 \pm 9,6$
PaCO ₂ , mmHg	$37,4 \pm 4,7$

Таблица 2
Морфометрическая характеристика
мелких ветвей ЛА

Параметр	ИЛФ	Группа сравнения
D _{наруж} , МКМ	63,1 ± 5,8	65,2 ± 2,2
D _{просвет} , МКМ	41,1 ± 4,0*	60,6 ± 3,3
T _{ст} , МКМ	22,0 ± 5,6*	7,7 ± 1,8
S _{наруж} , МКМ ²	5019 ± 1088	4884 ± 366
S _{просвет} , МКМ ²	2280 ± 538*	3810 ± 409
S _{ст} , МКМ ²	2740 ± 838*	1039 ± 59
S _{инт} , МКМ ²	765 ± 453*	180 ± 30
S _{мед} , МКМ ²	1974 ± 534*	875 ± 47
S _{просвет} / S _{наруж}	0,46 ± 0,08*	0,78 ± 0,09
S _{просвет} / S _{ст}	0,8 ± 0,3*	3,7 ± 1,4
D _{просвет} / D _{наруж}	0,66 ± 0,07*	0,92 ± 0,06
D _{просвет} / T _{ст}	1,9 ± 0,8*	7,9 ± 1,5
Доля просвета, %	45,5 ± 7,0*	78,0 ± 3,1
Доля интимы, %	15,2 ± 7,8*	3,7 ± 0,8
Доля меди, %	39,3 ± 4,7*	17,9 ± 1,5

Примечание: * – $p < 0,05$.

гистологической форме идиопатического фиброзирующего альвеолита – обычной интерстициальной пневмонии (ИЛФ).

Морфометрическое исследование ветвей ЛА

Морфометрические показатели ветвей ЛА представлены в табл. 2.

Было выявлено, что диаметр просвета сосудов у больных ИЛФ в 1,5 раза меньше, а площадь – в 1,7 раза меньше, чем в группе сравнения. Толщина стенки ветвей ЛА при ИЛФ превышает таковую в группе сравнения в 2,9 раза, при этом наибольшая доля в структуре сосудистой стенки приходится на мышечный слой (39,3 ± 4,7 %). При ИЛФ доля площади мышечного слоя в 2,2 раза больше, чем в группе сравнения. Наибольшие изменения касаются инти-

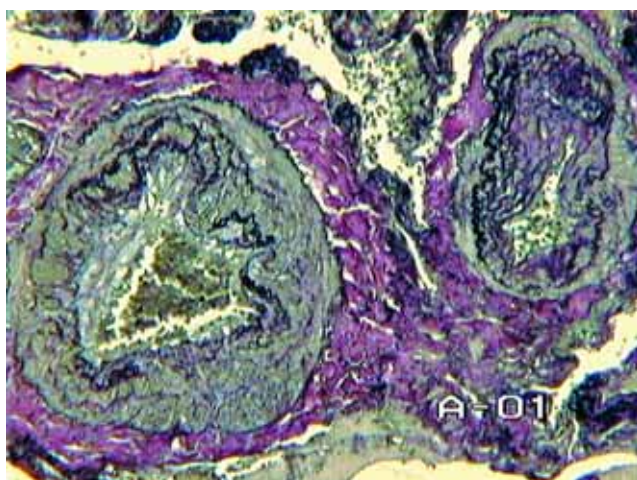


Рис. 3. Проплиферация интимального слоя и гипертрофия мышечной оболочки мелкой ветви легочной артерии. Окраска Вергоф-ван Гизон; × 200

Таблица 3
Корреляционные связи между
показателями ФВД и диффузионной
способностью легких

Параметр	VC	TLC	IC
DL _{со} , %долж.	0,80*	0,71*	0,76*

Примечание: * – $p < 0,05$.

мы: доля ее площади в 4,1 раз больше, чем в группе сравнения (рис. 3).

Макроморфометрическое исследование сердца

При раздельном взвешивании сердца масса ПЖ составила 87,9 ± 29,0 г, масса ЛЖ – 139,6 ± 36,7 г, общая масса сердца – 427,1 ± 130,9 г, желудочковый индекс – 0,72 ± 0,20.

Корреляционный анализ

При корреляционном анализе выявлены достоверные и значимые связи между параметрами внешнего дыхания, диффузионной способностью легких, функциональными признаками легочной гипертензии (табл. 3, 4).

Выявлены обратные корреляционные связи между СДЛА и площадью поперечного сечения мелких ветвей ЛА ($r = -0,71$; $p < 0,05$). Отмечалась прямая корреляционная зависимость величины СДЛА от доли интимы в структуре стенки сосуда ($r = 0,68$; $p < 0,05$). Диаметр просвета мелких ветвей ЛА значительно коррелировал с длиной правого предсердия, измеренной эхокардиографически ($r = -0,81$; $p < 0,05$).

В исследуемой группе не были выявлены корреляционные связи между морфометрическими характеристиками ветвей ЛА и газовым составом артериальной крови. Однако показатель рН артериальной крови значительно и достоверно коррелировал с долей интимы в структуре стенки ветвей ЛА ($r = 0,81$; $p < 0,05$).

Корреляционный анализ макроморфометрических изменений сердца и морфометрических характеристик сосудов легких выявил следующие значимые связи: масса ПЖ достоверно коррелировала с диаметром ($r = -0,71$; $p < 0,05$) и площадью поперечного сечения мелких ветвей ЛА ($r = -0,75$; $p < 0,05$).

Таблица 4
Корреляционные связи между
показателями ФВД, диффузионной
способностью легких и признаками
легочной гипертензии

Параметры	ПП длина	pG ТК	СДЛА
FVC, л	-0,71*	-0,68*	-0,62*
TLC, %долж.	-0,32	-0,62*	-0,38
VC, %долж.	-0,67*	-0,69*	-0,62*
RV / TLC	0,75*	0,72*	0,65*
IC, %	-0,59	-0,69*	-0,61
DL _{со} , %долж.	-0,35	-0,69*	-0,66*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Обсуждение

Вторичная ЛГ является результатом постоянной вазоконстрикции и структурных изменений легочных сосудов у больных с ИЛФ. Основные факторы, влияющие на их возникновение, — хроническая альвеолярная гипоксия, хроническое воспаление и объемная перегрузка сосудистого русла [12]. Они вызывают повреждение эндотелия сосудов, стимулирующее гипертрофию мышечной оболочки сосудов.

В нашем исследовании не выявлены корреляционные связи между уровнем артериальной гипоксемии, морфометрическими характеристиками мелких ветвей ЛА и выраженностью легочной гипертензии, поскольку гипоксия — не единственный фактор, способствующий перестройке сосудистой стенки при интерстициальном легочном фиброзе. *T.Sawai et al.* предполагают, что гипоксическая вазоконстрикция играет ведущую роль на начальных стадиях фиброзных заболеваний легких [13].

По мере прогрессирования заболевания воспаление и фиброз легочной ткани приводят к перестройке (ремоделированию) легочных резистивных сосудов. Ее следствием является компенсаторное утолщение стенки ветвей ЛА, уменьшение их просвета, что способствует повышению сопротивления сосудистого русла и давления в ЛА. В основе перестройки сосудов лежат гиперплазия интимы и утолщение меди. Эти изменения особенно интересны, поскольку гладкие мышцы медиального слоя сосуда способны изменять величину его просвета за счет сокращения или расслабления мышц. В настоящем исследовании у больных ИЛФ диаметр просвета ветвей ЛА был уменьшен в 1,5 раза за счет увеличения толщины стенки сосуда в 2,9 раза по сравнению с сосудами лиц, не страдавших легочной патологией. Выявлена обратная корреляционная зависимость между диаметром просвета ветвей ЛА и давлением в ЛА.

Уменьшение газообменной поверхности легочной ткани, перераспределение сосудов (возможно, уменьшение сосудистой плотности в альвеолярных стенках) приводит к нарушению переноса газов, о чем свидетельствуют прямая корреляционная зависимость между DL_{CO} и TLC ($r = 0,71$; $p < 0,05$), VC ($r = 0,80$; $p < 0,05$) и инспираторной емкостью легких ($r = 0,76$; $p < 0,05$) и обратная корреляционная зависимость между DL_{CO} и СДЛА ($r = -0,66$; $p < 0,05$), инспираторной емкостью легких и градиентом давления между правыми отделами сердца ($r = -0,69$; $p < 0,05$). Таким образом, выраженность функциональных признаков фиброза находится в тесной корреляционной связи с легочной гипертензией, то есть фиброзные изменения легочной ткани способствуют развитию ЛГ.

При ИЛФ увеличение сосудистого сопротивления и развитие легочной гипертензии вызывает изменение макроморфометрических параметров сердца. Степень сосудистой перестройки определяет

выраженность легочного сердца. Так, уменьшение просвета ветвей ЛА за счет повышения выраженности интимы и меди вызвало обратно пропорциональное увеличение массы ПЖ и, как следствие, увеличение желудочкового индекса, который в среднем по группе составил $0,72 \pm 0,2$.

В проведенном исследовании у больных с ИЛФ уменьшение просвета ЛА в 1,5 раза приводило к повышению СДЛА в среднем по группе до 45 mmHg, что способствовало изменению морфометрических характеристик сердца.

Заключение

1. Вторичная ЛГ при ИЛФ характеризуется перестройкой ветвей ЛА в виде гиперплазии интимы и гипертрофии меди, причем наибольшие изменения касаются интимы.
2. При вторичной ЛГ у больных с ИЛФ выявлено уменьшение диаметра просвета сосудов в 1,5 раза, что является причиной умеренного повышения СДЛА.
3. Умеренная корреляционная связь между СДЛА и толщиной интимы ветвей ЛА свидетельствует, что изменение этой структуры сосуда имеет наибольшее значение при вторичной легочной гипертензии у больных с ИЛФ.
4. Сильная обратная корреляционная связь между чистой массой ПЖ, диаметром и площадью просвета ветвей ЛА подтверждает, что уменьшение просвета ветвей ЛА в среднем в 1,5 раза обуславливает развитие легочного сердца.

Литература

1. Costabel U., King T.E. International Consensus Statement on idiopathic pulmonary fibrosis. Eur. Respir. J. 2001; 17: 163–167.
2. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement—American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 646–664.
3. Hubbard R., Johnston I., Britton J. Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study. Chest 1998; 113: 396–400.
4. Panos R.J., Mortenson R., Niccoli S.A., King T.E. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. Am. J. Med. 1990; 88: 396–404.
5. Nathan S., Shlobin O., Ahmad S. et al. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007; 131: 657–663.
6. Hopkins N., McLoughlin P. The structural basis of pulmonary hypertension in chronic lung disease: remodeling, rarefaction or angiogenesis? J. Anat. 2002; 201: 335–348.
7. Quanjer Ph.H., Tammeling G., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Eur. Respir. J. 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
8. Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer Ph.H. et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Eur. Respir. J. 1993; 6 (suppl. 16): 41–52.

9. Berger M., Haimovitz A., Van Tosh A. et al. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. J. Am. Coll. Cardiol. 1985; 6: 359–365.
10. Kircher B., Himelman R.B., Schiller M.B. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. Am. J. Cardiol. 1990; 66 (4): 493–496.
11. Ильин Г.И. К вопросу о диагностике гипертрофии миокарда методом взвешивания. Арх. пат. 1956; 8: 97–101.
12. Voelkel N.F., Tuder R.M. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. Eur. Respir J. 1995; 8: 2129–2138.
13. Sawai T., Fujiyama J., Takahashi M., Takahashi T. The site of elevated vascular resistance in early paraquat lungs: a morphometric study of pulmonary arteries. Tohoku J. Exp. Med. 1994; 174 (2): 129–140.

Поступила 09.04.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.131-008.331.1-06:616.24-004

Хроники

В мире сохраняется тревожная тенденция к широкому распространению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). По данным ежегодного доклада *The World Health Report* Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от ХОБЛ умирает больше людей, чем от рака легких. По инициативе ВОЗ 19 ноября 2007 г. во всем мире проводился день борьбы с ХОБЛ, в том числе и в нашей стране — при активной поддержке Российского респираторного общества.

На пресс-конференции, прошедшей 20 ноября 2007 г., главный терапевт Минздравсоцразвития РФ, акад. РАМН А.Г.Чучалин и главный пульмонолог Департамента здравоохранения Москвы, проф. А.С.Белевский ответили на вопросы журналистов, рассказав о социальном и экономическом бремени ХОБЛ для общества, а также о путях решения проблемы.

Специалистов беспокоит низкий уровень диагностики ХОБЛ на ранних этапах ее развития и терапии, в которой пока мало применяются современные методы редукции легочной ткани и тканевой инженерии. Большое значение необходимо уделять первичной профилактике ХОБЛ, включающей такие мероприятия, как борьба с табакокурением и вакцинирование. Значительную проблему при ведении пациентов с ХОБЛ составляют развившиеся на фоне основного заболевания сопутствующие патологии сердечно-сосудистой системы и костного аппарата. Все эти вопросы обсуждались на конференции, состоявшейся в тот же день в НИИ пульмонологии Росздрава. Проф. Е.И.Шмелев обратил особое внимание на значение профессионализма врача и тщательную диагностику системных проявлений заболевания. Стандарты и критерии методов качественной функциональной диагностики ХОБЛ, а также подробный алгоритм исследования функции внешнего дыхания представил к. м. н. А.В.Черняк. Сообщение к. м. н. С.Ю.Чикиной было посвящено оценке физической толерантности при ХОБЛ, в частности наиболее распространенному методу — тесту с 6-минутной ходьбой. В своем докладе "ХОБЛ — болезнь XXI века" д. м. н., проф. С.Н.Авдеев выделил характерные черты патологии — социальную значимость, системный характер (повышенный риск развития пневмонии, остеопороза, респираторных инфекций, стенокардии, глаукомы) и отметил главную особенность современной концепции ХОБЛ: это заболевание можно предупредить и лечить, поскольку оно характеризуется не полностью обратимой бронхиальной обструкцией.

В.М.Провоторов, О.В.Великая

Влияние сурфактанта на клиническое течение медленно разрешающейся пневмонии

Кафедра факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко

V.M.Provotorov, O.V.Velikaya

Effect of surfactant on clinical course of slowly resolving pneumonia

Summary

The aim of the study was to evaluate efficacy of surfactant treatment in patients with a slowly resolving pneumonia. Fifty patients with slowly resolving pneumonia were randomized into 2 groups. The study group patients (n = 10) received nebulised natural surfactant. The control group patients (n = 40) were treated without surfactant. Clinical and immunological methods were used in all patients at admission and in 2 weeks. There were no adverse effects of surfactant in our trial. In 14 days, lung function parameters improved significantly in the study group compared to the baseline and to the controls. The 6-min walk distance also increased greater in the study group. Significant increase in T-lymphocytes number, phagocyte number and phagocytic index was seen in the study group patients compared to the controls. Therefore, efficacy of this complex therapy of slowly resolving pneumonia was higher than in patients not receiving surfactant.

Резюме

Целью работы было изучение эффективности лечения больных затяжной пневмонией при использовании в комплексной терапии сурфактанта. Под наблюдением находились 2 группы больных с затяжной пневмонией. Первую, основную, группу составили 10 больных, которые получали высокоочищенный природный сурфактант из легкого крупного рогатого скота ингаляционно с помощью бронхоальвеолярного небулайзера. Во 2-ю группу вошли 40 больных затяжной пневмонией, которые в лечении не получали препарат сурфактанта. При поступлении и через 2 нед. проводили общеклиническое и иммунологическое исследование всех пациентов. Побочных эффектов применения препарата сурфактанта у больных затяжной пневмонией не наблюдалось. Через 14 дней лечения у пациентов основной группы достоверно улучшились показатели функции внешнего дыхания по сравнению с исходной величиной и группой сравнения. Одновременно наблюдалось повышение значений теста с 6-минутной ходьбой, более существенное у пациентов, принимавших ингаляционно сурфактант. У больных основной группы наблюдалось достоверное увеличение количества Т-лимфоцитов, фагоцитарного числа и фагоцитарного показателя по сравнению со 2-й группой. Таким образом, отмечена более высокая эффективность комплексной терапии больных затяжной пневмонией, получавших сурфактант, чем у пациентов, при лечении которых он не применялся.

Пневмонии в настоящее время продолжают оставаться важной медико-социальной проблемой во всем мире из-за роста заболеваемости и смертности населения. В промышленно развитых странах они занимают 5-6-е место среди причин смерти, а среди инфекционных заболеваний — первое [1, 2]. Снижение иммунологической реактивности организма пациентов, изменение культуральных свойств микроорганизмов, наличие тяжелой сопутствующей патологии и многие другие факторы способствуют тому, что у каждого 3-4-го из 10 больных пневмония принимает медленно разрешающееся (затяжное) течение [3]. Медленно разрешающейся считают пневмонию с таким характером течения воспалительного процесса в легких, при котором рентгенологическое разрешение остро возникшего пневмонического очага происходит в течение ≥ 4 нед., но, как правило, заканчивается выздоровлением [1, 3].

Большое значение в разрешении воспалительного процесса играет сурфактантная система легких. Она очень чувствительна к различным факторам: гипоксии, табачному дыму, микроорганизмам, нарушениям вентиляции и микроциркуляции в легких [4]. Сокращение синтеза сурфактанта способствует на-

рушению мукоцилиарного транспорта, коллапсу альвеол и обструкции терминальных бронхиол, снижению бактерицидной функции альвеолярных макрофагов [3, 4]. Все это создает условия для затяжного течения пневмонии.

Недостаточная эффективность терапии затяжных пневмоний послужила основанием для поиска новых подходов к их лечению. В последнее время все больше внимания уделяется патогенетической терапии пневмоний [5].

Известно, что некоторые лекарственные препараты (ацетилхолин, простагландины, амброксол, глюкокортикостероиды) стимулируют секрецию сурфактанта [4]. Однако в условиях нарушенной его продукции это действие препаратов ограничено, поэтому при медленном разрешении пневмонии у взрослых необходима заместительная сурфактант-терапия. В имеющихся данных литературы практически отсутствуют работы по изучению ее влияния на клиническую картину затяжного течения пневмонии.

Целью исследования было изучение эффективности лечения больных медленно разрешающейся пневмонией при использовании в комплексной терапии сурфактанта.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 2 группы пациентов с медленно разрешающейся внебольничной пневмонией в возрасте от 40 до 75 лет. Первую (основную) группу составили 10 больных (6 мужчин, 4 женщины), получавших высокоочищенный природный сурфактант из легкого крупного рогатого скота ингаляционно с помощью бронхоальвеолярного небулайзера *Boreal* в разовой дозе 25 мг в объеме 2,5 мл в течение 2 ч через день на протяжении 2 нед. Все пациенты подписали информированное согласие о применении препарата. Во 2-ю группу (группу сравнения) вошли 40 больных затяжной пневмонией (25 мужчин, 15 женщин), не применявших препарат сурфактанта. В исследование включали пациентов с затянувшимся воспалительным процессом в легких, которые до поступления в стационар лечились в течение 4 нед. и более, но улучшения не наступало. Представители основной группы соответствовали пациентам группы сравнения по полу, возрасту и тяжести заболевания. Всем пациентам назначалась терапия, включающая цефотаксим по 1 г 3 раза в сутки, инфузии 5%-ного раствора глюкозы, гемодеза, 2,4%-ный раствор эуфиллина внутривенно, противокашлевые препараты, гепарин.

Всем больным при поступлении и через 2 нед. лечения проводили тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ), исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД), сатурацию кислорода (SaO_2), иммунограмму. У пациентов основной группы исследовали ФВД и SaO_2 через 1 и 24 ч после первого введения препарата.

6-МШТ выполнялся в соответствии со стандартными нормативами [6]. Обследуемых предварительно информировали о его целях. Расстояние, которое пациенты должны были пройти за 6 мин (6 MWD), рассчитывали следующим образом [6]:

для мужчин

$$6 \text{ MWD (м)} = 1140 \text{ (м)} - (5,61 \times \text{ИМТ (кг/м}^2)) - (6,44 \times \text{возраст (лет)}),$$

для женщин

$$6 \text{ MWD (м)} = 1017 \text{ (м)} - (6,24 \times \text{ИМТ (кг/м}^2)) - (5,83 \times \text{возраст (лет)}),$$

где ИМТ — индекс массы тела.

ФВД определяли на аппарате КМ-АР-01 (ЗАО "Диамант", Россия). SaO_2 изучали с помощью пульсового оксиметра ОП-31а. Иммунологическое обследование пациентов проводили в утренние часы, используя гепаринизированную кровь с одновременным определением гемограммы. С помощью

комплекса микрометодов реакции розеткообразования и фагоцитоза выявляли содержание Т- и В-лимфоцитов (Е- и М-РОК), индекс теофиллинрезистентных / теофиллинчувствительных лимфоцитов (Тфр / Тфч), показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарный показатель и фагоцитарное число). Кроме того, определяли уровень сывороточных иммуноглобулинов А, М, G.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью методов математической статистики. Достоверность различий анализировали посредством t-критерия Стьюдента.

Результаты

При поступлении в стационар у всех исследуемых общее состояние было средней степени тяжести. Все больные жаловались на общую слабость, снижение работоспособности, кашель. 80 % пациентов 1-й группы и 75 % 2-й группы отмечали кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты, остальные — сухой кашель. У 20 % больных было кровохарканье. Повышение температуры тела до 38°C отмечалось у 41 %, до $38-39^\circ\text{C}$ — у 59 % больных затяжной пневмонией при поступлении в стационар. 17 пациентов жаловались на боли в грудной клетке при кашле и глубоком дыхании. Всех беспокоила одышка при физической нагрузке (ходьба на расстояние до 100 м). Согласно критериям MRC (*Medical Research Council Grading System*) у всех была определена 3-я степень тяжести одышки.

Затяжному течению пневмонии способствовали сопутствующие заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких I стадии (100 %), хронический криптогенный гепатит (75 %).

При проведении 6-МШТ у больных затяжной пневмонией отмечалось уменьшение расстояния в 2 раза по сравнению с должной величиной (табл. 1). При аускультации у 35 (70 %) пациентов выслушивались жесткое или ослабленное дыхание, мелкопузырчатые влажные хрипы на стороне поражения, у остальных наблюдалась бедная аускультативная картина. У 22 (44 %) больных определялось ограничение подвижности легочного края. Притупление перкуторного звука на стороне поражения было выявлено у всех обследуемых. CO_2 составила в среднем $21,1 \pm 1,15$ мм/ч, число лейкоцитов в периферической крови — $12 \pm 0,75 \times 10^9/\text{л}$. У 41 (82 %) больного отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево, у 20 % — лимфопения.

Таблица 1
Показатели 6-МШТ ($M \pm m$)

Пол пациентов	Должное расстояние, м	Показатели теста при поступлении, м	Показатели теста через 14 дней, м	
			Основная группа	Группа сравнения
Женщины	$586,52 \pm 25,21$	$290,37 \pm 20,25^*$	$525,22 \pm 19,17^*$	$445,78 \pm 30,54^*$
Мужчины	$612,66 \pm 18,59$	$310,56 \pm 12,42^*$	$574,75 \pm 23,66^*$	$498,29 \pm 26,15^*$

Примечание. * — $p < 0,05$.

Таблица 2
Динамика некоторых показателей ФВД и SaO₂ у больных затяжной пневмонией при лечении сурфактантом (M ± m)

Показатели, %	До лечения	Через 1 ч после первого введения	Через 24 ч после первого введения	Через 14 дней лечения
ОФВ ₁	79,2 ± 4,4	65,32 ± 4,11*	80,1 ± 3,9	95,2 ± 4,4*
ЖЕЛ	77,4 ± 3,2	59,1 ± 3,3*	81,2 ± 3,3	96,5 ± 3,2**
SaO ₂	90,5 ± 0,5	85,5 ± 1,5*	91,8 ± 1,5	98,5 ± 1,5**

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

При анализе данных иммунологического статуса у пациентов затяжной пневмонией выявлено достоверное снижение Т-лимфоцитов, фагоцитарного числа и фагоцитарного показателя: Е-РОК = $47,9 \pm 1,6$ %, М-РОК = $12,8 \pm 1,1$ %, Тфр / Тфч = $2,8 \pm 0,5$, фагоцитарный показатель = $35,5 \pm 2,2$ %, фагоцитарное число = $4 \pm 0,5$ ($p < 0,05$). При рентгенологическом исследовании поражение правого легкого наблюдалось у $2/3$ больных, левого — у $1/3$, поражение 2 сегментов — у 20 %, доли — у 12 %. У 8 (16 %) пациентов наблюдались признаки деструкции. У всех больных (100 %) обнаружено наличие инфильтрации в 2 или нескольких сегментах.

У 14 (28 %) пациентов возбудителем пневмонии был *Str. Pneumoniae*, у 7 (14 %) — грамотрицательные микроорганизмы, у 5 (10 %) — *H. influenzae*. В 24 (48 %) случаях этиология пневмонии не была установлена.

Исследование ФВД выявило достоверное уменьшение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁): ЖЕЛ = $77,4 \pm 3,2$ %_{долж.}, ОФВ₁ = $79,2 \pm 4,4$ %_{долж.} ($p < 0,05$). SaO₂ составила $90,5 \pm 0,5$ %. Через 1 ч после 1-го ингаляционного введения сурфактанта у больных затяжной пневмонией отмечалось снижение показателей ФВД ($p < 0,05$), а через 24 ч происходил значительный рост показателей ФВД, однако достоверной разницы с исходной величиной не было обнаружено (табл. 2).

За время пребывания в стационаре самочувствие больных пневмонией улучшилось. Через 14 дней лечения повышение температуры тела до субфебрильных значений отмечалось у 1 (10 %) больного основной группы и 5 (14,5 %) — контрольной группы. Кашель продолжал беспокоить 40 % пациентов 1-й группы и 50 % — 2-й. У 1 (10 %) пациентов основной группы и 12 (30 %) в группе сравнения выделялась слизистая мокрота до 50 мл в сутки. Уменьшение одышки до 2-й степени выраженности по MRC у пациентов, принимавших сурфактант, наблюдалось через $9,5 \pm 1,5$ суток, во 2-й группе — через $14,5 \pm 1,5$ суток. Улучшение самочувствия подтверждалось и положительной динамикой аускультативных признаков, нормализацией гемограммы (табл. 3).

При проведении 6-МШТ больные с затяжным течением пневмонии показали достоверное увеличение расстояния как в основной группе, так и в группе сравнения (табл. 1). Однако пациенты основной группы в течение 6 мин преодолевали значительно большее расстояние, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Через 14 дней после лечения в основной группе при исследовании ФВД наблюдался достоверный рост ЖЕЛ и ОФВ₁: $96,5 \pm 3,2$ %_{долж.} и $95,2 \pm 4,4$ %_{долж.} соответственно ($p < 0,05$). SaO₂ также возросла до $98,5 \pm 1,5$ % ($p < 0,05$). Во 2-й группе улучшения при изучении ФВД и SaO₂ были, но менее выраженные, чем в основной группе ($p < 0,05$).

Таблица 3
Динамика симптомов затяжной пневмонии при лечении больных с применением сурфактанта

Симптомы	При поступлении				Через 14 дней			
	1-я группа (n = 10)		2-я группа (n = 40)		1-я группа (n = 10)		2-я группа (n = 40)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кашель	10	100	40	100	4	40	20	50
Отделение мокроты	8	80	30	75	1	10	12	30
Повышение температуры:								
до 38 °С;	4	40	17	42	1	10	5	14,5
38–39 °С	6	60	23	58	–	–	–	–
Кровохарканье	2	20	8	20	–	–	–	–
Боли в грудной клетке	3	30	14	32	–	–	2	5
Притупление перкуторного звука	10	100	40	100	–	–	–	–
Сухие хрипы	3	30	12	30	2	20	8	20
Влажные хрипы	7	70	28	70	–	–	2	5
Шум трения плевры	3	30	14	32	–	–	2	5
Ускорение СОЭ	10	100	40	100	5	50	30	75
Лейкоцитоз	7	70	35	87,5	–	–	2	5

Исследование иммунной системы больных затяжной пневмонией через 14 дней лечения показало, что в обеих группах отмечалось достоверное увеличение Е-РОК и фагоцитарного показателя (табл. 4). В группе пациентов, использовавших в лечении сурфактант, эти показатели были достоверно выше ($p < 0,05$). Здесь же отмечалось достоверное увеличение фагоцитарного числа ($p < 0,05$), в группе сравнения изменение фагоцитарного числа было недостоверным. При изучении М-РОК, IgG, IgA и IgM достоверных изменений не обнаружено.

В группе больных, принимавших сурфактант, инфилтративные изменения сохранялись при рентгенологическом обследовании в среднем $19,5 \pm 1,5$ суток, в группе сравнения — $22,5 \pm 1,5$ суток. Срок лечения больных основной группы составил в среднем 20 ± 1 сутки, во второй — $24,5 \pm 1,5$ суток.

Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено, что при использовании сурфактанта в комплексной терапии больных затяжной пневмонией отмечается улучшение клинической картины заболевания: быстрее уменьшаются одышка, боли в грудной клетке при дыхании, кашель, нормализуются СОЭ и количество лейкоцитов. В нашем исследовании побочных эффектов от применения препарата не наблюдалось.

Ухудшение показателей ФВД и SaO_2 через 1 ч после 1-го введения препарата, вероятно, не является отрицательным моментом терапии. Эти изменения показывают, что препарат доставлен в терминальные отделы респираторной системы и сурфактант еще не успел "встроиться" в легочную ткань. Этот факт подтверждается данными литературы, где положительные изменения показателей газового состава артериальной крови, показателей газообмена зарегистрированы через 3 ч после 1-го введения сурфактанта больным с синдромом острого повреждения легких [7].

Через 24 ч после 1-го введения препарата мы отметили положительную динамику показателей ФВД

и увеличение SaO_2 , но по сравнению с исходной величиной различия не были достоверны. Через 14 дней лечения у больных, принимавших ингаляционно сурфактант, достоверно изменились показатели ФВД по сравнению с исходной величиной и наблюдалось достоверное улучшение показателей по сравнению со 2-й группой.

Улучшение показателей ФВД совпадало с оценкой 6-МШТ. Пациенты, получавшие в лечении сурфактант, через 14 дней терапии за 6 мин преодолевали значительно большее расстояние, чем больные группы сравнения ($p < 0,05$), и быстрее достигали должных величин.

Значительное улучшение показателей ФВД, SaO_2 , 6-МШТ у больных 1-й группы может быть связано с основной функцией сурфактанта — улучшением мукоцилиарного клиренса, снижением поверхностного натяжения альвеол и мелких бронхов, что препятствует коллапсу альвеол и обструкции терминальных бронхиол [3, 4, 8, 9].

В нашем исследовании у пациентов, получавших в лечении сурфактант, наблюдалось достоверное увеличение количества Т-лимфоцитов, фагоцитарного числа и фагоцитарного показателя по сравнению со 2-й группой. Это подтверждает данные других исследований, где отмечается влияние сурфактанта на бактерицидные функции альвеолярных макрофагов [3, 4].

У больных основной группы нормализация рентгенологической картины наблюдалась на 3-4 дня раньше, чем в группе сравнения. Это способствовало сокращению сроков пребывания в стационаре.

Выводы

1. Применение сурфактанта в комплексной терапии больных медленно разрешающейся пневмонией способствует улучшению показателей ФВД.
2. Использование препарата сурфактанта в комплексной терапии больных затяжной пневмонией помогает восстановлению иммунного статуса: повышению Т-лимфоцитов и фагоцитарной активности нейтрофилов.

Таблица 4
Показатели иммунитета у больных затяжной пневмонией при лечении с применением сурфактанта ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые обследованные	Больные затяжной пневмонией		
		при поступлении	через 14 дней лечения	
			1-я группа ($n = 10$)	2-я группа ($n = 40$)
Е-РОК, %	$64,0 \pm 3,5$	$47,9 \pm 1,6^{**}$	$57,8 \pm 1,3^*$	$52,3 \pm 1,5^*$
М-РОК, %	$12,0 \pm 2,7$	$12,8 \pm 1,1$	$12,3 \pm 1,2$	$12,4 \pm 1,5$
Тфр / Тфч	$3,5 \pm 1,5$	$2,8 \pm 0,5$	$3,0 \pm 1,5$	$3,1 \pm 0,5$
Фагоцитарный показатель	$60,0 \pm 10,8$	$35,5 \pm 2,2^*$	$49,9 \pm 2,0^*$	$42,2 \pm 1,7^*$
Фагоцитарное число	$6,5 \pm 1,0$	$4,0 \pm 0,5^*$	$5,5 \pm 0,4^*$	$4,5 \pm 0,2$
IgG, мЕ/мл	$162,5 \pm 19,5$	$148,6 \pm 10,2$	$152,2 \pm 9,5$	$151,1 \pm 10,1$
IgA, мЕ/мл	$145,2 \pm 19,2$	$141,2 \pm 15,6$	$142,3 \pm 14,5$	$143,1 \pm 10,2$
IgM, мЕ/мл	$142,1 \pm 7,8$	$138,0 \pm 10,2$	$140,3 \pm 9,1$	$139,9 \pm 8,8$

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

3. Отмечена более высокая клиническая эффективность комплексного лечения пациентов с затяжной пневмонией, получавших сурфактант, чем у больных, которые лечились без него.

Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Страчунский Л.С. Внебольничная пневмония: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.; 2003.
2. Franquet T. Imaging of pulmonary infections: trends and algorithms. Eur. Respir. J. 2004; 9 (30): 51–75.
3. Сильвестров В.П. Клиника и лечение затяжной пневмонии. М.: Медицина; 1987.
4. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких. М: Медицина; 1990.
5. Ноников В.Е. Патогенетическая терапия пневмоний. Рус. мед. журн. 2004; 12 (21): 1193–1195.
6. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей. М.; 2004.
7. Шевченко Ю.Л., Розенберг О.А., Хубулава Г.Г. и др. Длительное ингаляционное введение сурфактанта — VL для купирования респираторного дистресс синдрома взрослых, развившегося после реконструктивного вмешательства на брюшной аорте. Вестн. хир. 1999; 158 (3): 72–75.
8. Малявин А.Г., Щегольков А.М. Медицинская реабилитация больных пневмонией. Пульмонология 2004; 3: 93–103.
9. Фомина И.Г., Маринин В.Ф. Неотложная терапия в пульмонологии: Справочник. М.: Медицина; 2003.

Поступила 22.11.06
© Провоторов В.М., Великая О.В., 2007
УДК 616.24-002-092

Выявление и коррекция психовегетативных расстройств у больных туберкулезом

ГОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия", г. Омск

A.V.Mordyk, A.V.Lysov, O.G.Ivanova, L.V.Pusyрева, A.V.Kazakov

Diagnosis and treatment of psychovegetative disorders in tuberculosis patients

Summary

We studied psychovegetative status and efficacy of Afobazol for correction of psychovegetative disorders and prevention of adverse effects of antituberculosis drugs in patients with newly diagnosed tuberculosis. The study involved 98 patients: 49 patients received antituberculosis therapy and Afobazol (the 1st group) and 49 patients were treated with antituberculosis medications only (the 2nd group). We found that 100 % of newly diagnosed tuberculosis patients had psychovegetative disorders with imbalance in all components of the vegetative nervous system, hyperactivity of the sympathetic component and high levels of somatic and psychic anxiety. Antituberculosis chemotherapy enhances psychovegetative disorders. Addition of anxiolytic drug Afobazol to the antituberculosis therapy improved results of the treatment probably due to improvement in the vegetative nervous function, alleviation of psychic disorders and increase tolerability of antituberculosis therapy.

Резюме

Изучались психовегетативный статус у впервые выявленных больных туберкулезом и эффективность афобазола в коррекции обнаруженных нарушений и профилактике побочного действия противотуберкулезных препаратов. В исследование включены 98 пациентов: 1-я группа — 49 больных одновременно с химиотерапией туберкулеза, получавшие афобазол в течение 1 мес., 2-я группа — 49 больных, которым проводилась химиотерапия. Установлено, что у впервые выявленных больных туберкулезом до начала лечения в 100 % случаев выявляются психовегетативные расстройства, которые проявляются нарушением всех звеньев регуляции вегетативной нервной системы (ВНС), повышенным напряжением ее симпатического звена, высоким уровнем соматической и психической тревоги. Химиотерапия туберкулеза усугубляет психовегетативные нарушения. Включение в комплексную терапию больных туберкулезом анксиолитика афобазола позволяет оптимизировать результаты лечения, по-видимому, за счет нормализации функции ВНС, уменьшения выраженности психических нарушений, улучшения переносимости противотуберкулезных препаратов.

Туберкулез легких в начале 3-го тысячелетия стал одной из острых социально-медицинских проблем, что обусловлено повсеместным ростом частоты заболевания и снижением уровня жизни населения страны, миграционными процессами, рядом других факторов [1, 2]. Туберкулез является инфекционной болезнью, а современные социально-экономические условия лишь создают почву для его распространения. Наиболее приоритетные направления во фтизиатрии — выявление больных и их лечение, основным методом которого по-прежнему остается химиотерапия. С 1993 г. эффективность лечения пациентов с туберкулезом снизилась на 15 % [3], что связано с ростом деструктивных форм туберкулеза среди заболевших, учащением случаев первичной и вторичной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к химиопрепаратам, высоким удельным весом сопутствующей патологии [1, 2], а также с вынужденными перерывами из-за побочного действия препаратов или непереносимости их больными [4].

Изменение психического состояния и вегетативного статуса таких пациентов является одной из причин развития сердечной недостаточности, что негативно сказывается на течении туберкулезного

процесса [5]. Поражения вегетативной нервной системы (ВНС) и нервно-психические заболевания при туберкулезе легких, приводящие к различным изменениям сердечно-сосудистой системы, встречаются часто: по наблюдениям Ю.Г. Степанова (1974 г.) [6], они отмечаются в 100 % случаев, по данным Л.Э. Панкратовой [7], Р.Ш. Валиева [8, 9] — в 66,3–89,1 %, Р. Chaulet [10] отмечает от 44 до 100 % случаев.

Токсические побочные реакции на противотуберкулезные препараты могут спровоцировать ухудшение общего состояния больного, но на этом фоне чаще выявляются наиболее характерные для данного средства симптомы органной патологии [4]. Прием этих препаратов может усугублять поражение нервной и сердечно-сосудистой систем: развиваются депрессивный, психастенический, диэнцефальный синдромы, нарушения сна, синдром интеллектуально-мнестических расстройств, нарушаются контрактильная способность миокарда и атриовентрикулярная проводимость. Важна своевременная диагностика психовегетативных синдромов у больных туберкулезом, связанных с собственно инфекцией, действием препаратов. Использование для их коррекции патогенетических средств позволит повысить эффективность лечения.

В терапии психовегетативных синдромов у больных туберкулезом нами использовался новый отечественный селективный анксиолитик афобазол, обладающий противотревожным, вегетостабилизирующим действием [11]. Цель исследования — изучить психовегетативный статус у впервые выявленных больных туберкулезом и эффективность афобазола в коррекции нарушений и профилактике побочного нейро- и кардиотоксического действия противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы

Критериями включения в исследования были впервые выявленный туберкулез органов дыхания, возраст от 18 до 45 лет, выраженность тревожных нарушений по шкале тревоги Гамильтона > 15 баллов, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения — сопутствующая туберкулезу тяжелая соматическая и психическая патология, алкоголизм, наркомания.

Все больные получали 4-5 противотуберкулезных препаратов (в соответствии со стандартными режимами химиотерапии, рекомендованными приказом Минздравсоцразвития РФ № 109 от 21.03.03) на фоне патогенетических средств (витамины группы В, гепатопротекторы).

Состояние вегетативного гомеостаза изучали путем анализа вариабельности сердечного ритма (ВРС) по *Р.М.Баевскому* [12] с расчетом основных вариационных индексов — ВР (вариационный размах), Мо (мода), АМо (амплитуда моды), Ин (индекс напряжения) и дальнейшим определением состояния ВНС и напряжения регуляторных процессов [12–14, 3]. Проведено психологическое обследование всех больных, которое включало индивидуальную беседу, исследование показателей выраженности тревоги по шкале Гамильтона [15], оценку исчезновения выявленных патологических симптомов с помощью шкалы общего клинического впечатления [16]. Для синдромологической оценки личностных нарушений и оценки психического статуса больных использовался сокращенный вариант Миннесотского многопрофильного личностного опросника (ММРП) [17].

Исследование психовегетативного статуса проводилось при поступлении больного в стационар до назначения химиотерапии и афобазола и после завершения месячного курса афобазола. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты регистрировались в истории болезни, учетной форме ТБ-01, извещения о них [4] направлялись лечащими врачами в Омский региональный центр по изучению побочного действия лекарств. Эффективность лечения туберкулеза оценивалась по общепринятым критериям: прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада [2, 3]. Общая продолжительность наблюдения за больными составила 6 мес.

В исследовании участвовали 98 пациентов, которые были разделены на две группы методом страти-

фикационной рандомизации: 49 чел. вошли в 1-ю группу, получавшую в течение 1-го мес. химиотерапии афобазол в общепринятой дозе (по 1 таблетке 10 мг 3 раза в день), и 49 чел. составили 2-ю группу сравнения. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, структуре клинических форм туберкулеза и наличию сопутствующей патологии. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $34 \pm 5,6$ года, 2-й группы — $37 \pm 4,9$ года. Среди включенных в исследование преобладали женщины, несмотря на высокую заболеваемость туберкулезом среди мужчин, что, по-видимому, связано с большей частотой у них тревожных расстройств. В каждой группе было по 26 женщин (53,1 %). Отмечались следующие формы заболевания: инфильтративный туберкулез — у 41 чел. в 1-й группе (83,7 %) и 39 чел. во 2-й группе (75,6 %), очаговый туберкулез — у 1 чел. (2,0 %) и 2 чел. (4,1 %), диссеминированный туберкулез — у 2 чел. (4,1 %) и 3 (6,1 %), экссудативный плеврит — у 3 чел. (6,1 %) и 2 чел. (4,1 %), фиброзно-кавернозный туберкулез — у 2 чел. (4,1 %) и 3 чел. (6,1 %) соответственно. Сопутствующая патология диагностирована примерно у 33 % пациентов в каждой группе: хронический бронхит — у 5 чел. в 1-й группе и 7 чел. во 2-й группе, миокардиодистрофия — у 5 и 4 чел., патология желудочно-кишечного тракта — у 6 и 5 чел. соответственно.

Группы были сопоставимы по суммарному показателю тревоги, определяемому по шкале Гамильтона. Тревожные состояния у исследуемых были связаны с впервые диагностированным туберкулезом органов дыхания и необходимостью длительной терапии, в том числе в стационаре.

Для анализа и оценки данных использовались методы описательной статистики (вычисление средних значений и их стандартных ошибок). Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ *Biostat*.

Результаты и обсуждение

При исследовании ВРС у пациентов обеих групп до начала химиотерапии выявлены нарушения всех звеньев регуляции ВНС (табл. 1). Состояние равновесия, по-видимому, поддерживалось за счет повышенного напряжения симпатического звена ВНС. На фоне приема афобазола отмечены значительное уменьшение симпатикотонии и тенденция к нормализации основных индексов ВРС — изменение величин ВР, АМо, ИН. В группе пациентов, получавших химиотерапию без афобазола, через 1 мес. терапии сохранялась выраженная симпатикотония, свидетельствующая об истощении приспособительных реакций организма с полным расходом резервов.

Динамика показателей шкалы тревоги Гамильтона была следующей. Среднее значение показателя "психическая тревога" в обеих группах до начала лечения было примерно одинаковым и составило $14,06 \pm 2,91$

Таблица 1
Динамика показателей ВСП на фоне приема афобазола

Группы больных	Основные индексы ВСП			
	Мо, с	ВР, с	АМо, %	ИН, отн. ед.
1-я группа, до начала лечения	0,84 ± 0,04	0,17 ± 0,04	40,1 ± 4,4	550,0 ± 98,2
2-я группа, до начала лечения	0,83 ± 0,02	0,18 ± 0,03	38,2 ± 7,9	597,1 ± 97,7
1-я группа, через 1 мес. химиотерапии и приема афобазола	0,80 ± 0,03	0,19 ± 0,05	36,8 ± 3,9	345,10 ± 75,53*
2-я группа, через 1 мес. химиотерапии	0,77 ± 0,06	0,22 ± 0,04	38,3 ± 6,5	475,50 ± 124,1

Примечание: * – $p < 0,05$.

и 14,3 ± 3,11 балла соответственно. Средние значения показателя "соматическая тревога" в группах наблюдения до начала химиотерапии также не отличались и составляли 10,31 ± 2,02 и 9,38 ± 4,01 балла. Спустя 1 мес. лечения в группе пациентов, получавших афобазол, отмечено выраженное снижение психической тревоги до 9,01 ± 2,02 балла ($p < 0,05$) и некоторое падение соматической тревоги – 8,38 ± 3,01 балла. В группе сравнения через 1 мес. химиотерапии показатель психической тревоги по-прежнему оставался высоким – 14,8 ± 2,05 балла, показатель соматической тревоги возрос до 13,6 ± 2,07 балла ($p < 0,05$). Прием афобазола позволял быстро и мягко снизить уровень тревоги у больных туберкулезом. Нарастание соматической тревоги на фоне лечения без включения афобазола, видимо, связано с более частым развитием побочного действия препаратов.

По шкале общего клинического впечатления улучшение состояния пациентов оценивалось по исчезновению или смягчению расстройств ВНС. Уже на 7-й день приема афобазола у 19 пациентов (38,8 %) отмечалось небольшое улучшение, у 9 чел. (18,4 %) – выраженное улучшение, у 21 чел. (43 %) изменений не было, у 3 чел. (6,1 %) – небольшое ухудшение. На 14-й день приема афобазола значительное улучшение отмечалось у 15 чел. (30,6 %), небольшое улучшение – у 24 чел. (49,0 %), изменений не было у

10 чел. (20,4 %). На 21-й день приема афобазола значительное улучшение отмечено у 20 чел. (40,8 %), небольшое улучшение – у 26 чел. (53,1 %), изменений не было у 3 чел. (6,1 %). Спустя 1 мес. приема афобазола значительное улучшение отмечено у 34 чел. (69,3 %), небольшое улучшение – у 12 чел. (24,5 %), изменений не было у 3 чел. (6,1 %).

Для оценки психического статуса пациентов использовался сокращенный вариант опросника ММРП. У большей части пациентов в обеих группах (в 1-й группе у 41 чел. – 83,7 %, во 2-й группе у 43 чел. – 87,8 %) до начала лечения выявлен астено-невротический тип поведения в сочетании с тревожно-мнительным. Показатели по 1-, 2- и 3-й шкалам составили в 1-й группе 74,4 ± 4,5; 63,5 ± 3,8; 76,7 ± 3,2 балла; во 2-й группе – 72,8 ± 4,1; 58,6 ± 4,2 и 70,6 ± 5,4 балла. У 7 пациентов (14,3 %) в 1-й группе и у 6 (12,2 %) во 2-й группе выявлен шизоидный тип поведения. У 1 пациента (2,0 %) в 1-й группе обнаружен параноидальный синдром в сочетании с ригидностью мышления. На фоне терапии афобазолом в 1-й группе отмечено достоверное снижение показателей по первым 3 шкалам опросника у пациентов с астено-невротическим и тревожно-мнительными типами поведения: 55,8 ± 3,1; 35,1 ± 2,9; 39,6 ± 4,2 балла соответственно ($p < 0,05$). Во 2-й группе достоверное снижение показателей по этим шкалам не зарегистрировано.

Таблица 2
Виды и частота побочных реакций на противотуберкулезные препараты в группах сравнения

Виды реакций	1-я группа (n = 49)		2-я группа (n = 49)	
	абс. число	%	абс. число	%
Нейротоксические реакции	3	6,1	10*	20,4*
Токсическое поражение VIII пары челюстно-мозговых нервов, проявляющееся вестибулярными расстройствами	–	–	1	2,0
Кардиотоксические реакции	2	4,1	8	16,3
Лекарственные гепатиты с повышением уровня трансаминаз	4	8,2	6	12,2
Лекарственные дискинезии желчевыводящих протоков	–	–	3	6,1
Лекарственные гастриты	1	2,0	5	10,2
Всего токсических реакций	14	28,6	33*	67,3*
Аллергические реакции:				
эозинофилия (10–15 %)	–	–	1	2,0
кожная сыпь	4	8,2	3	6,1
лихорадка	–	–	1	2,0
Всего аллергических реакций	4	8,2	5	10,1

Примечание: * – $p < 0,05$.

новый оригинальный
отечественный
препарат

ВСЁ СЛОЖИТСЯ!

абсолютно
селективный анксиолитик

небензодиазепинового
ряда

АФОБАЗОЛ®

НЕ ТОКСИЧЕН

НЕ ФОРМИРУЕТ лекарственной
зависимости

НЕ РАЗВИВАЕТСЯ синдром отмены

УСТРАНЯЕТ

- ✓ тревогу
- ✓ раздражительность
- ✓ плаксивость
- ✓ чувство беспокойства
- ✓ страх

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

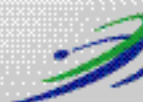
- ✓ генерализованные тревожные расстройства
- ✓ тревожные расстройства при заболеваниях:
сердечно-сосудистой системы,
органов дыхания, органов пищеварения
- ✓ неврастения
- ✓ расстройства адаптации

УЛУЧШАЕТ

память, способность к концентрации внимания

**ОТПУСКАЕТСЯ
БЕЗ РЕЦЕПТА!**

Действие АФОБАЗОЛА отчётливо
наблюдается на 5-7 день от начала
лечения. Максимальный эффект
достигается к концу 4 недели лечения

 **Мастерфарм**
ГОЩЕВСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Россия, 127473, г. Москва,
1-й Волконский пер., д. 11, стр. 2,
тел.: (495) 781-10-93
отдел продаж - (495) 781-10-94

www.afobazol.ru



Таблица 3
Эффективность лечения туберкулеза в группах сравнения

Показатели и сроки эффективности лечения	1-я группа (количество распадов – $n = 23$, количество бактериовыделителей – $n = 29$)		2-я группа (количество распадов – $n = 24$, количество бактериовыделителей – $n = 30$)	
	абс. число.	%	абс. число	%
Рубцевание полостей распада через 2 мес. химиотерапии	3	13,0	2	8,3
Рубцевание полостей распада через 6 мес. химиотерапии	14	60,9	13	54,1
Всего рубцевания полостей	17	73,9	15	62,5
Прекращение бактериовыделения через 2 мес. химиотерапии	5	21,7	4	16,6
Прекращение бактериовыделения через 6 мес. химиотерапии	15	65,2	13	54,1
Всего абациллировано	20	86,9	17	70,8

Частота нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты в группах сравнения представлена в табл. 2. Во 2-й группе они развились в 78,4 % случаев, а в 1-й группе – в 36,8 % случаев ($p < 0,05$). В 1-й группе пациентов достоверно реже ($p < 0,05$) возникали нейротоксические, кардиотоксические реакции и лекарственные поражения желудочно-кишечного тракта. Это связано, видимо, с тем, что в патогенезе этих видов токсических реакций важную роль играют повышенная активность симпатического отдела ВНС и расстройства психики, которые корригировались афобазолом.

В табл. 3 отражена эффективность лечения туберкулеза в группах сравнения по 2 основным показателям – закрытию каверн и прекращению бактериовыделения. К концу периода наблюдения (6 мес.) полости распада закрылись у 73,9 % больных в 1-й группе и у 62,5 % пациентов во 2-й группе ($p > 0,05$), бактериовыделение прекратилось у 86,9 % пациентов в 1-й группе и у 70,8 % – во 2-й ($p > 0,05$). В целом прием афобазола положительно сказывался на течении и исходах туберкулезного процесса, однако достоверные различия по показателям эффективности лечения в группах сравнения не получены.

Заключение

1. У впервые выявленных больных туберкулезом до начала лечения в 100 % случаев развиваются психовегетативные расстройства (нарушения всех звеньев регуляции ВНС, повышенное напряжение ее симпатического звена, высокий уровень соматической и психической тревоги).
2. Химиотерапия туберкулеза усугубляет психовегетативные нарушения.
3. Включение в комплексную терапию больных туберкулезом анксиолитика афобазола позволяет оптимизировать результаты лечения туберкулеза, по-видимому, за счет нормализации функции ВНС, уменьшения выраженности психических нарушений, улучшения переносимости больными противотуберкулезных препаратов.

Литература

1. Мишин В.Ю. Актуальные вопросы туберкулеза органов дыхания. М.: Медицина; 2003.

2. Перельман М.И., Корякин В.А., Богадельникова И.В. Фтизиатрия. М.: Медицина; 2004.
3. Шилова М.В., Хрулева Т.С. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе. Пробл. туберкулеза 2005; 3: 3–11.
4. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. М.: Изд-во "Компьютербург"; 2004.
5. Новикова Л.Н. Патофизиологические механизмы сердечной недостаточности у больных туберкулезом легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003.
6. Степанов Ю.Г. Психоневрологические аспекты реабилитации в подростковом противотуберкулезном санатории: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1974.
7. Панкратова Л.Э. Клиника и лечение туберкулеза легких у впервые выявленных больных с пограничными нервно-психическими расстройствами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1988.
8. Валиев Р.Ш. Отклонения в нервно-психической сфере у больных туберкулезом легких и их коррекция в процессе лечения. Каз. мед. журн. 1988; 4: 288–290.
9. Валиев Р.Ш. Лечение больных туберкулезом легких с учетом особенностей их личности и отношения к болезни. Пробл. туб. 1999; 2: 27–31.
10. Chaulet P. Observed treatment of tuberculosis patient in ambulatory conditions. Rev. Mal. Respir. 1986; 3: 65–66.
11. Незнамов Г.Г., Синюков С.А., Чумаков Д.В. и др. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазол. Экспер. и клин. фармакол. 2001; 64 (2): 9–15.
12. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.; 1984.
13. Браженко Н.А. Этиотропное, патогенетическое и хирургическое лечение фтизиопульмонологических больных: методическое пособие для врачей. СПб.: Изд-во СПбГМУ; 1998.
14. Гуревич М.В., Стручков П.В., Александров О.В. Влияние некоторых лекарственных препаратов различных фармакологических групп на вариабельность ритма сердца. Качеств. клин. практика 2002; 1: 100–105.
15. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br. J. Med. Psychol. 1959; 32 (1): 50–55. Guyo W., ed. National Institute of Mental Health: 12-CGI. Clinical Global Impression. ECDEU assesment manual for psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville, Maryland; 1976. 22–217.
17. Собчик Л.Н. Методы психологической диагностики: Метод. рук-во. М.; 1990.

Поступила 06.06.07
© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.24-002.5-092

Я.Н.Шойхет, Е.А.Титова, Л.Г.Дуков, Т.А.Корнилова, В.В.Тимофеев, Л.В.Гранитова

Влияние фенотерола и гистамина на показатели функции внешнего дыхания у больных сахарным диабетом

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

Y.N.Shoykhet, E.A.Titova, L.G.Dukov, T.A.Kornilova, V.V.Timofeev, L.V.Granitova

Effects of phenoterol and histamine on lung function in patients with diabetes mellitus

Summary

The purpose of the study was to investigate airway reactivity in patients with diabetes mellitus. We examined 68 patients with diabetes mellitus of 16 to 66 years of age. Of them, 29 patients (20 with diabetes mellitus type 1 and 9 with diabetes mellitus type 2) were tested with phenoterol (the 1st group). The 2nd group patients (12 with diabetes mellitus type 1 and 27 with diabetes mellitus type 2) were examined with histamine challenge test. Bronchodilator test ($\Delta FEV_1 > 200$ ml or $> 12\%$ of the baseline value) was positive in 6 (20.7 %) patients, five of them had diabetes type 1. The histamine challenge test was positive in 9 patients with diabetes type 2 (23.1 %). This was an evidence of significant bronchial hyperreactivity. A qualitative analysis using Fisher's discriminant criterion revealed the following correlations: 1) between bronchial hyperreactivity and a type of diabetes mellitus; 2) between bronchial hyperreactivity and administration of oral antidiabetic drugs. Correlations between bronchial hyperreactivity, body mass index, duration of the disease and late complications of diabetes mellitus were not revealed. In conclusion, the positive bronchodilator test predominated in patients with diabetes mellitus type 1 and bronchial hyperreactivity for histamine was mainly detected in patients with diabetes mellitus type 2. This could be considered as an evidence of different mechanisms of bronchoconstriction in patients with diabetes mellitus types 1 and 2. Generally, susceptibility to bronchoconstriction may be an unfavorable factor for occurrence of nonspecific lung disease in patients with diabetes mellitus.

Резюме

Целью исследования стало изучение реактивности дыхательных путей у больных сахарным диабетом (СД). Обследовано 68 больных СД в возрасте 16–66 лет. Из них 29 пациентам (СД 1-го типа — 20, СД 2-го типа — 9 чел.) проводили пробу с фенотеролом. Во 2-й группе, состоящей из 39 больных СД (СД 1-го типа — 12, СД 2-го типа — 27 чел.), проводили тест с гистамином. Положительная бронходилатационная проба ($\Delta O_{FV_1} > 200$ мл или $> 12\%$ от должного значения) была получена у 6 (20,7 %) больных, 5 из них страдали СД 1-го типа. Тест с гистамином был положительным у 9 больных СД 2-го типа (23,1 %), что свидетельствует о выраженной (сильной) гиперреактивности бронхов. Качественный анализ с использованием точного критерия Фишера выявил связи между: 1) гиперреактивностью бронхов и типом диабета; 2) гиперреактивностью бронхов и приемом таблетированных сахаропонижающих препаратов. Связь между гиперреактивностью бронхов, индексом массы тела, длительностью СД и его поздними осложнениями не выявлена. Таким образом, положительная бронходилатационная проба выявлена в основном у больных СД 1-го типа, а бронхиальная гиперреактивность в ответ на гистамин — у пациентов с СД 2-го типа. Это свидетельствует о различных механизмах развития бронхоспазма у больных СД 1-го и 2-го типов. В целом склонность к бронхоспазму может играть неблагоприятную роль в развитии и течении неспецифических заболеваний легких у больных СД.

Сахарный диабет (СД) — распространенное заболевание, приводящее к поражению различных органов на фоне нарушения углеводного обмена: нефропатии, ретинопатии, гангрене стопы и ишемической болезни сердца [1]. Современные рекомендации по пневмонии и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) выделяют СД как один из ведущих факторов риска тяжелого течения этих заболеваний [2]. Больные СД в 4–11 раз чаще подвержены туберкулезу легких [3]. Механизмы усугубляющего влияния СД на течение болезней легких мало исследованы.

Целью работы было изучение реактивности дыхательных путей у больных СД. Нами исследованы изменения функции внешнего дыхания (ФВД) под влиянием фенотерола и гистамина у пациентов с СД.

Материалы и методы

Обследованы 68 больных СД. Группу больных, которым проводили бронходилатационный тест, составили 29 пациентов с СД в возрасте 16–66 лет (из них 16 женщин и 13 мужчин). Из них СД 1-го типа отмечался у 20, а СД 2-го типа — у 9 чел. Легкой степенью тяжести СД страдал 1 пациент, средней — 14, тяжелой — 14 больных. Вторую группу, в которой проводился провокационный тест с гистамином, составили 39 больных СД в возрасте 18–66 лет (23 женщины и 18 мужчин). СД 1-го типа был у 12, СД 2-го типа — у 27 чел. Легкая степень тяжести отмечалась у 1 больного, средняя — у 28, тяжелая — у 10 пациентов. Диабетическая нейропатия выявлена у 21, ретинопатия — у 10, нефропатия — у 5 пациентов. У пациентов 2-й группы длительность диабета < 10 лет

Таблица 1
Изменение показателей ФВД у больных СД под влиянием фенотерола

Показатель	СД, $M \pm m$	СД 1-го типа, $M \pm m$	СД 2-го типа, $M \pm m$
ОС, % _{долж.}	99,4 ± 7,11 / 80,3 ± 6,90*	94,6 ± 5,44 / 80,9 ± 6,41*	109,0 ± 18,22 / 80,4 ± 14,16**
ОЕЛ, % _{долж.}	98,9 ± 2,99 / 93,6 ± 4,60	96,9 ± 2,92 / 91,1 ± 4,96	93,5 ± 1,18 / 96,1 ± 2,26
ВОГ, % _{долж.}	97,9 ± 4,22 / 98,3 ± 4,92	96,5 ± 4,72 / 96,5 ± 5,67	84,0 ± 3,44 / 84,3 ± 4,59
ООЛ, % _{долж.}	87,0 ± 6,63 / 82,5 ± 6,36	84,4 ± 6,87 / 78,4 ± 6,97	85,2 ± 5,00 / 91,9 ± 5,00
ООЛ / ОЕЛ, % _{долж.}	90,5 ± 4,57 / 88,6 ± 3,99	90,5 ± 5,0 / 87,0 ± 4,24	88,4 ± 5,19 / 91,9 ± 4,39
ФЖЕЛ, % _{долж.}	104,9 ± 2,99 / 106,5 ± 3,04*	102,0 ± 2,99 / 104,2 ± 3,12*	106,8 ± 5,04 / 107,5 ± 4,39
ОФВ ₁ , % _{долж.}	108,3 ± 3,35 / 111,1 ± 3,50*	105,8 ± 3,41 / 108,9 ± 3,37*	109,9 ± 5,46 / 111,6 ± 5,76
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	87,3 ± 1,19 / 88,7 ± 1,28*	88,1 ± 1,17 / 89,7 ± 1,21*	85,1 ± 1,12 / 85,7 ± 1,53
СОС ₂₅₋₇₅ , % _{долж.}	103,6 ± 4,51 / 114,4 ± 6,09*	103,7 ± 4,82 / 114,9 ± 5,82*	104,2 ± 8,62 / 109,8 ± 11,55

Примечание: в числителе указан исходный показатель, в знаменателе — значение после ингаляции фенотерола. * — $p < 0,05$ (разностный метод); ** — $p < 0,05$ (критерий Т Вилкоксона).

была у 21, > 10 лет — у 18 чел. Индекс массы тела (ИМТ) < 25 кг/м² отмечен у 13 пациентов, 25–29,9 кг/м² — у 10, > 30 кг/м² — у 16 больных этой группы. Число пациентов 2-й группы, получавших таблетированные сахаропонижающие препараты (ТСП) было 13, инсулин — 14, ТСП + инсулин — 25. Все пациенты СД находились в состоянии субкомпенсации и получали лечение согласно Российским стандартам ведения больных СД 2002 г. [4].

Биомеханику дыхания изучали с помощью аппарата *Masterlab (Erich Jaeger, Германия)*. Измеряли следующие показатели: общее бронхиальное сопротивление легких (ОС, кПас/л), общую емкость легких (ОЕЛ, л), внутригрудной объем газа (ВОГ, л), остаточный объем легких (ООЛ, л), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ, л), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁, л), среднюю объемную скорость в интервале от 25 % до 75 % ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅, л/с), рассчитывали отношение ООЛ к ОЕЛ (ООЛ / ОЕЛ, %) и ОФВ₁ к ФЖЕЛ (ОФВ₁ / ФЖЕЛ, %).

Для бронходилатационной пробы использовали фенотерол в дозе 400 мкг. Проба считалась положительной при повышении ОФВ₁ более 200 мл или 12 % от должного значения [5]. Провокационная проба

с гистамином проводилась по методике *Р.Ф.Клемент и др.* Проба считалась положительной при снижении ОФВ₁ более чем на 8 % [6].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ *Microsoft Excel, Biostat*. Для определения достоверности различий вычислялся t-критерий Стьюдента, критерий Т Вилкоксона, точный критерий Фишера, при парных измерениях использовался разностный метод.

Результаты

Влияние фенотерола на показатели ФВД у больных СД

В целом у больных СД под влиянием фенотерола улучшилась бронхиальная проходимость: уменьшилось ОС и увеличились ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅ (табл. 1). У больных СД 1-го типа под воздействием фенотерола улучшилась бронхиальная проходимость: уменьшилось ОС и повысились показатели ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅. У пациентов с СД 2-го типа снизилось только бронхиальное сопротивление. Положительная бронходилатационная проба получена у 6 больных СД (20,7 %). Из них 5 пациентов страдали СД 1-го типа, у 1 больного был СД 2-го типа.

Таблица 2
Изменение показателей ФВД у больных СД под влиянием гистамина

Показатель	СД, $M \pm m$	СД 1-го типа, $M \pm m$	СД 2-го типа, $M \pm m$
ОС, % _{долж.}	99,8 ± 6,88 / 115,3 ± 8,67	84,6 ± 9,48 / 90,1 ± 9,22	106,5 ± 8,79 / 126,4 ± 11,27
ОЕЛ, % _{долж.}	94,2 ± 1,92 / 95,5 ± 1,78	88,6 ± 3,21 / 93,3 ± 2,96	96,6 ± 2,26 / 96,3 ± 2,22
ВОГ, % _{долж.}	86,7 ± 3,04 / 98,1 ± 3,16*	90,1 ± 6,08 / 104,1 ± 3,58	85,2 ± 3,49 / 95,4 ± 4,21*
ООЛ, % _{долж.}	85,2 ± 4,13 / 93,5 ± 5,51*	85,7 ± 6,65 / 99,8 ± 9,57	84,9 ± 5,16 / 91,1 ± 6,71
ООЛ / ОЕЛ, % _{долж.}	87,3 ± 3,36 / 94,5 ± 4,73*	91,8 ± 6,74 / 101,7 ± 6,89	85,6 ± 3,90 / 91,76 ± 5,94
ФЖЕЛ, % _{долж.}	104,9 ± 2,44 / 102,1 ± 2,58*	95,5 ± 3,11 / 98,7 ± 3,34	109,0 ± 2,94 / 104,7 ± 3,33*
ОФВ ₁ , % _{долж.}	111,6 ± 2,55 / 107,7 ± 2,70*	102,1 ± 3,18 / 102,6 ± 3,40	115,8 ± 3,09 / 109,9 ± 3,54*
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	89,3 ± 0,96 / 88,9 ± 1,1	90,5 ± 1,76 / 90,5 ± 1,66	88,9 ± 1,16 / 88,2 ± 1,41
СОС ₂₅₋₇₅ , % _{долж.}	121,8 ± 5,49 / 115,1 ± 5,73*	112,1 ± 7,16 / 109,8 ± 7,79	126,1 ± 7,19 / 117,4 ± 7,57*

Примечание: в числителе указаны исходные показатели, в знаменателе — значения после гистамина. * — $p < 0,05$, разностный метод.

Таблица 3
Связь между ГБ и типом СД, длительностью СД, ИМТ, видом лечения и наличием поздних осложнений СД

Показатель	ГБ присутствует, n	ГБ отсутствует, n	p
СД 1-го типа	0	12	
СД 2-го типа	9	18	0,036*
СД более 10 лет	5	13	
СД менее 10 лет	4	17	0,706
ИМТ < 25 кг/м ²	1	12	
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	6	10	0,093
ТСП	7	7	
Инсулин	1	13	0,033*
Ретинопатия	3	7	
Нет ретинопатии	6	23	0,669
Нейропатия	4	17	
Нет нейропатии	5	13	0,706
Нефропатия	1	4	
Нет нефропатии	8	26	1,0

Примечание: * — $p < 0,05$ (точный критерий Фишера); ГБ — гиперреактивность бронхов; ИМТ — индекс массы тела; ТСП — таблетированные сахаропонижающие препараты.

Влияние гистамина на показатели ФВД у больных СД

В целом у больных СД под влиянием гистамина ухудшилась бронхиальная проходимость: увеличились ВОГ, ООЛ, ООЛ / ОЕЛ и снизились ФЖЕЛ, ОФВ₁, СОС_{25–75} (табл. 2). У больных СД 1-го типа изменения показателей ФВД не выявлены. У пациентов с СД 2-го типа под воздействием гистамина ухудшилась бронхиальная проходимость: увеличился ВОГ и уменьшились ФЖЕЛ, ОФВ₁, СОС_{25–75}. Положительная проба с гистамином отмечена у 9 больных СД 2-го типа (23,1 %), что свидетельствует о выраженной гиперреактивности бронхов (ГБ) у этих пациентов [6].

Анализ изменений бронхиальной проходимости под влиянием гистамина в зависимости от клинических особенностей больных СД

ИМТ

У пациентов с ИМТ менее 25 кг/м² изменения показателей ФВД после теста с гистамином не выявлены. В группе больных с показателями ИМТ 25–29,9 кг/м² после ингаляции гистамина отмечено увеличение ОС с $87,2 \pm 7,02$ до $119,3 \pm 16,9$ % ($p < 0,05$), ВОГ — с $88,9 \pm 7,03$ до $105,3 \pm 6,52$ % ($p < 0,05$). Ухудшение бронхиальной проходимости после гистамина обнаружено и у лиц с СД с ИМТ > 30 кг/м². У них увеличился ВОГ с $77,8 \pm 3,45$ до $90,2 \pm 3,45$ % л ($p < 0,05$), уменьшились ОФВ₁ с $113,4 \pm 4,22$ до $108,5 \pm 4,55$ % ($p < 0,05$) и СОС_{25–75} с $123,6 \pm 10,01$ до $113,7 \pm 9,76$ % ($p < 0,05$). Однако достоверная связь между ГБ и ИМТ (точный критерий Фишера) не установлена (табл. 3).

Длительность болезни

Ухудшение бронхиальной проходимости после гистамина наблюдалось у больных СД с длительностью заболевания менее 10 лет. У них увеличились показа-

тели ВОГ с $85,7 \pm 3,34$ до $97,2 \pm 3,85$ % ($p < 0,05$) и ООЛ / ОЕЛ с $85,4 \pm 5,32$ до $95,8 \pm 6,35$ % ($p < 0,05$). При этом у больных СД с длительностью заболевания более 10 лет изменения показателей ФВД после гистамина не выявлены. В ходе анализа качественных признаков с использованием точного критерия Фишера связь между ГБ и длительностью диабета не обнаружена (табл. 3).

Сахароснижающая терапия

У пациентов, получавших ТСП, после гистамина ухудшалась бронхиальная проходимость. Так, у этих больных увеличились показатели ВОГ с $82,4 \pm 2,69$ до $93,4 \pm 3,75$ % ($p < 0,05$), ООЛ / ОЕЛ с $82,4 \pm 4,21$ до $95,4 \pm 8,36$ % ($p < 0,05$), снизились значения ОФВ₁ с $117,7 \pm 4,33$ до $109,4 \pm 6,34$ % ($p < 0,05$), СОС_{25–75} с $126,5 \pm 10,37$ до $115,1 \pm 12,91$ % ($p < 0,05$). У пациентов, получавших инсулин, увеличился только ВОГ с $94,1 \pm 5,96$ до $107,5 \pm 4,74$ % ($p < 0,05$). Выявлено достоверное различие частоты ГБ у больных, получавших разное лечение (табл. 3). У пациентов, принимавших ТСП, чаще обнаруживалась ГБ.

Тип СД

Качественный анализ признаков выявил различие в частоте ГБ в зависимости от типа СД (табл. 3). Так, ГБ определялась только у больных СД 2-го типа.

Поздние осложнения СД

В ходе исследования связь между ГБ и поздними осложнениями СД не установлена (табл. 3).

Обсуждение

Хорошо известны своеобразные морфологические изменения легочных сосудов у больных СД, такие как утолщение базальной мембраны капилляров легких, липогранулемы в стенке артерий, особенно среднего и мелкого калибра [7]. В патогенезе легочной ангиопатии при СД важное значение придается эндотелиальной дисфункции. С другой стороны, в легких при СД развивается периферическая нейропатия, способствующая бронхоконстрикции и гиперинфляции. Имеются данные о высокой центральной инспираторной активности и нейрорентгенологической диссоциации у больных СД [8].

В настоящее время изучается связь между бронхиальной гиперреактивностью и инсулинорезистентностью. Так, Г.Ю.Бабаджанова и др. отмечают, что инсулин в дозах, превышающих физиологические, увеличивает концентрацию лептина в плазме. Однако у больных атопической бронхиальной астмой (БА) с низким ИМТ уровень лептина был самым низким [9]. В работах, посвященных изучению связи между БА и СД, указывается, что распространенность БА среди лиц, страдающих СД, не отличается от популяционной [10, 11].

В нашем исследовании выявлена наклонность к бронхоспазму у пациентов с СД. Положительный

бронходилатационный ответ наблюдался у 20,7 % больных СД, преимущественно СД 1-го типа. Положительная проба с гистамином выявлена у 23,1 % больных СД, среди которых были только пациенты с СД 2-го типа. Эти данные свидетельствуют о различных механизмах бронхоконстрикции у больных СД 1-го и 2-го типов, причем выраженная (сильная) ГБ отмечена только у пациентов с СД 2-го типа.

Изучая крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, *K.E. Belmonte et al.* выявили гипореактивность бронхов и активизацию функции M_2 -мускариновых рецепторов, которые ослабляют действие ацетилхолина парасимпатических нервов. После введения инсулина у животных восстанавливалась бронхиальная гиперреактивность и эозинофилия после антигенной стимуляции. Авторы делают вывод о провоспалительном действии инсулина [8]. Показана связь бронхомоторного ответа со снижением нейропептидов у крыс, больных диабетом. Введение инсулина восстанавливает высвобождение субстанции Р и тахикининов [12]. Следовательно, у пациентов с СД 1-го типа изначально снижена реактивность бронхов, а инсулинотерапия ее восстанавливает.

Нами получены данные о ГБ у пациентов с СД 2-го типа, принимающих ТСП. Выявлено отсутствие связи ГБ с ИМТ, длительностью СД и его поздними осложнениями. У женщин не установлено влияние снижения массы тела на ГБ [13]. С другой стороны, высокая масса тела ассоциируется с ГБ у девочек [14]. Изменения специфического сопротивления дыхательных путей в пробе с холодным воздухом у пациентов с СД и автономной нейропатией не было [15].

Заключение

Таким образом, выявленная ГБ у больных СД 2-го типа без клинических проявлений БА может быть связана с генетической особенностью или специфическим поражением легких при СД 2-го типа. Механизм развития специфической ГБ при СД остается неясным. Не исключена роль инсулинорезистентности и вторичной гиперинсулинемии в развитии ГБ у этих больных. В целом наклонность к бронхоспазму и гиперреактивности бронхов может играть неблагоприятную роль в течении НЗЛ у больных СД и должна учитываться в их лечении.

Литература

1. Балаболкин М.И., Кремская В.М. Патогенез и профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета. Тер. арх. 1999; 10: 12–17.
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2003; 3: 198–224.
3. Терещенко И.В. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом. Клин. мед. 2002; 12: 11–18.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. (ред.). Федеральная целевая программа "Сахарный диабет". М.: Медиа Сфера; 2002.
5. Кванвер Ф., Таммелинг Дж., Коутс Дж. и др. Легочные объемы и форсированные вентиляционные потоки. Доклад рабочей группы по стандартизации легочных функциональных тестов ЕССУ. Пульмонология 1993; прил.
6. Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А. Функционально — диагностические исследования в пульмонологии. Метод. рекомендации. СПб.; 1993.
7. Колодова И.М., Лысенко Л.В., Салтыков Б.Б. Изменение в легких при сахарном диабете. Арх. пат. 1982; 7: 35–40.
8. Титова Е.А. Сахарный диабет и болезни органов дыхания. Пульмонология 2003; 3: 101–104.
9. Бабаджанова Г.Ю., Нагорный А.Б., Лебедин Ю.С., Чучалин А.Г. Содержание лептина у больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом. Тер. арх. 2003; 3: 18–20.
10. Бабаджанова Г.Ю. Популяционно-генетический подход к прогнозированию сахарного диабета у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2000; 3: 80–82.
11. Glick J., Rogala B. Coexistence of bronchial asthma and diabetes mellitus type 2 — retrospective analysis. Pol. Arch. Med. Wewnet. 1999; 101 (1): 39–43.
12. Szilvassy J., Sziklai I., Horvath P. et al. Feeble bronchomotor response in diabetic rats in association with decreased sensory neuropeptide release. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2002; 282: 1023–1030.
13. Aaron S.D., Fergusson D., Dent R. et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. Chest 2004; 125: 2046–2052.
14. Schachter L.M., Peat J.K., Salome C.M. Asthma and atopy in overweight children 2003; 58: 1031–1035.
15. Heaton R.W., Guy R.J., Gray B.J., Watkins P.J. et al. Diminished bronchial reactivity to cold air in diabetic patients with autonomic neuropathy. Br. Med. J. 1984; 289 (6438): 149–151.

Поступила 23.01.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.379-008.64-07:616.24-008.4-07

С.А.Семенюк, А.С.Белевский, Н.Н.Мещерякова

Эффективность обучения больных ХОБЛ

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

S.A.Semenyuk, A.S.Belevsky, N.N.Meshcheryakova

Efficacy of education of COPD patients

Summary

This randomized controlled trial was designed to evaluate the efficacy of education of patients with COPD. The principal inclusive criterion was the confirmed stable COPD (GOLD, 2003). We had created an original program of self-efficacy and self-management of COPD patients, which was used in this trial. The education was performed individually or at small groups (3–4 persons) with or without pulmonary rehabilitation. Eighty nine patients were involved in the trial, of them 75 patients were divided into 4 groups according to educating methods and 14 patients not drawn in the educational or rehabilitation programs were included in the control group. The efficacy of this educational program was investigated with a control test of the patients' basic information about the disease. Other parameters evaluated were hospital admission rate, exacerbation rate, need for the emergency care, pulmonary function, 6-min walking distance, dyspnea severity. A health-related quality of life was measured by the SF-36 questionnaire and the St. George's hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ). The education of COPD patients reduced the need for the emergency care during the consequent year. It did not change number of hospital admissions and the total number of exacerbations, but increased the rate of mild exacerbations. The educational program alone did not affect pulmonary function (FVC, FEV₁), physical tolerability and dyspnea but improved the health-related quality of life mainly due to the emotional part. Combination of educational and rehabilitation programs improved physical performance and shortness of breath. We concluded that education should be the essential part of management of patients with COPD. The most effective mode was individual education along with pulmonary rehabilitation but its positive effects were kept up for short time.

Резюме

Нами проведено рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности обучения больных ХОБЛ. Основным критерий включения — наличие стабильной ХОБЛ (GOLD 2003). Была разработана оригинальная образовательная программа для обучения больных основным навыкам самоконтроля и самоведения. Преподавание велось по индивидуальной методике, в небольших группах (3–4 человека), в сочетании с физической реабилитацией и без нее. В исследование было включено 89 больных ХОБЛ. 75 больных были подразделены на 4 подгруппы в зависимости от методики обучения, и 14 пациентов, не прошедших обучение и физическую реабилитацию, составили контрольную группу. Эффективность предложенной образовательной программы была подтверждена с помощью теста контроля уровня базисных знаний о болезни. Влияние на течение заболевания изучалось по количеству госпитализаций, обострений, вызовов с удовольствием скорой помощи в течение года. Проводилось мониторингирование ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ₁), уровня диспноэ и толерантности к физической нагрузке. Изучение влияние процесса обучения на качество жизни проводилось с помощью общего вопросника SF-36 и специализированного вопросника SGRQ. Обучение больных ХОБЛ снижает количество вызовов скорой помощи в течение последующего года. Обучающий процесс не оказывает влияния на количество обострений, но изменяет структуру обострений в пользу более легких. Обучение не воздействует на количество госпитализаций в течение года, функциональные показатели, толерантность к физической нагрузке и уровень одышки. Обучение больных ХОБЛ повышает как общее, так и специфическое качество жизни, в основном, за счет эмоционального компонента. У пациентов, прошедших курс физической реабилитации повысилась толерантность к физической нагрузке и уменьшилась одышка. Обучающий процесс улучшает качество жизни больных, в основном, за счет эмоциональной сферы. Обучение больных ХОБЛ является необходимой частью лечебного процесса. Наиболее эффективно индивидуальное обучение в сочетании с физической реабилитацией. Положительный эффект процесса обучения сохраняется в течение ограниченного времени.

В последние годы мировое сообщество предпринимает активные попытки разработки новых подходов к ведению больных ХОБЛ. Существующий уровень знаний и клинический опыт не позволяют предупредить развитие ХОБЛ или существенно снизить скорость потери легочной функции. Цель современной терапии ХОБЛ — уменьшить выраженность симптомов и предупредить развитие рецидивов обострения, сохранить легочную функцию оптимальной и повысить качество жизни пациентов [1, 2].

Главным препятствием успешного лечения ХОБЛ являются трудности партнерства между врачом и пациентом, что приводит к неправильному восприятию рекомендаций и несоблюдению медикаментозного режима [3]. Поэтому в настоящее время считается, что обучение больных — необходимый компонент лечения любой хронической болезни. В то же время

роль обучающих программ при ХОБЛ изучена плохо, а методика преподавания разработана недостаточно. Проведенные исследования показывают, что обучение больных само по себе не улучшает переносимость физической нагрузки или функцию легких [4], но может играть роль в улучшении навыков, способности справляться с болезнью и состояния здоровья [5]. В клинических исследованиях эти параметры, как правило, не измеряются, однако они могут быть наиболее важными при ХОБЛ, когда фармакологическое вмешательство в общем лишь незначительно улучшает функцию легких. Обучение пациентов может улучшать течение и исходы обострений [6].

Организация обучающего процесса для больных ХОБЛ во многом базируется на длительно и успешно действующих астма-школах. Их положительное воздействие на течение заболевания и качество жизни

пациентов неоднократно доказано [7]. Однако ХОБЛ имеет определенные отличия, влияющие на организацию обучающего процесса. Это, прежде всего, особенности течения заболевания: неуклонно прогрессирующая обструкция, низкая клиническая эффективность лечебных инициатив, наличие системных (т. е. внелегочных) эффектов, таких как системное воспаление и дисфункция скелетной мускулатуры, которые ухудшают прогноз заболевания. Установлено, что на всех стадиях у больных ХОБЛ эффективными являются программы физической тренировки [8]. Борьба с курением табака — едва ли не самая сложная задача в общей схеме ведения больных ХОБЛ, и обучающие программы играют важную роль в побуждении к отказу от курения [1, 2]. Пациенты, страдающие ХОБЛ, имеют определенные психологические особенности (низкая или крайне низкая мотивация, нарушение способности к восприятию и переработке информации, низкий психосоциальный статус), которые необходимо учитывать при организации обучающего процесса [9].

Многие специалисты, обучающие больных ХОБЛ, считают, что этот процесс следует сочетать с курсом физической реабилитации [8–10]. В настоящее время считается доказанным, что обучение наиболее эффективно, когда оно является интерактивным и проводится в небольших группах [3, 4], направленно повышает уровень знаний и навыков. Некоторые авторы считают, что наиболее перспективен индивидуальный метод обучения, при котором совместно с пациентом разрабатываются стратегия и тактика ведения [11]. Однако другие исследователи полагают, что групповые обучающие программы улучшают восприятие больными информации, приобретение необходимых навыков самоконтроля и самоведения заболевания [12].

Задачей нашего исследования было разработать оригинальную программу обучения больных ХОБЛ, необходимую для предоставления пациентам полной и достоверной информации об основных особенностях заболевания, методах самоконтроля и самоведения, оценить эффективность различных методик обучения и изучить влияние обучающего процесса на течение заболевания и качество жизни.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 89 чел., из которых 75 составляли группу исследования и 14 — группу сравнения. Основным критерием включения было наличие стабильной ХОБЛ. При этом оценивалось наличие доказанных признаков ХОБЛ и ее тяжести согласно международным рекомендациям (GOLD 2003). Из исследования исключались больные ХОБЛ крайне тяжелого течения с явлениями тяжелой дыхательной недостаточности, которые по своему состоянию не способны усваивать предоставляемый образовательный материал; пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, имеющие сочетанную патологию (ХОБЛ и бронхиальная астма), больные с нарушением ментальных способностей и социального статуса, которые предполагают неспособность выполнять рекомендации. Пациенты основной группы были подразделены на четыре подгруппы в зависимости от методики обучения: 1-я подгруппа — обучение в группе ($n = 21$), 2-я подгруппа — индивидуальное обучение ($n = 18$), 3-я подгруппа — обучение в группе и физическая реабилитация ($n = 19$), 4-я подгруппа — обучение индивидуальное и физическая реабилитация ($n = 17$). Социально-демографическая и клиническая характеристика групп, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Основным критерием включения в изучаемые группы явилось наличие стабильной ХОБЛ. При этом оценивались доказанные признаки ХОБЛ и степень ее тяжести согласно международным рекомендациям (GOLD 2003). Из исследования исключались больные ХОБЛ крайне тяжелого течения с явлениями тяжелой дыхательной недостаточности, которые по своему состоянию не способны усваивать предоставляемый образовательный материал, пациенты с острыми сопутствующими заболеваниями, имеющие сочетанную патологию ХОБЛ и бронхиальной астмы, больные с нарушением ментальных способностей и социального статуса, которые предполагают неспособность пациентов выполнять рекомендации.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось при помощи спирометра *SPIROVIT SP*

Таблица 1
Социально-демографическая и клиническая характеристика групп, включенных в исследование

89 пациентов		1-я подгруппа ($n = 21$)	2-я подгруппа ($n = 18$)	3-я подгруппа ($n = 19$)	4-я подгруппа ($n = 17$)	Группа сравнения ($n = 14$)
Возраст, лет		$68,1 \pm 6,3$	$72,7 \pm 5,8$	$62,9 \pm 8,4$	$71,4 \pm 4,7$	$67,3 \pm 7,6$
Пол, n (%)	женщины	3 (14)	2 (11)	2 (11)	2 (12)	3 (21)
	мужчины	18 (86)	16 (89)	17 (89)	15 (88)	11 (79)
Профессиональная занятость, n (%)	работают	6 (29)	4 (22)	5 (26)	4 (24)	5 (36)
	не работают	15 (71)	14 (78)	14 (74)	13 (76)	9 (64)
Длительность ХОБЛ, лет		$10,8 \pm 6,1$	$14,3 \pm 3,6$	$12,3 \pm 4,9$	$11,9 \pm 5,3$	$13,6 \pm 4,1$
Степень тяжести	среднетяжелая	3 (14)	2 (11)	2 (11)	2 (12)	2 (14)
ХОБЛ, n (%)	тяжелая	11 (53)	10 (56)	12 (63)	9 (53)	7 (50)
	крайне тяжелая	7 (33)	6 (33)	5 (26)	6 (35)	5 (36)

(SCHILLER, Швейцария). Регистрировались следующие показатели: объем форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ₁), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁ / ЖЕЛ, пиковая скорость выдоха (ПСВ), максимальная скорость выдоха (МСВ_{25–75}). Также оценивалась форма кривой "поток—объем". Показатели оценивались на фоне поддерживающей терапии. Тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ) проводился в соответствии со стандартным протоколом. Перед началом и в конце теста оценивалась одышка по шкале Борга (Borg), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), насыщение крови кислородом (SaO₂). Показатель SaO₂ определяли при помощи пульсоксиметра (Digital Pulse Oximetry, CRITICARE systems, inc. SN: 302-101100 E).

Для оценки уровня базисных знаний пациентов о болезни была разработана специальная анкета, включающая утверждения, предполагающие выбор нескольких вариантов ответов, и утверждения, на которые следовало дать ответ "Да", "Нет" или "Не знаю". Для оценки характера течения заболевания были выбраны следующие параметры: число госпитализаций, число вызовов скорой помощи, связанных с ХОБЛ, число обострений ХОБЛ в течение года. Тяжесть обострения ХОБЛ оценивалась в соответствии с критериями *Anthonisen*. Для оценки изменения качества жизни (КЖ) в результате обучения применялись два вопросника: "Вопросник качества жизни SF-36: краткий вопросник оценки статуса здоровья" (The MOS 36 — *item Short Health Survey*), разработанный *J. Ware et al.* в Центре изучения медицинских результатов США (MOS) в 1992 г., и специализированный "Респираторный вопросник госпиталя Св. Георгия" (*St George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ). Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ *Statistica 6.0* (StatSoft, Inc). Достоверность различий одноименных показателей внутри группы определялась при помощи парного t-критерия Стьюдента. Достоверность различий количественных показателей между группами определялась при помощи критерия *Mann—Whitney U-test*.

Дизайн исследования

Исследование носило сравнительный проспективный контролируемый характер и проходило в 4 этапа. На 1-м этапе выполняли клиническое обследование и отбор пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу обострения ХОБЛ или пневмонии на фоне ХОБЛ. Часть больных, потенциальных участников исследования, в период пребывания в стационаре прошли курс физической реабилитации по программе, разработанной в лаборатории гуманистических исследований НИИ пульмонологии Росздрава. Через месяц после выписки из стационара на 2-м этапе проводился клинический осмотр пациентов, исследование ФВД и 6-МШТ. При наличии ремиссии заболевания и готовности к

сотрудничеству пациенты включались в исследование. Изучались основные показатели течения заболевания в течение предыдущих 12 мес. (до текущего момента). Проводилось первичное анкетирование больных с помощью вопросников SF-36, SGRQ, оценка уровня базисных знаний пациентов о своей болезни. Осуществлялась рандомизация пациентов в группы исследования. На 3-м этапе происходило обучение больных, по окончании которого оценивали уровень знаний о болезни. Через 1, 6 и 12 мес. на 4-м этапе соответственно проводилось повторное анкетирование больных с помощью вопросников MOS SF-36, SGRQ, оценка уровня базисных знаний о болезни. Осуществлялся клинический осмотр пациентов, исследование ФВД, 6-МШТ. Через 12 мес. после окончания цикла обучения повторно изучались основные показатели течения заболевания. В период исследования с больными постоянно контактировали по телефону.

Для обучения больных была разработана оригинальная программа, в которую вошли темы: анатомия и физиология легких; что такое ХОБЛ; роль фактора курения в развитии ХОБЛ; принципы лечения ХОБЛ; плановое лечение ХОБЛ; обстоятельства, вызывающие ухудшение состояния; лечение "по требованию"; обострение ХОБЛ; тактика при обострении ХОБЛ; понятие о кислородотерапии и хирургическом лечении; физические тренировки при ХОБЛ и их роль.

Результаты

Для определения эффективности образовательной программы в плане усвоения материала оценивался уровень базисных знаний о болезни. Было выявлено, что после обучения достоверно возросло количество правильных ответов во всех группах. Причем количество правильных ответов у занимавшихся по индивидуальной методике, было выше, чем при групповом методе. Во всех группах при повторных опросах отмечалось снижение уровня приобретенных знаний, но их уровень оставался достоверно

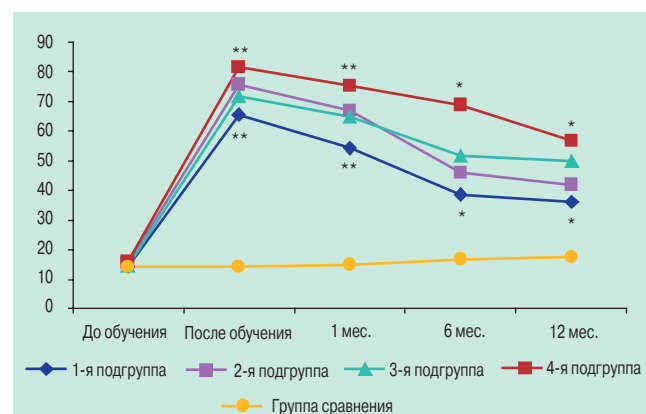


Рис. 1. Изменение числа правильных ответов пациентов, обучавшихся в школе ХОБЛ, и в группе сравнения при контроле уровня базисных знаний о болезни

Таблица 2

Число госпитализаций в группах больных, прошедших обучение в школе ХОБЛ, и в группе сравнения (на 1 пациента)

	Предыдущий год	Последующий год
1-я подгруппа	2,76 ± 1,13 (1,1)	2,97 ± 1,08 (1,2)
2-я подгруппа	2,65 ± 1,24 (2,1)	2,89 ± 1,11 (2,2)
3-я подгруппа	2,67 ± 1,19 (3,1)	2,46 ± 1,04 (3,2)
4-я подгруппа	2,71 ± 1,09 (4,1)	2,43 ± 1,18 (4,2)
Группа сравнения	2,81 ± 1,01 (0,1)	2,94 ± 1,34 (0,2)

Примечание: $p_{(1,1-1,2), (2,1-2,2), (3,1-3,2), (4,1-4,2)} > 0,05$; $p_{(0,1-0,2)} > 0,05$;
 $p_{(0,2-1,2), (0,2-2,2), (0,2-3,2), (0,2-4,2)} > 0,05$.

выше, чем до цикла обучения. Причем больные, прошедшие курс реабилитации, обнаруживали более стойкое сохранение уровня приобретенных знаний с течением времени. Результаты опроса в различных группах больных, занимавшихся в школе ХОБЛ, и в группе сравнения представлены на рис. 1.

При оценке влияния обучающего процесса на течение заболевания были получены следующие результаты. Как видно из табл. 2, во всех подгруппах статистически значимые различия в числе госпитализаций по сравнению с предыдущим годом, а также по отношению к группе сравнения не выявлены.

Статистически значимо уменьшилось количество вызовов скорой помощи во всех группах, участвовавших в обучении. Причем эти изменения варьировали в зависимости от методики обучения. Так, в подгруппе, обучавшейся по групповой методике и не прошедшей физической реабилитации, число вызовов СМП снизилось на 39,1 %, а в подгруппе индивидуального обучения в сочетании с физической реабилитацией — на 56,2 % (рис. 2).

Обучающий процесс не повлиял на число обострений в течение года, как представлено в табл. 3.

Однако изменилась структура тяжести обострений. Во всех группах, прошедших обучение, уменьшилось число тяжелых и крайне тяжелых обострений и возросло число среднетяжелых обострений. На распределение легких и жизнеугрожающих обострений обучение в школе ХОБЛ не повлияло.

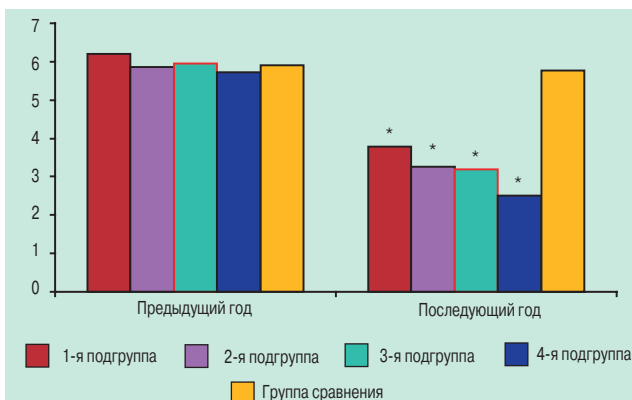


Рис. 2. Число вызовов скорой помощи в группах больных, прошедших обучение в школе ХОБЛ, и в группе сравнения (на 1 пациента)

Примечание: * — $p < 0,01$.

Таблица 3

Число обострений в группах больных, прошедших обучение в школе ХОБЛ, и в группе сравнения (на 1 пациента)

	Предыдущий год	Последующий год
1-я подгруппа	4,19 ± 0,57 (1,1)	3,98 ± 0,61 (1,2)
2-я подгруппа	4,05 ± 0,73 (2,1)	3,94 ± 0,81 (2,2)
3-я подгруппа	3,97 ± 0,63 (3,1)	3,39 ± 0,72 (3,2)
4-я подгруппа	4,22 ± 0,58 (4,1)	3,48 ± 0,82 (4,2)
Группа сравнения	4,11 ± 0,49 (0,1)	4,18 ± 0,53 (0,2)

Примечание: $p_{(1,1-1,2), (2,1-2,2), (3,1-3,2), (4,1-4,2)} > 0,05$; $p_{(0,1-0,2)} > 0,05$;
 $p_{(0,2-1,2), (0,2-2,2), (0,2-3,2), (0,2-4,2)} > 0,05$.

На рис. 3 и 4 показана динамика тяжести обострений в 4-й подгруппе (аналогичные явления наблюдались и в других подгруппах, прошедших обучение в школе ХОБЛ) и в группе сравнения.

Не изменились в процессе обучения функциональные показатели (ФЖЕЛ, ОФВ₁). Изолированно обучение в школе ХОБЛ не оказало влияния на переносимость физических нагрузок, однако в группах, прошедших реабилитационные мероприятия, статистически значимо повысилась толерантность к физической нагрузке и уменьшилась выраженность одышки. При этом показатели пройденного расстояния и уровень одышки улучшились через 6 мес. после окончания цикла обучения и постепенно ухудшались к исходу года, однако оставались статистически значимо лучше аналогичных показателей у больных группы сравнения и исходных показателей. Динамика показателей пройденного расстояния (по результатам 6-МШТ) представлена на рис. 5.

Изменение КЖ в процессе обучения

При оценке КЖ больных по вопроснику SF-36 выявлено повышение уровня КЖ в основном за счет показателей психоэмоциональной сферы, причем, наиболее выраженные изменения наблюдались в группах с физической реабилитацией и индивидуальным обучением. Выявлено достоверное повышение социальной активности, жизнеспособности, психического здоровья и уменьшение роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (рис. 6).

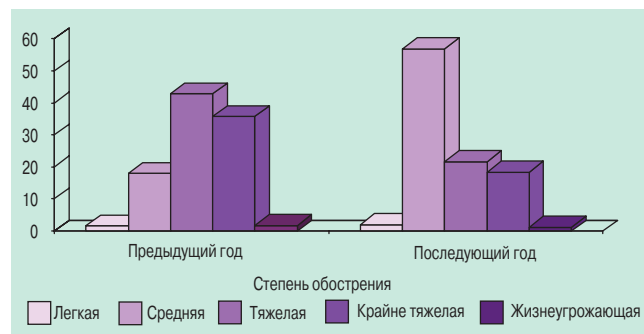


Рис. 3. Доля различных степеней тяжести обострений в 4-й подгруппе больных, прошедших обучение в школе ХОБЛ (%)

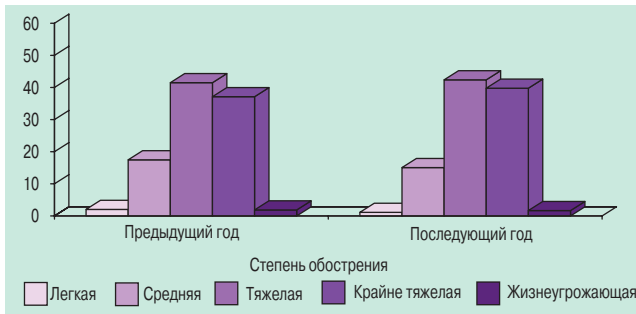


Рис. 4. Доля различных степеней тяжести обострений в группе сравнения (%)

Результаты оценки КЖ по вопроснику SGRQ совпали с данными по вопроснику SF-36: наибольшее положительное влияние претерпела психоэмоциональная сфера и лучшие результаты были в группах физической реабилитации и индивидуального обучения. Повышение физической активности отмечено в группах, прошедших курс физической реабилитации. Важным является тот факт, что положительное влияние обучающего процесса на КЖ было максимально выражено через 6 мес. после обучения и уменьшилось к концу года.

Обсуждение

Наше исследование показало, что обучающий процесс является необходимой составляющей лечебных мероприятий для больных ХОБЛ. Разработанная образовательная программа оказалась эффективным инструментом, позволяющим обеспечить пациентов информацией о методах самоконтроля и самоведения. И, тем не менее, воздействие обучающего процесса на течение заболевания и КЖ у данной группы существенно ниже, чем при БА. К тому же позитивное влияние процесса обучения нивелировалось к концу года.

Влияние обучения на течение заболевания

Отсутствие динамики числа госпитализаций можно объяснить несколькими причинами:

1. Естественным течением прогрессирующего заболевания, тем более что у большинства пациентов отмечалась тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ.

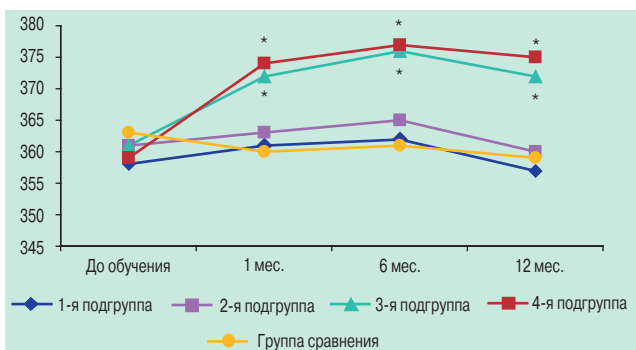


Рис. 5. Показатели пройденного расстояния (м) при проведении 6-МШТ в группах больных, прошедших обучение в школе ХОБЛ, в течение года после обучения и в группе сравнения

Примечание: * — $p < 0,01$.

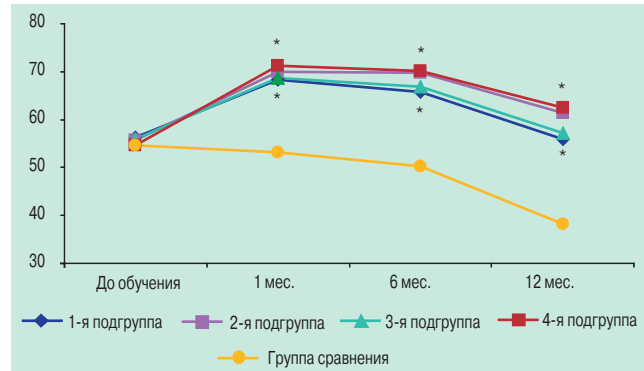


Рис. 6. Динамика показателя социальной активности (СА) в группах больных, прошедших обучение в школе ХОБЛ (по вопроснику SF-36)

Примечание: * — $p < 0,01$.

2. Эта категория больных не заинтересована в снижении числа госпитализаций.

Однако динамика вызовов скорой помощи была совершенно другой. В группах, прошедших курс обучения, число вызовов в течение года после обучения значительно уменьшилось: в 1-й подгруппе — на 34 %, во 2-й — на 42 %, в 3-й — на 45 %, в 4-й — на 56 %. Объяснение может быть следующим: пациенты получили представление о своей болезни, стали больше понимать, что с ними происходит, и соответственно стали более уверенными в себе.

Объяснения результатов динамики обострений могут быть следующими:

1. Естественное прогрессирование ХОБЛ, особенно тяжелой и крайне тяжелой степени.
2. Обученные пациенты более аккуратно следуют рекомендациям по соблюдению как медикаментозного, так и общего режима. Причем часть этих больных прошла курс физической реабилитации и продолжала заниматься физическими упражнениями. Следует отметить, что обучающая программа и работа с пациентами в рамках данного исследования были направлены в том числе и на постоянное стимулирование к занятию физическими упражнениями. Все эти факторы в совокупности обусловили снижение тяжести обострений.
3. Пациенты стали более внимательны к своему здоровью. Они научились распознавать обострение: как оно начинается и когда следует обратиться за медицинской помощью, чтобы избежать тяжелых последствий.

Процесс обучения не оказал влияния на показатель ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ₁), что вполне объяснимо, так как существующие в настоящее время мероприятия не позволяют остановить снижение функциональных показателей у больных ХОБЛ [1, 2]. Изолированно обучающий процесс не повлиял на толерантность к физической нагрузке. В группах, прошедших обучение и курс физической реабилитации, толерантность к физической нагрузке повысилась. Наилучшие показатели были в группе индивидуального обучения, что еще раз подтверждает, что школы для больных ХОБЛ нужно проводить совместно с физической

реабилитацией [5]. Оптимальный период, когда сочетается эффект от регулярных тренировок и информация о методах самонаблюдения и самоведения, а увеличение физической активности является стимулом для соблюдения рекомендаций, в нашем исследовании составил 6 мес. Снижение показателей через 12 мес. можно объяснить прогрессированием болезни, уменьшением активности физических тренировок пациентов и ослаблением их знаний о болезни.

Влияние обучения на КЖ

Повышение показателей КЖ у больных должно рассматриваться как одна из основных целей и приоритетных задач при любых здравоохранительных инициативах. В нашем исследовании выявлено повышение как общего, так и специфического КЖ в процессе обучения в основном за счет психоэмоциональной сферы. По-видимому, информация, предложенная пациентам, позволила им понимать природу заболевания, помогать себе во многих ситуациях, ориентироваться в происходящем, вследствие чего они стали более уверенными в себе и спокойными. Немаловажную роль сыграл фактор общения с врачом, который обеспечивал психологическую поддержку больных на протяжении года [3]. Наилучший результат продемонстрировали группы индивидуального обучения, поскольку именно там сформировался тесный контакт между врачом и пациентом [11]. Мощным положительным фактором, способствующим повышению КЖ, было усиление физической активности в группах с реабилитацией [12].

Заключение

Таким образом, в результате исследования было выявлено, что обучающие инициативы при ХОБЛ снижают число вызовов скорой помощи и тяжесть обострений и оказывают положительное влияние на КЖ пациентов. Наиболее успешным является индивидуальное обучение больных в сочетании с физической реабилитацией, а оптимальным периодом, в течение которого сохраняется положительное влияние процесса обучения — 6 мес.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2003.
2. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Institute of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. Updated 2006.
3. Falvo D.R. Medical and psychosocial aspects of chronic illness and disability. 3rd ed. North Carolina: Jones and Bartlett Publishers; 2005.
4. Van Manen J.G., Bindels P.J.E., Dekker F.W. et al. The influence of COPD on health-related quality of life independent of the influence of comorbidity. J. Clin. Epidemiol. 2003; 56: 1177–1184.
5. Celli B.R. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 861–864.
6. Stewart M.A. Effective physician patient communication and health outcomes: a review. Can. Med. Assoc. J. 1995; 152: 1423–1433.
7. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002. 79–90.
8. Machida K. Efficacy of pulmonary rehabilitation and clinical practice. Nippon Rinsho 2003; 61 (12): 2187–2192.
9. Чучалин А.Г. (ред.) Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2003.
10. Toshima M.T., Kaplan R.M., Ries A.L. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. Hlth. Psychol. 1990; 9 (3): 237–252.
11. Hopp J.W., Neish C.M. Patient and family education. In: Hodgkin J.E., Connors G.L., Bell C.W., eds. Pulmonary rehabilitation. Guidelines to success. Philadelphia: JB Lippincott. 1993. 72–85.
12. Ries A.L., Kaplan R.M., Limberg T.M., Prewitt L.M. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1995; 122 (11): 823–832.

Поступила 08.02.07
© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.24-036.12-08

А.Г.Чучалин¹, Б.Берман², В.Лемахер³

Лечение острого бронхита у взрослых экстрактом пеларгонии сидовидной (*Pelargonium Sidoides*; EPs 7630): рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

1 – ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва;

2 – Университет Мэриленда, г. Колледж-Парк, шт. Мэриленд, США;

3 – Институт медицинской статистики, информатики и эпидемиологии Кельнского университета, г. Кельн, Германия

Источник: Explore 2005; 1: 437–445. Elsevier Inc. 2005

A.G.Chuchalin, B.Berman, V.Lemakher

Treatment of acute bronchitis in adults with extract of *Pelargonium Sidoides*: a randomised, double-blind, placebo controlled trial

Summary

Acute bronchitis is a wide-spread disease. Although it is generally caused by viruses, antibiotics are used for its treatment too much often. So it is very important to evaluate alternative therapy of acute bronchitis. The aim of the trial was to assess efficacy and safety of *Pelargonium Sidoides* (EPs 7630 is a registered trademark of Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co, Karlsruhe, Germany) compared to placebo in patients with acute bronchitis. Study design: randomised, double-blind, placebo controlled trial with planned interim analysis. The trial centres: 6 outpatient medical centres. Patients: 124 adult patients with acute bronchitis, onset of the disease ≤ 48 h, and severity of symptoms ≥ 5 according to BSS scale gave written informed consent. EPs 7630 or placebo were administered in the dose of 30 drops t.i.d. during 7 days. The primary outcome measure was BSS scoring at the 7th day of the treatment. BSS scoring decreased by 7.2 ± 3.1 in the EPs 7630 group ($n = 64$) vs 4.9 ± 2.7 in the placebo group ($n = 60$). 95 % confidence interval (CI, 1.21, 3.56) for difference of the effects between two groups demonstrated significant improvement in the EPs 7630 in 7 days of the treatment compared to the placebo group ($p < 0.0001$). The EPs 7630 patients had parameters of complete recovery for every of 5 individual symptoms reliably higher compared to placebo patients. During the first 4 days of the treatment therapeutic effect was noted in 68.8 % of the EPs 7630 group vs 33.3 % of the placebo group ($p < 0.0001$). Health-related quality of life improved better in the EPs 7630 patients compared to the placebo group. Adverse events were found in 25 of 124 patients: 15 / 64 in the EPs 7630 group and 10 / 60 in the placebo group. All the adverse events were considered as non-serious. The efficacy of EPs 7630 in treatment of adults with acute bronchitis was higher compared to placebo. It could be an efficient alternative drug in therapy of acute bronchitis at the absence of indications for antibiotics administration.

Резюме

Острый бронхит является широко распространенным заболеванием, и, хотя он главным образом вызывается вирусами, для его лечения все еще излишне часто назначаются антибиотики. Поэтому крайне важно оценить применение альтернативного лечения острого бронхита. Цель исследования — оценить эффективность и безопасность препарата пеларгонии сидовидной (EPs 7630 является зарегистрированной торговой маркой компании Dr. Willmar Schwabe, г. Карлсруэ, Германия) по сравнению с плацебо у пациентов с острым бронхитом. В 6 поликлиниках было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с использованием дизайна с плановым промежуточным анализом. В нем участвовали 124 взрослых пациента с диагнозом острого бронхита, началом заболевания ≤ 48 ч, тяжестью симптомов по шкале оценки тяжести симптомов бронхита (BSS) ≥ 5 баллов; все они подписали информированное согласие. Больные принимали EPs 7630 или плацебо (30 капель 3 раза в день) в течение 7 дней. Первичным критерием являлось изменение показателя BSS на 7-й день. Снижение показателя BSS в сравнении с группой контроля на 7-й день составило $7,2 \pm 3,1$ балла в группе EPs 7630 ($n = 64$) и $4,9 \pm 2,7$ балла в группе плацебо ($n = 60$). Был рассчитан (1,21; 3,56) 95%-ный доверительный интервал различия эффектов между двумя группами лечения (EPs 7630 — плацебо), показывающий значительное улучшение в группе EPs 7630 по сравнению с плацебо на 7-й день ($p < 0,0001$). Для каждого из 5 индивидуальных симптомов показатели полного выздоровления были значительно выше в группе EPs 7630. В течение первых 4 дней терапевтический эффект был признан у 68,8 % пациентов в группе EPs 7630 по сравнению с 33,3 % пациентов в группе плацебо ($p < 0,0001$). Качество жизни значительно улучшилось у больных в группе EPs 7630 по сравнению с группой плацебо. Побочные явления наблюдались у 25 из 124 пациентов (EPs 7630 — 15 из 64 пациентов, плацебо — 10 из 60 пациентов). Все побочные явления были оценены как несерьезные. Эффективность препарата EPs 7630 превосходила таковую плацебо в лечении острого бронхита у взрослых. Поэтому может быть предложена эффективная альтернатива для лечения острого бронхита, если нет четких показаний для применения антибиотиков.

Острый бронхит является одной из самых частых инфекций, встречающихся в общей практике, и основной причиной нетрудоспособности [1, 2]. Чаше всего он вызывается вирусной инфекцией, РНК-со-

держащими вирусами, особенно респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), сопровождаемым вирусами Коксаки, гриппа, парагриппа и ЕСНО-вирусами или аденовирусами. Лечение данного заболевания

в основном симптоматическое. Хотя в 70 % случаев применяются антибиотики, его продолжительность сокращается незначительно [3–6]. Риск, связанный с первичной терапией антибиотиками, включает в себя нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции и развитие резистентных штаммов бактерий, приводящее к более длительному лечению и рецидивам [7, 8]. Альтернативным лечением острого бронхита с потенциальной эффективностью является экстракт пеларгонии сидовидной (зарегистрирован в Германии как *Umckaloabo*; производитель — *ISO Pharmaceuticals*, г. Эттлинген, Германия, зарегистрированная торговая марка компании *Dr. Willmar Schwabe*, г. Карлсруэ, Германия). Жидкий экстракт из корней пеларгонии сидовидной так же имеет название EPs 7630 (зарегистрированная торговая марка фирмы *Dr. Willmar Schwabe*) и зарегистрирован в Германии, СНГ, странах Балтии, Турции, Бразилии и Мексике как средство для лечения инфекций верхних дыхательных путей. Результаты последних исследований объясняют механизмы действия препарата EPs 7630, связанные с его антимикробными [9] и иммуномодулирующими [10, 11] свойствами. Этими эффектами обладают основные ингредиенты EPs 7630 — полимерные полифенолы (катехин, галлокатехин, галловая кислота) и кумарины (умкалин). Иммуномодулирующая активность выражалась в основном высвобождением фактора некроза опухоли (TNF- α) и оксида азота (iNO), стимулированием выработки β -интерферона (INF- β), и повышением активности натуральных киллеров (NK) [11].

До настоящего времени успешное лечение острого бронхита экстрактом пеларгонии сидовидной подтверждалось несколькими наблюдениями [12, 13] и контролируемые исследованиями детей [14]. Результаты недавно опубликованного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования взрослых [15] показали, что эффективность EPs 7630 была выше по сравнению с плацебо, уменьшилась тяжесть симптомов и почти на 2 дня сократился период нетрудоспособности. Цель данного клинического исследования — оценка эффективности и безопасности EPs 7630 по сравнению с плацебо у больных с острым бронхитом.

Материалы и методы

В исследовании соблюдались положения Хельсинской декларации 1964 г. и дополнения к ней, принятые в Токио (1975 г.), Венеции (1983 г.), Гонконге (1989 г.) и Сомерсет-Весте (1996 г.), и Директива качественной клинической практики (GCP) 1997 г. (CPMP/ICH/135/95) [16, 17].

Пациенты

Одобрение этического комитета ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава было получено в феврале 2000 г.

Исследование проводилось с апреля 2000 г. по март 2001 г. в 6 городских поликлиниках. Критериями включения являлись: возраст пациентов ≥ 18 лет, острый бронхит по шкале оценки тяжести симптомов бронхита (BSS [15]) ≥ 5 баллов и длительность симптомов ≤ 48 ч. Диагноз острого бронхита дополнительно подтверждался на основании клинических симптомов (описано ранее [7, 18]). Критериями исключения были показания для терапии антибиотиками (например, подозрение на пневмонию) или лечение антибиотиками в течение последних 4 нед. до включения в исследование; аллергическая бронхиальная астма; склонность к кровотечениям; тяжелые формы заболеваний сердца, почек или печени; иммуносупрессия, известная или предполагаемая гиперчувствительность к исследуемому препарату; сопутствующее лечение, которое могло повлиять на результаты исследования (например, антибиотики), или предполагаемое взаимодействие с исследуемым препаратом; участие в других клинических исследованиях в течение последних 3 мес.; пациенты с известной или предполагаемой некомплаентностью вследствие нарушений интеллекта; пациенты, неспособные понять характер, суть и последствия этого исследования.

Дизайн исследования

Данное исследование являлось мультицентровым, проспективным, рандомизированным, с параллельными группами, двойным слепым, плацебо-контролируемым. Оно было запланировано в соответствии с последовательной адаптацией группы, что позволяет преждевременно прекратить исследование и произвести перерасчет численности групп в случае его продолжения [19–21]. Основной целью исследования была оценка эффективности и безопасности EPs 7630 по сравнению с плацебо у пациентов с острым бронхитом. Основным критерием было изменение показателя суммарной тяжести симптомов бронхита на 7-й день. Шкала BSS включает наиболее важные признаки острого бронхита: кашель, мокроту, влажные хрипы, боль в грудной клетке во время кашля и одышку. Каждый симптом оценивался по 5-балльной шкале от 0 до 4 (0 — отсутствие; 1 — умеренный; 2 — средний; 3 — тяжелый; 4 — крайне тяжелый). Другими критериями являлись: BSS < 5 баллов в конце исследования, снижение BSS ≥ 5 баллов с начала и до окончания исследования, время наступления эффекта терапии, прием парацетамола, изменение индивидуальных симптомов по шкале BSS, состояние здоровья пациентов согласно опросникам качества жизни (КЖ; SF-12 *Health Survey*, EQ-5D) [22–27]. Кроме того, пациентами и исследователями оценивались результат лечения по шкале *Integrative Medicine Outcome Scale* (IMOS) (5-балльная шкала: "полное выздоровление", "значительное улучшение", "улучшение от незначительного до среднего", "без изменений", "ухудшение") [15] и удовлетворенность результатом лечения по шкале *Integrative Medicine*

Patient Satisfaction Scale (IMPSS) (5-балльная шкала – "очень удовлетворен", "удовлетворен", "нейтрально", "неудовлетворен", "совсем неудовлетворен") [15]. Безопасность лечения оценивалась на основании частоты, характера и степени тяжести нежелательных явлений по 4-балльной шкале опросника и результатам лабораторных анализов (определение количества лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, уровня γ -глутамилтрансферазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, активизированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), квик-тест).

После подписания информационного согласия пациенты были случайным образом распределены по двум группам в соответствии со списком по блокам рандомизации, сгенерированным на компьютере. Все причины, по которым больные не включались в исследование, документировались. После регистрации каждому из них присваивался наименьший номер рандомизации, имеющийся в медицинском центре, в соответствии с которым выдавался изучаемый препарат. Исследователи не были осведомлены о выборе препарата и данных, собранных на всех этапах исследования.

Во время исходного визита регистрировали демографические данные, типичные для острого бронхита симптомы, историю настоящего заболевания, клинические данные, включая результаты лабораторных тестов, макроскопического и микроскопического исследования мокроты. Пациенты получали исследуемый препарат и дневник. Затем обследование проводили на 3-й, 5-й и 7-й дни. Во время каждого визита оценивали клинический статус больного, изучали его дневник, документировали прием исследуемого препарата и парацетамола, любое изменение сопутствующего лечения, а также выявляли нежелательные явления. Переносимость и эффективность лечения сепаратно оценивались пациентом и исследователем. Заключительная оценка, включая лабораторные исследования и анализ мокроты, выполнялась на 7-й день или при преждевременном выходе пациента из исследования. Кроме того, больных просили определить время до начала появления эффекта лечения, а также удовлетворенность терапией.

Исследуемый препарат находился во флаконах по 50 мл, содержащих либо EPs 7630 (80г EPs 7630 в 100 г готового продукта, дополнительный ингредиент – 20 г 85%-ного глицерина) либо плацебо. Плацебо соответствовало EPs 7630 по цвету, запаху и вкусу, а также по вязкости. Препарат был произведен фирмой *Dr. Willmar Schwabe*. Состав EPs 7630 и его ботаническое происхождение были идентичны готовому коммерческому продукту *Umckaloabo (ISO Arzneimittel GmbH & Co. KG, г. Эттлинген, Германия)*. Исследователи не были осведомлены о распределении препаратов между пациентами.

Пациенты принимали препарат по 30 капель 3 раза в день (4,5 мл/сут) за 30 мин до или через 30 мин после еды с "нулевого" дня (после 1-го визита) и 7-го

дня (последний визит). Также документировался прием других лекарственных средств в течение последних 6 мес. и параллельно с исследуемым препаратом. В случае повышения температуры ($\geq 39,0^\circ\text{C}$), разрешался прием парацетамола в таблетках по 500 мг. Критериями выхода из исследования были отсутствие снижения показателей по шкале BSS по сравнению с исходным уровнем (нереспондер), полное выздоровление, прием запрещенных препаратов (например, антибиотиков), наличие нежелательных явлений или недостаточный комплаенс.

Все данные заносились в электронную индивидуальную регистрационную карту (eCRF) и передавались через модем в центр сбора данных контрактной исследовательской организации (CRO). Мониторинг исследования проводился в соответствии с директивами ICH GCP [17]. Ежедневно проверялись полнота и достоверность сведений в eCRF посредством встроенных программ. Мониторинг на местах, включая сверку исходных данных, проводился каждые 4 нед.

Проведены аудиты в центрах, внутренние аудиты, а также системный аудит внешней контрактной исследовательской организации. Отклонений от принципов GCP обнаружено не было. Распределение лечения (препаратов) оставалось неизвестным до конца исследования.

Статистический анализ

Для всех промежуточных и заключительного анализов были сформированы отдельные виды анализа, основанные на обзорах данных слепых исследований согласно E9- и E10-директивам ICH [28]. Коэффициент ошибки 1-го типа экспериментально был установлен при $\alpha = 0,025$ (односторонний). Критические значения дизайна группового секвенциального теста были рассчитаны для стандартизированного кумулятивного статистического теста, основанного на дизайне *Покок* [29]. Для одностороннего $\alpha = 0,025$, при каждом промежуточном анализе окончательно установленные значимые уровни k были представлены как $ak = 0,007907$ с соответствующими критическими значениями $Z_k = 2,413$ каждый ($k = 1, 2, 3, 4$). Подтверждающие промежуточные и заключительные статистические анализы первичных результатов базировались на всех имеющихся данных согласно принципу анализа всех включенных пациентов.

Процедура перенесения последнего наблюдения вперед (LOCF) применялась в случае преждевременного выхода пациента из исследования. Сравнение 2 способов лечения представляло собой двухфакторный анализ ковариаций вариабельности первичной переменной с 2 коэффициентами группы лечения и этапа исследования и с базовым значением, равным ковариации. Результаты представлены как $M \pm SD$. Для подтверждающего анализа были рассчитаны 95%-ные повторные доверительные интервалы (RCIs) [19, 21].

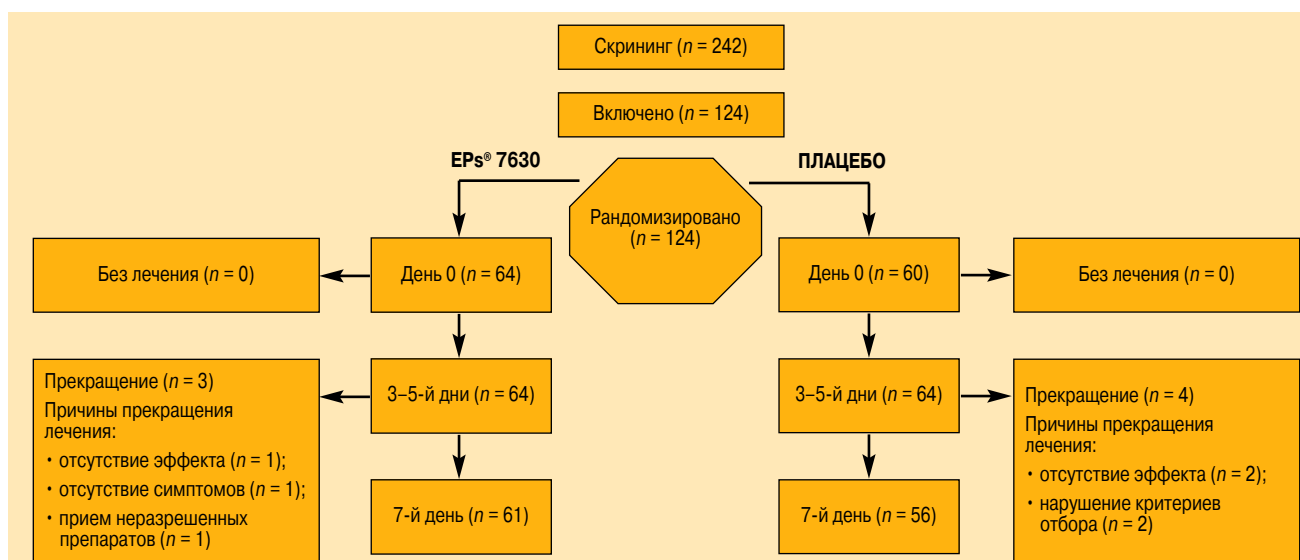


Рис. 1. Схема исследования и причины исключения из него

Результаты

Исходные данные, комплаенс и выход из исследования

В исследование были включены и последовательно рандомизированы на каждом этапе на 2 группы лечения 124 из 242 пациентов (51,2 %), отвечавших необходимым критериям и давшим письменное согласие. Из них 64 получали EPs 7630 (1-я группа) и 60 — плацебо (2-я группа). К 7-му дню из исследования выбыли 3 больных 1-й группы и 4 пациента 2-й группы. Данные по выходу из исследования представлены на рис. 1.

Среди пациентов, включенных в исследование, женщин было 49 (76,6 %) в 1-й группе и 38 (63,3 %) — во 2-й. Демографические и исходные данные представлены в таблице. История болезни верхних дыхательных путей и предшествующее лечение респираторных инфекций, как и количество курильщиков, было одинаковым в обеих группах. Заключительный анализ был проведен после того, как все включенные в исследование пациенты завершили исследование и база данных была окончательно очищена и закрыта.

Оценка эффективности

Первичный критерий эффективности

Исходные значения шкалы BSS были одинаковы в обеих группах ($9,0 \pm 2,2$ балла в 1-й группе и $9,1 \pm 2,2$ балла — во 2-й). Снижение значений шкалы BSS с течением времени показано на рис. 2. На 7-й день (LOCF) значения шкалы BSS снизились на $7,2 \pm 3,1$ балла в 1-й группе и на $4,9 \pm 2,7$ балла — во 2-й ($p < 0,0001$). Рассчитанный (1,2; 3,6) 95%-ный повторный доверительный интервал отличий эффектов лечения показал значимое улучшение в 1-й группе по сравнению со 2-й группой на 7-й день. Это было отмечено уже во время 1-го визита (3–5-й дни) (значения по шкале BSS: $4,4 \pm 2,2$ балла в 1-й группе против $6,2 \pm 2,5$ балла во 2-й группе, $p < 0,0001$).

Вторичные критерии эффективности

На 7-й день значения по шкале BSS < 5 баллов наблюдались у 61 из 64 пациентов (95,3 %) в 1-й группе по сравнению с 35 из 60 больных (58,3 %) во 2-й группе ($p < 0,0001$). Снижение показателей по шкале BSS по меньшей мере на 5 баллов по сравнению с исходными отмечалось у 58 из 64 пациентов (90,6 %) в 1-й группе и у 31 из 60 больных (51,7 %) во 2-й группе.

Таблица Демографические данные и другие исходные характеристики

Демографические данные	EPs 7630 (n = 64)	Плацебо (n = 60)
Мужчины	15	22
Женщины	49	38
Средний возраст $\pm$ стандартное отклонение, лет	$36,2 \pm 13,0$	$35,9 \pm 13,2$
Средний рост $\pm$ стандартное отклонение, см	$168,2 \pm 8,5$	$169,2 \pm 8,4$
Средний вес $\pm$ стандартное отклонение, кг	$71,9 \pm 15,0$	$68,8 \pm 14,4$
История респираторных инфекций*:		
бронхит (хронический / редко)	0 / 30	0 / 27
ангина тонзиллярная (хроническая, / редко)	0 / 9	3 / 12
ринофарингит (хронический / редко)	3 / 31	1 / 31
отит среднего уха (хронический / редко)	0 / 6	1 / 4
другие (хронические / редко)	1 / 3	2 / 1
Предварительное лечение инфекций верхних дыхательных путей*		
антибиотики	22	19
ацетилцистеин	4	1
противокашлевые средства	2	0
симптоматическое лечение	13	9
другое	10	10
Статус курильщика:	5	6
курильщик	16	15
бывший курильщик	10	19
никогда не курил	12	13
нет замечаний, или классификация невозможна	26	13

Примечание: * — возможны множественные варианты ответов.

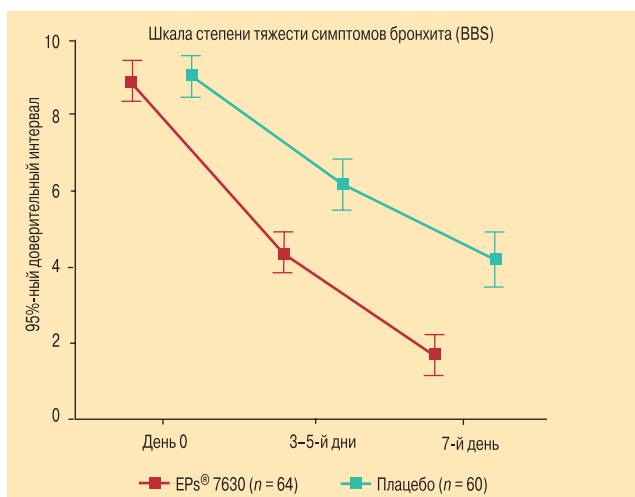


Рис. 2. Снижение тяжести симптомов по шкале BBS в группе EPs® 7630 по сравнению с плацебо ($n = 124$, ИТТ-анализ)

($p < 0,0001$). Быстрое выздоровление (выполнение 2 вышеуказанных условий) произошло у 58 из 64 пациентов (90,6 %) в 1-й группе и у 25 из 60 больных (41,7 %) во 2-й группе ($p < 0,0001$).

По каждому из 5 симптомов шкалы BSS скорость полного выздоровления на 7-й день была значительно выше в 1-й группе. Оценка врачей совпадала с самооценкой пациентов. Только отрицательная заключительная оценка изменений симптомов в группе плацебо была более частой у пациентов, чем у исследователей. Во время последнего визита степень исчезновения таких симптомов, как влажные хрипы / хрипы, боль в грудной клетке при кашле и одышка, превысила 90 % среди больных 1-й группы. Во 2-й группе эти показатели оставались ниже 60 %. Например, на 7-й день влажные хрипы / хрипы исчезли у 55 пациентов (91,7 %) в 1-й группе и у 29 (49,2 %) во 2-й группе ($p < 0,0001$), а боль в грудной клетке при кашле — у 55 пациентов (94,8 %) в 1-й группе и у 29 (55,8 %) во 2-й группе ($p < 0,0001$). Их всех 5 симптомов кашель был самым распространенным и устранялся наиболее медленно в обеих группах. В 1-й группе он исчез у 20 пациентов (31,3 %) по сравнению с 3 из 60 больных (5,0 %) во 2-й группе ($p < 0,0001$).

Все 5 симптомов убывали в 1-й группе значительно быстрее по сравнению со 2-й. Самой высокой была скорость исчезновения лихорадочного состояния (93,2 % в 1-й группе, 82,9 % — во 2-й) и более в конечностях (92,9 % в 1-й группе и 76,9 % — во 2-й), несколько ниже — головной боли (86,7 % в 1-й группе и 77,8 % — во 2-й) и усталости / истощения (84,1 % в 1-й группе, 66,1 % — во 2-й). Изменялись в наименьшей степени, но имели наибольшие различия в скорости исчезновения показатели симптома хрипоты. На 7-й день хрипота пропала у 45 из 58 пациентов (77,6 %) в 1-й группе и у 20 из 52 больных (38,5 %) во 2-й группе ($p < 0,0001$).

Результаты лечения и время наступления его эффекта

На основании шкалы IMOS чаще наблюдали улучшение и выздоровление в 1-й группе. На 7-й день

значительное улучшение или полное выздоровление отметили 54 из 64 пациентов в 1-й группе (84,4 %) и только 18 из 60 больных во 2-й группе (30,0 %). Оценка пациентов практически совпадала с оценкой врачей уже на 3–5-й дни. 43 из 64 пациентов (67,2 %) в 1-й группе отметили "значительное улучшение" или "полное выздоровление" по сравнению с 11 из 60 больных (18,3 %) во 2-й группе.

Наступление эффекта лечения пациенты 1-й группы отметили раньше по сравнению со 2-й группой. Двое из 64 (3,1 %) пациентов, получавших EPs 7630, сообщили о начале эффекта лечения в течение 2–5 ч, 14 из 64 (21,9 %) — в течение 1–2 дней, 28 из 64 (43,8 %) — 3–4 дней, 17 из 64 (26,6 %) — 5–6 дней и 2 из 64 (3,1 %) не отметили никакого эффекта за весь период терапии. Во 2-й группе ни один пациент не отметил эффекта лечения в течение 2–5 ч, 6 из 60 (10,0 %) сообщили об эффекте в течение 1–2 дней, 14 из 60 (23,3 %) — 3–4 дней, 26 из 60 (43,3 %) — 5–6 дней и 14 из 60 (23,3 %) не отметили никакого эффекта вообще. Таким образом, за первые 4 дня эффект лечения отметили 44 из 64 пациентов (68,8 %) в 1-й группе по сравнению с 20 из 60 больных (33,3 %) во 2-й ($p < 0,0002$).

Качество жизни

Исходная самооценка в обеих группах была сравнима по 5 категориям EQ-5D. На 7-й день большинство пациентов, получавших EPs 7630, сообщили о ремиссии, в то время как в группе плацебо число подобных случаев было таким же, как и число пациентов, сообщивших об отсутствии изменений. В целом пациенты связывали прием EPs 7630 с ухудшением состояния в наименьшей степени. Групповые различия были больше всего отмечены в такой категории, как "обычная активность" (78,2 против 34,8 % соответственно), затем следовали категории "подвижность" (85,0 против 54,1 % соответственно), "беспокойство / депрессия" (78,0 против 48,8 % соответственно) и "боли / дискомфорт" (78,0 против 47,3 % соответственно) и все еще обнаруживались в категории "самообслуживание" (90,5 против 75,0 % соответственно). Кроме того, EQ-VAS повысился на 34 единицы в 1-й группе и на 24 единицы — во 2-й ($p = 0,001$).

Результаты опроса по SF-12 *Health Survey* продемонстрировали более высокое качество жизни после лечения EPs 7630 по сравнению с плацебо. Например, большее количество пациентов в 1-й группе сообщило об улучшении общего состояния здоровья на 7-й день по сравнению с плацебо (61,9 против 41,4 %, $p = 0,012$), и 32,8 % пациентов в 1-й группе ощущали прилив энергии на 7-й день по сравнению с 25,4 % пациентов во 2-й ($p = 0,187$).

Удовлетворенность лечением

Согласно записям в дневниках 51 из 64 пациентов (79,7 %) в 1-й группе и 26 из 60 больных (43,3 %) во 2-й группе ($p < 0,0001$) были удовлетворены лечением. Неудовлетворенность терапии отметили только

1 из 64 пациентов (1,6 %) в 1-й группе и 8 из 60 больных (13,3 %) во 2-й ($p < 0,0001$).

Оценка переносимости и безопасности

На 7-й день у исследователей и пациентов оценка переносимости была одинакова. Очень хорошая и хорошая переносимость отмечена у 98,4 % пациентов в 1-й группе и у 96,7 % — во 2-й. За весь период исследования всего у 25 из 124 пациентов (20,2 %) хотя бы 1 раз наблюдалось нежелательное явление (15 из 64 больных (23,4 %) в 1-й группе и 10 из 60 пациентов (16,7 %) во 2-й) от легкой до умеренной степени тяжести. Все нежелательные явления были расценены как несерьезные. Что касается параметров свертываемости крови (квик-тест и АЧТВ), разницы в результатах этих тестов между двумя группами лечения не было.

Обсуждение

Результаты данного исследования показывают, что EPs 7630 может успешно применяться для лечения острого бронхита. Клиническая значимость полученных результатов подтверждается оценками терапии по шкале IMOS со стороны врачей и пациентов. Хотя только у 30 % больных в группе плацебо отмечались полное выздоровление или значительное улучшение, в группе EPs 7630 таких результатов достигли почти 85 % пациентов. Оценка результатов лечения пациентами практически соответствует данным исследователей.

При лечении острого бронхита с использованием антибиотиков часто предполагается, что удовлетворенность больного лечением в большей степени зависит от взаимоотношений с врачом, чем от антибиотикотерапии [30]. Дневники пациентов подтверждают их удовлетворенность лечением. Примерно 80 % пациентов, принимавших EPs 7630, по сравнению с только 43 % больных, получавших плацебо, отметили высокую удовлетворенность или удовлетворенность своим лечением. В случае EPs 7630 удовлетворенность пациента коррелировала с лечением данным препаратом.

Другим важным фактором успеха применения EPs 7630 является изменение КЖ, связанное со здоровьем. Через 7 дней почти 80 % пациентов 1-й группы снова смогли вернуться к своей обычной деятельности, в то время как во 2-й группе это отметили менее 1/2 пациентов. Исследования КЖ при терапии острого бронхита встречаются относительно редко. В сравнительном исследовании доксициклина и плацебо при лечении острого бронхита не было обнаружено никакой разницы между 2 группами при оценке общего состояния и ограничения активности [31]. Другое сравнительное исследование по изучению цефуроксима аксетила и плацебо в лечении острого бронхита [32] продемонстрировало, с одной стороны, аналогичные результаты скорости лечения в 2 группах к концу наблюдения, а с другой сторо-

ны — лучшее КЖ, связанное с состоянием здоровья пациентов в группе, получавшей антибиотик. По данным анкеты SF-36, пациенты, принимавшие антибиотики, сообщили о более выраженных положительных изменениях через 8 дней в отличие от группы плацебо со средними баллами 78,1 и 70,5 соответственно ($p = 0,03$). В другом исследовании, сравнивавшем азитромицин с витамином С при лечении острого бронхита, разница в КЖ, связанном со здоровьем, была невелика и недостоверна [33]. В каждой группе 89 % пациентов вернулись к обычной деятельности на 7-й день. Было сделано заключение, что азитромицин не был лучше витамина С в низких дозах при лечении острого бронхита и необходимы дальнейшие исследования для определения наиболее подходящего препарата.

Хотя острый бронхит встречается часто, его определение все еще неясно. Диагноз основан на клинической картине без стандартизации диагностических признаков и чувствительности или специфичности подтверждающих лабораторных тестов [34]. Поэтому чрезвычайно желательна разработка общепринятых критериев диагностики. Шкала BSS [15], использованная в этом исследовании, включает такие симптомы, как влажные хрипы / хрипы и одышка, которые по-разному рассматриваются в разных странах мира. Кроме того, из-за недостатка международных стандартизированных критериев все результаты в настоящем исследовании получены на основании самоотчетов. Крайне важной остается разработка общепринятых диагностических критериев.

Данное исследование продемонстрировало хорошую переносимость EPs 7630 при отсутствии серьезных нежелательных явлений, что подтверждается и результатами других работ [35]. При лечении антибиотиками частота нежелательных явлений выше, чем при применении EPs 7630 [6, 36]. Таким образом, лечение острого вирусного бронхита антибиотиками, если заболевание не вызвано бактериями, относительно неэффективно и, более того, связано с существенными побочными действиями. По предложению J.V.Hirschmann [37], врачи должны объяснять своим пациентам, что антибиотики не ускорят исчезновение симптомов, которые часто поддаются лечению другим лекарственным средствам.

В совокупности результаты данного и ранее опубликованных результатов плацебо-контролируемых исследований, в которые были включены около 800 пациентов, продемонстрировали эффективность EPs 7630 в лечении острого бронхита [15, 35] по сравнению с антибиотиками, действенность которых оказалась довольно умеренной [7]. Более того, в 35 % случаев антибиотики способны вызывать нежелательные явления [36], однако назначаются 60–80 % больных острым бронхитом [7]. При изучении EPs 7630 представлены убедительные аргументы по альтернативной терапии данного заболевания [7, 38]. Наше исследование показало, что EPs 7630 является

эффективным, безопасным и хорошо переносимым растительным лекарственным средством в терапии острого бронхита. Препарат можно рассматривать как разумный выбор для всех пациентов, обращающихся к врачу по поводу этого заболевания.

Литература

1. *Badura B., Litzsch M., Vetter C.* Fehlzeiten-Report. Berlin: Springer; 2000.
2. *Gonzales R., Sande M.A.* Uncomplicated acute bronchitis. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 981–991.
3. *Altiner A., Abholz H.H.* Akute Bronchitis und Antibiotika: Hintergründe für eine rationale Therapie. *Z. Allg. Med.* 2001; 77: 358–362.
4. *Fahey T., Howie J.* Re-evaluation of a randomized controlled trial of antibiotics for minor respiratory illness in general practice. *Fam. Pract.* 2001; 18: 246–248.
5. *Murray S., Del Mar C., O'Rourke P.* Predictors of an antibiotic prescription by GPs for respiratory tract infections: a pilot. *Fam. Pract.* 2000; 17: 386–388.
6. *Bent B., Saint S., Vittinghoff E., Grady D.* Antibiotics in acute bronchitis: a metaanalysis. *Am. J. Med.* 1999; 107: 62–67.
7. *Smucny J., Fahey T., Becker L. et al.* Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 4: CD000245.
8. *Knutson D., Braun C.* Diagnosis and management of acute bronchitis. *Am. Fam. Physician.* 2002; 65: 2039–2044.
9. *Kayser O., Kolodziej H.* Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. *Planta Med.* 1997; 63: 508–510.
10. *Kayser O., Kolodziej H., Kiderlen A.F.* Immunomodulatory principles of *Pelargonium sidoides*. *Phytother. Res.* 2001; 15: 122–126.
11. *Kolodziej H., Kayser O., Radtke O.A. et al.* Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. *Phytomedicine* 2003; 10: 18–24.
12. *Haidvogel M., Schuster R., Heger M.* Akute Bronchitis im Kindesalter-Multizenter-Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des Phytotherapeutikums Umckaloabo. *Z. Phytother.* 1996; 17: 300–313.
13. *Heil C., Reitermann U.* Atemwegs- und HNO-Infektionen. Therapeutische Erfahrungen mit dem Phylathrapeurikum Umckaloabo®. *Therapiewoche Pädiatrec.* 1994; 43: 412–415.
14. *Blochin B., Haidvogel M., Heger M.* Umckaloabo im Vergleich zu Acefylcystein bei Kindern mit akuter Bronchitis. *Kassenarzt.* 1999; 49: 46–50.
15. *Matthys H., Eisebitt R., Seith B., Heger M.* Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine* 2003; 10 (suppl. IV): 7–17.
16. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *J. A. M. A.* 1997; 277: 925–926.
17. European Agency for the Evaluation of Medicinal Product! (HMEA). ICH Topic E 6. Guideline for Good Clinical Practice. Note lot Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95); 1997.
18. *Snow V., Mottur-Pilson C., Gonzales R.* Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 518–520.
19. *Lehmacher W., Wassmer G.* Adaptive sample size calculations in group sequential trials. *Biometrics* 1999; 55: 1286–1290.
20. *Wassmer G.* Statistische Testverfahren für gruppensequentielle und adaptive Pläne in klinischen Studien. Theoretische Konzepte und deren praktische Umsetzung mit SAS. Köln: Alexander Monch; 1999.
21. *Wassmer G., Eisebitt R., Coburger S.* Flexible interim analyses in clinical trials using multistage adaptive test designs. *Drug Inform. J.* 2001; 35: 1131–1146.
22. *Ware J.E. Jr., Kosinski M., Keller S.D.* A 12-item short-form health survey. Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med. Care* 1996; 34: 220–233.
23. *Brooks R.* EuroQol: the current state of play. *Hlth. Policy* 1996; 37: 53–72.
24. *Johnson J.A., Coons S.J.* Comparison of the EQ-5D and SF-12 in an adult US sample. *Qual. Life Res.* 1998; 7: 115–120.
25. *Johnson J.A., Coons S.J., Ergo A., Szava-Kovats G.* Valuation of EuroQOL (EQ-5D) health states in an adult US sample. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 421–433.
26. *Kind P., Dolan P., Gude C., Williams A.* Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *Br. Med. J.* 1998; 316: 736–741.
27. *Kind P.* Measuring quality of life in evaluating clinical interventions: an overview. *Ann. Med.* 2001; 33: 323–327.
28. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for guidance on good clinical practice. ICH-guidelines (human)-efficacy-topic E9. Step 4 note for guidance on statistical principles for clinical trials. CPMP/ICH/363/96 (adopted March 1998).
29. *Pocock S.J.* Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika* 1977; 64: 191–199.
30. *Gonzales R., Bartlett J.G., Besser R.E. et al.* Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann. Emerg. Med.* 2001; 37: 720–727.
31. *Williamson H.A.* A randomised, controlled trial of doxycycline in the treatment of acute bronchitis. *J. Fam. Pract.* 1984; 19: 481–486.
32. *Leophonle P., Murris-Espin M., Berthier A., Dayan M.* The place of antimicrobial chemotherapy in the treatment of adults with acute bronchitis: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin. Microbiol. Infect.* 1998; 4: 436–441.
33. *Evans A.T., Husain S., Durairaj L. et al.* Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1648–1654.
34. *Hueston W.J.H., Mainous A.G. III.* Acute bronchitis. *Am. Fam. Physician.* 1998; 57: 1270–1276.
35. *Kolodziej H., Schulz V.* Umckaloabo-Von der traditionellen Anwendung zum modernen Phytotherapeutikum. *Dtsch. Apoth.-Ztg.* 2003; 143: 55–64.
36. *Fahey T., Stocks N., Thomas T.* Quantitative systematic review of randomised controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults. *Br. Med. J.* 1998; 316: 906–910.
37. *Hirschmann J.V.* Antibiotics for common respiratory tract infections in adults. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 256–264.
38. *Hall K.K., Philbrick J., Nadkarni M.* Evaluation and treatment of acute bronchitis at an academic teaching clinic. *Am. J. Med. Sci.* 2003; 325: 7–9.

Инструкция по применению препарата Умкалор

Регистрационный номер: П № 010150

Торговое название препарата: Умкалор (Umckalor®)

Лекарственная форма: раствор для приема внутрь

Состав на 100 г препарата

Активные компоненты: пеларгонии сидовидной (*Pelargonium sidoides* EPs 7630) корней (1:9-11) экстракт жидкий 80 г.

Вспомогательные компоненты: глицерин 85 % 20 г; содержание этанола 12 % (v/v).

Описание

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от светло-коричневого до красновато-коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное средство растительного происхождения.

Фармакологические свойства

Оказывает противомикробное действие, обладает муколитическими свойствами, способствует повышению неспецифической резистентности организма.

Показания к применению

Острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей и ЛОР-органов (синусит, ринофарингит, тонзиллит, бронхит) в составе комплексной терапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, предрасположенность к кровотечениям, тяжелые заболевания печени и почек, беременность, период лактации, возраст до 1 года.

Способ применения и дозы

Взрослым и детям старше 12 лет рекомендуется принимать внутрь по 20–30 капель 3 раза в день.

Детям в возрасте от 6 до 12 лет – по 10–20 капель 3 раза в день.

Детям от 1 года до 6 лет – по 5–10 капель 3 раза в день.

Препарат следует принимать за 30 минут до еды, с небольшим количеством воды.

Средняя продолжительность курса лечения составляет 10 дней. После исчезновения симптомов заболевания рекомендуется продолжать лечение в течение нескольких дней для предотвращения рецидива.

При необходимости продолжения лечения, особенно при хроническом течении заболевания или при частых рецидивах, взрослым и детям старше 12 лет после консультации с врачом рекомендуется принимать по 10–20 капель 3 раза в день.

Побочные действия

Возможны аллергические реакции. В очень редких случаях возможны тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, диарея.

Передозировка

О случаях передозировки препарата до настоящего времени не сообщалось. Препарат обладает хорошей переносимостью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении с производными кумарина возможно усиление их антикоагулянтного действия.

Особые указания

В процессе хранения жидкие растительные экстракты имеют тенденцию к помутнению, однако это не отражается на их фармакологической эффективности. Поскольку Умкалор является природным продуктом, возможны незначительные изменения цвета и вкуса препарата.

Форма выпуска

Раствор для приема внутрь по 20 мл и 50 мл во флаконе из темного стекла гидролитического класса III, снабженном капельницей из полиэтилена низкой плотности (LD-PE) и закрывающейся крышкой из полипропилена.

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещается в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре от +15 °С до +25 °С в недоступном для детей месте.

Срок годности: 4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускается без рецепта.

Производитель

ISO-Arzneimittel GmbH & Co. KG Bunsenstrasse 6-10 76275 Ettlingen, Germany

ИЗО-Арцнайmittel ГмбХ & Ко. КГ Бунсенштрассе 6-10 76275, г. Эттлинген, Германия

Телефон: +49 7243 106 03. Телефакс: +49 7243 106 169

Представительство в России

117513, Москва, ул. Островитянова, д. 6. Телефон: 225-71-21/22. Факс: 225-71-20.

УМКАЛОР

ТРОЙНОЙ ЭФФЕКТ В ЛЕЧЕНИИ ОРВИ
У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С 1 ГОДА

- 1** ПРЕПЯТСТВУЕТ
размножению бактерий
- 2** УСИЛИВАЕТ
защиту от вирусов
- 3** СПОСОБСТВУЕТ
отхождению мокроты



Рег. номер П НС10150 от 09.12.2005



ПРИ ОРВИ, БРОНХИТЕ,
СИНУСИТЕ, ФАРИНГИТЕ,
ТОНЗИЛЛИТЕ



ПРЕДОТВРАТИТ РАЗВИТИЕ
БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ



СОКРАТИТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Dr.
Willmar
Schwabe

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Распространенность и характерные особенности табакокурения у подростков г. Чапаевска Самарской области

1 – кафедра профессиональных болезней и клинической фармакологии Самарского государственного медицинского университета, г. Самара;

2 – МУ ЦГБ г. Чапаевска Самарской области;

3 – ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

N.A.Mokina, V.Yu.Zeilert, N.I.Saraeva, G.M.Sakharova, N.S.Antonov

Prevalence and particular features of tobacco smoking among adolescents in Chapaevsk, Samara region

Summary

Under the epidemic rising of tobacco consumption among working-aged people worldwide, there is little Russian detailed data on prevalence and particularities of active and passive tobacco smoking among adolescents. The present 4-stage study involved schoolchildren and students of trade schools (13 to 18 years of age) at Chapaevsk, which is a large industry center of Samara region. The prevalence of tobacco smoking among these adolescents was as high as 28 %. The average age of starting smoking was 14.7 ± 0.4 yrs. A significant effect of tobacco smoking on airway aerodynamics and low motivation for quitting the smoking were found. The most of adolescents had low nicotine dependence but were poorly motivated for smoking cessation and highly influenced by the social surroundings to re-start smoking. The majority of adolescents renewed smoking after return to habitual social conditions.

Резюме

В ситуации эпидемического роста табакокурения среди людей работоспособного возраста во всем мире очень мало подробных отечественных данных по распространенности и характеристикам активного и пассивного табакокурения у подростков. Данное исследование проводилось в 4 этапа среди учащихся школ и профессионально-технических училищ (возрастная группа с 13 до 18 лет, $n = 7142$) в г. Чапаевске — одном из крупных промышленных центров Самарской области. Установлена высокая распространенность табакокурения среди обследованных подростков — 28 %. Средний возраст начала курения составлял $14,7 \pm 0,4$ года, отмечались высокое влияние табакокурения на аэродинамические характеристики респираторного тракта и низкая мотивация к отказу от курения. Среди обследованных преобладали подростки с низкой никотиновой зависимостью, но мощными факторами сопротивления являются слабая мотивация к отказу от курения и высокое влияние социальной среды на возобновление курения: в подавляющем большинстве случаев подростки возобновляют курение при возвращении в привычную социальную среду.

Активное курение является важной причиной смерти от респираторной патологии (рак легких и верхних отделов дыхательных путей, хроническая обструктивная болезнь легких — ХОБЛ) и других заболеваний (рак пищевода и желудка, рак мочевого пузыря и поджелудочной железы, ишемическая болезнь сердца, аневризма аорты и др.). Большинство исследователей указывают, что с момента начала курения до появления клинических симптомов может пройти до 20 лет, что создает иллюзию здоровья при наличии хронического и, к сожалению, уже необратимого заболевания [1, 2].

Среди взрослого населения Европы табакокурению подвержены в среднем 47 % мужчин и 12 % женщин, причем наблюдается обратно пропорциональная зависимость между уровнем жизни и распространенностью табакокурения [3]. Данные европейских исследователей также свидетельствуют о большом проценте в 1995 г. случаев смерти от различных причин, связанных с табакокурением, среди людей среднего возраста (35–69 лет) — 32 % мужчин и 10 % женщин. Доля смертей от респираторных

заболеваний, вызванных табакокурением, в данной возрастной группе также высока: 54 % мужчин и 42 % женщин [4, 5].

Распространенность табакокурения среди подростков в экономически развитых странах неодинакова. Так, в США ее показатели снизились с 38,8 % в 1976 г. до 28 % в конце 80-х гг. XX в., но несколько возросли в конце 90-х гг. XX в. почти до уровня 30-летней давности [6]. В Западной Германии для возрастной группы 14–19 лет был характерен рост распространенности табакокурения среди девушек от 1,9 % в 1920–1924 гг. до 21,9 % в 1990–1994 гг. с пиком в поздние 70-е гг. XX в. (40,8 %), в то время как среди юношей в 1994 г. показатели были почти на том же уровне, что и в 1920 г. (25,6 % по сравнению с 26,2 % соответственно) с пиком в 1975–1979 гг. (49,2 %) [7]. По данным перекрестных исследований в Восточной Германии, отмечался временный рост распространенности табакокурения среди подростков в конце 90-х гг. XX в. (1993 г. — 9,2 %, 1997 г. — 17,6 %, 1999 г. — 10,8 %) [8]. Средний возраст начала курения в Германии в 1999 г. среди подростков 10–15 лет

составлял 13,4 года, в то время как в возрастной группе 15–20 лет средний возраст начала курения был 15,9 года. Большинство исследователей отмечают, что средний возраст начала курения у подростков в странах Европы и США значительно снижается, многие дети начинают курить, еще не успев стать подростками [9–11].

К сожалению, нет подробных отечественных данных по распространенности и характеристикам активного и пассивного табакокурения у подростков, а такие сведения чрезвычайно важны, поскольку эта когорта формирует людей среднего возраста — наиболее трудоспособного и репродуктивно активного, среди которых курение наиболее распространено [5].

Целью этого исследования было изучение распространенности и психологических и функциональных характеристик табакокурения у подростков 13–18 лет в промышленном центре — г. Чапаевске Самарской области.

Материалы и методы

Исследование велось среди учащихся школ и профессионально-технических училищ (возраст — 13–18 лет) в г. Чапаевске — одном из крупных промышленных центров Самарской области.

На 1-м этапе проводился скрининг-опрос, который выполняли сотрудники детской поликлиники г. Чапаевска: медицинские сестры (7 чел.), фельдшеры (2 чел.), врачи (2 чел.). Участникам исследования было предложено заполнить простую анонимную анкету, содержащую следующие вопросы:

- возраст;
- пол;
- курение (да или нет);
- возраст начала курения.

Собранные данные анализировались медработниками по каждому образовательному учреждению (21 школа и 2 спецпрофтехучилища) отдельно, после чего была создана общая схема.

На 2-м этапе исследования был проведен более глубокий анализ с помощью теста *Фагерстрема* для оценки степени табачной зависимости и анкет для оценки причин курения и степени мотивации бросить курить.

Третий этап представлял собой сравнительное изучение функциональных показателей курящих и некурящих подростков. Для проведения спирометрии использовали спирометр *FlowScreen (Erich Jaeger GmbH, Германия)*. Результаты исследований скоростных функциональных показателей легких (пневмотахометрия) были представлены в виде показателей и кривой "поток—объем".

На заключительном, 4-м этапе исследования выполнялся дополнительный устный опрос среди курящих подростков, пытавшихся бросить курить хотя бы однажды, для выявления наиболее частых причин возобновления курения. Ответы анализировались при участии психолога.

Результаты

В ходе скрининга среди подростков было распространено 7 142 анкеты. Из них было возвращено в заполненном виде 3 176 анкет (44,5 %), как показано на рис. 1. Средний возраст обследованных подростков составил $15,7 \pm 0,5$ года.

Из 3 176 подростков курили 883 (28 %). Из 2 221 юноши курили 599 (37 %), из 1 737 опрошенных девушек — 183 (12 %). В целом распространенность табакокурения составила 28 %. Среди юношей она была выше (37 %), среди девушек — в 3 раза ниже (12 %). Был выявлен средний возраст начала курения — $14,7 \pm 0,4$ года (рис. 2).

Зависимость между курением и возрастом среди обследованных 13–18 лет прямо пропорциональна, при этом для юношей характерен скачкообразный

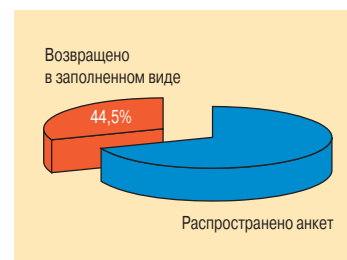


Рис. 1. Возврат анкет по табакокурению среди подростков — учащихся школ и протехучилищ возрастной группы 13–18 лет г. Чапаевска Самарской обл. ($n = 7\,142$)

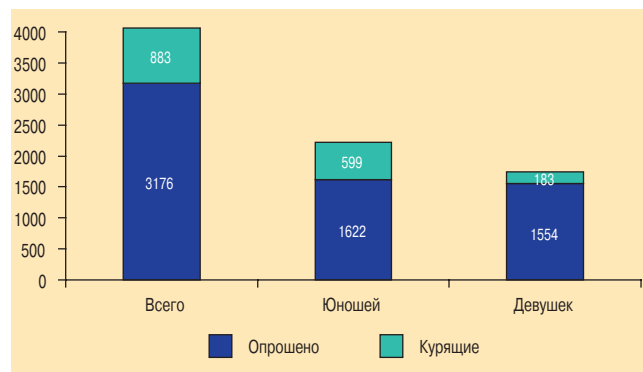


Рис. 2. Распространенность табакокурения среди подростков — учащихся школ и протехучилищ возрастной группы 13–18 лет г. Чапаевска Самарской обл. ($n = 4\,059$)

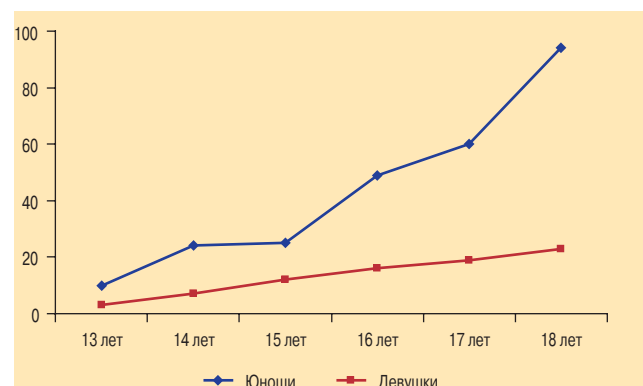


Рис. 3. Рост распространенности табакокурения в зависимости от возраста среди подростков — учащихся школ и протехучилищ возрастной группы 13–18 лет г. Чапаевска Самарской обл. ($n = 4\,059$)

рост табакокурения начиная с 15-летнего возраста. У девушек распространенность табакокурения также прямо пропорционально зависела от возраста, но динамика была платообразной (рис. 3).

После первичного анкетирования путем простой выборки была выделена репрезентативная группа курящих подростков ($n = 215$): 52 % ($n = 112$) юношей и 48 % ($n = 103$) девушек, средний возраст которых составил $15,5 \pm 0,3$ года. В этой группе был проведен более глубокий анализ с применением теста *Фагерстрема* для определения степени табачной зависимости и анкет для оценки степени мотивации бросить курить и выявления причин курения.

С помощью теста *Фагерстрема* было установлено, что в целом среди 215 подростков слабая никотиновая зависимость преобладала (79 %). Средняя зависимость выявлена у 18 %, а высокая — у 3 % курящих подростков (рис. 4). Средний балл степени мотивации бросить курить составил $4,3 \pm 0,2$, что свидетельствует о характерной для подростков слабой мотивации к отказу от курения [2]. Общая оценка причин курения показала, что желание получить стимулирующий эффект преобладало у 12 % подростков, 8 % демонстрировали желание манипулировать сигаретой, элементы привычки отмечались у 15 % опрошенных. Наиболее значимыми причинами курения, на которые указали большинство подростков, были: желание получить расслабляющий эффект от сигареты (78 %), использование курения как поддержки при нервном напряжении — (84 %), и, наконец, психологическая зависимость от курения отмечалась у 85 % (рис. 5, табл. 1).

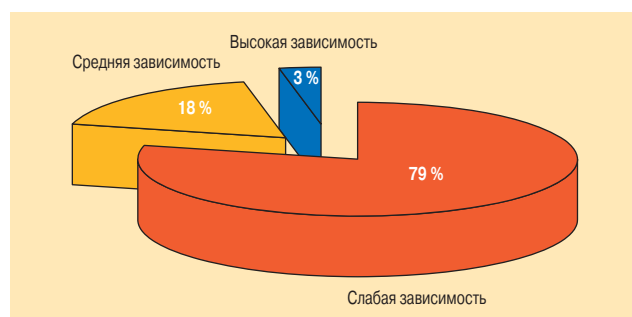


Рис. 4. Результаты оценки степени табачной зависимости посредством теста *Фагерстрема* у курящих подростков в возрасте $15,5 \pm 0,3$ года ($n = 215$)



Рис. 5. Результаты общей оценки причин курения у подростков в возрасте $15,5 \pm 0,3$ года ($n = 215$)

В группе курящих подростков ($n = 215$) была проведена оценка показателей спирометрии по сравнению с контрольной группой некурящих ($n = 75$).

Таблица 1
Общая оценка причин курения

№	Утверждение	Всегда	Часто	Время от времени	Редко	Никогда
A	Я курю, чтобы оставаться бодрым	5	4	3	2	1
B	Ощущение сигареты в руке – одна из составных частей удовольствия, получаемого от курения	5	4	3	2	1
C	Курение сигарет является приятным и расслабляющим	5	4	3	2	1
D	Я закуриваю сигарету, когда злюсь на кого-нибудь	5	4	3	2	1
E	Когда у меня заканчиваются сигареты, это почти невыносимо до тех пор, пока я не смогу иметь их	5	4	3	2	1
F	Я курю автоматически, даже не осознавая этого	5	4	3	2	1
G	Я курю для стимуляции, чтобы взбодриться	5	4	3	2	1
H	Часто удовольствие от курения сигарет составляют действия, выполняемые при закуривании	5	4	3	2	1
I	Я нахожу курение сигарет приятным	5	4	3	2	1
J	Когда я чувствую себя некомфортно или расстроен(а), я закуриваю сигарету	5	4	3	2	1
K	Когда я не курю сигарету, я очень четко осознаю этот факт	5	4	3	2	1
L	Я закуриваю сигарету неосознанно, когда одна еще лежит в пепельнице	5	4	3	2	1
M	Я закуриваю сигарету, чтобы почувствовать воодушевление, подъем	5	4	3	2	1
N	Когда я курю сигарету, часть удовольствия я получаю от вида выдыхаемого дыма	5	4	3	2	1
O	Больше всего мне хочется курить, когда я чувствую себя комфортно и расслабленно	5	4	3	2	1
P	Когда я подавлен(а) или хочу отвлечься от забот и тревог, я закуриваю сигарету	5	4	3	2	1
Q	Я испытываю настоящий терзающий голод по сигарете, когда некоторое время не курю	5	4	3	2	1
R	Я обнаруживаю, что у меня во рту сигарета, и не помню как я закурила(а)	5	4	3	2	1

Таблица 2
Сравнительная оценка показателей спирометрии у курящих подростков ($n = 215$) и в контрольной группе ($n = 75$) ($M \pm m$, %_{доп.})

Показатели	Курильщики	Контрольная группа
ЖЕЛ	88,4 ± 1,8	102,4 ± 1,7*
ФЖЕЛ	92,8 ± 3,5	105,8 ± 2,0*
ОФВ ₁	92,6 ± 7,6	105,2 ± 4,8*
ОФВ ₁ / ЖЕЛ	86,4 ± 3,7	97,4 ± 6,0*
ПСВ	83,1 ± 3,9	100 ± 2,7*
МОС ₅₀	76,0 ± 4,3	91,1 ± 1,8*
МОС ₂₅	67,4 ± 5,5	76,6 ± 6,9*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Среди курильщиков отмечалось характерное для обструкции дыхательных путей снижение качества кривой "поток–объем" ("двугорбая", "вогнутая" кривая), а также падение объемных и скоростных показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ) на 14 %, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – на 13 %, объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) – на 13 %, ОФВ₁ / ЖЕЛ – на 11 %, пиковой скорости выдоха (ПСВ) – на 17 %, мгновенных объемных скоростей после выдоха 50 и 25 % ФЖЕЛ МОС₅₀ – на 15%, МОС₂₅ – на 9 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

По результатам дополнительного опроса подростков, пытавшихся бросить курить хотя бы однажды, в 87 % случаев причиной возобновления курения являлась неловкость перед друзьями, в 52 % – ссора с родителями или друзьями, в 22 % случаев конкретной причины не было.

Обсуждение

Выявленная нами распространенность табакокурения велика. Ее показатели даже выше пиковых значений, отмеченных среди подростков в Германии в 1997 г. и 1999 г. [1, 8], что вызывает большую тревогу с учетом эпидемичности роста табакокурения среди обследованных, особенно юношей 13–18 лет. Данные о возрасте начала курения, полученные нами, совпадают с приведенными европейскими и американскими исследователями [9, 11], что свидетельствует о необходимости особенно активной профилактики табакокурения в возрастной группе 13–15 лет.

Результаты сравнительной оценки показателей спирометрии у курящих и некурящих подростков свидетельствуют о значительном влиянии табакокурения на аэродинамические характеристики респираторного тракта, что выражается в обструктивных нарушениях: снижении качества кривой "поток–объем", падении объемных и скоростных показателей у подростков-курильщиков [3].

На основании неактивного участия в анкетировании на 1-м этапе исследования и по результатам опроса на 2-м этапе можно заключить, что мотивация к отказу от курения среди подростков является низ-

кой [6, 11]. Среди подростков преобладает слабая никотиновая зависимость, что свидетельствует о хорошем потенциале для отказа от курения в данной группе. Но мощным фактором сопротивления является низкий уровень мотивации к отказу от курения и сильное влияние социальной среды на его возобновление [7]. В подавляющем большинстве случаев подростки вновь начинают курить по возвращении в привычную социальную среду, что указывает на необходимость весьма сложных изменений в подростковой культуре общения. Требуются широкомасштабные профилактические мероприятия с прочным взаимодействием между родительскими комитетами, педагогическим составом школ и врачебным контингентом школ и поликлиник.

Заключение

1. Распространенность табакокурения среди обследованной нами когорты подростков является высокой и составляет 28 %. Среди юношей эти показатели выше (37 %), среди девушек – в 3 раза ниже (12 %). Средний возраст начала курения составляет $14,7 \pm 0,4$ года.
2. Результаты сравнительной оценки показателей спирометрии у курящих и некурящих подростков свидетельствуют о значительном влиянии табакокурения на аэродинамические характеристики респираторного тракта, что выражается в достоверных обструктивных нарушениях.
3. Мотивация к отказу от курения среди обследованных подростков является низкой. Несколько обнадеживает преобладание подростков со слабой никотиновой зависимостью, что свидетельствует о хороших ресурсах для отказа от курения среди этой группы обследованных, но в то же время мощным фактором сопротивления является слабая мотивация к отказу от курения, большое влияние социальной среды на возобновление курения.
4. В подавляющем большинстве случаев подростки возобновляют курение при возвращении в привычную социальную среду, что свидетельствует о необходимости весьма сложных изменений в подростковой культуре общения.

Литература

1. Heuer C., Becker N. Smoking prevalence and lung cancer mortality in Germany. J. Epidemiol. Biostat. 1999; 4: 45–52.
2. Hirsch A., Slama K., Alberisio A. et al. Smoking cessation methods: recommendations for health professionals. Advisory Group or the European School of Oncology. Eur. J. Cancer 1994; 30A: 253–263.
3. Bush A., Carlsen K.-H., Zach M.S., eds. Growing up with lung disease: the lung in transition to adult life. Eur. Respir. Monogr. 2002; 7: 1–280.
4. Pbert L., Fletcher K.E., Flint A.J. et al. Smoking prevention and cessation intervention delivery by pediatric providers, as

- assessed with patient exit interviews. *Pediatrics* 2006; 118 (3): e810–824.
5. Peto R., Lopez A.D., Boreham J. et al. Mortality from smoking in developed countries 1950–2000. Oxford: Oxford University Press; 1994.
 6. US Centers for Disease Control (CDC). Trends in cigarette smoking among high school children. <http://www.cdc.gov/tobacco/youth.htm>. September 2000 (accessed January 24 2002).
 7. Hastier N., Quinque K., Bonnel A.S. et al. [Smoking and the adolescent. An inquiry into motivation and knowledge of the effects of tobacco] // *Rev Mal Respir.* 2006 Jun;23(3 Pt 1): 237–241.
 8. Fisher V., Petermann H. Evaluation von massnahmen schulischer suchtprvention. *Forum. Public Health.* 2000; 28: 26.
 9. Partridge M. Smoking and the young. *B.M.J.* 1992; 305: 2.
 10. Prokhorov A.V., Winickoff J.P., Ahluwalia J.S. et al. Youth tobacco use: a global perspective for child health care clinicians. *Pediatrics* 2006; 118 (3): e890–e903.
 11. US Centers for Disease Control. Incidence and initiation of cigarette smoking. United States, 1965–1996. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 1998; 47: 838.
 12. Krishnan-Sarin S., Duhig A.M., McKee S.A. et al. Contingency management for smoking cessation in adolescent smokers. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2006; 14 (3): 306–310.

Поступила 12.12.06
© Коллектив авторов, 2007
УДК 613.84.053.6

Хроники

26 октября 2007 г. в Москве состоялась межрегиональная телеконференция "Духовно-нравственный потенциал здравоохранения", организованная Минздравсоцразвития РФ и Русской Православной Церковью. Ее ведущим стал директор НИИ пульмонологии Росздрава, акад. РАМН А.Г.Чучалин, для своего доклада он избрал тему "Духовные начала российской медицинской школы".

Итоги научной работы НИИ пульмонологии Росздрава за 2007 г. были подведены 18 декабря на очередной сессии. Помимо отчетов о деятельности сотрудников института, аспирантов и ординаторов, были заслушаны доклады докторантов, охватывающие самый широкий круг проблем: механизмы повреждения легких, радионуклидные пневмопатии, муковисцидоз, функциональная диагностика ХОБЛ, диагностическое значение выдыхаемого оксида азота, роль компьютерной томографии в диагностике ХОБЛ и методы реабилитации при этом заболевании.

Л.В.Капилевич, Е.Ю.Дьякова, А.В.Носарев, К.В.Давлетьярова, Ю.В.Кистенев, Л.М.Огородова,
Ю.Н.Пономарев, Б.Г.Агеев, И.В.Ковалев, М.Б.Баскаков, М.А.Медведев

Спектральный анализ состава выдыхаемого воздуха в условиях формирования гиперреактивности воздухоносных путей

ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г. Томск;
НИИ оптики атмосферы СО РАН, г. Томск

L.V.Kapilevich, E.Yu.Dyakova, A.V.Nosarev, K.V.Davletyarova, Yu.V.Kistenev, L.M.Ogorodova, Yu.N.Ponomarev,
B.G.Ageev, I.V.Kovalev, M.B.Baskakov, M.A.Medvedev

Spectral analysis of exhaled air under airway hyperreactivity development

Summary

Exhaled air gases were investigated in experimental animals using intraresonator laser acousto-optic sensor ILPA-1 and methane detector before and after sensitization with ovalbumin. Absorption lines typical for CO₂ and NH₃ were found in exhaled air of intact guinea pigs. After the challenge inhalation, absorption coefficients for CO₂ and NH₃ decreased and absorption lines for N₂O and NO₂ occurred. Methane flow decreased after sensitization. Reduction in CO₂ concentration could be due to lowering gas exchange between the alveolar air and the blood because of breathing disorders. Ammonium having alkaline properties can bind and precipitate bronchial secret due to pH shift to acidic media. N₂O and NO₂ are products of NO metabolism and could occur because of enhanced nitric oxide production by inducible NO-synthase. Methane flow reduction is thought to be due to inhibition of airway microflora.

Резюме

С помощью внутрирезонаторного лазерного оптико-акустического сенсора ILPA-1 и детектора метана был исследован газовый состав выдыхаемого воздуха (ВВ) у экспериментальных животных до и после сенсibilизации овальбумином. В ВВ интактных морских свинок были обнаружены линии поглощения, соответствующие газам CO₂ и NH₃. После провокационной ингаляции исследование состава выдыхаемого воздуха выявило уменьшение коэффициентов поглощения для CO₂ и NH₃ и появление линий поглощения N₂O и NO₂. Величина потока метана после сенсibilизации была снижена. Снижение содержания CO₂ можно объяснить уменьшением газообмена между альвеолярным воздухом и кровью вследствие расстройства дыхания. Аммиак, имеющий щелочную природу, может связываться и осажаться в бронхиальном секрете из-за сдвига pH среды в кислую сторону. N₂O и NO₂ являются продуктами метаболизма NO, их появление может быть обусловлено увеличением продукции оксида азота индуцибельной NO-синтазой. Уменьшение величины потока метана может быть связано с угнетением микрофлоры воздухоносных путей.

Для успешного лечения заболеваний органов дыхания необходима корректная постановка диагноза на ранних этапах. При этом на первый план выходят неинвазивные методы диагностики, которые могут применяться в скрининговых исследованиях. Широко используются лабораторно-функциональные методы исследования биохимических, биофизических, иммунологических показателей. Несомненно, особый интерес в этом отношении представляет изучение выдыхаемого воздуха (ВВ). ВВ — это среда, которая отражает варианты биохимической индивидуальности в норме и при патологии [1]. На сегодняшний день в выдыхаемом человеком воздухе удалось идентифицировать более 100 химических соединений. Составы ВВ и крови взаимосвязаны, что позволяет в ряде случаев отказаться от исследований крови и оценивать пробы воздуха. Диагностические возможности данного метода подтверждаются и тем, что концентрации бронхоальвеолярных

веществ в ВВ и легочной ткани изменяются однонаправленно [2].

Актуальной представляется разработка новых методов исследования газового состава выдыхаемого воздуха, необходимым этапом которой являются экспериментальные исследования. Чтобы выявить изменения в содержании газовых маркеров при заболеваниях легочной системы, моделируют дисфункцию респираторного тракта у экспериментальных животных. Цель настоящего исследования — изучение спектрального состава выдыхаемого воздуха у экспериментальных животных при сенсibilизации овальбумином.

Методика исследования

В работе использовались экспериментальные животные — половозрелые морские свинки-самцы (18 особей, масса — 200–300 г). Гиперреактивность

воздухоносных путей формировалась посредством сенсибилизации овальбумином, которая проводилась по методике, предложенной *Каллосом* и *Пэйджлом* [4]. Животные сенсибилизировались трехкратно подкожными инъекциями 0,1 мл на 100 г массы тела 0,25%-ным (масса / объем) раствором овальбумина в физиологическом растворе (промежуток между инъекциями — 3–4 дня). На 21-й день животные подвергались ингаляционному воздействию аэрозоля того же раствора с помощью ультразвукового небулайзера "Муссон-1М" (ОАО "Алтайский приборостроительный завод "Ротор", г. Барнаул, Россия), размер дисперсных частиц — до 5 мкм.

Газовый состав ВВ животных определялся до сенсибилизации и сразу после провокационной ингаляции. Исследование проводилось на внутрирезонаторном лазерном оптико-акустическом сенсоре ILPA-1 (ЗАО "ЭльСиЭс Фасилити Менеджмент", г. Новосибирск, Россия). Животное помещалось в стеклянную камеру объемом 0,03 м³ с плотно закрывающейся крышкой на 7 мин, после чего из камеры производился забор пробы воздуха.

Принцип действия сенсора основан на оптико-акустическом эффекте, возникающем в результате поглощения газами излучения CO₂ лазера в спектральном диапазоне 9,2–10,8 мкм. Резонансный дифференциальный оптико-акустический детектор (ОАД) проточного типа установлен внутри резонатора CO₂ лазера. С помощью зонда, присоединенного к штуцеру, бралась проба воздуха из стеклянной камеры, где находилось экспериментальное животное, и воздушным насосом прокачивалась через ОАД. Молекулы газа, имеющего линии поглощения на длине волны излучения CO₂ лазера, поглощали модулированное излучение CO₂ лазера, при этом внутри ОАД формировались акустические колебания, которые регистрировались микрофонами. Величина измеренного акустического сигнала (коэффициент поглощения, выраженный в произвольных единицах, — *arbitrary unit*, или *a. u.*) пропорциональна концентрации молекул поглощающего газа в пробе воздуха. Информация о величине зарегистрированного сигнала отображается на мониторе блока управления и в виде индикации спектра поглощения [3].

Полученные в результате проведенных измерений спектры поглощения сравнивались с уже известными спектрами различных веществ [9]. Для изучения содержания метана в выдыхаемом воздухе на детекторе метана животное также помещалось в стеклянную камеру объемом 0,03 м³ с плотно закрывающейся крышкой, в которую были вмонтированы 2 трубки: 1-я сообщалась с атмосферой, а 2-я — с насосом, прокачивающий забираемую пробу через кювету детектора. Детектор метана (НИИ общей физики РАН, Москва) предназначен для измерения концентрации метана методом регистрации оптической плотности с помощью диодного лазера одной из его линий поглощения в ближней ИК-области. Излучение диодного лазера происходит в 2 противо-

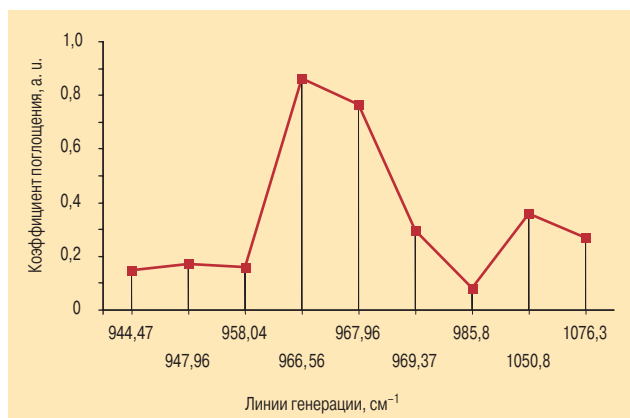


Рис. 1. Коэффициент поглощения газов в выдыхаемом воздухе у группы интактных животных

положных направлений. В одном из них лазер излучается в перестраиваемую многопроходную оптическую кювету, на выходе которой расположен фотоприемник; этот канал называется аналитическим. В другом направлении лазер дважды проходит через закрытую реперную кювету (заполненную метаном определенной концентрации) и попадает на другой фотоприемник; этот канал называется реперным. Метод определения концентрации метана основан на вычислении корреляционной функции формы сигналов в аналитическом и реперном каналах. Это позволяет достигнуть высокой селективности прибора по отношению к другим газам [5].

При сравнении показателей до и после формирования гиперреактивности воздухоносных путей использовался непараметрический ранговый Т-критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

В 1-й серии экспериментов изучался газовый состав ВВ у интактных животных ($n = 18$). Было выявлено несколько линий поглощения (рис. 1), соответствующих следующим газам: CO₂ (2 линии в области 10 мкм) и NH₃ (3 линии в области 10 мкм). Также

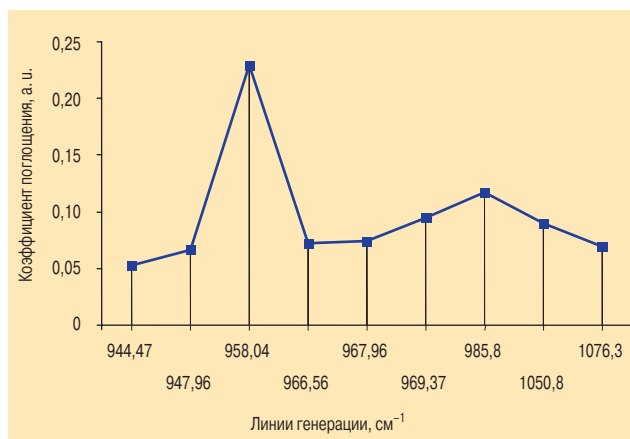


Рис. 2. Коэффициенты поглощения газов в выдыхаемом воздухе у животных после сенсибилизации

были получены линии поглощения для углекислого газа и аммиака в области 9 мкм.

В следующей серии экспериментов были проанализированы данные газового состава ВВ у животных после сенсibilизации ($n = 18$). Были получены линии поглощения метаболитов NO: N_2O и NO^2 в области 10 мкм (рис. 2). При этом отмечалось уменьшение коэффициентов поглощения для CO_2 и NH_3 .

При сравнительном анализе коэффициентов поглощения в исследуемых группах были выявлены достоверные различия. На длине волны 10,59 мкм, 10,55 мкм и 9,52 мкм наиболее высокие значения коэффициента поглощения наблюдались в контрольной группе (0,1486; 0,1702 и 0,3576 а. е. соответственно). Эти длины волн соответствуют CO_2 . Следовательно, содержание CO_2 в ВВ у интактных животных значительно выше по сравнению с животными после сенсibilизации. Это можно объяснить тем, что во время приступа бронхиальной астмы (БА) происходит расстройство дыхания вследствие спазма мышц бронхов, отека их слизистой оболочки и повышенной секреции слизи особыми железами бронхов, в связи с чем просвет бронхов значительно сужается и газообмен между альвеолярным воздухом и кровью уменьшается [7].

При сравнении значений коэффициента поглощения аммиака в исследуемых группах выявлены достоверно более низкие его значения коэффициента у животных после сенсibilизации. Можно предположить, что при развитии воспалительного процесса в дыхательных путях происходит изменение pH среды в кислую сторону. Аммиак, имеющий щелочную природу, может связываться и осажаться в бронхиальном секрете, в связи с этим его содержание в ВВ может уменьшаться.

В то же время у животных после сенсibilизации отмечалось достоверное увеличение коэффициентов поглощения, соответствующие длине волны 10,44 мкм и 10,14 мкм. Эти показатели соответствуют линиям поглощения метаболитов оксида азота N_2O и NO^2 (рис. 2). Известно, что при БА экспрессируется ин-

дуцибельная NO-синтаза (NOS) и на порядок увеличивается продукция NO [5, 8]. Но так как NO быстро распадается, в ВВ можно зарегистрировать только его метаболиты, образующиеся в результате окислительных и восстановительных реакций.

В 3-й серии экспериментов исследовали поток метана в выдыхаемом животными воздухе. При сравнительном анализе были выявлены достоверно более высокие значения величины потока у животных до сенсibilизации ($2,44 \times 10^{-8}$ кг/мин) по сравнению с животными после сенсibilизации ($1,13 \times 10^{-8}$ кг/мин), как показано на рис. 3. Можно предположить, что при сенсibilизации происходит угнетение микрофлоры воздухоносных путей, приводящее к снижению содержания метана в ВВ.

Заключение

При сенсibilизации морских свинок овалбумином изменяется газовый состав ВВ. Расстройства дыхания во время приступа БА ведут к уменьшению газообмена в легких, поэтому содержание углекислого газа снижается [7]. Также уменьшаются значения коэффициента поглощения аммиака после сенсibilизации, что может быть связано с развитием воспалительного процесса в дыхательных путях, изменением pH среды в кислую сторону и осадением щелочного аммиака в бронхиальном секрете.

После формирования гиперреактивности обнаруживается достоверное увеличение коэффициентов поглощения метаболитов NO — N_2O и NO^2 . Усиление продукции NO при БА объясняется повышением активности индуцибельной NOS [5, 8]. Но так как NO быстро вступает в реакции, в ВВ через несколько секунд можно зарегистрировать только его метаболиты.

При сравнении потоков метана в ВВ у животных до сенсibilизации выявляются достоверно более высокие значения величины потока. Так как метан выделяется метанообразующими бактериями, а при БА происходит угнетение микрофлоры воздухоносных путей, это может приводить к снижению содержания метана в ВВ.

Таким образом, при сенсibilизации у морских свинок в ВВ снижается содержание CO_2 , аммиака и метана, но при этом повышается содержание метаболитов NO, что является следствием воспалительного процесса воздухоносных путей при бронхоспастических состояниях.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям, контракт № 02.438.11.7018.

Литература

1. Харитонов С.А., Барнс П.Дж., Чучалин А.Г. и др. Выдыхаемый оксид азота: новый тест в оценке функции легких. Пульмонология 1997; 3: 7–13.

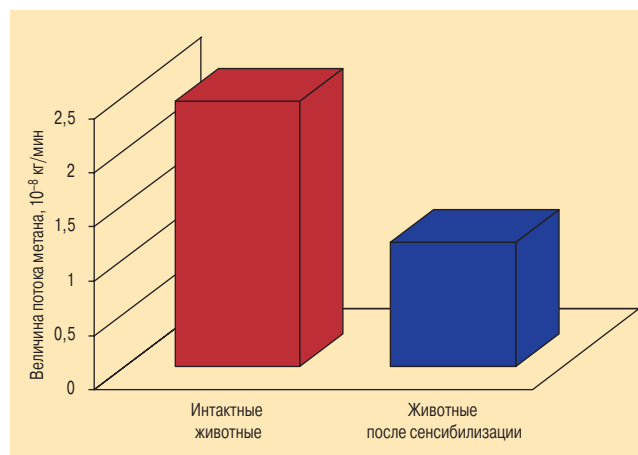


Рис. 2. Коэффициенты поглощения газов в выдыхаемом воздухе у животных после сенсibilизации

2. Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Окись азота и геморегуляция легких. Пульмонология 1997; 2: 80–85.
3. Руководство по эксплуатации "Внутрирезонаторный лазерный оптико-акустический сенсор ИЛРА-1". Новосибирск: ЗАО "ЭльСиЭс Фасилити Менеджмент"; 2006.
4. Саркисов Д.С., Ремезов П.И. Воспроизведение болезней человека в эксперименте. М.; 1960.
5. Сосунов А. А. Оксид азота как межклеточный посредник. Соросовский образоват. журн. 2000; 6 (12): 27–34.
6. Детектор метана на основе диодного лазера ближнего ИК-диапазона и многопроходной кюветы: Тех. описание. М.: General Physics Institute Natural Science Center; 2006.
7. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Медицина; 1997.
8. Lazarus S.C. Just say NO: nitric oxide and its role in allergic disease. Astma Immunol.: 56th Ann. Meeting; 2000: 1058–1064.
9. Zuev V.V., Mitsel A.A., Plashnik I.V., Firsov K.M. Simulation of gas analysis of the atmosphere by long path method: Computer Code LPM. Computers in Physics 1995; 9 (6): 649–656.

Поступила 21.02.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.233-056.3-07:616.24-008.7-074

А.Г.Чучалин, С.Н.Авдеев, Г.Е.Баймаканова, Г.С.Нуралиева

Открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности левофлоксацина при обострении ХОБЛ

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

A.G.Chuchalin, S.N.Avdeev, G.E.Baymakanova, G.S.Nuralieva

An open non-comparative trial of efficacy and safety of levofloxacin in acute exacerbation of COPD

Summary

The trial was aimed to evaluation of clinical and microbiological efficacy, safety and tolerability of levofloxacin in patients with moderate to severe acute exacerbation of COPD. There was an open, non-randomised prospective study involving 20 patients with acute exacerbation of COPD (16 males, 4 females, the average age, 63.1 ± 8.6 yrs; smoking history, 36.2 ± 14.3 pack/yrs). The drug was administered in the daily dose of 500 mg during 7 days (in 18 patients) or 1 000 mg during 14 days (in 2 patients with *Paeruginosa* isolated from sputum). Clinical and microbiological efficacy and tolerability were evaluated in 3, 7 and 14 days of the antimicrobial therapy. Clinical improvement in 3 days of the therapy was noted in 15 patients (75 %) and in 7 days in 19 patients (95 %). Significant improvement was found in lung function parameters (FEV_1 , from 40.5 ± 14.7 % pred. to 52.0 ± 18.6 % pred.; $p = 0.0001$; FVC, from 68.3 ± 21.3 % pred. to 77.6 ± 15.0 % pred.; $p = 0.005$). During the therapy, blood hemoglobin level ($p = 0.013$) and leukocytes count ($p = 0.001$) have decreased. Eradication and supposed eradication of pathogens were obtained in 81.8 % of the cases. The drug tolerability was considered as excellent in 85 % of the patients and good in 15 % of the patients. Adverse events were rare, mild and transitional and did not require withdrawal of the drug. Therefore, levofloxacin is an effective antimicrobial drug for treatment of moderate to severe acute exacerbation of COPD; clinical efficacy was 95 % and microbiological efficacy was 82 %. The drug is well tolerated and has a convenient dosing regimen.

Резюме

Цель исследования — оценить клиническую и микробиологическую эффективность, безопасность и переносимость левофлоксацина у больных с обострением ХОБЛ средней и тяжелой степени. В открытое нерандомизированное проспективное исследование включено 20 больных с обострением ХОБЛ — 16 мужчин, 4 женщины (средний возраст $63,1 \pm 8,6$ года) со стажем курения $36,2 \pm 14,3$ пачек / лет. Препарат назначали в дозе 500 мг в сутки в течение 7 дней (18 пациентов), больным, из мокроты которых выделены штаммы *P. aeruginosa*, — 1 000 мг в сутки 14 дней (2 пациента). Оценка переносимости и клинической и микробиологической эффективности терапии проводилась через 3, 7 и 14 дней от ее начала. Клиническое улучшение к 3-му дню терапии отмечено у 15 больных (75 %), к 7-му дню — у 19 больных (95 %). Достоверные положительные изменения у больных наблюдались в показателях ФВД (повышение $ОФВ_1$ с $40,5 \pm 14,7$ до $52,0 \pm 18,6$ %; $p = 0,0001$; повышение ФЖЕЛ с $68,3 \pm 21,3$ до $77,6 \pm 15,0$ %; $p = 0,005$). На фоне проводимой терапии отмечалось снижение уровня гемоглобина ($p = 0,013$) и лейкоцитов крови ($p = 0,001$). Эрадикация и предполагаемая эрадикация возбудителя наблюдались в 81,8 % случаев. Переносимость препарата была признана отличной у 85 % больных, хорошей — у 15 %. Побочные реакции были редкими, легкими и транзиторными и не требовали отмены препарата. Левофлоксацин является эффективным антибиотиком для терапии обострений ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения: его клиническая эффективность по окончании терапии составила 95 %, микробиологическая — 82 %. Препарат хорошо переносится больными, отмечен удобный режим дозирования.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) широко распространена в современном обществе и является одной из ведущих причин летальности [1]. Основной причиной обращения пациентов с ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации [2]. Частые обострения у больных ХОБЛ приводят к снижению качества жизни [3] и, возможно, более быстрому прогрессированию заболевания [4]. Более того, тяжелое обострение, приводящее к острой дыхательной недостаточности, является главной причиной смерти больных ХОБЛ [5].

Бактериальная инфекция считается ведущей причиной обострений хронического бронхита (ХБ) и ХОБЛ. По данным ряда исследований, бактериальные патогены выявляют у 50–60 % больных с обострением ХОБЛ, чаще всего выделяют *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella*

catarrhalis [6, 7]. У больных с тяжелой ХОБЛ значительно возрастает роль грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *Pseudomonas aeruginosa* [8–10]. Своевременная адекватная антимикробная терапия позволяет значительно улучшить прогноз у таких пациентов [11].

К современным перспективным препаратам для терапии обострений хронического бронхита (ХБ) и ХОБЛ относятся респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин). В отличие от препаратов более ранних поколений (офлоксацина, ципрофлоксацина), они обладают высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae* [12]. При этом респираторные фторхинолоны высоко активны и по отношению к грамотрицательным микроорганизмам, а левофлоксацин рекомендован и для терапии инфекции *P. aeruginosa* [1]. Кроме того, удобен режим их дозирования: они применяются 1 раз в сутки, что значительно повышает комплаенс больных [13].

Высокая клиническая и микробиологическая эффективность левофлоксацина при обострении ХОБЛ была продемонстрирована в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [14–22]. В связи с появлением первого отчетственного дженерика левофлоксацина нами было проведено исследование его клинической и микробиологической эффективности, безопасности и переносимости у больных с обострением ХОБЛ.

Материалы и методы

Пациенты

Критерии включения:

- установленный диагноз ХОБЛ средней и тяжелой степени согласно рекомендациям GOLD [1]: $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70 \%_{\text{долж.}}$, $\text{ОФВ}_1 < 80 \%_{\text{долж.}}$;
- мужчины и женщины от 40 до 75 лет, находящиеся на стационарном лечении по поводу обострения ХОБЛ;
- ≥ 2 признаков ХОБЛ по *Anthonisen* I-II [23] — усиление одышки, повышение продукции мокроты, увеличение гнойности мокроты;
- согласие участвовать в клиническом исследовании.

Критерии исключения:

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

По дизайну исследование было открытым несравнительным проспективным. Планировалось включить в него 20 пациентов с обострением ХОБЛ, госпитализированных в пульмонологическое отделение стационара. Всем больным назначали левофлоксацин по 1 капсуле 500 мг внутрь; длительность антибактериальной терапии составляла 7 дней. В случае обнаружения в мокроте микроорганизма *P. aeruginosa* препарат назначался по 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Помимо этого, все пациенты получали стандартную общую терапию обострения ХОБЛ (бронхолитики, глюкокортикостерои-

ды, кислород и др.). Оценка клинической, микробиологической эффективности и переносимости терапии проводилась через 3, 7 и 14 дней от ее начала.

Оценка клинической эффективности

Симптомы обострения ХОБЛ (кашель, продукция мокроты, одышка) оценивали исходно, на 3-й, 7-й и 14-й дни от начала исследования. Оценка клинических симптомов (кашель, количество мокроты, одышка) во время визитов проводилась по 4-балльной шкале: 0 — нет симптома, 1 — слабая выраженность, 2 — умеренная выраженность, 3 — сильная выраженность.

Клиническую эффективность оценивали по окончании антибиотикотерапии (7-й и 14-й дни от начала исследования) с учетом рекомендаций Европейского руководства по клинической оценке противомикробных лекарственных средств [24]. Клинический эффект считали высоким при исчезновении всех симптомов и объективных признаков инфекции, их возвращении к исходному уровню (до обострения), достижении ремиссии без дополнительной антибактериальной терапии. Дополнительным критерием достаточности антибиотикотерапии было уменьшение количества лейкоцитов крови и улучшение функциональных показателей.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась путем анализа кривой "поток—объем" на спироанализаторе *FlowScreen* (*Erich Jaeger*, Германия) перед началом антимикробной терапии и на 7-й день исследования. При анализе спирометрии использовались показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ_1), жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Результаты оценивали в сопоставлении с должными величинами, рассчитанные по формулам Европейского сообщества стали и угля [25].

Оценка бактериологической эффективности

Материалом для бактериологического исследования служила мокрота, полученная после глубокой экспекторации. Порция мокроты, имеющая визуально наибольшую "гнойность", окрашивалась по *Граму*, после чего под малым увеличением проводился подсчет эпителиальных клеток и лейкоцитов. Только образцы мокроты, удовлетворявшие критериям *Murray—Washington* — менее 10 эпителиальных клеток и более 25 лейкоцитов в поле зрения ($\times 100$) — исследовали на культуры микроорганизмов [26]. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам определяли при помощи диско-диффузионного метода, согласно рекомендациям NCCLS [27].

Микробиологическую эффективность лечения оценивали по окончании антибиотикотерапии (на 7-й день), используя критерии Европейского руководства по клинической оценке противомикробных лекарственных средств [24]. Эрадикацию, предполагаемую эрадикацию и колонизацию расценивали как положительный результат. Персистенцию, предпола-

гаемую персистенцию, рецидив, суперинфекцию и необходимость назначения альтернативной или дополнительной антибиотикотерапии в связи с резистентностью микроорганизма к левофлоксацину рассматривали как неудовлетворительный результат.

Оценка нежелательных явлений

Под нежелательными понимались любые неблагоприятные явления, наблюдаемые у пациентов во время приема антибиотика. Они оценивались по витальным функциям пациента и любым клинически значимым изменениям лабораторно-инструментальных обследований. Определялась степень тяжести нежелательных явлений (легкая, средняя, тяжелая) и ее связь с исследуемым препаратом.

Оценка переносимости

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

Статистический анализ

Все данные представлены как $mean \pm SD$. Достоверность различий одноименных количественных показателей внутри группы определялись при помощи парного t-критерия *Student* и критерия *Wilcoxon*. Кроме того, для оценки различий показателей внутри группы использовался тест ANOVA. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0. StatSoft, Inc.*

Результаты исследования

Пациенты

Исследуемую группу составили 20 пациентов, госпитализированных в стационар клинического отдела НИИ пульмонологии в мае–сентябре 2006 г. Все они удовлетворяли критериям включения и исключения. В исследовании приняли участие в основном пожилые люди (средний возраст — $63,10 \pm 8,58$ года), большинство больных (90,0 %) курили. Длительность заболевания составила $11,5 \pm 5,8$ года (табл. 1).

Среди исследуемых преобладали пациенты с тяжелой стадией ХОБЛ (60,0 %), одинаково часто встречались больные со среднетяжелой и крайне тяжелой стадиями (по 20,0 %). Частота обострения болезни в год до 1 раза была у 3 больных, 1–2 раза в год — у 12, а ≥ 3 раз в год — у 5 пациентов. Из 20 больных ХОБЛ 17 имели сопутствующую патологию, из них 15 — по 2–4 сопутствующих заболевания. Среди сопутствующей патологии наиболее часто

Таблица 1

Характеристика больных (начало исследования)

Параметры	Значения
Мужчины / женщины	16 / 4
Средний возраст, лет	$63,10 \pm 8,58$
Стаж курения, пачек / лет	$36,20 \pm 14,26$
Длительность ХОБЛ, лет	$11,50 \pm 5,76$
Частота обострения ХОБЛ	$2,4 \pm 1,3$
Кашель, баллы	$2,10 \pm 0,45$
Мокрота, баллы	$2,00 \pm 0,32$
Одышка, баллы	$2,65 \pm 0,59$
ОФВ ₁ , %	$40,52 \pm 14,66$
SpO ₂ , %	$91,60 \pm 3,39$
ЧДД, мин ⁻¹	$22,10 \pm 2,10$
ЧСС, мин ⁻¹	$92,05 \pm 10,93$
Средняя t, °C	$36,80 \pm 0,35$
АДс, мм рт. ст.	$139,00 \pm 19,71$
АДд, мм рт. ст.	$81,50 \pm 8,13$

Примечание: ЧДД — частота дыхательных движений, SpO₂ — насыщение артериальной крови кислородом, ЧСС — частота сердечных сокращений, АДс — систолическое артериальное давление, АДд — диастолическое артериальное давление.

встречались ишемическая болезнь сердца (60,0 %) и артериальная гипертензия (55,0 %).

Ни один из 20 пациентов не выбыл из исследования из-за развития побочных эффектов. Продолжительность антибактериальной терапии у 18 больных составила 7,0 дней, а у 2 больных, у которых из мокроты были выделены штаммы *P. Aeruginosa*, — 14 дней. Исследуемые находились в стационаре в течение $10,5 \pm 2,9$ дня.

Оценка клинической эффективности

Практически у всех больных с обострением ХОБЛ на фоне терапии левофлоксацином произошло клиническое улучшение. К 3-му и 7-му дням исследования наблюдались статистически значимое уменьшение кашля и одышки и снижение продукции мокроты

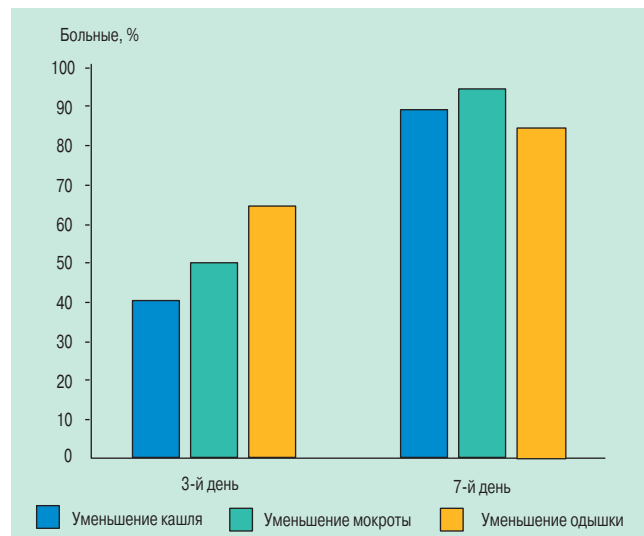


Рисунок. Изменение симптомов обострения ХОБЛ

Таблица 2
Динамика симптомов обострения ХОБЛ

Симптомы	1-й день	3-й день	7-й день	14-й день	p ANOVA
Одышка, баллы	2,65 ± 0,59	2,00 ± 0,46	1,90 ± 0,45	1,50 ± 0,42	0,003
Кашель, баллы	2,10 ± 0,45	1,75 ± 0,44	1,06 ± 2,34	1,00 ± 1,01	0,022
Продукция мокроты, баллы	2,00 ± 0,32	1,50 ± 0,51	1,00 ± 0,04	0,81 ± 0,32	0,007

(рисунок). Динамика основных клинических симптомов представлена в табл. 2. Клиническое улучшение к 3-му дню терапии отмечалось у 15 (75 %), к 7-му — у 19 (95 %) и к 14-му дню — у 19 пациентов (95 %). Таким образом, клиническая эффективность антибактериальной терапии левофлоксацином составила 95 %.

На фоне терапии левофлоксацином у больных ХОБЛ наблюдались достоверные положительные изменения функциональных показателей: повышение ОФВ₁ с 40,5 ± 14,7 до 52,0 ± 18,6 %, $p = 0,0001$; повышение ФЖЕЛ с 68,3 ± 21,3 до 77,6 ± 15,0 %, $p = 0,005$; повышение ЖЕЛ с 66,5 ± 20,2 до 79,6 ± 15,2 %, $p = 0,003$. Кроме того, снижался уровень гемоглобина (с 144,9 ± 20,1 до 137,8 ± 15,4 г/л; $p = 0,013$) и лейкоцитов крови (с 10,0 ± 3,3 до 8,0 ± 1,9 клеток × 10⁹/л; $p = 0,001$).

Оценка бактериологической эффективности

Из мокроты пациентов выделили 11 патогенных штаммов. Ведущим возбудителем был *S. pneumoniae*, он был высеян в диагностически значимых титрах у 5 пациентов, реже встречались *H. influenzae* (2 больных), *M. catarrhalis* (1 больной) и *S. aureus* (1 больной). В 2 случаях в мокроте обнаружены штаммы *P. aeruginosa*, что потребовало увеличить дозу препарата до 1 000 мг/сут.

К концу терапии была отмечена высокая бактериологическая эффективность левофлоксацина. Эрадикация и предполагаемая эрадикация патогенных микроорганизмов наблюдалась в 81,8 % случаев (9 из 11 штаммов), при этом в 100 % случаев достигнута эрадикация *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. У 1 больного выявлена персистенция *P. aeruginosa* (при этом у него отмечено снижение титра возбудителей от 10⁷ до 10³ КОЕ/мл), и у 1 пациента — персистенция *S. aureus* (табл. 3).

Побочные эффекты и переносимость препарата

Таблица 3
Микробиологический ответ на терапию в конце исследования

Возбудитель	Эрадикация (n)	Предполагаемая эрадикация (n)	Персистенция (n)
<i>S. pneumoniae</i>	3	2	–
<i>H. influenzae</i>	1	1	–
<i>M. catarrhalis</i>	1	–	–
<i>S. aureus</i>	–	–	1
<i>P. aeruginosa</i>	–	1	1
Все патогены	5	4	2

При лечении левофлоксацином побочные явления наблюдались у 3 пациентов (диарея — 1, тошнота — 1, сухость во рту — 1). Все реакции были легкими и транзиторными, ни в одном случае не потребовалась отмена препарата. Изменений биохимических показателей и ЭКГ не было. Переносимость препарата была признана отличной у 85 %, хорошей — у 15 % больных. Все исследуемые отметили удобную форму назначения.

Обсуждение

Проведенное нами открытое несравнительное нерандомизированное исследование продемонстрировало, что терапия левофлоксацином эффективна у госпитализированных больных с обострением ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения: его клиническая эффективность по окончании лечения составила 95 %, а микробиологическая — 82 %. Препарат хорошо переносился пациентами, не развивались серьезные побочные реакции.

Фторхинолоны достаточно широко используются при терапии обострений ХБ и ХОБЛ. Препараты данного класса обладают привлекательными фармакокинетическими свойствами: способностью к высокой концентрации в слизистой бронхов и мокроте, высокой биодоступностью (70–95 %) и возможностью назначения в 1–2 приема [12, 28]. Все они проявляют высокую активность по отношению к *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, другим грамотрицательным бактериям, в том числе *P. aeruginosa* (ципрофлоксацин и левофлоксацин), внутриклеточным патогенам [12, 28]. Главный недостаток фторхинолонов ранних генераций (офлоксацин и ципрофлоксацин) — невысокая активность по отношению к *S. pneumoniae*. Препараты новой генерации (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) лишены этого недостатка и характеризуются высокой антипневмококковой активностью, в том числе против мультирезистентных штаммов [29]. Длительный период полувыведения и постбиотический эффект позволяют назначать их 1 раз в сутки.

Получены данные, что при обострениях ХБ и ХОБЛ новые фторхинолоны, по сравнению с антимикробными препаратами других классов, имеют более высокую микробиологическую эффективность и лучший профиль безопасности. Метаанализ *I.I. Siempos et al.*, основанный на 19 РКИ, был посвящен сравнению эффективности и безопасности макролидов, фторхинолонов и амоксициллина / клавуланата при лечении больных с бактериальным

обострением ХБ [30]. Данное исследование показало, что клиническая эффективность антимикробной терапии практически не различалась у групп пациентов, получавших макролиды и фторхинолоны, амоксициллин / клавуланат и фторхинолоны, амоксициллин / клавуланат и макролиды. Однако она оказалась достоверно ниже у больных, принимавших макролиды, по сравнению с пациентами, получавшими фторхинолоны (отношение шансов (ОШ) — 0,47; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,31–0,69). У больных, принимавших фторхинолоны, по сравнению с пациентами, получавшими макролиды, реже наблюдались рецидивы обострения ХБ в течение ближайших 26 нед. после окончания антибиотикотерапии. Более высокая частота развития побочных реакций отмечена при использовании амоксициллина / клавуланата по сравнению с фторхинолонами (ОШ — 1,36; 95%-ный ДИ — 1,01–1,85).

Эффективность левофлоксацина при обострении ХБ и ХОБЛ достаточно хорошо изучена в крупных проспективных исследованиях. В мультицентровом открытом исследовании, проведенном в России, клиническая эффективность препарата в дозе 500 мг/сут в течение 7 дней при обострении ХБ (704 пациента) составила 97,5 % [31], что сопоставимо и с результатами нашего исследования. По данным различных РКИ у больных с обострением ХБ и ХОБЛ клиническая и бактериологическая эффективность левофлоксацина была сравнима с цефуроксимом [14, 17, 18], цефаклором [15], азитромицином [19], гемифлоксацином [20], моксифлоксацином [22], а микробиологическая эффективность превосходила таковую у кларитромицина [21]. В открытом РКИ *A. Ruiz-Gonzalez et al.* сравнивались долгосрочные эффекты терапии левофлоксацином в дозе 500 мг в сутки в течение 10 дней и стандартной терапии (кларитромицин, цефуроксим, амоксициллин / клавуланат) в течение 10 дней у 116 пациентов с обострением ХОБЛ, госпитализированных в отделение неотложной терапии [32]. Группы больных ХОБЛ не различались между собой по летальности, числу повторных обострений, функциональным показателям, качеству жизни и продолжительности периода, свободного от обострений. Однако потребность в стационарном лечении при терапии левофлоксацином была достоверно меньше, чем при стандартной (33,6 и 65,8 %, $p = 0,02$). Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о возможности снижения числа госпитализаций, благодаря применению левофлоксацина при обострениях ХОБЛ.

К преимуществам левофлоксацина относится низкая вероятность селекции устойчивых микроорганизмов при его использовании. В то время как во всем мире, в том числе и в России, отмечается тревожная тенденция повышения доли респираторных патогенов (в первую очередь, *S. pneumoniae*), устойчивых к пенициллину и макролидам, антибиотикорезистентность к новым фторхинолонам пока низка [33, 34]. По данным многоцентровых проспективных

исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II, проведенных в России в 1999–2005 гг., все изученные штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны к левофлоксацину, независимо от их резистентности к другим антимикробным препаратам [34]. Для левофлоксацина минимальные подавляющие концентрации МПК₅₀ и МПК₉₀ составили 0,5 мг/л и 1,0 мг/л соответственно.

Несомненным достоинством левофлоксацина является возможность его использования при осложненном обострении ХБ и осложненном обострении ХБ с факторами риска инфекции *P. aeruginosa* [1, 35], то есть практически у большинства таких больных, госпитализированных в стационар, что и было продемонстрировано в нашем исследовании. Установлено, что левофлоксацин в дозе 750 мг в сутки обладает достаточной активностью по отношению к синегнойной палочке [36]. У 2 больных с инфекцией *P. aeruginosa* мы использовали несколько большую дозу (1 000 мг в сутки), и при этом было достигнуто клиническое улучшение.

Привлекательной особенностью терапии левофлоксацином является его хорошая переносимость. В большинстве исследований этого препарата нежелательные явления встречались редко, носили транзиторный характер и не требовали его отмены [31]. Левофлоксацин характеризуется минимальным влиянием на интервал QT и, следовательно, минимальной вероятностью аритмогенных эффектов [37].

Выводы

Антибактериальный препарат левофлоксацин является эффективным антибиотиком для терапии обострений ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения: его клиническая эффективность по окончании терапии составляет 95 %, микробиологическая — 82 %. Флорацид хорошо переносится больными, не было отмечено развитие серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата. Препарат удобен для приема и высоко оценивается больными.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2006 report is available on www.goldcopd.com
2. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (suppl. 41): 46s–53s.
3. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 151: 1418–1422.
4. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
5. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.

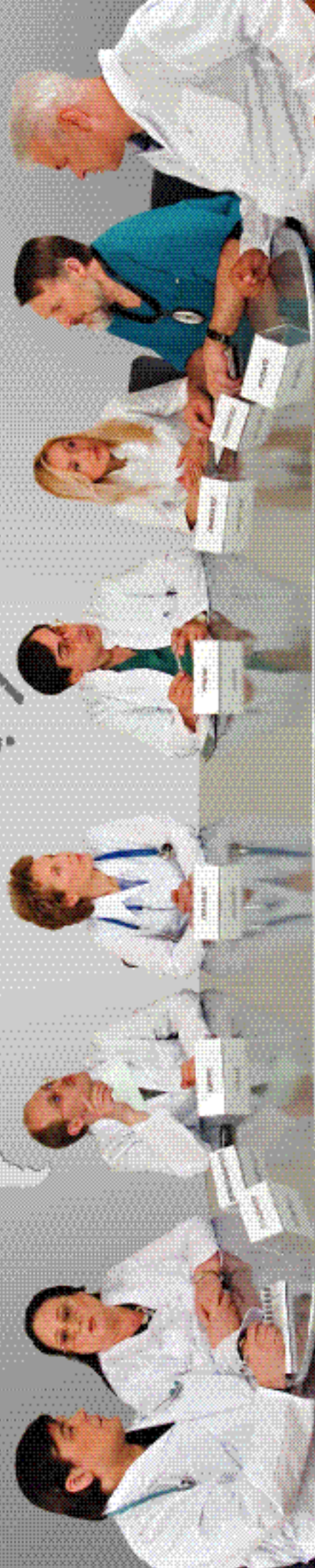
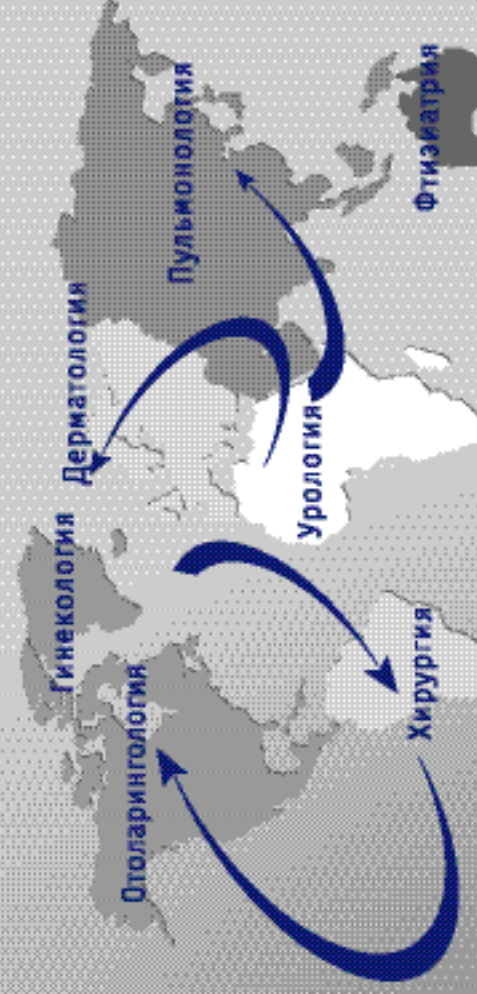
6. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108 (suppl. 3): 43s–52s.
7. Ewig S., Rodriguez-Roisin R., Torres A. Indications for and choice of antibiotics in COPD. In: Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.-P. (eds.). *Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Marcel Dekker Inc., 2002. 427–449.
8. Fagon J.-Y., Chastre J., Trouillet J.-L. et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 1004–1008.
9. Soler N., Torres A., Ewig S. et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1498–1505.
10. Авдеев С.Н., Шанина А.Г., Чучалин А.Г. Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью. *Клин. микробиол. и антимикроб. Химиотер.* 2005; 7 (3): 245–254.
11. Nouira S., Marghli S., Belghith M. et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 2020–2025.
12. O'Donnell J.A., Gelone S.P. The newer fluoroquinolones. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2004; 18: 691–716.
13. Greenberg R.N. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin. Ther.* 1994; 6: 592–599.
14. De Abate C.A., Russel M., McElvaine P. et al. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Respir. Care* 1997; 42: 206–213.
15. Habib M.P., Russell M., De Abate C.A., et al. Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Infect. Dis. Clin. Practice* 1998; 7: 1–9.
16. Davies B.I., Maesen F.P. Clinical effectiveness of levofloxacin in patients with acute purulent exacerbations of chronic bronchitis: the relationship with in-vitro activity. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43: 83–90.
17. Shah P.M., Maesen F.P., Dolmann A. et al. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43: 529–539.
18. Weiss L.R. Open-label, randomized comparison of the efficacy and tolerability of clarithromycin, levofloxacin, and cefuroxime axetil in the treatment of adults with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 2002; 24: 1414–1425.
19. Amsden G.W., Baird I.M., Simon S., Treadway G. Efficacy and Safety of Azithromycin vs Levofloxacin in the Outpatient Treatment of Acute Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Chest* 2003; 123: 772–777.
20. Sethi S, Fogarty C, Fulambarker A. A randomized, double-blind study comparing 5 days oral gemifloxacin with 7 days oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med* 2004; 98: 697–707
21. Lode H., Eller J., Linnhoff A., Ioanas M. The evaluation of therapy-free interval in COPD patients study group. Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbation: focus on exacerbation-free interval. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 947–953.
22. Urueta-Robledo J., Ariza H., Jardim J.R. et al. Moxifloxacin versus levofloxacin against acute exacerbations of chronic bronchitis: The Latin American Cohort. *Respir Med* 2006; 100: 1504–1511.
23. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
24. Beam T.R., Gilbert D.N., Kunin C.M. (eds.) with modifications by a European Working Party. Guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drugs. Published for: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease; 1993.
25. Quanjer Ph. H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
26. Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50: 339–344.
27. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (vol. 17). Philadelphia, PA: NCCLS; 1997; 1: M57–M100.
28. Blasi F., Tarsia P., Aliberti S. et al. Highlights on the appropriate use of fluoroquinolones in respiratory tract infections. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19 (suppl. 1): 11–19.
29. O'Donnell J.A., Gelone S.P. The newer fluoroquinolones. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2004; 18: 691–716.
30. Siempos I.I., Dimopoulos G., Korbila I.P. et al. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1127–1137.
31. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Фесенко О.В. Результаты открытого нерандомизированного несравнительного исследования эффективности и безопасности левофлоксацина при внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита. *Пульмонология* 2002; 4: 71–78.
32. Ruiz-Gonzalez A., Gimenez A., Gomez-Arbones X. et al. Open-label, randomized comparison trial of long-term outcomes of levofloxacin versus standard antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12: 117–121.
33. Антибиотикорезистентность в России: Возбудители внебольничных инфекций. Available on <http://www.antibiotic.ru>.
34. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин. микробиол. и антимикроб. Химиотер.* 2006; 8 (1): 33–47.
35. Martinez F.J., Grossman R.F., Zadeikis N. et al. Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 1001–1010.
36. Bonfiglio G. Is levofloxacin as active as ciprofloxacin against Pseudomonas aeruginosa? *Chemotherapy* 2001; 47: 239–242.
37. Owens R.C. Risk assessment for antimicrobial agent-induced QTc interval prolongation and torsades de pointes. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 301–319.

Поступила 10.10.07
© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.24-036.12-085.33

Флорацид®

левофлоксацин

Препарат
Стратегического
Назначения



Большая «Восьмерка»

- ✓ Возможность монотерапии смешанных инфекций
- ✓ Решение проблемы полирезистентности отдельных возбудителей
- ✓ Лучшая фармакокинетика среди фторхинолонов
- ✓ Высокая безопасность лечения



ОАО «Самарские лекарства»
234610, Москва, ул. Генерала Дорохова, д. 18, стр. 2
Тел.: (495) 933 6080, 933 1268. Факс: (495) 933 6086
НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

№: 14-02/00179-2005

Программа льготного лекарственного обеспечения больных бронхиальной астмой в Республике Дагестан

ГОУ ВПО "Дагестанская государственная медицинская академия ФАЗ СР", г. Махачкала

К.М.Alieva, M.A.Kharkharov, K.A.Masuev

A programme of preferential drug provision of asthma patients in Dagestan Republic

Summary

The aim of this study was to analyze preferential drug provision (PDP) of asthma patients in Dagestan Republic in 2006. This analysis was performed using a personified database of the preferential drug provision. We studied spectrum of administered antiasthmatic therapy. Results revealed that salmeterol / fluticasone propionate and budesonide / formoterol take the most portion of the PDP cost.

Резюме

Цель данного исследования — анализ терапии больных бронхиальной астмой (БА), получивших дополнительное лекарственное обеспечение (ДЛО), в Республике Дагестан в 2006 г. Проанализированы данные, полученные при изучении рецептурных назначений за 2006 г. в Республике Дагестан по персонифицированной базе данных. Изучена структура потребляемых антиастматических препаратов. Наибольшая доля средств, расходуемых на ДЛО больных БА в Республике Дагестан, приходится на комбинированные базисные препараты.

Согласно международному руководству Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы GINA (2002 г., 2004 г.) целью лечения заболевания является достижение контроля над его симптомами. Контроль бронхиальной астмы (БА) может быть достигнут у многих пациентов и характеризуется:

- минимизацией симптомов или их полным отсутствием, включая ночные симптомы;
- минимальным количеством обострений;
- отсутствием обращений за неотложной помощью;
- минимальной потребностью в короткодействующих бронходилататорах (КДБД);
- отсутствием ограничений в повседневной физической активности;
- близкой к нормальной функцией легких;
- суточными колебаниями пиковой скорости выдоха (ПСВ) < 20 %;
- отсутствием или минимальной выраженностью побочных эффектов фармакотерапии [1].

В конце 2006 г. была опубликована очередная редакция GINA, в которой приводятся 3 уровня контроля над заболеванием [2]. Контролируемой БА свойственны полное отсутствие клинических проявлений БА и нормальные значения спирометрии. При длительно контролируемой БА можно рассматривать вопрос об уменьшении объема базисной терапии. Частично контролируемая БА характеризуется ограниченным количеством симптомов. Врач в данной ситуации может либо увеличить объем проводимой терапии для более полного контроля над заболеванием, либо продолжать базисную терапию в том же объеме.

При неконтролируемой БА рекомендуется обязательно увеличить объем проводимой терапии в соответствии с новой редакцией GINA. Неконтролируемая БА в течение недели рассматривается как обострение и требует лечения, согласно терапии обострения БА.

Для достижения контроля над заболеванием, в первую очередь, следует дать пациенту необходимый объем знаний, чтобы повысить его приверженность терапии, устранить факторы риска БА и вести постоянный мониторинг состояния. Однако наиболее важной составляющей является фармакотерапия. Согласно новому пересмотру GINA выбор объема фармакотерапии зависит от ее целей и ответа на проводимое лечение. Основное значение в выборе объема лекарственной терапии придается критериям контроля над БА, а не классификации тяжести заболевания, как было в предыдущих редакциях GINA. Принятие национальных программ и приоритетного национального проекта "Здоровье" предусматривает доступность для больных, страдающих БА, современных высокоэффективных лекарственных препаратов, способных подавлять хроническое воспаление в дыхательных путях. Для пациентов с БА, имеющих право на дополнительное льготное лекарственное обеспечение (ДЛО), создан список препаратов, в который включены следующие наименования:

- бронходилататоры: ипратропия бромид, ипратропия бромид / фенотерол, сальбутамол, сальметерол, фенотерол, формотерол, аминофиллин, теофиллин;
- бронходилататоры / ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС): формотерол / будесонид, сальметерол / флутиказон;

- системные ГКС: преднизолон, гидрокортизон;
- иГКС: беклометазон, будесонид;
- мембраностабилизаторы: кромоглициевая кислота.

Больные БА нуждаются в регулярной антиастматической терапии, которая является серьезным бременем как для личного, так и для государственного бюджета. Базисными средствами для поддержания контроля заболевания являются иГКС. Выделено 5 "шагов" в изменении объема фармакотерапии — от применения короткодействующих бронходилататоров (КДБД; шаг 1) до использования высоких доз иГКС и длительно действующих ингаляционных бронходилататоров (ДДБД) — сальметерола и формотерола, системных ГКС для приема внутрь и анти-IgE-препаратов (шаг 5). Цель данной работы — проанализировать состояние ДЛЮ и структуру проводимой антиастматической терапии больных БА старших возрастных групп в Республике Дагестан.

Материалы и методы

С целью изучения состояния лекарственной терапии больных БА, имеющих право на получение социальной помощи в виде набора социальных услуг, нами были проанализированы данные, полученные при изучении рецептурных назначений за 2006 г. в Республике Дагестан (РД) по персонифицированной базе данных. Использовали следующие показатели: количество больных, получающих льготное лекарственное обеспечение; среднестатистическая стоимость лечения за год, за месяц; стоимость одного обслуженного льготного рецепта; структура потребления антиастматических препаратов.

Результаты и обсуждение

В 2006 г. в Республике Дагестан насчитывалось 248 904 больных, имеющих право на дополнительное лекарственное обеспечение. Анализируя полученные данные, мы установили, что всего в РД в 2006 г. в федеральном регистре обратившихся насчитывалось 2 363 больных БА, что составило 0,95 % от общего числа всех льготников. В течение 2006 г. в рамках федеральной программы всем льготным категориям граждан в Республике Дагестан было отпущено 620 385 рецептов на общую сумму 514 085 966,57 р. Таким образом, средняя стоимость одного рецепта составила 828,65 р. При этом среднестатистическая стоимость амбулаторной фармакотерапии за год по РД в целом составила 2 065,43 р., соответственно за месяц — 172,1 р. Больным БА было выписано 17 515 рецептов на сумму 8 311 609,91 р. Таким образом, доля рецептов, отпущенных больным БА по списку ДЛЮ, в общей структуре рецептов по РД в 2006 г. составила 2,8 %. Средняя стоимость одного обслуженного льготного рецепта, выписанного врачами первичного звена, составила 474,54 р. Следует отметить, что средняя стоимость одного рецепта в РФ на нача-

Таблица 1
Финансовые затраты на амбулаторную фармакотерапию у больных, имеющих право на ДЛЮ, по РД в целом и у больных БА за 2006 г.)

	Всего по РД	Всего по РД у больных БА
Сумма отпущенных средств	514 085 966,6	8 311 609,91
Кол-во отпущенных рецептов	620 385	17 515
Средняя стоимость рецепта, р.	828,65	474,54
Средняя стоимость лечения в год, р.	2 065,43	3 517,4
Средняя стоимость лечения в мес., р.	172,1	293,11

ло 2006 г. равнялась 364 р. [2]. Среднестатистическая стоимость амбулаторной фармакотерапии одного больного БА в год по Республике Дагестан существенно превышала общую среднестатистическую стоимость и составила 3 517,40 р., а в расчете на месяц — 293,11 р. (табл. 1). БА является заболеванием с возможностью эффективной профилактики. Хотя стоимость профилактического лечения БА кажется высокой в сравнении с другими заболеваниями, неверная терапия обходится намного дороже, т. к. как затраты на экстренное и стационарное лечение гораздо выше, чем на плановое [1]. Как отмечалось, доля рецептов, отпущенных больным БА, составила 2,8 %. При этом общая сумма расходов на лекарственные препараты для этой группы пациентов составила 1,62 % от всех отпущенных ФОМС средств. Анализируя структуру потребления антиастматических препаратов, мы установили, что наибольшая доля затрачиваемых средств приходится на комбинированные препараты (иГКС / ДДБД) — 29,2 %, причем предпочтение отдавалось флутиказону / сальметеролу. В пересчете на одного пациента этот показатель составил 2,46 упаковок на чел. в год. Результаты широкомасштабного исследования НАБАТ, проведенного в России, подтвердили высокую эффективность применения комбинации иГКС / ДДБД. Этот вид терапии оказался наиболее действенным в отношении симптомов, функции легких, частоты госпитализаций и их длительности [3].

Таблица 2
Финансовые затраты в Республике Дагестан на основные группы лекарственных препаратов, применяемых в лечении БА (без учета средств, выделяемых на сопутствующую патологию)

Всего за 2006 г.			
Группа лекарственных средств	Количество рецептов	Сумма (р.)	Количество упаковок
КДБД	2 861	1 445 351,00	5 848
ДДБД	38	62 804,14	59
иГКС	1 139	1 021 391,60	2 071
Системные ГКС	1 335	225 937,20	3 315
Теофиллины	4 067	308 842,03	4 051
Кромоны	757	631 154,03	1 378
иГКС / ДДБД	930	243 319,20	1 483
Итого	11 127	6 128 675,20	18 205

На 2-м месте в структуре потребления антиастматических препаратов находятся КДБД. На их долю приходится 17,34 % денежных ресурсов. Третье место занимают иГКС, на которые затрачиваются 12,3 % всех выделяемых на лекарственные закупки средств. Следует отметить, что достаточно большая часть (7,6 %) этих средств предназначена для приобретения мембраностабилизаторов (кромонаов), используемых для амбулаторной терапии БА легкого течения. У больных БА 2,7 % всех затрачиваемых средств приходится на системные ГКС, причем нужно подчеркнуть, что препараты данной группы отличаются очень низкой стоимостью и в 2,5 раза чаще выписываются пациентам пожилого возраста. Аналогичная ситуация складывается и в отношении аминофиллинов (3,7 %). Необходимо упомянуть, что в пожилом возрасте существенно возрастает частота развития побочных эффектов лекарственной терапии. Длительный прием системных ГКС приводит к ulcerогенным поражениям желудочно-кишечного тракта, развитию стероидного диабета и катаракты, артериальной гипертензии. Аминофиллины и КДБД способствуют развитию и усугублению имеющихся нарушений ритма.

Критериями оценки эффективности расходования государственных ресурсов на оказание гражданам бесплатной медицинской помощи являются доступность этой помощи, уровень обеспеченности финансовыми и кадровыми ресурсами, а также качество медицинского обслуживания и здоровья населения. По расходам на здравоохранение наша страна занимает 75-е место в мире, а по степени здоровья населения — 127-е, что указывает на низкую эффективность использования государственных средств на развитие системы здравоохранения [4]. Ингаляционные ГКС являются базисными противовоспалительными препаратами в терапии БА, для большинства пациентов для достижения контроля заболевания достаточно средних или низких доз иГКС. Однако имеется четкая связь между дозой иГКС и профилактикой тяжелых обострений БА, и ряду пациентов необходим длительный прием высоких доз этих препаратов, что позволяет отменить или снизить дозу системных ГКС. При этом профиль безопасности высоких доз иГКС явно более благоприятный, чем у пероральных ГКС. Дозы иГКС до 1 000 мкг в сутки обладают минимальным системным действием [5]. Комбинированная терапия иГКС и ДДБД более предпочтительна, чем увеличение дозы иГКС, поскольку развивается синергизм действия. Наиболее рациональными при учете фактора "цена—качество"

следует признать комбинации иГКС в виде беклометазона дипропионата и такого ДДБД, как формотерола. Беклометазон по праву признается "золотым стандартом" базисной терапии БА. Полученные в нашей работе результаты могут быть предпосылкой научно обоснованного подхода к решению задачи лекарственного обеспечения больных БА высокоэффективными и наиболее рациональными, с экономической точки зрения, препаратами, способными эффективно контролировать заболевание.

Заключение

Анализ финансовых аспектов реализации программы ДЛО больных БА в Республике Дагестан показал, что среднестатистическая стоимость амбулаторной фармакотерапии одного пациента с БА в 1,5 раза превышала среднестатистическую стоимость лечения в республике. Наибольшая доля средств, расходуемых на ДЛО больных БА, приходится на высокие по стоимости комбинированные препараты, содержащие иГКС и ДДБД. Представляется оправданным рациональный подход к формированию заявок на лекарственное обеспечение данной группы пациентов. Для максимального лекарственного обеспечения базисными противовоспалительными препаратами рекомендуется увеличение доли покупаемых недорогих дженериков иГКС беклометазона, входящих в список ДЛО больных БА.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2002 г.). М: Атмосфера; 2002.
2. GINA Report, Global strategy for Asthma Management and Prevention. 2006 [http://www.ginasthma.org/download.asp?intld= 217].
3. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы у взрослых. Пульмонология 2004; 4: 68–77.
4. Российское здравоохранение — 75-е место в мире. Мед. вестник 2006; 10 (353): 5
5. Княжеская Н.П. Ингаляционные глюкокортикостероиды — основа противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. Consilium Medicum. Пульмонология 2006; 1, прил.: 9–13.
6. Как реализуется программа ДЛО? Трудный пациент 2006; 3 (4): 3.

Поступила 14.08.07
© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.248-085 (470.67)

Эреспал®

фенспирид

**Новое эффективное
противовоспалительное средство**

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

- ✓ 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**



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

На правах рекламы

А.И.Синопальников, А.В.Воробьев

Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

A.I.Sinopalnikov, A.V.Vorobiev

Epidemiology of COPD: state of the art of an actual problem

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) погибают около 3 млн человек, а к 2030 г. она может занять 4-е место среди ведущих причин смерти человека [1]. Основной причиной столь пессимистичного прогноза является поздняя диагностика данного заболевания.

В подавляющем числе случаев ХОБЛ развивается у лиц старше 40 лет, для нее характерно крайне мед-

ленное нарастание выраженности основного симптома — одышки. Вот почему пациенты, как правило, обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях заболевания, что значительно ограничивает эффективность лечения и увеличивает расходы на его проведение. Ситуацию усугубляет недостаточная настороженность врачей общей практики / терапевтов в отношении возможного наличия у пациента ХОБЛ: перед направлением к пульмонологу пациент может

Таблица 1
Показатели распространенности ХОБЛ в зависимости от категории признака ([4], с изменениями)

	Количество оценок	Количество случаев	Число обследованных	Распространенность****, %	Совокупная распространенность*****, %	p
Всего	37	111 261	412 646	8,9 (2,1–26,4)	7,6 (6,0–9,5)	
Возраст, лет						
< 40	9	1 074	25 362	2,7 (0,8–10,6)	3,1 (1,8–5,0)	< 0,0001
≥ 40	34	4 933	46 095	9,7 (1,8–29,7)	9,9 (8,2–11,8)	
40–64	23	2 793	30 942	7,6 (1,8–28,7)	8,2 (6,5–10,3)	
≥ 65	11	2 140	15 153	15 (4,8–29,7)	14,2 (11–18)	
Статус курения						
курильщики	17	3 133	24 122	15,2 (5,1–39,7)	15,4 (11,2–20,7)	< 0,0001
бывшие курильщики	16	1 240	14 521	12,7 (2,8–27,7)	10,7 (8,1–14)	
никогда не курившие	16	1 235	32 542	3,9 (0,7–14,6)	4,3 (3,2–5,7)	
Пол						
мужской	27	16 480	327 293	11 (2,5–28)	9,8 (8–12,1)	0,0002
женский	27	12 024	356 398	5 (1,8–25,2)	5,6 (4,4–7)	
Регион *						
Африка	0	0	0			0,7768
Америка**	3	2 666	27 599	4,5 (3,2–14)	4,6 (2,8–7,6)	
Восточное Средиземноморье	0	0	0			
Европа	28	10 4773	4 015 455	8,3 (2,1–26,4)	7,4 (5,9–9,3)	
Юго–Восточная Азия***	2	747	6 044	12,5 (7,1–17,9)	11,4 (4,4–26,4)	
Западный Тихоокеанский****	4	3 075	74 548	10,6 (3–18,2)	9,0 (3,0–24,1)	
Условия проживания						
город	12	4 096	44 153	10,3 (3,6–26,4)	10,2 (7,4–13,9)	0,0438
сельская местность	4	105 571	4 075 965	4,9 (2,3–17,8)	6,1 (4,9–7,7)	
те и другие	21	473	3 482	8,4 (2,1–18,3)	8 (3,9–15,8)	
Качество исследования						
хорошее	15	23 539	583 658	6,8 (3,2–18,3)	6,8 (5,2–8,9)	0,6958
среднее	13	6 434	124 960	7,1 (2,1–14,6)	6,7 (4,5–9,8)	
удовлетворительное	9	80 131	3 414 982	10,5 (2,3–26,4)	9,9 (4,2–21,6)	

Примечание: * – деление на регионы производилось в соответствии с классификацией ВОЗ; ** – США и Канада; *** – Таиланд и Индия; **** – Китай, Япония и Южная Корея; ***** – усредненное значение показателя распространенности; ***** – показатель совокупной распространенности рассчитан с учетом 95%-ного доверительного интервала.

длительное время получать лечение по поводу других хронических заболеваний, например сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Так, например, по данным масштабного американского исследования NHANES-III у 70 % обследованных с нарушениями вентиляции по обструктивному типу диагноз заболевания не был установлен [2]. В рамках сходного по дизайну эпидемиологического исследования, проведенного в Испании, доля подобных пациентов составила 78 %, а лечение по поводу ХОБЛ получали лишь 49 % из них [3]. Между тем ранняя диагностика ХОБЛ — наиболее действенный способ как оптимизации прогноза, так и уменьшения затрат на лечение пациента, а ключом к выработке адекватных мер ранней диагностики заболевания является получение объективных данных о его распространенности.

Данные прошлых лет о распространенности ХОБЛ

В 2006 г. группа экспертов Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS) опубликовала наиболее полный на сегодняшний день метаанализ результатов исследований распространенности ХОБЛ [4]. Из более чем 5 000 публикаций, вышедших в свет в 1990–2004 гг., авторами были отобраны данные только 37 исследований, характеризовавшихся наиболее четким методическим подходом и структурой материала, позволяющей проанализировать его с использованием диагностических критериев GOLD (2001 г.) и вычислить показатель распространенности заболевания в зависимости от возраста, пола, статуса курения и региона проживания (табл. 1).

В результате было выявлено достоверное увеличение распространенности ХОБЛ у курильщиков и бывших курильщиков по сравнению с никогда не курившими (15,4 %, 10,7 % и 4,7 % соответственно); у лиц ≥ 40 лет по сравнению с более молодыми (9,9 % и 3,1 % соответственно), у мужчин (9,8 %) по сравнению с женщинами (5,6 %) и у горожан по сравнению с сельскими жителями (10,2 % и 6,1 % соответственно).

Основным же результатом метаанализа явилось получение достоверных данных о высокой эффектив-

ности исследований, в ходе которых производилось спирометрическая оценка наличия и выраженности бронхообструктивных нарушений вентиляции: частота выявления ХОБЛ в этих работах составила, в среднем, 9,2 %, что значительно превышало частоту обнаружения заболевания, полученную при использовании анкетирования пациента или исследования медицинской документации (4,9 % и 5,2 % соответственно) [4]. Этот факт, очевидно, свидетельствует о целесообразности назначения спирометрии лицам, не предъявляющим жалоб респираторного характера, но входящим в группу риска по развитию ХОБЛ, а довольно высокие значения распространенности заболевания среди никогда не куривших (4,3 %) заставляют задуматься о расширении показаний для проведения этого исследования.

Факторы, влияющие на результаты исследований распространенности ХОБЛ

На протяжении более 30 лет неоднократно предпринимались попытки оценить распространенность заболеваний, ныне обозначаемых общим термином ХОБЛ. При этом в зависимости от дизайна исследований оценки распространенности (ОР) ХОБЛ различались более чем в 170 раз — от 0,27 % до 46,6 % [5, 6]. Столь значительный разброс ОР связан с различными факторами, влияющими на результаты исследования на различных этапах его проведения (рисунок).

Влияние данных факторов является комплексным, может обладать синергидным или, напротив, разнонаправленным действием. Различия ОР ХОБЛ являются следствием комбинации условий дизайна исследований, сбора материала и обработки полученных результатов (табл. 2).

Рассмотрим подробнее условия, соблюдение которых ведет к изменению ОР ХОБЛ.

Представления о заболевании

Развитие представлений о ХОБЛ отчетливо видно при анализе различных пересмотров Международной классификации болезней, травм и причин смерти

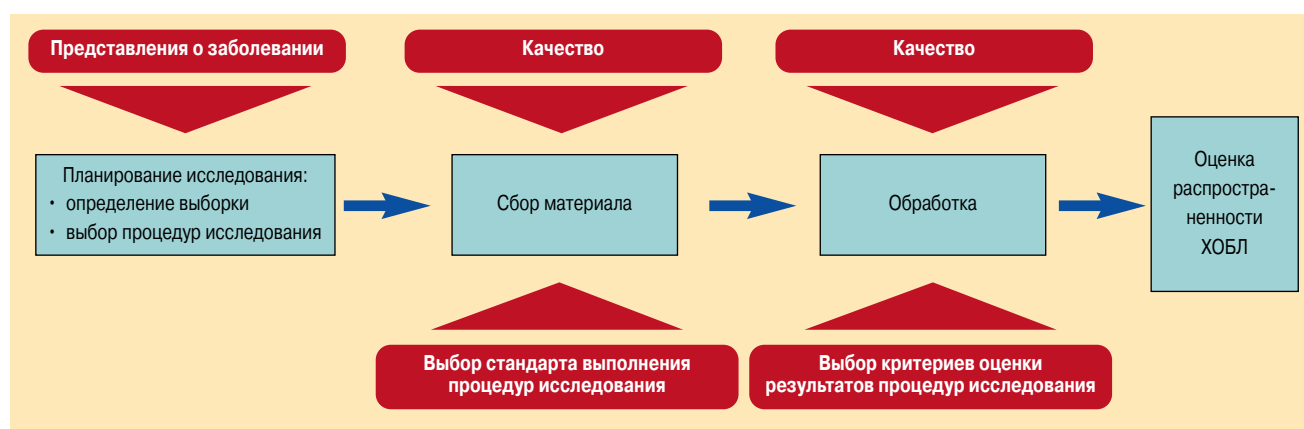


Рис. 1. Схема формирования оценки распространенности ХОБЛ. Представления о заболевании

Таблица 2
Некоторые условия планирования, сбора и обработки материала исследования распространенности ХОБЛ и их влияние на ОР ХОБЛ

Условие	Характер влияния на ОР ХОБЛ
Этап планирования исследования	
включение в исследуемую популяцию лиц моложе 40 лет	↓
ограничение исследуемой популяции представителями более старших возрастных групп	↑
ограничение исследуемой популяции, обращающимися за медицинской помощью	↓
ограничение исследуемой популяции лицами, гарантированно подвергавшимися действию факторов риска	↑
отсутствие инструментального подтверждения бронхиальной обструкции	↔
отсутствие базовых анамнестических данных	↔
Этап сбора материала	
использование различных версий рекомендаций по выполнению спирометрии	↔
отсутствие контроля качества выполнения спирометрии	↔
Этап обработки материала	
отсутствие раздельного учета данных лиц различных этнических групп	↔
использование различных спирометрических критериев бронхиальной обструкции	↓↑
децентрализация обработки результатов / отсутствие контроля над качеством обработки	↔

Примечание: ↓ – снижение; ↑ – повышение; ↔ – условие ведет к снижению достоверности результатов, влияние неопределенное; ↓↑ – снижение или повышение.

(МКБ), как показано в табл. 3. В МКБ VI–VII пересмотров факт наличия бронхиальной обструкции никак не отражался при кодировании хронического бронхита (ХБ), в номенклатуре присутствовали эмфизема и наиболее близкий к хроническому обструктивному бронхиту (ХОБ) "бронхит в сочетании с эмфиземой". В МКБ VIII пересмотра ХОБ также не выделялся, а ХБ, эмфизема и бронхиальная астма (БА) были сгруппированы в единый блок, что являлось отражением популярной тогда "голландской гипотезы", согласно которой эти заболевания являлись различными вариантами течения единого хронического неспецифического заболевания легких.

В период, охватываемый МКБ VI–VIII пересмотров (1955–1975 гг.), возможности для определения характера бронхиальной обструкции были крайне ограничены в силу того, что стандартизация спирометрии находилась в зачаточном состоянии, аппаратура для ее выполнения была несовершенной, каждое исследование сопровождалось расчетами вручную. Единого стандарта пробы с бронходилататором не существовало, в том числе из-за отсутствия бронходилататора, прием которого в субмаксимальной дозе не сопровождался бы риском для здоровья пациента (сальбутамол и тербуталин – первые селективные β_2 -агонисты с удовлетворительным профилем безопасности получили широкое распространение лишь в 70-х гг. XX в.). Безусловно, практические врачи могли заподозрить наличие бронхиальной обструкции, однако ее степень и выраженность ответной реакции на прием бронходилататора не могли быть объективно оценены. Таким образом, эпидемиологические исследования того периода характеризовали распространенность эмфиземы легких, а также совокупности ХБ и ХОБ с некоторой долей случаев БА в неизвестной пропорции, что и определяло ограниченную практическую ценность

получаемых данных. Собственно термин ХОБЛ был включен в МКБ IX пересмотра в 1975 г. Блок "ХОБЛ и родственные заболевания" содержал рубрики "ХБ, эмфизема, БА и прочие заболевания"; отдельная же рубрика "ХОБЛ" отсутствовала (табл. 3), а подрубрика "ХОБ" была включена в рубрику "ХБ". Таким образом, начиная с МКБ IX пересмотра основные заболевания группы ХОБЛ учитывались отдельно друг от друга.

Несмотря на очевидный прогресс в области знаний о ХОБЛ и внедрение в широкую клиническую практику разнообразных методик исследования функции внешнего дыхания начиная с середины 70-х и до конца 90-х гг. XX в., ценность результатов исследований этого периода вряд ли существенно превосходила практическую значимость результатов исследований, выполненных до этого. Если основным недостатком работ 50–70-х гг. была их очевидная неполнота, то последующие исследования характеризовались чрезвычайной разнородностью дизайна и многообразием методических подходов к сбору и обработке материала. В МКБ X пересмотра (1990 г.) заболевания под рубрикой "ХОБЛ" были разведены по отдельным рубрикам блока "Хронические болезни нижних дыхательных путей". Подобный гибкий, компромиссный подход к классификации представляется наиболее разумным, поскольку отражает современные представления о многообразии форм ХОБЛ и позволяет производить учет заболеваний данного блока, несмотря на имеющиеся спорные моменты дифференциальной диагностики между ними. Данный вариант классификации в достаточной степени отвечает нуждам практикующих врачей и медицинских статистиков – на это дополнительно указывает тот факт, что ревизия МКБ X пересмотра не производится уже более 16 лет, среди предшествующих редакций МКБ эта оказалась самой "долгоживущей".

Таблица 3
Место ХОБЛ в МКБ VI-X пересмотров

МКБ VI (1948 г.) и МКБ VII (1955 г.)		495 Экзогенный аллергический альвеолит	
(500–502) Бронхиты		495.0 Легкое фермера	
500 Острый бронхит		495.1 Багассоз	
501 Бронхит без уточнения характера		495.2 Легкое птицевода	
502 Хронический бронхит		495.3 Субероз	
502.0 Бронхит в сочетании с эмфиземой		495.4 Легкое работающего с солодом	
502.1 Прочие бронхиты		495.5 Легкое работающего с грибами	
527 Другие заболевания легкого и плевральной полости		495.6 Легкое сборщика коры клена	
527.0 Коллапс легкого (в возрасте ≥ 1 года)		495.7 "Вентиляционный" пневмонит	
527.1 Эмфизема без наличия бронхита		495.8 Другой аллергический альвеолит с уточнением характера и пневмонит	
527.2 Прочие заболевания		495.9 Аллергический альвеолит без уточнения характера и пневмонит	
МКБ VIII (1965 г.)		496 Хроническая обструкция дыхательных путей, не относящаяся к другим рубрикам	
(490–493) Бронхиты, эмфизема и астма		МКБ X (1990 г.)	
490 Бронхит без уточнения характера		Хронические болезни нижних дыхательных путей	
491 Хронический бронхит		J40 Бронхит, без уточнения характера – острого или хронического	
492 Эмфизема		J41 Простой и слизисто-гнойный хронический бронхит	
493 Астма		J41.0 Простой хронический бронхит	
МКБ IX (1975 г.)		J41.1 Слизисто-гнойный хронический бронхит	
(490–496) ХОБЛ и родственные состояния		J41.8 Смешанный, простой и слизисто-гнойный хронический бронхит	
490 Бронхит без уточнения острого или хронического характера		J42 Хронический бронхит неуточненный	
491 Хронический бронхит		J43 Эмфизема	
491.0 Простой хронический бронхит		J43.0 Синдром Мак-Леода	
491.1 Слизисто-гнойный хронический бронхит		J43.1 Панлобулярная эмфизема	
491.2 Хронический обструктивный бронхит		J43.2 Центрилобулярная эмфизема	
491.8 Другой хронический бронхит		J43.8 Другая эмфизема	
491.9 Хронический бронхит без уточнения характера		J43.9 Эмфизема (легкого) (легочная)	
492 Эмфизема		J44 Другая ХОБЛ	
492.0 Буллезная эмфизема		J44.0 ХОБЛ с острой респираторной инфекцией нижних дыхательных путей	
492.8 Другая эмфизема		J44.1 ХОБЛ с обострением без уточнения характера	
493 Астма		J44.8 Другая ХОБЛ без уточнения характера	
493.0 Экзогенная астма		J44.9 ХОБЛ без уточнения характера	
493.1 Эндогенная астма		J45 Астма	
493.2 Хроническая обструктивная астма		J45.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	
493.9 Астма без уточнения характера		J45.1 Неаллергическая астма	
494 Бронхоэктазы		J45.8 Смешанная астма	
		J45.9 Астма без уточнения характера	
		J46 Астматический статус (<i>status asthmaticus</i>)	
		J47 Бронхоэктатическая болезнь	

Даже с учетом существенного прироста и обновления знаний о ХОБЛ за последние 20 лет вопрос о дифференциальной диагностике ХОБЛ и отдельных случаев БА остается предметом оживленной дискуссии. Прежде всего, речь идет о состояниях, характеризующихся такими ассоциациями клинических, функциональных и лабораторных диагностических критериев обоих заболеваний, когда ни один диагноз не представляется достаточно правомочным. Кроме того, несмотря на очевидность существования сочетания ХОБЛ и БА, подобные ситуации в реальной практике сопряжены с трудностями формулировки диагноза. Случаи сочетания БА и ХОБЛ, равно как и случаи промежуточных состояний, встречаются в практической работе повсеместно и при проведении эпидемиологических исследований неизбежно вносят искажение в получаемые результаты.

Здесь же следует упомянуть и об особенностях формулировки диагноза ХОБЛ на этапе, предшествующем развитию обструктивных вентиляционных нарушений. Данное состояние характеризуется хроническим кашлем с мокротой, что фактически соответствует диагнозу ХБ. Очевидно, что при продолжа-

ющемся воздействии вредоносного аэрополлютанта и отсутствии терапии значительная часть таких состояний трансформируется в ХОБЛ. Подобные представления явились причиной выделения нулевой стадии ХОБЛ — стадии риска развития заболевания, присутствовавшей в редакциях GOLD 2001 г. [7]. Предполагалось, что подобный подход будет способствовать большей настороженности практикующих врачей в отношении данного заболевания и тем самым оптимизирует его раннюю диагностику. Однако эти ожидания не оправдались, и данный вариант классификации год за годом продолжал оставаться предметом ожесточенной критики со стороны ее оппонентов. Справедливо отмечалось, что нулевая стадия заболевания не сопровождается бронхиальной обструкцией и, следовательно, не может быть отнесена к категории обструктивных заболеваний, а ХБ не всегда развивается в ХОБЛ. Следовательно, подобная подмена терминов некорректна, вызывает трудности при формулировке диагноза и снижает достоверность оценки эпидемиологических параметров ХОБЛ и ХБ. При составлении GOLD пересмотра 2006 г. нулевая стадия ХОБЛ была изъята из классификации, и в настоящее время это забо-

ление диагностируется только при наличии инструментально подтвержденной бронхиальной обструкции. Сохраняющаяся неопределенность в соотношении ХБ и ХОБЛ, не подтвержденная инструментально, была еще одним фактором, препятствующим безоговорочному использованию данных исследований прошлых лет.

Особенности выполнения спирометрии

Ключевым в диагностике ХОБЛ является объективное подтверждение наличия бронхиальной обструкции, и спирометрия — единственный метод, позволяющий получить наиболее полную информацию о проходимости дыхательных путей на различных участках бронхиального дерева. Ее история насчитывает более 150 лет, однако первые рекомендации, содержащие алгоритмы выполнения и интерпретации метода, появились лишь в конце 70-х гг. XX в. и были подготовлены экспертами Американского торакального общества (*American Thoracic Society* — ATS). До 1995 г. они пересматривались четырежды, и параллельно другие экспертные сообщества, в частности ERS, регулярно публиковали свои версии рекомендаций, каждая из которых содержала нюансы требований к аппаратуре, методологии исследований и интерпретации результатов. Обилие рекомендаций по выполнению спирометрии способствовало тому, что характер получаемой информации различался чрезвычайно, и формирование этих отличий происходило уже на этапе сбора информации.

Весьма значительное влияние на ОР оказывала последующая интерпретация результатов спирометрии. Проблема заключалась в использовании исследователями различных спирометрических критериев бронхиальной обструкции. Так, в известном критическом обзоре *R. Halbert et al.*, опубликованном в 2003 г. [8], упоминаются 5 спирометрических критериев бронхиальной обструкции, использовавшихся в работах с 1990 г. по 2004 г. (табл. 4). Следует отметить важность использования для оценки

вентиляционной функции легких показателей (как объема форсированного выдоха за 1-ю с — ОФВ₁, так и его отношения к форсированной жизненной емкости легких — ОФВ₁ / ФЖЕЛ), полученных после приема бронхолитика: именно это положение декларируется на страницах GOLD. В упоминавшемся выше метаанализе [4] проба с бронхолитиком выполнялась в 9 из 22 исследований и всего лишь в одном из них бронхиальная обструкция диагностировалась по результатам, полученным после приема бронхолитика.

Таким образом, отличия данных спирометрии в разных исследованиях формировались как на этапе сбора материала, так и на этапе его обработки. Экстраполяция ранее полученных результатов с учетом нынешних критериев бронхиальной обструкции подразумевает пересчет результатов спирометрии, что теоретически возможно, однако коррекция факта использования других, отличных от современных, алгоритмов выполнения дыхательных проб и настроек аппаратуры невозможна, т. к. это предполагает повторное выполнение спирометрии. Это обстоятельство является, пожалуй, основным препятствием сопоставлению ОР ХОБЛ, полученным в ходе различных исследований, проведенных в прошлом.

Характеристики обследуемой популяции

Известно, что частота развития ХОБЛ существенно зависит от возраста обследуемых. Развитие ХОБЛ у лиц младше 40 лет встречается крайне редко и связано, как правило, с отклонениями генетического характера, из которых к настоящему времени наиболее изучен дефицит α_1 -антитрипсина. Данная патология выявляется с частотой 0,015–0,03 % и проявляется продукцией дефективной формы ингибитора протеолитических ферментов α_1 -антитрипсина. Характерным для этого состояния является развитие холестаза с последующим циррозом и / или прогрессирующей эмфиземы легких. Основная часть подобных пациентов демонстрирует развернутую симптоматику значительно раньше наступления 40-летнего возраста. Таким образом, снижение "возрастной планки" для участников исследования ОР ХОБЛ ниже 40 лет не имеет смысла; более того, расширение диапазона за счет лиц молодого возраста будет способствовать ощутимому занижению распространенности этого заболевания и искажению реального масштаба проблемы.

Включение в исследуемую популяцию лиц молодого возраста явилось основной причиной получения низких показателей распространенности ХОБЛ в ряде исследований — на уровне ~ 1 % и менее. Примером этого, в частности, являются данные, полученные в рамках проекта ВОЗ "Глобальное бремя болезней" [14]: возраст его участников не учитывался вовсе, чем, по-видимому, и обусловлены минимальные показатели распространенности ХОБЛ (0,83 %). Между тем именно эти данные ВОЗ упоминались в ежегодных отчетах рабочей группы GOLD вплоть до 2005 г. При сопоставимом по интен-

Таблица 4
Некоторые спирометрические критерии
бронхиальной обструкции, использовавшиеся
при оценке распространенности ХОБЛ,
и документы, их регламентирующие

Документ	Спирометрические критерии бронхиальной обструкции
BTS, 1997 г. [9]	ОФВ ₁ < 80 % при ОФВ ₁ / ФЖЕЛ ≤ 70 %
GOLD, 2001–2006 г. [7]	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ ≤ 70 %
ERS, 1995 г. [10]	муж.: ОФВ ₁ / ЖЕЛ < 88 %; жен.: ОФВ ₁ / ЖЕЛ < 89 %
ATS, 1987 г. [11]	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 75 %
C.P. Van Schayck, 1996 г. [12]	муж.: ОФВ ₁ (долж.) – 840 мл жен.: ОФВ ₁ (долж.) – 620 мл
L. Herten et al., 2000 г. [6]	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ ≤ 69 %
R.E. Mueller et al., 1971 г. [13]	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ ≤ 60 %

Примечание: BTS – рекомендации Британского торакального общества (*British Thoracic Society*).

сивности воздействию факторов риска женщины подвержены развитию ХОБЛ в той же степени, что и мужчины. Имеющиеся различия в распространенности этого заболевания между представителями обоих полов, по-видимому, определяются меньшей распространенностью среди женщин курения как основного фактора риска развития ХОБЛ. Таким образом, включение в обследуемую популяцию представителей обоих полов оправданно.

Весьма вероятно, что, как и в случае других заболеваний, имеют место определенные нюансы патогенеза ХОБЛ, зависящие от расы обследуемых. Впрочем, данные, подтверждающие это предположение, немногочисленны: например, согласно результатам исследования NHANES-III среди отмечающих наличие у себя хронического кашля было выявлено некоторое преобладание лиц белой расы над представителями черной [15]. Таким образом, с учетом имеющейся информации, при наличии в исследуемой популяции представителей > 2 рас, их данные должны анализироваться отдельно.

Курение табака играет важнейшую роль в возникновении ХОБЛ. Известно, что скорость развития свойственных ХОБЛ патологических изменений находится в прямой зависимости от возраста, когда субъект начал курить, интенсивности и общего стажа курения. Однако ХОБЛ отмечена далеко не у всех курильщиков ($\sim 15\text{--}20\%$ от их общего количества [7]). Вместе с тем курение сигарет является основным, но не единственным фактором риска развития этого заболевания; нельзя забывать также про недостаточно исследованную роль наследственной предрасположенности, влияние условий проживания, профессиональную вредность и др. Соответственно, в исследуемую популяцию должны включаться как продолжающие курить или бывшие курильщики, так и никогда не курившие ранее. Очевидно, при этом стаж, интенсивность и возраст начала курения обязательно должны учитываться, равно как и анамнестические свидетельства воздействия остальных известных факторов риска развития заболевания.

Качество сбора данных и их обработки

Контроль качества выполнения процедур набора и обработки материала должен быть неотъемлемой характеристикой любого научного исследования. Применительно к теме настоящей статьи меры по контролю качества можно разделить на 2 категории: использование общепринятых стандартов выполнения процедур исследования и централизация обработки полученных данных. В метаанализе *R.J. Haabert et al.* [4] спирометрия выполнялась в 26 исследованиях, из них модель спирометра упоминалась в 22 работах, а применявшиеся стандарты выполнения спирометрии — всего в 12; при этом авторы использовали различные версии рекомендаций ATS и ERS. Очевидно, что применение различных стандартов выполнения процедур делает невозможным полноценное сопоставление результатов, а отсутствие указаний об

этих стандартах принципиально ограничивает использование результатов исследований.

Децентрализация обработки результатов многоцентровых исследований является еще одним фактором, снижающим достоверность получаемых результатов. Такие дефекты возникают из-за разного уровня подготовки специалистов и особенностей их работы, различий в используемой аппаратной и программной базах. Примерами правильной организации исследовательской работы являются проекты BOLD и PLATINO.

Необходимость унификации данных и требования к современным исследованиям ОР ХОБЛ

В зависимости от особенностей планирования исследования, сбора и обработки данных возможно получение совершенно различных по величине ОР ХОБЛ. Так, ограничение выборки лицами ≥ 40 лет со стажем курения ≥ 15 пачек / лет, обследование лишь обратившихся за медицинской помощью позволило получить *J. Vandevorde et al.* наивысшую из известных ОР — $46,6\%$ [5]. Напротив, расширение выборки за счет лиц < 40 лет, использование более мягких спирометрических критериев бронхиальной обструкции ведет к снижению ОР. Примером подобного исследования является работа *P. Lange et al.* [16]: в выборку включались пациенты в возрасте от 20 лет, обструкция воздухоносных путей констатировалась при $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70\%$ и $\text{ОФВ}_1 < 60\%$; в результате ОР были очевидно низка — $3,7\%$.

Отсутствие возрастного ценза участников исследования и исключение из перечня процедур исследования спирометрии ведет к минимизации ОР ХОБЛ и снижению достоверности результатов (как уже говорилось выше, ОР по данным проекта ВОЗ "Глобальное бремя болезней" [14] — $0,83\%$). Подобный разброс препятствует формированию представлений о реальной распространенности ХОБЛ и, как следствие, выработке мер по ранней диагностике заболевания. Необходим единый стандарт проведения исследований распространенности ХОБЛ, особенно в условиях существования устойчивой базы для этого в виде стандартов диагностики, регламентируемой GOLD [7], и объединенных рекомендаций по выполнению спирометрии ATS и ERS (редакции 2005 г.) [17]. Основные требования к современному исследованию распространенности ХОБЛ представлены в табл. 5.

Проекты PLATINO и BOLD

В 2005 г. были опубликованы результаты проекта PLATINO (*Latin-American Project for the Investigation of Pulmonary Obstruction*). Исследование было проведено под эгидой Латиноамериканского торакального общества (ALAT) в 5 государствах Латинской Америки [18]. Исследование соответствовало всем перечисленным выше требованиям (за исключением то-

Таблица 5

Основные требования к современному исследованию распространенности ХОБЛ

Этап планирования
Параметры обследуемой популяции: лица ≥ 40 лет; представители обоих полов; статус курения и других факторов риска развития ХОБЛ – любой; этническая принадлежность – любая; Тип исследования – поперечное (cross-sectional) исследование. Тип выборки – случайная. Желательно выполнение проверки уровня подготовки исследователей к выполнению процедур исследования (например, сертификация). Минимальный перечень процедур исследования: анкетирование; спирометрия (маневр ФЖЕЛ), проба с бронходилататором (400 мкг сальбутамола).
Этап сбора материала
Использование единой формы опросника для сбора основных демографических и анамнестических данных; использование единой модели спирометра; использование единого стандарта выполнения спирометрии.
Этап обработки материала
Централизация обработки данных (в многоцентровых исследованиях); отсев пациентов с выраженной гиперреактивностью бронхиального дерева либо при наличии данных, свидетельствующих в пользу БА; оценка вентиляционной функции легких по результатам пробы с бронхолитиком; учет этнической принадлежности участников исследования; учет возрастных категорий участников исследования

го, что спирометрия выполнялась в соответствии со стандартами ATS редакции 1994 г., поскольку в 2002 г., когда проект стартовал, работа над объединенными рекомендациями по выполнению спирометрии ATS и ERS лишь начиналась). В ходе работы было обследовано более 5 000 чел.; ОР ХОБЛ (как минимум, I стадии) находилась в диапазоне от 7,8 % (Мехико, Мексика) до 19,7 % (Монтевидео, Уругвай) [19].

Обнародованы результаты аналогичного по дизайну, но более масштабного проекта BOLD (*Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* – "Бремя хронической обструктивной болезни легких") – исследования эпидемиологии ХОБЛ, начавшегося в 2002 г. и включающего в себя данные, полученные в ряде стран Европы, Азии, Северной Америки, Африки, Австралии и других: всего в рамках проекта обследуются жители 18 стран мира. Как и в PLATINO, здесь используются унифицированная анкета и одна и та же модель спирометра. Обработка результатов, в том числе и данных спирометрии, производится централизованно [20]. Единственной публикацией результатов BOLD являются данные по Австрии: ОР ХОБЛ от ~10 % (возрастная группа 40–49 лет) до ~70 % (обследуемые старше 70 лет) [21].

Распространенность ХОБЛ в России

К сожалению, достоверной информации о распространенности ХОБЛ на территории Российской Федерации или сопредельных с ней государств СНГ на сегодняшний день не имеется. Единичные исследования, проведенные за последние годы [22, 23] характеризовались недостатками, присущими работам

зарубежных коллег периода 90-х гг. XX в., а именно: включением в выборку лиц < 40 лет, отсутствием внятных требований к качеству спирометрического исследования, различным дизайном и пр.

Между тем, потребность в получении отечественных данных по эпидемиологии ХОБЛ очевидна: актуальность работ такого рода признается одним из приоритетных направлений развития здравоохранения и декларируется Федеральной программой по ХОБЛ [24]. Обилие накопленной зарубежными коллегами информации безусловно облегчит проведение современных адекватных исследований, и можно надеяться, что прогресс в этом направлении произойдет уже в ближайшее время.

Литература

1. World Health Organization Website. Chronic Obstructive Pulmonary Disease <http://www.who.int/respiratory/copd>
2. Stang P., Lydick E., Silberman C. et al. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. *Chest* 2000; 117 (suppl. 2): 354S–59S.
3. Sobradillo-Pena V., Miravittles M., Gabriel R. et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981–989.
4. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 523–532.
5. Vandevoorde J., Verbanck S., Gijssels L. et al. Early detection of COPD: A case finding study in general practice. *Respir. Med.* 2007; 101 (3): 525–530.
6. von Hertzen L., Reunanen A., Impivaara O. et al. Airway obstruction in relation to symptoms in chronic respiratory



Беродуал® Н

оптимальный бронхолитик

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Оптимальный выбор при бронхиальной
обструкции различной этиологии

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе и
продолжительности действия
монокомпонентные препараты

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

**Безопасный клинический
профиль** за счет снижения
дозы симпатомиметика

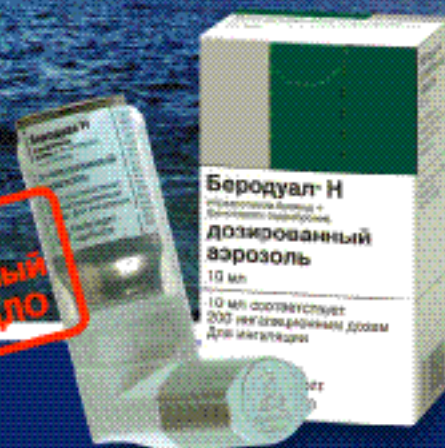
Состав: одна ингаляционная
доза содержит действующие
вещества: ипратропия бромид
21 мкг и фенотерола 50 мкг.

**Включен
в федеральный
перечень ДЛО**

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



**Boehringer
Ingelheim**



- disease: a nationally representative population study. *Respir. Med.* 2007; 94: 356–363.
7. Executive summary: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. <http://www.goldcopd.com>
8. Halbert R.J., Isonaka S., George D. et al. Interpreting COPD Prevalence estimates: What is the true burden of disease? *Chest* 2003; 123: 1684–1692.
9. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 1–28.
10. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398–1420.
11. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 225–44.
12. Van Schayck C.P. Diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Br. J. Gen. Pract.* 1996, 46: 193–197.
13. Mueller R.E., Keble D.L., Plummer J. et al. The prevalence of chronic bronchitis, chronic airway obstruction, and respiratory symptoms in a Colorado city. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1971; 103: 209–228.
14. Murray C.J.L., Lopez A.D., eds. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
15. National Center for Health Statistics. Current estimates from the National Health Interview Survey, United States, 1995. Washington, DC: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Vital and Health Statistics; 1995. Publ. 96–1527.
16. Lange P., Groth S., Nyboe J. et al. Chronic obstructive lung disease in Copenhagen: cross-sectional epidemiological aspects. *J. Intern. Med.* 1989; 226: 25–32.
17. ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319–338.
18. PLATINO project website <http://www.platino-alat.org>
19. Menezes A.B., Perez-Padilla R., Jardim J.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875–1881.
20. BOLD project website <http://www.kpchr.org/boldcopd>
21. Schirnhofner L., Lamprecht B., Vollmer W. et al. COPD prevalence in Slazburg Austria: Results from the Burden of Lung Disease Study (BOLD). *Chest* 2007; 131: 29–36.
22. Визель А.А., Гильманов А.А., Пронина И.Ю. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности эпидемиологии и фармакоэпидемиологии в Республике Татарстан. *Consilium Medicum* 2007; 3: 66–70.
23. Войнов А.И., Лобанов А.А. Эпидемиология хронических обструктивных заболеваний легких. *Медицина труда и пром. экология* 2003; 4: 23–25.
24. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. М.; 2004.

Поступила 22.10.07

© Синопальников А.И., Воробьев А.В., 2007

УДК 616.24-036.12-036.22

Н.П.Княжеская

Будесонид / формотерол – ингалятор для базисного лечения и купирования симптомов бронхиальной астмы (стратегия SMART)

Кафедра пульмонологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ, Москва

N.P.Knyazheskaya

Budesonide / formoterol as an inhaler for basic therapy and relief of asthma symptoms (SMART strategy)

Определение бронхиальной астмы (БА) как хронического персистирующего воспалительного заболевания дыхательных путей изменило как научную концепцию, так и стратегию лечения заболевания. По GINA 2006 основной задачей лечения БА является достижение контроля над заболеванием, который предусматривает, что у пациентов отсутствуют или минимально выражены симптомы болезни, нет ограничения в повседневной деятельности, отсутствует (или минимальна) потребность в препаратах неотложной помощи и частота обострений крайне низка. Достижение контроля БА означает устранение проявлений заболевания с помощью адекватной и рациональной медикаментозной терапии [1]. Тем не менее его уровень нельзя считать удовлетворительным у большинства пациентов, в т. ч. с легким течением заболевания, как было показано в крупных клинических исследованиях OPTIMA [2] и B.Lundback et al. [3]. Однако наиболее сложной задачей является достижение контроля у пациентов среднетяжелой и тяжелой БА [4].

По данным эпидемиологических исследований, почти каждый 3-й больной БА как минимум 1 раз в месяц просыпается ночью в связи с симптомами астмы. Более 1/2 больных имеют ограничения физической активности, более 1/3 вынуждены пропускать занятия в школе или отсутствовать на работе. Более 40 % больных обращаются за неотложной помощью вследствие обострения заболевания [5, 6]. Причины этого многообразны, и не последнюю роль здесь играет поздняя постановка диагноза БА, недостаточная осведомленность врача в патогенезе заболевания и соответственно выбор неправильного лечения. Но, если лечение выбрано правильно и пациент следует всем указаниям врача, даже хороший контроль БА может быть нарушен, т. к. вариабельность ее течения очень высока. Пациенты реагируют обострениями и "неблагоприятными днями" на фоне вирусных инфекций, при контактах с аллергенами, эмоциональных и физических нагрузках, в "загрязненных" сигаретным дымом помещениях. Их жизнь также ограничена возможностью появления симптомов за-

болевания и даже приступов удушья. А ведь чаще всего пациенты с легкой персистирующей БА работают на производстве, учатся в средней и высшей школах.

Современные руководства рекомендуют в лечении среднетяжелой и тяжелой БА использовать комбинированную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) [1]. Исследования показали, что добавление ДДБА к низким и средним дозам иГКС обеспечивает больший контроль заболевания, чем удвоение дозы кортикостероидов [7]. Тем не менее даже регулярная базисная терапия не в состоянии обеспечить адекватный контроль БА у многих пациентов. Поэтому проводятся многочисленные исследования, целью которых является разработка и внедрение в клиническую практику рекомендаций по его достижению [1].

Новым способом достижения контролируемого течения БА является концепция лечения единым ингалятором – стратегия *Symbicort Maintenance And Relief Treatment* (SMART), ранее известная как *Single Inhaler Therapy* (SIT) – "терапия при помощи одного ингалятора". Ее важная особенность – возможность использовать будесонид / формотерол (160 / 4,5 мкг) не только как базисный препарат для контроля воспалительного процесса, но и для немедленного облегчения симптомов БА [8]. Таким образом, в момент затрудненного дыхания пациент применяет и бронхорасширяющее средство, и противовоспалительный препарат – будесонид. Впервые международные руководства рекомендуют использовать по потребности комбинированный препарат, содержащий иГКС [1].

Будесонид как иГКС

Из всех иГКС будесонид имеет наиболее благоприятный терапевтический индекс, что связано с его высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и ускоренным метаболизмом после системной абсорбции в легких и кишечнике. Будесонид является

иГКС, у которого доказана возможность однократного применения. Этому способствует его ретенция в дыхательных путях посредством формирования внутриклеточного депо благодаря обратимой эстерификации (образованию эфиров жирных кислот). Будесонид способен образовывать внутри клеток конъюгаты (эфиры в 21 положении) с длинноцепочечными жирными кислотами (олеиновой, стеариновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой) [9–11]. Эти конъюгаты отличаются исключительно высокой липофильностью, которая значительно выше, чем у других иГКС.

При снижении концентрации свободного будесонида в клетке активируются внутриклеточные липазы, высвобождающийся из эфиров будесонид вновь связывается с ГК-рецептором. Подобный механизм не свойственен другим иГКС и способствует пролонгации противовоспалительного эффекта. В ряде исследований показано, что внутриклеточное депонирование может оказаться более важным для активности препарата, чем сродство к рецептору. Было установлено, что интенсивность образования эфиров будесонида не одинакова в разных тканях. При внутримышечном введении препарата крысам в мышечной ткани эстерифицируется около 10 % препарата, а в легочной — 30–40 %. При этом при интратрахеальном введении эстерифицируется не менее 70 % будесонида, а в плазме его эфиры не определяются [9–11]. Таким образом, он обладает выраженной селективностью в отношении ткани легких.

Липофильность может влиять и на потенциальную способность препарата оказывать системное действие. Для более липофильных препаратов характерен значительный объем распределения, что теоретически может сопровождаться несколько большим риском развития системных побочных эффектов. Чем больше объем распределения, тем лучше препарат проникает в ткани и внутрь клеток, он имеет больший период полувыведения. Другими словами, такие иГКС в целом будут эффективнее (особенно при ингаляционном применении), но при этом могут иметь худший профиль безопасности.

Вне связи с жирными кислотами будесонид отличается наименьшей липофильностью среди основных используемых в настоящее время иГКС, и, следовательно, имеет меньший объем внелегочного распределения [12–14]. Этому способствуют также его незначительная эстерификация в мышечной ткани (определяющая значительную долю его системного распределения в организме) и отсутствие липофильных эфиров в системной циркуляции [9]. Поскольку доля свободного будесонида, не связанного с белками плазмы, как и у других иГКС, не многим превышает 10 %, а период полувыведения составляет всего 2,8 ч, можно предполагать, что его потенциальная системная активность будет совсем незначительной. Вероятно, именно этим объясняется его слабое воздействие на синтез кортизола в сравнении с препаратами, обладающими более вы-

сокими липофильными свойствами (при применении в больших дозах) [13]. Будесонид — единственный иГКС, эффективность и безопасность которого подтверждены в значительном количестве исследований у детей в возрасте ≥ 6 мес. [14]. Кроме того, только он относится к группе В, разрешенной к применению при беременности (уровень доказательности В) [3] по классификации FDA (управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США). Положительный эффект повышения доз будесонида при ухудшении течения БА был продемонстрирован в исследовании *A. Foressi et al.* [15]. Таким образом, будесонид обладает следующими свойствами:

- эффективность — контроль симптомов БА у большинства пациентов;
- хороший профиль безопасности, отсутствие системных эффектов в терапевтических дозах;
- не влияет на конечный рост при длительном применении у детей, на минерализацию костей, катаракту, не вызывает ангиопатию;
- может применяться у беременных — не вызывает увеличения числа аномалий плода;
- хорошая переносимость, обеспечивает высокий комплаенс;
- быстрое начало действия, а также увеличение дозы в начале обострения существенно снижает необходимость в курсах системных кортикостероидов для купирования обострения;
- возможность однократного применения (при назначении стандартных доз).

Формотерол как ДДБА

На сегодняшний день существуют два препарата, относящиеся к ДДБА: формотерола фумарат и сальметерола ксинафоат. Однако они принадлежат к разным химическим классам: формотерол является дериватом фенилэтаноламина, а сальметерол — сальгенимом, структурно напоминающим салбутамол. Сальметерол, который проявлял свойства высокоселективного ДДБА (продолжительность действия — ≥ 12 ч) с относительно медленным началом действия, вошел в клиническую практику в конце 80-х гг. XX в. Пероральный формотерол был известен с 50-х гг. XX в., однако при использовании в таблетированной форме не проявлял пролонгированных свойств. В ингаляционной же форме по скорости развития бронхолитического эффекта он сходен с короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА), а по продолжительности действия — с сальметеролом (12 ч) [16–19]. И сальметерол, и формотерол обнаруживают свойства ДДБА только в виде ингаляционных препаратов, чем объясняется небольшое количество побочных эффектов, т. к. проглоченная фракция, не обладая пролонгированным действием, быстро инактивируется.

Согласно микрокинетической диффузионной теории *G. Andersen* [16] различие фармакологических

свойств формотерола и сальметерола во многом обусловлено их различной удельной липофильностью (Кр). Липофильность сальметерола составляет $12\,450 \pm 200$, формотерола — 420 ± 40 , а липофильность КДБА низка — 11 ± 5 . Сальметерол быстро проникает в липофильный слой мембраны и затем медленно диффундирует через мембрану к рецептору, обуславливая длительную активацию и более позднее начало действия. Сальбутамол — гидрофильное соединение. Попадая в водную среду интерстициального пространства, он быстро взаимодействует с рецептором и активирует его. Сальбутамол не образует депо препарата, и поэтому продолжительность его действия относительно невелика. После прекращения связи с рецептором препарат удаляется путем диффузии. Формотерол благодаря своей уникальной промежуточной липофильности, большей, чем у сальбутамола, но меньшей, чем у сальметерола, образует депо в плазматической мембране, откуда диффундирует во внеклеточную среду и затем связывается с β -адренорецептором, благодаря чему быстро наступает эффект и повышается его продолжительность. Способностью сальметерола и формотерола длительное время находиться в бислойных клеточных мембранах гладкомышечных клеток в непосредственной близости от β_2 -адренорецепторов и объясняется их пролонгированный эффект [16]. Формотерол является полным агонистом β_2 -адренорецепторов: после его назначения концентрация циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках увеличивается в > 4 раз, тогда как частичные агонисты повышают ее только в 2–2,5 раза и уступают полным агонистам по выраженности бронхолитического эффекта [16, 20–22]. Ранее считалось, что это не имеет существенного клинического значения, однако в ходе исследований было показано, что полный агонист β_2 -адренорецепторов (формотерол) может быть эффективен у больных, не отвечающих на лечение сальметеролом [23]. По результатам исследований *in vitro* формотерол расслабляет гладкую мускулатуру на 85 % в отличие от сальметерола (65 %), а спазмированная мышца расслабляется при добавлении формотерола быстрее, нежели сальметерола [20].

Более высокая бронхолитическая активность формотерола не сопровождается увеличением побочных эффектов [21]. Это свойство важно подчеркнуть, так как его фармакологической особенностью является выраженный и доказанный дозозависимый эффект: при увеличении дозы происходит дополнительная бронходилатация. Сочетание быстрого эффекта и возможности многократного дозирования позволило провести соответствующие клинические исследования и рекомендовать дополнительный прием этого препарата при необходимости дополнительного бронхолитического эффекта. Сальметерол же необходимо использовать в дозах не выше 100 мкг и только как препарат базисной терапии, поскольку увеличение дозы > 100 мкг не дает выраженного

бронходилатирующего эффекта, но повышает риск развития побочных эффектов [22].

В исследовании EFORA изучали эффекты прямой замены сальметерола формотеролом у пациентов, не достигших оптимального контроля заболевания. На фоне терапии формотеролом наблюдался статистически и клинически значимый положительный эффект по сравнению с сальметеролом в отношении функции внешнего дыхания (ФВД), оценки симптомов в баллах и использования сальбутамола для облегчения симптомов. Эти данные подтверждают точку зрения об отсутствии единых эффектов класса ДДБА и наличии значительных клинических различий между сальметеролом и формотеролом [24].

Для подтверждения возможность назначения формотерола в качестве препарата для купирования симптомов БА по потребности было проведено несколько клинических исследований [25, 26]. Наиболее значимо популяционное многоцентровое полугодовое исследование RELIEF [25], в котором участвовали $> 18\,000$ пациентов из 24 стран различного пола, возраста и степени тяжести БА, нуждающиеся в приеме β_2 -агониста по потребности. В качестве сравнительного β_2 -агониста был назначен наиболее распространенный в мире препарат для купирования симптомов БА — сальбутамол. Результаты исследования показали, что формотерол эффективнее сальбутамола по показателям времени наступления 1-го обострения (первичный критерий эффективности) и влиянию на ФВД. По уровню и частоте возникновения побочных эффектов его применение по потребности оказалось сопоставимо с группой, принимающей сальбутамол.

Стратегия SMART

"Если выбран комбинированный ингалятор, содержащий формотерол и будесонид, он может применяться как для поддерживающей терапии, так и для купирования симптомов. Было показано, что такой подход к лечению приводит к уменьшению обострений и улучшению контроля астмы у взрослых и подростков при относительно низких дозах препаратов (уровень доказательности А)" [1]. Такой подход к терапии БА получил название стратегии SMART. Этот способ контроля БА научно обоснован:

- доказанным преимуществом увеличения дозы будесонида в период обострения БА [27];
- быстрым началом противовоспалительного эффекта будесонида [15];
- быстрым началом действия формотерола [20–22];
- эффективностью использования формотерола по требованию для купирования симптомов БА [25, 26];
- большей эффективностью гибкого дозирования будесонида / формотерола по сравнению с фиксированными режимами дозирования как этого препарата, так и сальметерола / флутиказона пропionato [28, 29];

- эффективностью терапии будесонидом / формотеролом в лечении обострений [28–30];
- хорошей переносимостью высоких доз будесонида / формотерола [30].

В ходе клинических исследований было выявлено, что будесонид / формотерол отличается необходимой быстротой достижения бронхолитического эффекта и приемлемой безопасностью в высоких дозах [28–30]. Эффективность и безопасность SMART была подтверждена 6 крупными международными контролируруемыми рандомизированными клиническими исследованиями, в которых участвовали 14 219 больных БА [31–36]. Было показано, что использование SMART значительно эффективнее предотвращает обострения БА, чем применение более высоких доз иГКС или фиксированных комбинаций будесонида / формотерола или сальметерола / флутиказона пропионата. Кроме того, SMART позволила уменьшить у больных потребность в ингаляциях для купирования симптомов БА, увеличить число ночей без пробуждений из-за симптомов БА и улучшить показатели спирометрии.

Стратегия SMART заключается в том, что больной, получающий 160 / 4,5 мкг будесонида / формотерола в качестве базисной терапии (как правило, по 1 ингаляции 2 раза утром и вечером), вместо дополнительных ингаляций КДБА по потребности, использует также будесонид / формотерол. Т. к. при ухудшении состояния потребность в бронхолитике короткого действия возрастает, не только эффективно купируются симптомы БА, но и восполняется дефицит ГКС, на фоне которого обычно развивается обострение. Число дополнительных ингаляций определяется состоянием пациента, но не должно превышать 12 в сутки. Особенность этого режима в том, что в качестве препарата по потребности используется иГКС вместе с ДДБА. В исследовании FACET [7] было показано, что увеличение потребности в ингаляциях бронхолитиков — наиболее ранний признак начинающегося обострения БА, затем снижается утренний пиковая скорость выдоха (ПСВ) и появляются ночные симптомы. В целом же для развития обострения БА требуется около 5 суток. Быстрое и значительное увеличение объема противовоспалительной терапии при появлении первых симптомов — основное достоинство режима SMART, и ведущая роль принадлежит именно иГКС, как убедительно показало исследование SMILE [36]. Итак, согласно положениям GINA 2006 [4], при использовании по потребности будесонида / формотерола оба компонента вносят свой вклад в повышение защиты от тяжелых обострений у пациентов, получающих поддерживающую комбинированную терапию, а также улучшают контроль БА при относительно низких дозах препаратов. Таким образом, применяя для купирования симптомов будесонид / формотерол, больные увеличивают объем противовоспалительной терапии в ответ на самые ранние проявления обострения. С другой стороны, после

стабилизации состояния потребность в дополнительных ингаляциях быстро исчезала, и общие дозы иГКС при SMART оказались в среднем меньше, чем при стандартных режимах дозирования [31–36].

Стратегия лечения единым ингалятором отражена и в рекомендациях GINA 2006: "...использование комбинации быстро- и длительнодействующего β_2 -агониста и иГКС в одном ингаляторе (препарат и для контроля заболевания, и для купирования симптомов), эффективно в отношении поддержания высокого уровня контроля астмы и уменьшает обострения, требующие терапии системными стероидами и госпитализации. Положительный эффект, выражающийся в предотвращении обострений, по-видимому, является следствием раннего вмешательства на очень ранней стадии угрожающего обострения" [1].

Применение стратегии SMART

Стратегия SMART удобна и понятна пациентам с БА. Особенно важен такой подход для больных, которые забывают или отказываются от приема иГКС, т. к. не ощущают непосредственного эффекта от их применения. SMART не требует специального обучения изменению дозы препарата: пациент просто применяет его в определенной поддерживающей дозе, а также по требованию при появлении симптомов. Для изменения дозы не требуется специальная оценка симптомов, при ухудшении и улучшении состояния изменение доз происходит моментально, что эффективно предотвращает обострения БА.

Режим дозирования SMART таков: выбор базисной дозы препарата, как при традиционном подходе, с учетом степени тяжести БА (применяется утром и вечером как базисная терапия) и по потребности (вместо короткодействующего β_2 -агониста). Максимальная суточная доза — не более 12 ингаляций в сутки. Именно это положение несколько смущает некоторых специалистов, но у препарата, используемого по потребности, должен быть достаточно большой диапазон применения доз. Это касается как КДБА, так и ДДБА — препараты для купирования симптомов БА также могут применяться в высоких дозах. Однако при SMART (по результатам клинических исследований) требовалось не более 2-3 дополнительных ингаляций будесонида / формотерола в день, а у большинства пациентов — не более 3-4 ингаляций в нед.

Режим SMART рекомендован:

- пациентам с установленным диагнозом БА;
- пациентам, которым требуется назначение комбинированной терапии и которые будут использовать препарат по потребности, как они ранее применяли короткодействующие симпатомиметики;
- "первичным" пациентам, которым только что установлен диагноз БА и которые нуждаются в комбинированном лечении. Лечение единым инга-

лятором очень удобно, т. к. они, как правило, не понимают разницы между препаратами по потребности и базисной терапией.

Несмотря на то, что SMART более эффективен по сравнению с применением препарата в фиксированной дозе, этот метод имеет свои ограничения. Стратегия SMART не показана пациентам:

- моложе 18 лет;
- с ментальными проблемами (нарушение памяти, интеллекта и др.);
- не пользующимся препаратом для купирования симптомов при их появлении, а склонным их терпеть. Главное новшество SMART — клиническая ценность применения будесонида / формотерола для купирования симптомов. Для тех, кто не чувствует симптомов или не собирается ничего не предпринимать, имеются эффективные альтернативные подходы.

Стратегию SMART не применяют у больных < 18 лет, т. к. в настоящее время клинических исследований, необходимых для регистрации метода, недостаточно, хотя ее изучение среди данной возрастной категории продолжается. В особом внимании нуждаются пациенты, склонные недооценивать симптомы заболевания. К сожалению, многие терпят преходящие респираторные симптомы, а перемежающийся характер проявлений заболевания приводит к тому, что пациент привыкает к ним; это нередко приводит к формированию выраженной обструкции. Эта проблема весьма актуальна и свидетельствует о поздней диагностике БА и об отсутствии комплаенса между врачом и пациентом. Для этих больных рационально использовать традиционные режимы лечения другими препаратами, хотя SMART здесь может применяться после обучения. Кроме того, недостаточно данных о возможности использования режима SMART у пациентов, постоянно принимающих системные ГКС.

Заключение

Цель терапии единым ингалятором — достижение контроля над БА, как и при использовании фиксированных дозировок лекарственных препаратов. Это направление в современной терапии все активнее поддерживается врачами и пациентами. Исследования показали, что такой режим дозирования будесонида / формотерола при БА положительно влияет на контроль заболевания, резко сокращая возможность возникновения обострения и при этом минимизируя как общий объем получаемой терапии, так и необходимость в применении системных ГКС. Безусловно, SMART не является методом лечения обострений БА, терапия которых проводится согласно выраженности симптомов и требует назначения других препаратов [1].

Особое значение имеет средство доставки препарата — турбухалер, "золотой стандарт" ингаляционной терапии. Это многоразовый, управляемый вдо-

хом порошковый ингалятор, работающий при скорости потока вдыхаемого воздуха, доступной большинству пациентов даже во время приступа. Незначительное количество носителя лекарства, с одной стороны, способствует хорошей переносимости лечения, но с другой — иногда вызывает беспокойство у пациентов, т. к. они практически не ощущают вкус. Новая версия турбухалера снабжена счетчиком доз и имеет более удобный мундштук.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Workshop report [Электронный ресурс], 2006. Доступ: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217>
2. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1392–1397.
3. Lundback B., Ronmark E., Lindberg A. 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.
4. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Pedersen SE for the GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
5. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the asthma insights and reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 802–807.
6. 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.
7. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S., Tattersfield A.E. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1405–1411.
8. Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. et al. A long-termed study of the antiinflammatory effect of low-dosed budesonide plus formoterol versus high-dosed budesonide in asthma. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 996–1001.
9. Miller-Larsson A., Mattsson H., Hjertberg E. et al. Reversible fatty acid conjugation of budesonide. Novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. *Drug Metabol. Disposit.* 1998; 26: 623–630.
10. Brattsand R., Miller-Larsson A. The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity. *Clin. Ther.* 2003; 25: 28–41.
11. Miller-Larsson A., Jansson P., Runstrom A., Brattsand R. Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1455–1461.
12. Derom E., Van Schoor J., Verhaeghe W. et al. Systemic effects of inhaled fluticasone propionate and budesonide in adult patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 157–161.
13. Boersma M., Andersson N., Larsson P., Ullman A. Assessment of the relative systemic potency of inhaled fluticasone and budesonide. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (7): 1427–1432.

14. Grimfeld A. et al. Longterm study of nebulised budesonide in young children with moderate to severe asthma. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 27S.
15. Foresi A., Morelli M.C., Catena E. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. *Chest* 2000; 117: 440–446.
16. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta 2-adrenoceptor agonist bronchodilator. *Life Sci.* 1993; 52 (26): 2145–2160.
17. Palmqvist M., Ibsen T., Mellen A., Lotvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160 (1): 244–249.
18. van Noord J.A., Smeets J.J., Raaijmakers J.A. et al. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1684–1648.
19. Nials A.T., Ball D.I., Butchers P.R. et al. Formoterol on airway smooth muscle and human lung mast cells: a comparison with salbutamol and salmeterol. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 251: 127–135.
20. Molimard M., Naline E., Zhang Y. et al. Long- and short-adrenoceptor agonists: interactions in human contracted bronchi. *Eur. Respir. J.*, 1998; 11: 583–588.
21. O'Connor B.J., Alkinan S.L., Barnes P.J. Tolerance to the non-bronchodilator effects of inhaled b2-agonists in asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 327: 1204–1208.
22. Hall Ian P. Hall. β_2 -adrenoreceptor agonists. In: Barnes P.J. *Asthma and COPD basic mechanisms and clinical management*. 1st ed. New York: Academic Press; 2002.
23. Brambilla C., Le Gros V., Bourdeix I. et al. Formoterol 12 BID administered via single-dose dry powder inhaler in adults with asthma suboptimally controlled with salmeterol or on-demand salbutamol: a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *Clin. Ther.* 2003; 25 (7): 2022–2036.
24. Politiek M.J., Boersma M., Aalbers R. Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 988–992.
25. Pauwels R.A., Sears N.R., Cambell M. et al. Formoterol as relief medication in asthma: a world safety and effectiveness trial. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 787–794.
26. Tattersfield A.E., Lofdahl C.-G., Postma D.S. et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 257–261.
27. Gibson P.G., Saltos N., Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma. A randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 32–36.
28. Stallberg B., Olsson P., Jorgensen L.A. et al. Budesonide / formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int. J. Clin. Pract.* 2003; 57 (8): 656–661.
29. Aalbers R., Backer V., Kava T.T.K. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Cur. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (2): 225–240.
30. Ankerst J., Persson G., Weibull E. A high dose of budesonide/formoterol in a single inhaler was well tolerated by asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (suppl. 31): 33s+poster.
31. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P. et al. Budesonide / formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 129–136.
32. Kuna P., Peters M.J., Buhl R. Budesonide/formoterol as maintenance and reliever therapy reduces asthma exacerbations versus a higher maintenance dose of budesonide/formoterol or salmeterol/fluticasone. Abstract presented at the ERS Congress 2006.
33. Rabe K., Atienza T., Magyar P. et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised, controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368: 744–753.
34. Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R. et al. Budesonide / formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 819–828.
35. Scicchitano R., Aalbers R., Ukena D. et al. Efficacy and safety of budesonide / formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Cur. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (9): 1403–1418.
36. Rabe K.F., Pizzichini E., Stallberg B. et al. Budesonide / formoterol in a single Inhaler for Maintenance and Relief in Mild-to-Moderate Asthma: A Randomized, double-blind trial. *Chest* 2006; 129: 246–256.

Поступила 26.11.07

© Княжеская Н.П., 2007

УДК 616.248-085.357.45.032.23

И.Ю.Тарасенко

Телемедицина в пульмонологии

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

I.Yu.Tarasenko

Telemedicine in pulmonology

В современном обществе предъявляются высокие требования к качеству оказания медицинской помощи. Это связано с развитием медицинской науки, повышением уровня жизни населения, облегчением доступа к глобальным информационным ресурсам. Врачи многих стран мира объединяются с помощью современных технических средств в единую виртуальную систему, позволяющую с минимальными затратами времени и средств осуществлять контакт как между пациентом и врачом, так и между медицинским персоналом. Данная система может служить для оказания медицинской помощи и для образования врачей, обмена опытом.

Целью телемедицины (ТМ) является максимальное приближение медицинских услуг к человеку. Благодаря ТМ помощь высококвалифицированных специалистов становится доступной не только жителям крупных городов, но и населению в отдаленных районах. Это особенно актуально для России с ее огромной территорией, низкой плотностью населения в труднодоступных районах и практически отсутствием в них сети медицинских учреждений. Особое значение ТМ приобретает в чрезвычайных обстоятельствах, связанных со стихийными бедствиями, природными и техногенными катастрофами. Оперативные квалифицированные консультации на расстоянии помогают врачам, находящимся в зоне поражения, спасти многие человеческие жизни. В свою очередь, информация, поступающая с места катастрофы, позволяет объективно оценивать ситуацию и принимать меры. Важным приложением технологий ТМ является дистанционное обучение. Студенты-медики могут посещать лекции или наблюдать за ходом операции, проводимой самыми авторитетными специалистами, находясь за сотнями и тысячами километров от центра обучения. ТМ ликвидирует информационную изолированность врачей в сельских и поселковых больницах и создает качественно новые возможности для их общения с коллегами из крупных медицинских центров. ТМ концентрирует возможности современного информационного общества. Эта область интегрирует новейшие достижения информатики, радиоэлектроники, связи, математики, биофизики, медицинского приборостроения и других наукоемких отраслей для улучшения диагностики, лечения и профилактики заболеваний человека [1].

ТМ — это использование телекоммуникационных технологий для обеспечения информацией и обслу-

живанием потребителей, находящихся на расстоянии от медицинского персонала. Этот термин в настоящее время обозначает консультирование и постановку диагноза на расстоянии. ТМ является не медицинской субдисциплиной (или субспециальностью), а вспомогательным средством для всех терапевтических и хирургических специальностей. Это понятие подразумевает обеспечение процесса, начиная от телефонной системы и заканчивая высокоскоростными системами широкополосной передачи с использованием фиброоптики, спутников или сочетания технологий наземной и спутниковой коммуникации [2].

Из определения видно, что ТМ стоит на "трех китах" — медицине, телекоммуникации и информатике [3]. Основной задачей ТМ является своевременная и адресная доставка высококвалифицированных медицинских услуг пациенту или пострадавшему, независимо от расстояния, отделяющего его от медицинского центра. При этом под адресом пациента понимается не только его традиционный почтовый адрес, номер телефона или факса, но также электронный почтовый адрес и, наконец, точные географические координаты и время, которые могут быть получены благодаря введенным в эксплуатацию глобальным сетевым спутниковым радионавигационным системам. Таким образом, пациент может находиться в любой точке Земли и, вне зависимости от времени суток и погодных условий, получать услуги ТМ. [1]

Отдельные элементы ТМ в повседневной врачебной практике встречаются довольно часто:

- использование специализированной аппаратуры для сбора, преобразования и хранения медицинской информации;
- наличие сети телекоммуникаций, связывающей поставщиков и потребителей медицинской информации (врача и пациента);
- программное обеспечение, связывающее в единый комплекс все элементы системы;
- наличие штата специалистов (медиков, программистов, специалистов ИТ), обеспечивающих профессиональную и техническую поддержку комплекса, его эффективное применение при решении медицинских задач.

На 1-е место в современном информационном обществе выходят задачи здравоохранения. Так, в программе "Технологии информационного общества (IST)" Европейского Союза сформулированы следующие приоритеты.

Профессиональные системы охраны здоровья:

- расширение возможностей подобных систем для предотвращения возникновения заболеваний, диагностики, лечения болезней и реабилитации;
- интеллектуальные системы для диагностики и терапии без прямого вмешательства;
- интеллектуальные системы ассистирования для медперсонала;
- развитые системы диагностики по компьютерным изображениям и различные приложения подобных систем;
- "виртуальные лечебные учреждения", предлагающие индивидуальное медицинское обслуживание;
- высокоскоростные безопасные системы коммуникации между лечебными учреждениями, лабораториями, аптеками, станциями скорой помощи, общественными центрами по охране здоровья;
- управление работой системы здравоохранения;
- новые электронные способы хранения огромных массивов медицинских данных и индивидуальные электронные карты для хранения персональных медицинских данных.

Персональные системы охраны здоровья:

- системы мониторинга здоровья населения;
- персональные портативные информационные системы для контроля течения заболевания;
- персональные медицинские справочные системы для наблюдения и контроля лечения заболевания; системы и приложения ТМ для охраны здоровья граждан во всех возможных контекстах;
- ориентированные на пользователей сертифицированные информационные системы для поддержки медицинского образования граждан [4].

Трудно точно определить, когда "медицина на расстоянии" стала впервые использоваться в здравоохранении. Возможно, современная концепция ТМ зародилась несколько веков тому назад. Например, сигналы о распространении бубонной чумы в Европе передавались посредством гелиографа или костров. Известно также, что во время Гражданской войны в Северной Америке для передачи списка раненых, заказа необходимого медицинского оборудования и медикаментов пользовались телеграфом.

Первое упоминание о ТМ в современной трактовке встречается в медицинской литературе в 1974 г. [5].

В базе данных *Medline* можно найти более ранние работы, касающиеся концепции ТМ. Однако в этих публикациях употреблялись термины "телегнозия", "телепсихиатрия", "консультация посредством телевидения", "диагноз с помощью телевидения". Самая ранняя такая работа датирована 1950 г.

В конце 50-х гг. XX в. медики начали использовать телевидение в клиниках. В 1959 г. впервые в США телевизионная связь была использована для проведения консультации психиатра. В том же году из США в Монреаль было передано по коаксиальному кабелю изображение флюорограммы легких. В 1970–80 гг. НАСА передавала клинические данные с помощью телевидения в Аризоне, Бостоне, Кана-

де. Сегодня существуют клинические программы ТМ, по крайней мере, в 40 штатах, и к 2000 г. многие врачи прямо или косвенно оказались вовлеченными в клиническую ТМ. В настоящее время в США не менее 35 организаций заняты проблемами ТМ, и уже сейчас налажено более 70 крупных электронных сетей.

В России (СССР) концепция ТМ начала воплощаться в рамках программ освоения космоса. Здесь она стала использоваться в составе внутрикабинной телеметрии и системы автоматического врачебного контроля. Информация от этих систем через службу дистанционного контроля передавалась в центр управления полетами.

В России имеется опыт международного сотрудничества в области ТМ. Так, в 1988 г. телемост связал пострадавшую от землетрясения Армению с несколькими медицинскими центрами в США. Трагедии, подобные землетрясению в Армении и разрыву газопровода в Уфе в 1989 г., продемонстрировали действенность ТМ в неотложных ситуациях и придали новый стимул к развитию данной технологии. Вместе с тем интересно отметить, что у нас ТМ развивается преимущественно в неотложной медицине, тогда как на Западе она находит основное применение у семейных врачей, а также используется для проведения различных клинических исследований.

В ряде стран ТМ сегодня получила академическое признание. В частности, образованы новые кафедры в университетах (например, в Университете г. Белфаст, Великобритания). Появились новые журналы, такие как *Telemedicine Journal*, *Journal of Telemedicine and Telecare* (последний является академическим и издается Королевским медицинским обществом с 1995 г.). В редакционную коллегию входят представители из США, Италии, Австралии, Испании, Канады, Франции, Великобритании, Японии, Норвегии, Греции.

Ученые-медики, практики здравоохранения, специалисты по информационным и телекоммуникационным технологиям, специалисты по информационным телекоммуникационным технологиям, представители фирм-производителей соответствующего оборудования объединяются в общества для изучения и научной популяризации ТМ.

В последнее время в мире наметилась отчетливая тенденция увеличения продаж предметов домашней диагностики и лечения [6].

Это связано с желанием все возрастающего количества людей в большинстве развитых стран проживать в загородных домах, вести так называемый независимый образ жизни, а также с общим "старением" населения и необходимостью постоянного контроля над состоянием здоровья в домашних условиях. С другой стороны, этому способствует стремительное развитие систем телекоммуникации, в частности радиотелефонии, и появление оборудования для дистанционного медицинского мониторинга.

Разрабатываемое многими фирмами домашнее оборудование в рамках концепции "умного дома"

также предполагает возможность диагностики, лечения, поиска медицинской информации в интернете и консультации в случае необходимости с врачом через различные каналы связи.

Лечение больного в домашних условиях выгодно и государству, и самому пациенту. С одной стороны, сокращаются расходы на содержание больного в стационаре, с другой — пациент находится в привычном домашнем окружении и ведет более активный образ жизни, что способствует его эмоциональной разгрузке и, в конечном итоге, более быстрому выздоровлению. Больные с хронической патологией также все чаще предпочитают лечиться дома в силу значительного расширения сферы соответствующих товаров и услуг.

Так, например, хорошо зарекомендовали себя цифровые тонометры, портативные спирометры, пульсоксиметры, приборы для снятия ЭКГ, портативные анализаторы уровня глюкозы и холестерина, различные ингаляторы и коагулометры, а также индикаторные иммуноферментные тест-полоски для домашнего пользования с целью экспресс-диагностики ряда онкологических заболеваний, инфекций, инфаркта миокарда, эндокринных нарушений, ранних сроков беременности и времени овуляции, определения наличия и концентрации наркотиков и алкоголя в крови.

Специальное ТМ-оборудование осуществляет сбор и передачу медицинских данных пациента в удаленный центр для дальнейшей обработки специалистами. Кроме того, медицинская сестра, которая в обычных условиях обслуживает 5-6 пациентов в день, может помочь 15–25 пациентам при использовании ТМ-технологий.

Примером одного из самых простых способов передачи информации может служить прибор размером с наручные часы, представляющий собой устройство для измерения частоты пульса, соединенный с цифровым телефоном. С его помощью осуществляется постоянный контроль частоты пульса пациентов, проходящих лечение на дому. Существует способ передачи ЭКГ в виде звукового сигнала в режиме реального времени. Так, например, работает портативный регистратор ЭКГ, использующийся больными с ишемической болезнью или нарушениями ритма сердца для удаленного контроля в центре кардиомониторинга. Регистрирующая система представляет собой портативный прибор, который в случае необходимости (при появлении жалоб предположительно кардиального характера, при необходимости динамического контроля) пациент просто прикладывает к груди. Информация при этом перекодировается прибором в звуковой сигнал и передается через трубку стационарного или мобильного телефона в медицинский центр, где получаемая информация анализируется с целью принятия решения о дальнейшей тактике ведения пациента. В центре мониторинга поступающая цифровая информация вкупе с данными об актуальных проблемах и

данными анамнеза обрабатывается специальной компьютерной программой и визуализируется, на основании чего врачи делают свое заключение. Наиболее эффективно описанный метод применяется для регистрации ЭКГ при редко возникающих состояниях, причиной которых могут быть нарушения сердечного ритма, проводимости или ишемии миокарда, для контроля эффективности антиаритмических средств, динамического наблюдения за больными с имплантированными кардиостимуляторами [1].

Аналогично одним из самых простых средств регистрации и передачи показателей функции внешнего дыхания (ФВД) является портативный спирометр, с помощью которого помимо регистрации объективных показателей ФВД можно регистрировать субъективные данные пациента в виде ответов на вопросы электронного дневника. Пациент отвечает на поставленные перед ним вопросы о наличии и выраженности респираторных симптомов, что в совокупности также может быть оценено медицинским работником с определением дальнейшей тактики лечения.

В обоих описанных случаях предусмотрена возможность срочной связи пациента с медицинским центром. Собранные в течение определенного времени данные анализируются, и в случае каких-либо отклонений штат центра мониторинга немедленно оповещает об этом пациента или лечащего врача, который вносит коррективы в терапию.

Разработан определенный вариант удаленного мониторинга пациента. После первичного очного визита, включающего функционально-диагностическое обследование, пациент получает в пользование комплект персонального оборудования, включающего, в зависимости от медицинских показаний, несколько неинвазивных диагностических приборов: электрокардиограф, спирограф, безманжетный тонограф, а также глюкометр. Связь осуществляется через специальную приставку для стационарного или мобильного телефона, где предусмотрена функция автодозвона в центр ТМ в экстренной ситуации.

Через центр ТМ, где постоянно дежурит врач функциональной диагностики, возможна связь с другими медицинскими специалистами, находящимися вне данного центра мониторинга. Тем самым абонент имеет возможность регулярного функционально-диагностического обследования, очных и заочных консультаций, неотложной помощи, в том числе с выездом мобильной медицинской бригады.

Итак, ТМ позволяет диагностировать заболевания в кратчайшие сроки, а также при постоянном мониторинге определенных показателей больного с хронической патологией выявлять обострения на ранних стадиях, с последующей своевременной коррекцией терапии, чтобы избежать или, по крайней мере, уменьшить тяжесть обострения. Тем самым сокращается число обострений заболевания, улучшается качество жизни больного с хронической патологией, снижается необходимость в госпитализации.

В настоящее время государство наиболее остро ставит вопрос качества работы врачей первичного звена, а также врачей из области так называемой семейной медицины. Очевидно, что применение технологий ТМ в данных отраслях облегчит и повысит эффективность работы врачей. Во-первых, появится возможность обследования и контроля гораздо большего числа пациентов в результате простоты и доступности методики врачам первичного звена, т. к. стоимость ТМ-оборудования гораздо меньше стоимости стационарных лабораторий функциональной диагностики. Во-вторых, каждый врач семейной медицины, имеющий в своем арсенале комплект ТМ-аппаратуры, имеет возможность диагностики заболеваний на ранней стадии (скрининг), дифференциальной диагностики, своевременного принятия решения и скорейшей коррекции терапии для оценки эффективности назначений, а также отдаленных результатов.

Пульмонология является одним из наиболее привлекательных направлений с точки зрения ТМ. Больные с хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания при регулярном использовании портативных ТМ-спирометров, пульсоксиметров, совместно с постоянным ведением электронного дневника, отражающих объективные и субъективные данные и корреляцию между ними, имеют преимущество перед больными, контролирующими течение своего заболевания, основываясь только на субъективных ощущениях и личном опыте. Лечащий врач, имеющий возможность оценки и контроля показателей ФВД, одновременно с субъективными показателями за определенный промежуток времени принимает более адекватное и рациональное решение в коррекции терапии. Очевидно, что время, потраченное на принятие данного решения, также играет важную роль в дальнейшем ведении пациента.

В 2000 г. американское исследование с использованием спирометрии показало, что у 11,5 млн чел. (6,8 % населения) были снижены показатели ФВД. У более 1 млн обследуемых показатель объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) был снижен > 35 %. Более 1/2 обследуемых даже не догадывались о наличии респираторной патологии.

Актуальность проблемы состоит в том, что население в целом недостаточно информировано о заболевании, его течении, симптоматике, генезе и лечении, результатом чего является отсутствие культуры в вопросах здоровья, недостаточный уровень обследования пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания. Соответственно, заболевание диагностируется на позднем этапе даже при значительно сниженном показателе ОФВ₁ и наличии достаточно выраженных клинических симптомов.

Спирометрия, выполняемая как частая рутинная процедура, позволяет выявить заболевание на ранней стадии. Однако даже периодические обследования, диспансеризации не позволяют оценить динамику пограничных состояний. При использовании

ТМ в спирометрии появляется возможность постоянного (ежедневного) мониторинга показателей ФВД пациента, оценки субъективной симптоматики, а значит, анализа и своевременного принятия решения в отношении коррекции терапии пациента. Доверительная работа с пользователями портативных спирометров выявляет проблему качества спирометрических тестов и интерпретации результатов.

ТМ-спирометр позволяет сохранять во встроенной памяти данные спирометрии, а также вести своеобразный электронный дневник (пациент отвечает на вопросы относительно самочувствия, оценивая уровень проявления респираторных симптомов по 3-балльной шкале, и отмечает прием лекарств). Значительное количество спирометрических тестов сохраняется в памяти устройства до передачи их на сервер ТМ-центра. Программа обработки данных имеет доступный, "дружественный" интерфейс управления и настройки функций. Все полученные данные отображаются в табличных и графических формах. На каждого пациента зарегистрирована и ведется электронная история болезни, заносится информация о визитах, консультациях, изменениях в терапии.

Данная система позволяет быстро и точно интерпретировать полученные данные.

Преимущества ТМ-сервиса:

- удаленное мониторирование функциональных показателей пациента в повседневной жизни: дома, на работе, на улице, в транспорте;
- постоянный контроль врачом эффективности лечения и индивидуальный подбор препаратов;
- выявление "провокатора" обструктивного эпизода в амбулаторных условиях;
- вовлеченность пациента в терапию: пациент перестает пропускать приемы лекарств, строже следует указаниям доктора, улучшается сотрудничество между пациентом и врачом;
- возможность наблюдения динамики функциональных показателей;
- высокая степень безопасности пациентов, относящихся к "группам риска", благодаря постоянной обратной связи;
- дополнительная психологическая "разгрузка" больных с хронической патологией органов дыхания;
- сокращение числа посещений больницы;
- оценка отдаленных результатов проведенной терапии и реабилитации;
- обнаружение пограничных состояний нарушения здоровья;
- возможность проведения длительных протоколируемых исследований препаратов фармацевтическими компаниями;
- автоматическое накопление системой клинических данных для дальнейшего подробного исследования и сопоставления с новыми примерами;
- помощь врачу в обработке данных для отчета и постановки диагноза;

- возможность создания единого национального центра по мониторингу больных с хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания с единой обобщенной базой данных.

В настоящее время НИИ пульмонологии Росздрава проводит активную работу по освоению и внедрению в повседневную врачебную практику ТМ для дистанционного мониторинга больных с обструктивными заболеваниями органов дыхания. Данная технология предназначена для оптимизации контроля течения бронхиальной астмы (БА), ХОБЛ, муковисцидоза и других заболеваний легких, сопровождающихся бронхообструктивными нарушениями. На протяжении всего исследования с применением ТМ отмечалась сложность в обучении больных правильному алгоритму действия при использовании портативного спирометра, выполнению маневра спирометрии, объяснении необходимости использования данной методики, а также ее преимуществ. Некоторая сложность была связана с малой грамотностью населения в области современных технологий, таких как интернет, и других средств коммуникации, особенно у пожилых пациентов. После проведения обучающей работы при первичном визите, а также разъяснении правильности выполняемых действий в дальнейшем при обратной связи с больным, большинство участников исследования полностью овладевали технологией. Так, наилучшая комплаентность между пациентом и врачом была отмечена в группе больных, страдающих БА легкой и средней тяжести. Это связано, как правило, с более высоким социальным статусом больных БА, а также с действенностью самой методики в отношении данной патологии. Проведение постоянного, ежедневного мониторинга, поддержание обратной связи с пациентами позволяло в ряде случаев отследить ухудшение показателей ФВД, в отсутствие ухудшения субъективного самочувствия (которые врач оценивал по данным электронного дневника, заполняемого пациентом) с последующей коррекцией терапии и впоследствии предотвращения обострения или снижения тяжести последнего.

При ведении больных с ХОБЛ эффективность данной методики значительно ниже, во-первых, из-за, как правило, низкого социального статуса больных с данной патологией, во-вторых, из-за более низкого эффекта как базисной терапии, так и терапии, подобранной в условиях обострения. Однако у данной группы больных эффективны мониторинг показателей насыщения крови кислородом, тест с 6-минутной ходьбой и оценкой его на расстоянии,

возможность в последующем проводить кислородотерапию, ее коррекцию, а также оценивать ее эффективность. Проводился мониторинг нескольких больных ХОБЛ, находящихся в других городах России (г. Тольятти, г. Красноярск). Отмечалась невысокая комплаентность (к примеру, качество сотрудничества пациента улучшалось только при значительном ухудшении его состояния), но отчетливо прослеживалась положительная динамика после коррекции терапии, со следующим за этим снижением комплайнса (прекращением использования технологии ТМ).

Данная методика применялась у группы больных муковисцидозом. Сложность использования ТМ-мониторинга у данной группы пациентов коррелировала с тяжестью состояния, т. к. большинство из них не могли адекватно выполнить маневр форсированного выдоха, боясь возникновения осложнений, таких как пневмоторакс, легочное кровотечение. Однако больные со средней степенью тяжести состояния или находящиеся в ремиссии активно сотрудничали с врачами. Обучение этой группы пациентов проходило значительно легче, результат был более высоким из-за исходно высокого уровня осведомленности о болезни, полученные знания пациенты активно применяли в сотрудничестве.

Доступность данного метода очевидна: для работы с системой ТМ врачу необходимо иметь только компьютер с программным обеспечением, возможностью связи с интернетом, пациенту требуется портативное измерительное устройство. Методика позволяет длительно контролировать динамику показателей респираторной функции пациента и своевременно корректировать терапию. Внедрение данной системы мониторинга в повседневную практику позволит снизить экономические затраты на лечение обострений хронических заболеваний органов дыхания.

Литература

1. Блажис А.К., Дюк В.А. Телемедицина. СПб.; 2001. 10, 12, 16, 117–122.
2. Khandheria B. K. Telemedicine: An application in search of users. Mayo Clin. Proc. 1996; 71: 420–421.
3. Юсупов Р.М., Полонников Р.И. Телемедицина – становление, развитие и проблемы. В кн.: Телемедицина – становление и развитие. СПб.; 2000. 5–12.
4. <http://www.dsmu.donetsk.ua/-telemed/opred.html>
5. Mark R.G. Telemedicine system: The missing link between homes and hospital? Mod. Nurs. Home 1974. 32 (2): 39–42.
6. <http://lab.wolf.ru/Telemedicine/homemed/homemedh.html>

Поступила 07.07.06
© Тарасенко И.Ю., 2007
УДК 616.24:621.3

GINA 2006: контроль астмы как основная цель лечения и критерий эффективности терапии

ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г. Томск

L.M.Ogorodova, I.A.Deev, P.A.Selivanova

GINA 2006: asthma control as the main goal of treatment and criterion of efficacy of the therapy

Современная концепция бронхиальной астмы (БА) основывается на представлении о хроническом воспалении дыхательных путей как основном патогенетическом механизме, ответственном за клинические проявления болезни (приступообразный кашель, одышка, удушье, дистанционные хрипы) [1–3]. В течение последних лет на основе результатов масштабных клинических исследований были разработаны регламентирующие документы по ведению больных, страдающих БА (*Global Initiative for Asthma* — GINA, Национальная программа), в которых представлены основные критерии диагностики заболевания, классификации, указаны объемы терапии в зависимости от степени тяжести, предложены инструменты оценки эффективности лечения. Внедрение данных руководств в клиническую практику позволило оптимизировать ведение пациентов, страдающих БА, что привело к снижению инвалидности, уменьшению показателя смертности, значимому увеличению качества жизни (КЖ) в популяции таких больных. Помимо этого, использование регламентирующих документов позволило сформулировать основную цель лечения БА как для врачей, так и для пациентов — полный контроль [3].

Выполняется значительный объем исследований, посвященных проблемам диагностики, лечения, КЖ при БА. Комитет экспертов GINA и Национальный комитет экспертов ежегодно систематизируют результаты исследований в виде отчета, содержащего практические рекомендации по ведению больных. Это позволяет быстро внедрять новые научные данные в реальную практику путем уточнения классификации, критериев диагностики и объема лечения. Примерно раз в 10 лет вносятся дополнения в концепцию заболевания, что существенно изменяет подход к ведению больных. Так, в новой редакции GINA (ноябрь 2006 г.) изменен подход к определению объема лечения, предложены концептуально новые позиции ступенчатой терапии.

С 1992 г. эксперты GINA и ученые, представляющие экспертные комитеты по БА в разных странах (в том числе и в России), предложили уделять главное внимание диагностике степени тяжести заболе-

вания (легкая интермиттирующая, легкая персистирующая, средней степени и тяжелая БА) на любом этапе лечения. На основании этого следовало определять объем лечения на каждой ступени терапии; рекомендовалось также в качестве довода в пользу эффективного лечения использовать доказательства "снижения тяжести болезни".

Новая концепция контроля БА

Новая редакция GINA 2006 г., не отрицая важности верификации тяжести заболевания для формулировки стартовых клинических рекомендаций и для оценки социальной дезадаптации больного, рекомендует новый инструмент оценки эффективности лечения. Так, предлагается подход к пациентам с точки зрения уровня контроля над заболеванием, акцентируется внимание на ступенчатой терапевтической стратегии, в которой целью лечения является достижение и поддержание клинического контроля, а не лечение "тяжести" болезни [1–5].

По мнению экспертов GINA, новая стратегия позволит максимально уменьшить негативное влияние БА на общую жизненную активность пациентов и повысить их КЖ. Ключевая роль в реабилитации больных БА отводится профилактическим мероприятиям на уровне первичного медицинского звена. Участковые врачи (врачи общей практики) должны внедрять и отстаивать новую стратегию, что позволит пациентам достигать контроля над болезнью [3].

Таким образом, современная концепция ведения больных БА предопределяется не столько степенью тяжести болезни, сколько контролем над ней. Подход, предложенный предыдущими документами (назначение терапии в зависимости от степени тяжести), был проблематичным, так как тяжесть симптомов у пациентов с БА может варьировать при неконтролируемом течении болезни. Данные некоторых клинических исследований [6–8] свидетельствуют, что зачастую пациенты с якобы "легкими" симптомами БА в достаточно большом объеме потребляли ресурсы здравоохранения и, как показал анализ, имели низкое КЖ по сравнению со здоровой

популяцией [6–8]. При этом риск развития обострения в случае легких клинических проявлений часто был недооценен как врачами, так и пациентами [8]. Основными методами терапии, основанной на критериях контролируемой и неконтролируемой БА, являются устранение симптомов, достижение и поддержание стабильного состояния и минимизация негативного влияния заболевания на КЖ пациентов. Использование этого подхода объединяет врачей (аллергологов-иммунологов, пульмонологов и др.) в их стремлении добиться контроля заболевания.

Стоит отметить, что в основе новой концепции лечения лежит терапевтический подход *step up* (от низких доз к высоким, от "слабых" препаратов — к "сильным", от монотерапии к комбинированным средствам). При этом, если контроль не достигнут на отдельной ступени базисной контролирующей терапии, пациенту должно быть предложено лечение в объеме следующей ступени. Однако в том случае, когда БА является частично контролируемой, увеличение объема лечения ("ступень вверх"), по мнению экспертов GINA, должно быть индивидуальным с учетом ряда факторов: безопасности, стоимости, удовлетворенности пациента лечением. Достигнутый контроль следует поддерживать на минимальной ступени, обеспечивающей его оптимальное сохранение. Под контролем понимается совокупность различных оценок, обычно используемых в клинической практике, обуславливающих всесторонний взгляд на эффективность терапии БА, определяющих цель лечения, которую необходимо достичь и поддерживать продолжительный период времени [3]. В табл. 1 представлены критерии контроля, определенные комитетом экспертов GINA в 2006 г.

Современный взгляд на терапию

Какова вероятность достижения контроля у больных БА? В настоящее время доступен целый ряд эффективных препаратов, используемых для базисного противовоспалительного лечения заболевания. Применение адекватной терапии позволяет достичь стабильного контроля БА, что подтверждается данными клинических исследований [9]. Так, например, в про-

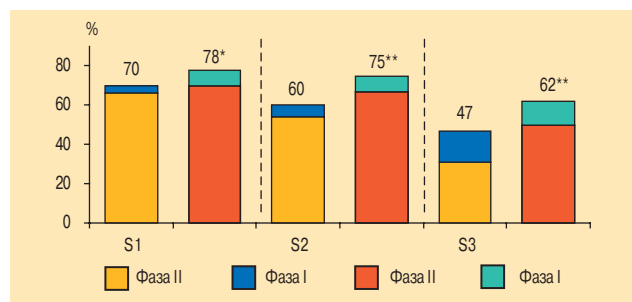


Рис. 1. Доля пациентов, достигших хорошего контроля БА в исследовании GOAL

Примечание: * — $p = 0,003$; ** — $p < 0,001$. Пациенты были рандомизированы по терапии иГКС + ДДБА (сальметерол + флутиказона пропионат — ФП) или только иГКС (ФП) и стратифицированы (S1 — не получавшие иГКС, S2 — низкие дозы иГКС, S3 — средние дозы иГКС) согласно дозам иГКС, используемым в течение 6 мес. до периода скрининга.

екте GOAL (*Gaining Optimal Asthma Control*, 2004 г.) с целью оценки спланированной терапевтической стратегии и обеспечения всестороннего контроля использовали 2 уровня измерения — "полностью контролируемая БА" и "хорошо контролируемая БА" [10]. Результаты исследования показали, что по окончании лечебного периода (12 мес.) 71 % пациентов, получающих комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида (иГКС) и β_2 -агониста длительного действия (ДДБА), достигли установленных критериев хорошо контролируемой БА (рис. 1). Важным результатом исследования GOAL стало то, что стратегия всестороннего контроля БА была ассоциирована с низкими показателями частоты обострений, высокими значениями (субмаксимальными) КЖ, свидетельствующими об отсутствии влияния заболевания на образ жизни пациента (использован вопросник AQLQ) [9, 11]. Установлено, что по истечении 12 мес. лечения среднее значение качества жизни по AQLQ у пациентов, достигших хорошего контроля БА, значительно отличалось от показателя в группе пациентов, у которых контроль отсутствовал [11]. Приведенные данные свидетельствуют, что цель лечения, ориентированная на достижение контроля, имеет для таких больных большое значение.

Однако верификация контроля в реальной практике участкового врача сложна по нескольким причинам, и, в первую очередь, из-за недостатка време-

Таблица 1
Критерии контроля по GINA 2006

Клинико-функциональные параметры	Контролируемая. Все критерии	Частично контролируемая. Какой-либо критерий в нед.	Неконтролируемая
Дневные симптомы	Нет (2 раза в нед. или менее)	Более 2 раз в нед.	3 и более признаков частично контролируемой БА, присутствующие
Ограничение активности	Нет	Какое-либо	на какой-либо нед.
Ночные симптомы / пробуждения	Нет	Несколько	
Потребность в симптоматическом препарате	Нет (2 раза в нед. или менее)	Более 2 раз в нед.	
Функция легких (ПСВ или ОФВ ₁)**	Норма	< 80 % от личного лучшего (если известно)	
Обострения***	Нет	1 или более в год	Любая нед. с обострением*

Примечание: * — любое обострение является поводом для пересмотра терапии с целью оценки адекватности лечения; ** — измерение функции легких не является надежным тестом у детей ≤ 5 лет; *** — возникновение обострения на какой-либо из недель позволяет считать заболевание неконтролируемым в этом периоде.

ни. Поэтому врачи обычно определяют степень контроля над заболеванием, основываясь лишь на субъективных ощущениях пациента, которому на фоне проводимой терапии "стало лучше". Такая оценка состояния больного БА, учитывая возможность формирования жизнеугрожающих состояний и летального исхода, не допустима. Требовался объективный и простой инструмент измерения контроля, понятный не только врачу, но и пациенту. Последнее было немаловажным также и для решения другой проблемы ведения больных — повышения уровня приверженности терапии (комплаенса). Для оценки данных параметров в клинической практике был разработан ряд стандартизированных вопросников, прошедших полный цикл языковой адаптации в большинстве стран мира. Наиболее распространенными из них являются: Тест по контролю над БА (АСТ™, *Asthma Control Test*), опросник контроля БА *Asthma Control Questionnaire*, опросник оценки терапии *Asthma Therapy Assessment Questionnaire* и система оценки контроля БА *Asthma Control Scoring System* [12–15].

АСТ наиболее прост и удобен в использовании. Он валидирован, содержит всего 5 вопросов, ответы на которые позволяют объективно отразить текущий уровень контроля над болезнью. АСТ рекомендован к использованию в клинической практике для оценки исходного уровня контроля и мониторингирования заболевания на уровне первичного звена (табл. 2). Его шкала ранжирована от 5 до 25, при < 20 баллах течение БА является неконтролируемым. Чтобы получить полную картину статуса контроля, необходимо использовать АСТ в совокупности с анамнезом, данными спирометрии и объективного обследования.

Комитет экспертов GINA уделяет особое внимание в лечении БА параметру комплаентности (кооперативности, приверженности). Подчеркивается его важное значение в стратегии контроля над болезнью. GINA рекомендует первоначально разъяс-

нить пациенту основные цели лечения, необходимость соблюдения письменного плана действий (длительной терапии), указать на важность регулярного посещения врача-специалиста для оценки уровня контроля болезни. В GINA 2006 акцентируется эффективность образовательных мероприятий, проводимых врачами: четких инструкций по правильному использованию ингаляторов, рекомендаций по профилактике симптомов болезни, обострений, а также мониторингирования контроля.

Комитет экспертов вновь подчеркивает важность базисной терапии как единственного инструмента достижения контроля [3, 16]. При этом в регламентирующих документах указано, что симптоматическая терапия используется при любой степени тяжести БА независимо от степени контроля и ступени терапии только в режиме "по требованию". В ступенчатом подходе к лечению заболевания в аспекте изложенных положений стратегии контроля значительная роль отводится иГКС (рис. 3).

Для 1-й ступени рекомендовано применять только симптоматические препараты в режиме по требованию. Пациентам с редкими симптомами (кашель, свистящее дыхание, одышка 1 раз в нед. или реже) незначительной продолжительности, ранее не получавшим противовоспалительную терапию, предписывается назначать только симптоматическое лечение. Между эпизодами у пациентов, получающих терапию 1-й ступени, функция легких должна быть в пределах нормальных (возраст, вес, пол) значений.

Пациенту требуется регулярная базисная терапия в дополнение к симптоматической терапии по потребности, если вышеуказанные симптомы появляются более 2 раз в нед. (2-я ступень). В этом случае используется один противовоспалительный препарат (рис. 3). В качестве средств базисной терапии на 2-й ступени применяются иГКС (препарат выбора) в низких дозах (100–250 мкг в сутки флутиказона

Таблица 2
АСТ™ (*Asthma Control Test*); Copyright and trademark of Quality Metric Inc, 2002 г.

Вопрос 1. Как часто за последние 4 нед. БА мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?				
1. Все время	2. Очень часто	3. Иногда	4. Редко	5. Никогда
Вопрос 2. Как часто за последние 4 нед. Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?				
1. Чаще 1 раза в день	2. 1 раз в день	3. От 3 до 6 раз в нед.	4. 1-2 раза в нед.	5. Ни разу
Вопрос 3. Как часто за последние 4 нед. Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов БА (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?				
1. 4 ночи в нед. или чаще	2. 2-3 ночи в нед.	3. 1 раз в нед.	4. 1-2 раза в нед.	5. Ни разу
Вопрос 4. Как часто за последние 4 нед. Вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беротек, Беродуал, Атровент, Сальбутамол, Саламол, Сальбен, Астмопент) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин)?				
1. 3 раза в день или чаще	2. 1-2 раза в день	3. 2-3 раза в нед.	4. 1 раз в нед. или реже	5. Ни разу
Вопрос 5. Как бы Вы оценили, насколько Вам удалось контролировать БА за последние 4 нед.?				
1. Совсем не удавалось контролировать	2. Плохо удавалось контролировать	3. В некоторой степени удавалось контролировать	4. Хорошо удавалось контролировать	5. Полностью удавалось контролировать

освобождает от симптомов и предотвращает обострения астмы



Инструкция по применению препарата СЕРЕТИД

П №011630/01 от 03.03.2004 (Мультидиск)

П №011630/01 от 20.04.2004 (ДЛД)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Дозированный аэрозоль для ингаляций 25/50 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/250 мкг/доза, 120 доз; Мультидиск (дозированный порошок для ингаляций) 50/100 мкг/доза, 50/250 мкг/доза, 50/500 мкг/доза, 40 доз. **СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующие вещества: симметрический и асимметрический пролонгаты. Вспомогательные вещества: 1,1,1,2-тетрафторэтан (ДАТ), ланолин моноэстер (Мультидиск).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. Серетид содержит симметрический и асимметрический пролонгаты, которые обладают равными максимумами действия. Симметрический предотвращает возникновение симптомов, асимметрический пролонгат улучшает легочную функцию и предотвращает обострения. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Вспомогательная терапия заболеваний, сопровождающихся обструкцией дыхательных путей (включая бронхиальную астму у детей и взрослых), когда целесообразно назначение комбинированной терапии: бронходилататор и препарат из группы ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Серетид показан пациентам, получающим эффективные поддерживающие дозы агонистов бета-2-адренорецепторов длительного действия и ИКС; пациентам, у которых сохранились симптомы на фоне терапии ИКС; пациентам, получающим регулярное лечение бронходилататорами и ингаляторами в ИКС. Поддерживающая терапия при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат Серетид предназначен только для ингаляции. Для получения оптимального эффекта препарат следует применять регулярно, даже при отсутствии соответствующих симптомов. Менять дозу препарата можно только по рекомендации врача. Конкретную дозу следует назначать только ингалятор Серетид, который содержит дозу флутиказона пролонгата, соответствующую тяжести его болезни. Если у пациента не удается добиться контроля болезни с помощью монотерапии ИКС, переход на терапию комбинированным препаратом Серетид, содержащим эквивалентную дозу флутиказона, может привести к улучшению контроля бронхиальной астмы; переход на терапию Серетидом может позволить снизить дозу ингаляционного кортикостероида без потери контроля бронхиальной астмы. **РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ. Дозированный аэрозольный ингалятор:** Взрослым и детям 12 лет и старше: две ингаляции 25 мкг симметрического и 50 мкг асимметрического пролонгата 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг симметрического и 125 мкг асимметрического пролонгата 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг симметрического и 250 мкг асимметрического пролонгата 2 раза в сутки. Дети 6-11 лет и старше: две ингаляции 25 мкг симметрического и 50 мкг асимметрического пролонгата 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): для взрослых пациентов максимальная рекомендованная доза составляет две ингаляции 25 мкг симметрического и 250 мкг асимметрического пролонгата 2 раза в сутки. **Мультидиск:** Взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше: одна ингаляция 50 мкг симметрического и 100 мкг асимметрического пролонгата 2 раза в сутки, или одна ингаляция 50 мкг симметрического и 250 мкг асимметрического пролонгата 2 раза в сутки. Дети в возрасте 4-11 лет и старше: одна ингаляция 50 мкг симметрического и 100 мкг асимметрического пролонгата 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): максимальная рекомендованная доза составляет одну ингаляцию 50 мкг симметрического и 500 мкг асимметрического пролонгата 2 раза в сутки. Двежды о применении Серетид Мультидиск у детей младше 4-х лет нет. Особым группам пациентов: нет необходимости снижать дозу Серетид у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушениями функции почек или печени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому из компонентов, возраст до 4 лет. **ПОСОБОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Серетид содержит симметрический и асимметрический пролонгаты, поэтому следует ожидать, что он может вызывать побочные эффекты, характерные для указанных компонентов. Нет данных о том, что из описанных выше побочных эффектов являются дополнительными побочными эффектами. Редко возникают: головная боль, онемение пальцев и кончиков пальцев рук и ног, парадоксальный бронхоспазм (в случае его возникновения следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу). Серетид и при наличии показаний назначать альтернативную терапию. **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ.** Серетид предназначен для длительного лечения заболеваний, а не для купирования приступов. Пациентам нужно проинформировать о том, чтобы они всегда имели под рукой препарат для купирования острых симптомов. Не на основании обострения при бронхиальной астме нельзя резко прекращать лечение Серетидом; дозу препарата следует снизить постепенно под контролем симптомов и функции легких. Следует соблюдать осторожность у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, пациентам с известными туберкулезом. Возможные системные эффекты: включают снижение функции щитовидной железы, задержка роста у детей, катаракту, глаукому. Ввиду возможности угнетения надпочечников, пациентам, получающим с гормональным кортикостероидом на ингаляционной терапии Серетидом, следует лечить с особой осторожностью и регулярно контролировать у них функцию щитовидной железы. Рекомендуются регулярные следить за динамикой роста детей, получать ингаляционные кортикостероиды в течение длительного времени. **ПРИНЦИПЫ ГИГИЕНЫ И ДИАГНОСТИКИ.** Беречь от детей и животных, как и любые лекарства, Серетид можно принимать только в том случае, когда острая форма для пациентов представляет собой высокий риск для себя или ребенка.

Дата выпуска рекламного материала: август 2004

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ТамксСинтКлайн Трейдинг"
по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, эт. 5,
Бизнес-Парк "Крылатские Холмы",
тел. (495) 777 89 80, факс (495) 777 89 01

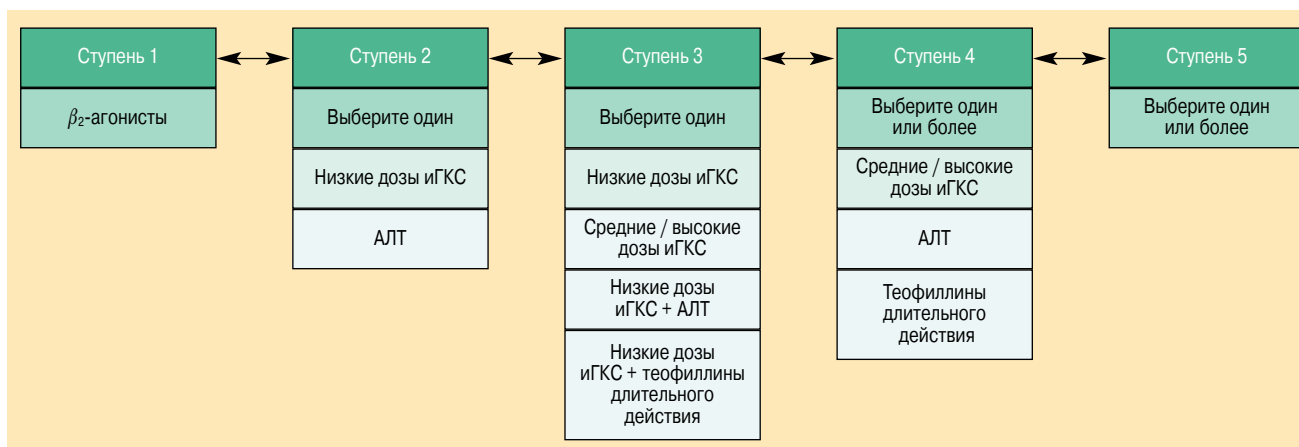


Рис. 3. Рекомендуемые ступени терапии (GINA, 2006)

Примечание: на каждой ступени используются быстродействующие β₂-агонисты. Если контроль частичный, необходимо подняться на ступень вверх; если контроль отсутствует, также следует подняться на ступень вверх; если контроль достигнут, поддерживайте терапию на этой ступени.

пропионата или эквивалента) или антилейкотриеновые препараты (АЛТ).

Третья ступень предполагает монотерапию средними дозами иГКС или комбинацию иГКС с ДДБА (терапия 1-го ряда), теофиллинами длительного высвобождения (ТеодД) или АЛТ (рис. 2).

Низкие дозы иГКС / ДДБА рекомендуются как вариант выбора для пациентов, у которых БА не контролируется низкими дозами при монотерапии иГКС (уровень доказательности А). Эксперты отмечают, что пациенты могут начинать терапию с 3-й ступени при наличии тяжелых симптомов. Данные метаанализов показывают, что добавление ДДБА к терапии иГКС значительно снижает риск развития обострений, улучшает функцию легких и текущее состояние [17]. При заболевании, не контролируемом на 3-й ступени, пациенты должны быть направлены участковым врачом к специалисту для назначения объема лечения, соответствующего 4-й и 5-й ступеням.

Назначение адекватной терапии должно соответствовать критериям контроля болезни, и его сохранение является важной проблемой. Какая тактика предпочтительна в этом случае — сохранение объема терапии, при котором достигнут контроль, или снижение его в дальнейшем? Решение о повышении или понижении ступени лечения должно быть обосновано. Сегодня это ключевой вопрос долгосрочной терапии БА. Комитет экспертов GINA располагает незначительным количеством исследований этой проблемы. На их основании рекомендуется применять "ступень вниз", только если продолжительность стабильной терапии после достижения контроля составила не менее 3-4 мес. Имеются данные, подтверждающие преимущества более длительного сохранения стабильной терапии БА. Так, в исследовании *E.D.Bateman et al.* [18], пациенты, достигшие "хорошего" или "полного" контроля на фоне терапии иГКС + ДДБА были рандомизированы в 2 группы: в 1-й применен подход "ступень вниз", а 2-я продолжала лечение, придерживаясь стабильной дозы, при использовании которой был достигнут контроль.

Через 12 нед. стабильной терапии (2-я группа) 86 % пациентов сохранили контроль по сравнению с 79 % пациентов, у которых уровень контроля удерживался на фоне терапии в режиме "ступень вниз" [18]. По данным исследования *B.Lundback et al.*, длительная терапия комбинацией сальметерола / ФП в течение 3 лет обеспечивала достижение полного контроля над БА (полного отсутствия любых проявлений заболевания) у подавляющего большинства больных (у 7 из 10 пациентов) [19]. Среди пациентов с полным контролем над БА терапия сальметеролом / ФП обеспечивала более выраженное снижение бронхиальной гиперреактивности по сравнению с пациентами, получавшими ФП, и примерно у каждого 3-го пациента с полным контролем над БА провокационная концентрация метахолина (PC₂₀) достигла уровня > 8 мг/мл, характерного для здоровых лиц [19].

Заключение

Социально-экономический ущерб от БА вследствие смертности, инвалидности и затрат медицинских ресурсов сегодня остается высоким. Новая редакция международного регламентирующего документа GINA 2006 рекомендует придерживаться стратегии терапии, согласно которой достижение контроля является не только основной целью лечения больных БА, но и критерием изменения объема лечения. По мнению экспертов GINA, все усилия должны быть направлены на информированность пациентов и врачей о необходимости мониторинга не только привычных параметров БА (пиковая скорость выдоха, симптомы и т. д.), но и уровня контроля болезни.

Литература

1. Архипов В.В., Цой А.Н. GINA 2006: новые рекомендации по фармакотерапии бронхиальной астмы. Рус. мед. журн. 2007; 15 (4): 255–259.
2. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2006 г.). М.: Атмосфера; 2007.

3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2004. [www.ginasthma.org; accessed January 09 2007].
4. National Institutes of Health. National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: expert panel report 2. Publ. 97–4051. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 1997.
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2005. [www.ginasthma.org; accessed January 09 2007].
6. Barnes N.C., Williams A.E. Unscheduled healthcare resource use among asthma patients receiving low-dose inhaled corticosteroids maintenance treatment. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59 (9): 1017–1024.
7. Chapman K.R. Impact of 'mild' asthma on health outcomes: findings of a systematic search of the literature. *Respir. Med.* 2005; 99 (11): 1350–1362.
8. Zeiger R.S., Bird S.R., Kaplan M.S. *et al.* Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial. *Am. J. Med.* 2005; 118 (6): 649–657.
9. 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 (8): 836–844.
10. Огородова Л.М. Исследование GOAL (достижение оптимального контроля астмы). Новая цель терапии астмы. *Мед. новости: науч.-практ. информ.-аналит. журн. для врачей и руководителей здравоохран.* 2005; 4: 44–49.
11. Bateman E.D., Bousquet J., Keetch M.L. *et al.* The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (1): 56–62.
12. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. *et al.* Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (1): 59–65.
13. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. *et al.* Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 902–907.
14. Vollmer W.M., Markson L.E., O'Connor E. *et al.* Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5, pt 1): 1647–1652.
15. Boulet L.P., Boulet V., Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest* 2002; 122 (6): 2217–2223.
16. Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. *et al.* Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1720–1745.
17. Ni C.M., Greenstone I.R., Danish A. *et al.* Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: CD005535.
18. Bateman E.D., Jacques L., Goldfrad C. *et al.* Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (3): 563–570.
19. Lundback B., Ronmark E., Lindberg A. *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.

Поступила 13.07.07
 © Коллектив авторов, 2007
УДК 616.248-085

Обоснование и подходы к восстановительному лечению больных с хроническими заболеваниями органов дыхания

ФГУ "РНЦ восстановительной медицины и курортологии Росздрава", Москва

N.S.Ayrapetova, M.A.Rassulova, A.N.Razumov

Substantiation and approaches to rehabilitation of patients with chronic respiratory diseases

На рубеже 3-го тысячелетия наблюдается устойчивый рост распространенности респираторной патологии, и согласно докладу экспертов ВОЗ до 2020 г. прогнозируется дальнейшее увеличение распространенности, смертности и социального бремени, обусловленных заболеваниями органов дыхания. Основные причины этого — антропогенная нагрузка на дыхательную систему, связанная с неконтролируемым загрязнением окружающей среды, пандемией табакокурения, увеличением уровня промышленных и бытовых аэрополлютантов и аллергенов, и генетическая предрасположенность. Угнетение иммунобиологической устойчивости организма в условиях экологического и социального неблагополучия, формирование иммунного дисбаланса, вторичного иммунодефицита способствуют неполному излечению острых заболеваний, трансформации их в затяжные и хронические формы, развитию аллергических процессов [1, 2].

Залогом успешного лечения таких больных является последовательное проведение лечебно-реабилитационных мероприятий. В ургентном периоде приоритет принадлежит этиотропной лекарственной терапии, способной быстро устранить инфекционный процесс, бронхоспастический синдром, легочно-сердечную недостаточность (ЛСН) и др. Однако у значительной части пациентов даже в фазе ремиссии сохраняется постоянная клиническая симптоматика (кашель, повышенная продукция мокроты, приступы экспираторного диспноэ, одышка и проч.), нарушение функционального состояния важнейших регулирующих систем организма. Вынужденное использование большого спектра фармакологических препаратов неизбежно приводит к развитию токсических, аллергических реакций, тахифилаксии, депрессии иммунитета. Уменьшение лекарственной нагрузки и зависимости является актуальной задачей [3, 4]. Разработка реабилитационных программ в настоящее время является приоритетным направлением медицины в целом и пульмонологии в частности.

В данном контексте обосновано использование физических методов лечения, которые можно назначать самостоятельно (при легком течении заболевания, в фазе ремиссии) и в комплексе с лекарствен-

ными средствами. Ценное свойство патогенетически ориентированной немедикаментозной терапии — способность повышать резервные, адаптационные возможности, неспецифическую резистентность организма, оптимизировать процессы регуляции. Клинические симптомы, структурные и функциональные нарушения идентичны у больных с разными нозологическими формами неспецифической патологии органов дыхания (хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хроническим бронхитом, в том числе с бронхоэктазами, бронхиальной астмой (БА), пневмонией и др.). При каждой из них наблюдается преобладание одних и слабая выраженность или отсутствие других проявлений заболевания. Это позволяет использовать единые подходы к назначению физических методов с учетом ведущих механизмов их лечебного действия, выявленных клинико-патогенетических синдромов, сопутствующей патологии. Такое лечение должно быть направлено на устранение вялотекущего воспалительного процесса, в том числе эозинофильного характера, бронхоспазма, стимуляцию мукоцилиарного транспорта, повышение силы и выносливости дыхательной мускулатуры, улучшение функционального состояния дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной систем, восстановление полноценной деятельности адаптационных механизмов.

Важная роль отводится методам, воздействующим на обратимые компоненты бронхиальной обструкции: спазм гладкой мускулатуры, эвакуацию мокроты, воспалительную инфильтрацию слизистой оболочки. К ним, в первую очередь, относят ингаляционное применение лекарственных препаратов, которое пользуется заслуженной популярностью в практической деятельности [5]. В пульмонологии доказана целесообразность применения аэрозолей высокой и средней степени дисперсности, оказывающих непосредственное лечебное действие на любом уровне дыхательных путей. Используют дозированные ингаляторы, в том числе со спейсерами, небулайзеры. В зависимости от преобладающего механизма обструкции применяют бронхолитические, мукоактивные, противовоспалительные средства, включая гормоны, минеральные воды [6, 7].

Аэрозоли служат основой спелеотерапии — лечебного действия климата соляных копей и карстовых пещер, который характеризуется постоянством атмосферного давления, низкой влажностью, оптимальной температурой, высокой чистотой воздуха, отсутствием в нем аллергенов, патогенной флоры. Действующим веществом терапии в галитовых соляных копях является высокодисперсный аэрозоль хлористого натрия, в сильвинитовых — хлорида натрия в сочетании с калийно-магниевыми солями, в карстовых пещерах — ионов кальция, магния, гидрокарбоната. Повышение бронхиальной проходимости опосредуется улучшением реологических свойств секрета, мукоцилиарного транспорта, уменьшением отека и воспаления слизистой оболочки, снижением гиперреактивности бронхов. В настоящее время в лечебной практике получили распространение сильвинитовые спелеокамеры, управляемые галокомплексы, индивидуальные галоингаляторы, воспроизводящие основные параметры микроклимата соляных копей [8, 9].

Для стимуляции эвакуаторной функции бронхов применяются импульсные токи (синусоидальные модулированные, диадинамические) с локализацией воздействия на область грудной клетки. Им свойственно избирательное влияние на нервные рецепторы, включая тусогенные, расположенные в крупных бронхах, а также на гладкие и поперечно-полосатые, в том числе дыхательные, мышцы. В результате повышения возбудимости и биоэлектрической активности нервно-мышечных образований улучшается проходимость дыхательных путей, что обусловлено спазмолитическим действием и повышением клиренса мокроты [10].

Нарушение дренажной функции бронхов служит показанием для назначения аппаратного вибромассажа [11]. Механические колебания низкой частоты способны улучшать деятельность мерцательного эпителия, микроциркуляции, уменьшать вязкость секрета и тонус гладкой мускулатуры. Предварительное применение муколитических средств повышает эффективность метода.

Принцип вибрационного воздействия лежит в основе флаттер-терапии и близкой к ней корнет-терапии [12, 13]. Модуляции давления при использовании лечебной техники попадают в резонанс с собственной физиологической частотой колебаний воздухопроводящих путей, что способствует разрыхлению мокроты и последующей экспекторации. Достоинством метода, который можно использовать самостоятельно или в комплексе с небулайзерными ингаляциями бронхо- и муколитиков, является инициация положительного давления на выдохе, предотвращающего развитие экспираторного коллапса бронхов. Аналогичное действие оказывают тренажеры *Фролова, Люкевича*, РИД-2 и др.

При бронхоспастических реакциях применяют ультразвук высокой частоты (880 кГц), вызывающий микровибрации на клеточном и субклеточном уровнях. Поскольку воздух препятствует распростране-

нию высокочастотных ультразвуковых колебаний, воздействию подвергают рефлексогенные зоны: симпатические ганглии (с целью блокирования висцеро-кортикального рефлекса) и грудной отдел спинного мозга, волокна которого иннервируют бронхолегочные структуры. Одновременное воздействие на межреберные дыхательные мышцы повышает их сократительную способность, а также эффективность вентиляции. Кроме того, выраженное влияние акустических волн на систему соединительной ткани способствует размягчению грубоволокнистых образований, повышению их эластичности, предотвращает образование спаек и рубцов [14].

Сравнительно новый метод устранения бронхоспазма — криомассаж, при котором в органы, рефлекторно связанных с областью воздействия, происходит усиление гемокрикуляции, метаболизма, трофики, стимуляция антигипоксических процессов. Влияние холода сходно с действием глюкокортикоидов, т. к. сопровождается уменьшением числа тучных клеток и подавлением их активности, продукции биологических аминов, проницаемости капилляров. Подобные изменения, наряду с усилением секреции кортизола и снижением возбудимости нейронов спинного мозга, приводят к уменьшению выраженности гиперергической реакции и аллергического воспаления, обеспечивают миорелаксацию [15].

Наличие бронхоспазма служит показанием для проведения точечного (иначе — восточного) массажа посредством давления на биологически активные точки (БАТ). Последние представляют собой места выхода на поверхность кожи нервных волокон, специализированных рецепторов, связанных с внутренними органами. С этой целью можно использовать пунктурные воздействия на БАТ посредством гелий-неонового лазера, электромиографии крайне высокой частоты. Действие осуществляется рефлекторно, функцию медиаторов выполняют опиатоподобные нейропептиды. Стимуляция БАТ приводит к изменению деятельности вегетативной нервной, эндокринной, иммунной систем, уменьшению гиперреактивности бронхов, восстановление их чувствительности к симпатомиметикам [16].

При ухудшении проходимости воздушных путей, обусловленном спазмом гладкой мускулатуры у лиц с психоневротическими реакциями и нарушениями функционального состояния центральной и вегетативной нервной системы, назначают электросон по седативной методике [17]. Прямое и рефлекторное действие прямоугольного импульсного тока малой интенсивности на головной мозг вызывает раздражение подкорково-стволовых отделов, улучшение трофики мозга, координации регулирующих систем, в том числе системы "гипоталамус—гипофиз—надпочечники" и, таким образом, уменьшает бронхоконстрикцию.

При заболеваниях респираторной системы с развитием дыхательной недостаточности эффективны

углекислые ванны. Повышение уровня углекислоты в крови оказывает спазмолитическое действие, способствует уменьшению гипервентиляции, увеличению диссоциации оксигемоглобина, высвобождению кислорода и утилизации его тканями [18, 19]. При более тяжелом течении заболевания, осложненном формированием легочной гипертензии или сопутствующей ишемической болезни сердца, целесообразно использование паровоздушных углекислых ванн, лишенных гидростатического компонента действия, что позволяет предотвратить повышение внутригрудного давления, венозного возврата к сердцу [20].

При развитии выраженной дыхательной недостаточности показана оксигенотерапия, которая проводится неоднократно в течение дня под контролем газового состава крови, а в тяжелых случаях выполняется длительная (до 18 ч в сутки) малопоточная ингаляция кислорода с помощью концентраторов кислорода или других устройств. Целесообразно использование гелиево-кислородной смеси, которая, благодаря низкой плотности, способна проникать даже в плохо вентилируемые альвеолы [21].

Если клинические проявления заболевания обусловлены персистирующим воспалительным процессом, показано использование физических методов с преобладающим противовоспалительным, рассасывающим действием. Для этого применяют электротерапию и, в частности, высоко-, ультра- и сверхвысокочастотные факторы, действие которых опосредуется физико-химическими сдвигами на клеточном уровне и образованием эндогенного тепла. Для ультравысокочастотной терапии (УВЧ; 40,68; 27,12 МГц) характерно образование тепла в глуболежащих структурах, недоступных для других видов воздействия. Уменьшение экссудации и отека воспаленных тканей, подавление жизнедеятельности микрофлоры, усиление местного фагоцитоза обосновывают ее применение в период острой экссудативно-пролиферативной фазы воспаления, а способность стимулировать развитие соединительной ткани, ограничивающей очаг воспаления, — при гнойных процессах [22, 23].

Активное противовоспалительное действие оказывает высокочастотная электротерапия (13,57 МГц) — индуктотермия, однако выраженное усиление теплообразования и интенсивности кровообращения при ее использовании, ограничивают назначение у больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы [24]. В таких случаях предпочтительны электромагнитные поля сверхвысокой частоты (ЭМП СВЧ) 460 МГц (волны дециметрового диапазона), оказывающие щадящее действие на гемодинамику на фоне отчетливого противовоспалительного эффекта [25]. Ценные свойства этого метода — возможность концентрировать воздействие и достаточно глубокое проникновение ЭМП (до 13 см). При поверхностном расположении воспалительного очага целесообразны ЭМП СВЧ 2375 МГц (волны

сантиметрового диапазона), действие которых распространяется на глубину до 5 см [26]. У больных с сопутствующей кардиальной патологией, ослабленных, пожилых лиц применяют низкочастотные переменные магнитные поля, способные снижать свертываемость крови [27]. Электротерапевтические воздействия локализуют на область проекции корней легких или воспалительного фокуса, а при вялом течении процесса — и на зону проекции надпочечников для повышения секреции глюкокортикоидных гормонов.

При вялотекущем воспалительном процессе назначают лекарственный электрофорез, сочетающий влияние гальванического тока и медикаментозного средства. Согласно современным данным, главная роль принадлежит постоянному току, обладающему рассасывающим, обезболивающим свойствами и способному улучшать трофику и регенерацию тканей. Гальванический ток обеспечивает введение активной части фармакологического соединения в ионной форме, а создание "кожного депо" позволяет пролонгировать воздействие. Выбор лекарственного средства определяется клиническими проявлениями заболевания [28, 29].

Для купирования воспалительного процесса в бронхолегочной системе используют лазерное излучение, представляющее собой электромагнитные волны оптического диапазона. При транскутанном применении предпочтение отдают инфракрасному лазеру, проникающему в ткани на глубину до 5-6 см, при эндобронхиальном, интравазальном, акупунктурном воздействии — гелий-неоновому (с небольшой проникающей способностью) [30]. Квантовая терапия улучшает микроциркуляцию, снижает сосудистую проницаемость, активизирует пролиферативные процессы и эпителизацию ткани, оптимизирует деятельность антиоксидантной системы. Отчетливое противовоспалительное свойство имеет низкочастотный ультразвук (44 кГц): такие волны свободно преодолевают воздушно-ячеистую структуру легких и оказывают, помимо рефлекторного, и непосредственное влияние на пораженные ткани, микрофлору, способствуют усилению фагоцитоза, гемоциркуляции, что в целом определяет рассасывающий эффект [31, 32]. Регресс воспалительного процесса наблюдается при массаже грудной клетки [33, 34]. Механическое раздражение тканевых рецепторов прямым и рефлекторным путем приводит к усилению крово- и лимфообращения, распаду белковых соединений, высвобождению биологически активных веществ, тканевых гормонов, улучшению трофики респираторных мышц. Результатом перестройки нейрогуморальных взаимоотношений являются инволюция воспалительных инфильтратов, растяжение плевральных сращений, улучшение эластичности и тонуса дыхательной мускулатуры, увеличение подвижности ребер.

Выраженным рассасывающим действием обладают теплоносители — парафин, озокерит, песок, глина и особенно пелоиды, объединяющие лечебные

грязи и торфы. В реализации терапевтического действия последних наряду с тепловым и механическим компонентами важную роль играют и химические ингредиенты. Повышение температуры тканей вызывает стимуляцию кровообращения, увеличение клеточной проницаемости, поступление биологически активных веществ в сосудистое русло [35]. Назначение теплоносителей на раннем этапе воспаления после подавления активности возбудителей инфекции позволяет предотвратить развитие соединительной ткани и хронизацию процесса.

При наличии торпидного воспаления можно назначать радоновые процедуры — ванны и ингаляции. Основное действие здесь оказывает α -излучение радона и продуктов его распада, которое обладает высокой ионизирующей способностью, вызывает образование очень активных химических радикалов. Поступая в сосудистое русло, они стимулируют продукцию глюкокортикоидов, катехоламинов, способствуют снижению уровня биогенных аминов, антигенов, анафилактических свойств белка и, таким образом, оказывают противовоспалительное и десенсибилизирующее действие [36, 37].

Уменьшение воспалительного потенциала и аллергических проявлений наблюдается при использовании хлоридных натриевых и морских ванн, которые близки по составу и физиологическому действию. Образование так называемого "солевого плаща" оказывает раздражающее действие на кожные рецепторы, приводит к повышению внутренней температуры тела. Бальнеопроцедуры способствуют усилению кровообращения, улучшению реологических свойств крови, вызывают стимуляцию глюкокортикоидной функции коры надпочечников, уменьшение отека тканей [38].

Противовоспалительный и гипосенсибилизирующий эффекты наблюдаются при применении ультрафиолетовых (УФ) облучений грудной клетки, фотохимическое действие которых обусловлено образованием в коже биологически активных веществ. Эритемное раздражение обширной рефлексогенной зоны и поступление биогенных аминов в кровь способствует усилению секреции надпочечниками кортикостероидов и катехоламинов, повышению активности гистаминазы, приводит к уменьшению проницаемости клеточных мембран, отека слизистой оболочки бронхов [39, 40]. Свойство УФ-лучей оказывать бактерицидное действие на поверхностно расположенные микроорганизмы служит основанием для назначения больным с сопутствующими инфекционными поражениями верхних дыхательных путей [41].

Снижение функциональной активности, утомление дыхательных мышц, особенно диафрагмы, обеспечивающей до 80 % легочной вентиляции, является показанием к проведению чрезкожной электростимуляции диафрагмы [42]. В результате терапии улучшаются механика дыхания и дренажная функция, уменьшаются застойные явления. Курсовое исполь-

зование электростимуляции предотвращает развитие плевральных сращений.

Применение в пульмонологической практике мануальной терапии обосновано тесными связями между сегментарно объединенными частями тела. Бронхиальная обструкция, гиповентиляция, утомление дыхательных мышц, ограничение экскурсии грудной клетки, диафрагмы приводят к формированию функциональных блоков позвоночных сочленений, ребер, региональному дисбалансу мышц. В свою очередь, нарушение биомеханики позвоночника и грудной клетки посредством вертебро-висцеральных и вертебро-моторных связей вызывает усиление дыхательной недостаточности, генерализованное ухудшение функционального состояния респираторных мышц. Манипуляционные воздействия приводят к улучшению активности дыхательной мускулатуры, в том числе гладкой, увеличению подвижности костно-мышечного каркаса, ликвидации болей в области грудной клетки экстрапульмонального генеза, способствуют улучшению бронхиальной проходимости и растяжимости легких [33, 43].

Сравнительно новым подходом, позволяющим повысить силу и выносливость, устранить симптомы утомления вспомогательной мускулатуры, улучшить механику дыхания, повысить толерантность к физическим нагрузкам, является детензор-терапия. Регулярное применение специальной эластичной конструкции терапевтического мата обеспечивает разгрузку и вытяжение позвоночника в условиях релаксации. Использование матраца для ночного сна оптимизирует это воздействие [44].

Повысить устойчивость организма к неблагоприятным факторам внешней среды и недостатку кислорода позволяет метод интервальных гипоксических тренировок, во время которых дыхание газовой смесью с пониженным содержанием кислорода (11–16 %) осуществляется при нормальном атмосферном давлении. Адаптацию к гипоксии обеспечивает улучшение кислородного режима тканей за счет активации легочной вентиляции, гемодинамики, эритропоэза, кислородтранспортной функции крови, тканевого дыхания [45, 46]. В результате курсового использования метода уменьшаются гиперреактивность бронхов и вегетативный дисбаланс, повышается работоспособность.

Для достижения адекватной термоадаптации, восстановления деятельности регулирующих систем организма (нервной, эндокринной, иммунной) используют лечебную гипертермию в сауне [47, 48]. Повышение пластичности тканей грудной клетки, снижение тонуса мускулатуры, в т. ч. гладкой, позволяют устранить бронхоконстрикцию, улучшить механику дыхания, эвакуаторную функцию, активировать кровообращение и трофику тканей, а обильное потоотделение способствует выведению токсинов, продуктов метаболизма. Чередование интенсивного тепла с кратковременными воздействиями холодной водой (душ или бассейн) оказывает стимулирующее

и тренирующее влияние на систему терморегуляции и термоадаптации.

Принцип разности температурных воздействий соблюдается и при применении общих контрастных ванн, включающих элементы гидрокинезотерапии, поскольку в прохладной воде пациент обязательно должен активно двигаться. Многократные повторные воздействия теплой и прохладной водой улучшают функциональное состояние кардиореспираторной, иммунной, гормональной систем, повышают физическую работоспособность. Ценным свойством гидропроцедуры является закаливающий эффект, обусловленный улучшением деятельности терморегулирующих систем [49].

Физическая реабилитация при патологии бронхолегочной системы предусматривает воздействие на большой круг патогенетических механизмов, участвующих в ее становлении и прогрессировании. Она включает респираторную гимнастику в сочетании с гимнастическими формами лечебной физкультуры и звуковыми упражнениями, дыхание с регулируемым сопротивлением на выдохе, дозированную ходьбу, терренкур, бег, плавание, занятия на тренажерах, катание на лыжах, коньках, ближний туризм и пр. Физические упражнения способствуют улучшению подвижности грудной клетки и диафрагмы, устранению напряжения дыхательных мышц и регуляции их совместной работы, формированию правильного паттерна дыхания, предотвращают экспираторный коллапс дыхательных путей, приводят к улучшению дренажной функции, бронхиальной проходимости, увеличению растяжимости легких, оптимизации газообмена, коррекции дыхательной недостаточности, повышению качества жизни [13, 16, 50–52].

Целесообразно дифференцированное назначение физических методов лечения с учетом преобладающих механизмов их действия, клинической картины заболевания и сопутствующей патологии. Вместе с тем при любой нозологической форме наблюдается сочетание клинко-патогенетических синдромов, поэтому для достижения оптимального эффекта, сокращения сроков терапии и сохранения стойкой ремиссии обосновано комплексное применение физических методов, влияющих на главные механизмы заболевания.

Важно использовать методы физической терапии превентивно для повышения устойчивости организма к неблагоприятным условиям внешней среды и тренировки его функциональных систем. Такой подход способствует восстановлению трудоспособности, повышению эмоционального фона, улучшению качества жизни, т. е. имеет первичную профилактическую направленность.

Рациональное избирательное применение методов физического воздействия устраняет остаточные клинические проявления заболевания, способствует повышению резервных возможностей и оптимизации деятельности основных систем организма. Обеспечивается пролонгированная ремиссия, за-

медляется прогрессирование патологического процесса, повышается физическая работоспособность, что можно рассматривать с точки зрения вторичной профилактики.

Физическая терапия имеет большое значение для медико-социальной реабилитации, улучшения качества жизни инвалидов с заболеваниями органов дыхания, особенно III группы, молодого возраста с высокой мотивацией к трудовой деятельности, для лиц с профессиональной патологией. С этих позиций технологии восстановительной медицины можно использовать для третичной профилактики болезней органов дыхания.

Литература

1. Чучалин А.Г. Белая книга пульмонологии. Пульмонология 2004; 1: 7–34.
2. Чучалин А.Г., Аверьянов А.В., Антонова Н.В., Черняев А.Л. Концепция развития пульмонологической помощи населению Российской Федерации (2004–2008 гг.). Пульмонология 2004; 1: 34–37.
3. Дуков Л.Г., Борохов А.И. Диагностика и лечение болезней органов дыхания (в аспектах диагностических и лечебно-тактических ошибок). Смоленск: Русич; 1996.
4. Синопальников А.И. Фармакотерапия хронического обструктивного бронхита. М.; 1997.
5. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Симптоматики при тяжелом обострении бронхиальной астмы. Рус. мед. журн. 2000; 4 (105): 166–173.
6. Заринова Т.Н., Смирнова И.Н., Антипова И.И. Немедикаментозная аэрозольная терапия в пульмонологии. Томск; 2002.
7. Ингаляционные системы доставки препаратов, применяемых в терапии бронхиальной астмы: Пособие для врачей / Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. и др. Томск; 2001.
8. Сильвинитовая спелеотерапия в восстановительном лечении больных с патологией респираторной системы. Медицинская технология / Разумов А.Н., Айрапетова Н.С., Рассулова М.А. и др. М.; 2007.
9. Червинская А.В., Александров А.Н., Дерпольц Г.В., Степанова Н.Г. Галоаэрозольная терапия в реабилитации больных с патологией дыхательных путей. Пульмонология 2000; 4: 48–52.
10. Коба П.Д., Макаренко Л.П. Применение синусоидальных модулированных токов, генерируемых "Амплипульс-3Т" в комплексном лечении больных бронхиальной астмой. Вопр. курортол. 1971; 2: 137–139.
11. Креймер А.Я. Вибрационный массаж при бронхолегочных заболеваниях. Руководство по аппаратному массажу. Томск; 1994.
12. Симонова О.И. Кинезитерапия. В кн.: Чучалин А.Г., Белевский А.С. (ред.). Мукоактивная терапия. М.: Изд. дом "Атмосфера"; 2006: 104–126.
13. Эста-Ли Танненбаум. Физиотерапия (лечебная физкультура и кинезитерапия) у больных муковисцидозом. Пульмонология 2001; 3: 110–115.
14. Нестеров Н.И., Вашкевич Д.Л., Довганюк А.Б. Лечебное применение ультразвука. Метод. рекомендации. М.; 1993.
15. Григорьева В.Д., Суздальницкий Д.В. Криотерапия. Вопр. курортол. 1991; 5: 65–73.

16. Кокосов А.Н., Стрельцова Э.В. Лечебная физическая культура в реабилитации больных с заболеваниями легких. Л.: Медицина; 1987.
17. Давыдова О.Б. Лечение больных бронхиальной астмой физическими факторами (индуктотермией и электросном): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 1971.
18. Зонис Я.М. Механизм действия и эффективность углекислых ванн при лечении больных бронхиальной астмой. Вопр. курортол. 1973; 4: 301–305.
19. Komoto Y., Soda M., Hirai S. et al. The beneficial effects on tissue perfusion with CO₂-baths. Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim. 1990; 19: 91.
20. Айрапетова Н.С., Анисимкина А.Н. Влияние различных видов водолечения на легочную гемодинамику больных хроническим бронхитом. В кн.: Актуальные вопросы медицинской экологии. Орел; 1998. 18.
21. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2003 г.). М.: Изд-во "Атмосфера"; 2003.
22. Барков В.А., Наместников В.В., Варламова Г.В. и др. Использование физических факторов в комплексной терапии острых абсцессов легких. Тер. арх. 1981; 4: 61–70.
23. Крупенников А.И. Электротерапия в восстановительном лечении больных затяжной пневмонией. Метод. рекомендации. М.; 1986.
24. Давыдова О.Б., Данилов В.И. Лечение больных бронхиальной астмой индуктотермией и волнами дециметрового диапазона. Вопр. курортол. 1977; 1: 69–72.
25. Сильвестров В.П., Чистякова Н.С., Соколова Ю.С., Арапова А.Д. Дециметровые волны в комплексном лечении больных пневмонией. Вопр. курортол. 1979; 5: 34–36.
26. Кемежук П.П. Применение электромагнитных волн сантиметрового диапазона в комплексном лечении больных острой пневмонией. Вопр. курортол. 1978; 1: 14–17.
27. Кузнецкий В.Е. Коагулологические свойства крови и тканей сердечно-сосудистой системы при воздействии электромагнитного поля. Кардиология 1978; 3: 107–111.
28. Кишин Г.И. Бронхосанация с электрофорезом лекарственных веществ у больных затяжной и хронической пневмонией. Врач. дело 1981; 7: 90–92.
29. Левицкий Е.Ф., Крицкая Н.Г., Рыжков В.А. и др. Особенности механизма действия сочетанного применения растворов экстрактов рапы и грязи с гальванизацией и ультразвуковым воздействием. Сообщение 2. Вопр. курортол. 1998; 5: 29–30.
30. Щегольков А.М., Клячкин Л.М., Ярошенко В.П., Клячкина И.Л. Лазеротерапия в пульмонологии. Пульмонология 2000; 4: 11–17.
31. Айрапетова Н.С., Анисимкина А.Н., Куликова О.В. и др. Использование низкочастотного ультразвука в восстановительном лечении больных хроническим бронхитом. Вопр. курортол. 2000; 6: 19–21.
32. Улащик В.С. Низкочастотный ультразвук: действие на организм, лечебное применение и перспективы исследования. Вопр. курортол. 2000; 6: 3–8.
33. Айрапетова Н.С., Кузнецов О.Ф., Саморуков А.Е. Сравнительный анализ использования методов механического (ручного) воздействия на ткани грудной клетки в восстановительном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. Агрокурорт 2000; 3: 40–45.
34. Кузнецов О.Ф. Дифференцированная методика классического массажа у больных хронической пневмонией и хроническим обструктивным бронхитом. В кн.: Лечебная физкультура в комплексном санаторно-курортном лечении. Нальчик; 1987.
35. Заринова Т.Н., Антипова И.И., Смирнова И.Н. Пелоиды в терапии воспалительных заболеваний легких. Томск; 2001.
36. Андреев С.В., Барыбина О.И. Международный симпозиум по радонотерапии. Вопр. курортол. 1991; 3: 72–74.
37. Маршалик Б.Е., Фенько А.Н. Применение воздушных радоновых ванн для реабилитации иммунной системы у больных бронхиальной астмой. Вопр. курортол. 1991; 6: 6–10.
38. Давыдова О.Б., Тупицына Ю.Ю., Анисимкина А.Н. Лечебное действие хлоридных натриевых ванн. Вопр. курортол. 1997; 5: 51–53.
39. Бокша В.Г., Яценко Л.В., Гах Л.М., Ярош А.М. Местные и общие изменения при действии УФ-излучения. Вопр. курортол. 1983; 4: 23–26.
40. Стржижовский А.Д. Естественная ультрафиолетовая радиация: характер поведения и здоровье человека. Вопр. курортол. 1996; 4: 48–53.
41. Владимиров Н.А. Лечебное и профилактическое применение ультрафиолетового излучения. Метод рекомендации. М.; 1971.
42. Малявин А.Г., Щегольков А.М. Медицинская реабилитация больных пневмонией. Пульмонология 2004; 3: 93–102.
43. Проскурин В.В. Мануальная терапия висцеральных проявлений остеохондроза позвоночника. М.; 1993.
44. Нечай И.В., Балакирева О.В., Кинляйн К.Л. Применение метода "Detensor" у больных, длительно страдающих обструктивными заболеваниями легких. Пульмонология 1998; 1: 54–57.
45. Бугаев С.А., Ксенофونتова И.В., Малявин А.Г. и др. Адаптационный эффект интервальной гипоксической тренировки у больных бронхиальной астмой: Пособие для врачей. М.: 1999.
46. Стрелков Р.Б. Перспективы применения метода прерывистой нормобарической гипоксической стимуляции (гипокситерапии) в медицинской практике. Вопр. курортол. 1997; 6: 37–40.
47. Трубиных Г.В., Чечанов В.Ф., Луничкина И.В. Патогенетическое обоснование режима лечебной гипертермии в сауне у больных хроническим бронхитом. Вопр. курортол. 1984; 1: 56–57.
48. Litomericikij S., Pindurova J., Kristufek P. et al. Die Sauna in der Behandlung der chronischen Bronchitiden und der Bronchialasthma. Sauna-Archiv 1980; 23 (1): 7–12.
49. Рычкова М.А., Айрапетова Н.С., Кривцова И.Е. и др. Контрастные ванны в реабилитации больных хроническим бронхитом. Вопр. курортол. 1994; 4: 3–6.
50. Клячкин Л.М., Щегольков А.М. Реабилитация в пульмонологии. В кн.: Медицинская реабилитация больных с заболеваниями внутренних органов. М.: Медицина; 2000. 387–404.
51. Lacasse Y., Wong E., Guyatt Y.H. et al. Metaanalysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 1996; 348 1115–1119.
52. Wijkstra P.J., Ten Vergert E.M., van Altena R. et al. Long term benefits of rehabilitation at home on quality and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1995; 50: 874–878

Поступила 17.07.07
 © Коллектив авторов, 2007
 УДК 616.2-036.12-085

Небулайзерная терапия суспензией будесонида при обострениях бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

S.N.Avdееv

Nebulized therapy with suspension of budesonide in exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Роль глюкокортикостероидов при обострениях бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Хронические обструктивные заболевания легких относятся к наиболее часто встречающимся у человека [1, 2]. Распространенность бронхиальной астмы (БА) в мире составляет 5–12 % [3], а распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у людей старше 40 лет — 10,1 % (11,8 % у мужчин и 8,5 % у женщин) [4]. Характерной особенностью БА и ХОБЛ является развитие обострений заболевания, т. е. эпизоды усиления выраженности симптомов (одышки, кашля, нарастания свистящих хрипов, увеличения продукции мокроты) [1, 2]. В свою очередь, обострения заставляют пациентов чаще обращаться за медицинской помощью, требуют назначения дополнительной терапии и госпитализации больных.

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) рассматриваются как препараты первой линии в терапии обострений БА [1]. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) показали, что использование системных ГКС у больных с обострениями БА, в том числе тяжелыми, приводит к более быстрому разрешению бронхиальной обструкции [5] и значительно снижает риск рецидивов обострения БА после выписки из стационара [6]. В нескольких РКИ, проведенных в течение последнего десятилетия, получены доказательства эффективности системных ГКС при обострении ХОБЛ: показана их способность улучшать функциональные показатели (объем форсированного выдоха за 1-ю с — ОФВ₁) и параметры оксигенации (PaO₂), снижать риск «неудач» терапии и сокращать длительность пребывания больных ХОБЛ в стационаре [2, 7, 8].

Однако в ходе многочисленных исследований, посвященных эффективности системных ГКС при обострениях БА и ХОБЛ, очень редко обращалось

внимание на развитие побочных эффектов при этом виде терапии. Даже короткие, но частые курсы системных ГКС у пациентов с БА и ХОБЛ могут приводить к развитию тяжелых нежелательных реакций [8–10]. Кроме того, эффект этих препаратов наступает довольно медленно — не ранее, чем через 6–24 ч от начала терапии [11].

В качестве альтернативы системным ГКС рассматриваются ингаляционные ГКС (иГКС), их преимуществом является гораздо меньший риск развития побочных реакций [12]. В то же время получены данные о более быстром действии ГКС при их ингаляционном назначении (в течение 1–3 ч) [13–15]. В современной редакции руководства GINA (2006 г.) иГКС определяются как «эффективные препараты для терапии обострений БА» (уровень доказательства В) [1].

Оптимальной ингаляционной техникой доставки препаратов при тяжелых обострениях БА и ХОБЛ являются небулайзеры, позволяющие решать проблемы координации вдоха пациента и высвобождения лекарственного препарата и обеспечивающие доставку высокой дозы иГКС в дыхательные пути [16]. Одним из наиболее хорошо изученных препаратов иГКС, доступных для небулизации, является суспензия будесонида.

Более высокая безопасность иГКС по сравнению с системными ГКС

Серьезным недостатком системных ГКС является высокий риск побочных эффектов. Использование стандартных доз таких препаратов у больных с БА может приводить к развитию тяжелых миопатий и остеопороза [9, 10, 17]. Достаточно подробно документированы серьезные побочные реакции системных ГКС

при обострениях ХОБЛ и БА даже во время непродолжительных курсов терапии: подавление функции надпочечников [18, 19], снижение минеральной плотности костей и переломы позвонков [20], острые язвы желудка [21], острые психозы [22], миопатии периферических и дыхательных мышц [9, 23, 24], инфекционные осложнения, в том числе и такие фатальные, как инвазивный легочный аспергиллез [25, 26]. По данным крупного ретроспективного исследования, у пациентов отделений интенсивной терапии системные ГКС повышают риск легочных инфекций и метаболических осложнений [27].

Обоснованы опасения при назначении системных ГКС больным ХОБЛ: среди таких пациентов велика доля пожилых людей с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, язвенная болезнь и др.), поэтому терапия ГКС даже на протяжении короткого срока может привести к развитию серьезных побочных реакций [8]. Больной ХОБЛ, в среднем, переносит 2-3 обострения заболевания в год, поэтому кумулятивная доза ГКС, полученная пациентом во время «коротких» курсов системных стероидов, может оказаться для него совсем не безопасной. Например, риск развития стероидной миопатии очень высок при достижении кумулятивной дозы системных стероидов 600–900 мг (в перерасчете на преднизолон) [23], а реальная угроза развития инвазивного легочного аспергиллеза у больных ХОБЛ возникает при достижении кумулятивной дозы преднизолонa 700 мг [25, 26], т. е. тех доз, которые нередко получает больной ХОБЛ во время обострения заболевания.

Согласно данным метаанализа *R. Wood-Baker et al.*, опубликованного в Кокрановской библиотеке, при обострении ХОБЛ системные ГКС, по сравнению с плацебо, повышают риск развития всех нежелательных реакций в 2,2 раза, риск развития гипергликемии — в 5,48 раза, а риск прибавки в весе, повышения аппетита, бессонницы — более чем в 1,5 раза [28]. В нескольких исследованиях было доказано, что гипергликемия у больных с обострением ХОБЛ является фактором неблагоприятного прогноза и увеличивает срок их пребывания в стационаре [29, 20]. Крупное эпидемиологическое исследование *L. Huiart et al.* продемонстрировало, что при обострении ХОБЛ прием системных ГКС даже в виде коротких курсов повышает риск развития инфаркта миокарда в 2 раза, а при дозе ГКС > 25 мг/сут — в 3,2 раза [31]. Таким образом, положительный эффект системных ГКС ограничен их высоким риском развития побочных эффектов. В то же время многочисленные исследования, посвященные иГКС, продемонстрировали их высокую безопасность [12, 14].

Системные эффекты небулизированного будесонида в дозах 1, 2 и 4 мг/с и орального преднизолонa в дозах 5, 10 и 20 мг (длительность каждого режима — 7 дней) у больных БА были изучены в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [32]. Был выявлено дозозависимое

влияние системных ГКС на кортизол плазмы, остеокальцин и эозинофилы крови ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо), но данные показатели не изменились у больных, принимавших ингаляционный будесонид. Кроме того, уровни кортизола плазмы ниже 150 нмоль/л наблюдались у $1/3$ больных, принимавших преднизолон и лишь у 1 больного — во время терапии будесонидом.

В исследовании *A. H. Morice et al.* в течение 5 дней сравнивались эффекты приема небулизированного будесонида в дозе 2 мг × 2 раза в день и орального преднизолонa в дозе 30 мг в сутки у 19 больных ХОБЛ и БА [33]. Оба режима терапии сопровождались улучшением функциональных легочных показателей, однако биохимические маркеры системной активности стероидов, такие как метаболиты ГКС в моче и остеокальцин сыворотки, были менее изменены у больных, принимавших ингаляционный будесонид.

Более быстрый эффект иГКС по сравнению с системными ГКС

Противовоспалительный эффект иГКС (снижение рекрутирования и активации воспалительных клеток в просвете дыхательных путей) требует продолжительной лиганд-зависимой активации транскрипторных функций ГКС-рецепторов. Но, в отличие от системных стероидов, иГКС могут оказать более быстрый клинический эффект за счет «прямого» негеномного действия на слизистую бронхов: суживающий эффект и снижение бронхиального кровотока, уменьшение экссудации плазмы и продукции мокроты в дыхательных путях [34].

В нескольких экспериментальных работах было показано, что у больных БА происходит значительное повышение кровотока в слизистой дыхательных путей — на 24–77 %, по сравнению со здоровыми людьми [35–39]. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что ингаляционные стероиды

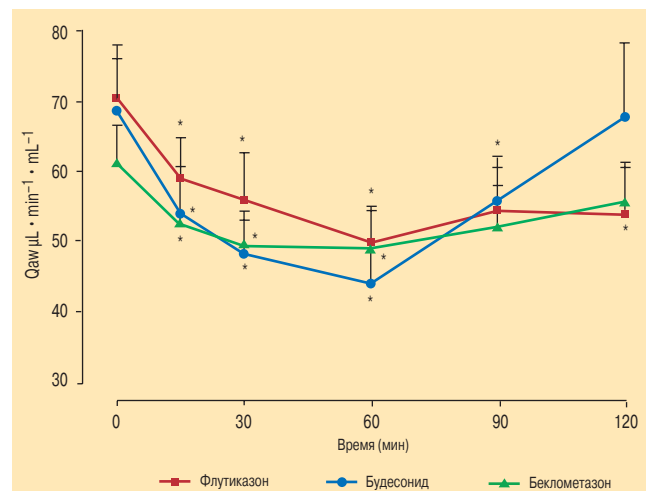


Рис. 1. Вазоконстрикторный эффект различных иГКС у больных с БА [37]. Qaw — кровоток в слизистой бронхов

(флутиказон, бекламетазон и будесонид) вызывают дозозависимое уменьшение кровотока в сосудах слизистой бронхов в течение 30–60 мин после начала их введения (рис. 1) [36–38]. Предполагается, что иГКС снижают бронхиальный кровоток вследствие модуляции симпатического контроля сосудистого тонуса путем потенцирования норадренэргической нейротрансмиссии [38, 39]. В результате уменьшается отек слизистых дыхательных путей, снижается клиренс бронходилататоров из дыхательных путей и тем самым усиливается их эффект [14].

Кроме того, быстрый положительный эффект иГКС может быть связан с восстановлением чувствительности β_2 -рецепторов к симпатомиметикам. Доказательством данной гипотезы могут служить результаты исследования *I.Aziz* и *B.J.Lipworth*, согласно которым «болюс» ингаляционного будесонида в дозе 1,6 мг уже в течение 2 ч приводит к восстановлению бронхопротективного эффекта β_2 -агонистов и восстановлению чувствительности β_2 -рецепторов у больных, принимавших β_2 -агонисты длительного действия [40]. В исследовании *R.Y.Lin et al.* также было показано, что терапия иГКС усиливает бронхорасширяющий эффект β_2 -агонистов [41].

Сегодня также уже можно говорить о том, что иГКС, по сравнению с системными ГКС, обладают и более быстрым противовоспалительным действием, которое может реализовываться за счет не только транскрипции генов, но и связывания иГКС с мембранными рецепторами, а также из-за влияния иГКС на многие рецепторные системы, ионные каналы, энзимы и транспортные белки [14]. Например, *P.G.Gibson et al.* наблюдали достоверный противовоспалительный эффект ингаляционного будесонида: уже через 6 ч после его применения уменьшалось число эозинофилов в индуцированной мокроте и снижалась бронхиальная гиперреактивность [42].

В РКИ *J.Belda et al.* проводилось сравнение двух схем терапии ГКС у 39 больных со среднетяжелым обострением БА (средний возраст — 36 лет, средний ОФВ₁ — 2,1 л) — ингаляционного флутиказона в дозе 4 000 мкг в сутки, принимаемого при помощи дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) и спейсера, и преднизолона *per os* в дозе 30 мг в сутки [15]. Оценивали функциональные и клинические показатели, а также эозинофилию крови и индуцированной мокроты и некоторые другие маркеры воспаления (интерлейкин-5, α_2 -макроглобулин и др.). К концу 1-х суток терапии в обеих группах больных наблюдалось достоверное улучшение клинических, функциональных параметров, а также маркеров бронхиального и системного воспаления, причем достоверных различий между группами выявлено не было. Однако, у больных, получавших терапию иГКС, наблюдалось более быстрое снижение числа эозинофилов в индуцированной мокроте ($p = 0,036$), причем различие между группами по данному признаку наблюдалось уже через 2 ч от начала терапии. Таким образом, результаты этого исследования сви-

детельствуют о более быстром эффекте иГКС, по сравнению с системными ГКС, на выраженность эозинофильного воспаления дыхательных путей у больных с обострением БА [43].

Небулайзерная терапия суспензией будесонида при обострении БА

При хронической БА иГКС имеют значительное преимущество перед системными стероидами с позиции соотношения эффективности и безопасности [12], поэтому возможность их использования у больных с обострением БА также представляет значительный интерес. Высокая эффективность иГКС при обострении БА была доказана в нескольких РКИ.

В плацебо-контролируемом РКИ, в котором участвовали 94 больных с тяжелым обострением БА, *G.Rodrigo* и *C.Rodrigo* доказали, что ингаляционный флюнизолид, назначаемый при помощи ДАИ и спейсера (доза — 6 мг/ч) уже в течение 3 ч приводит к достоверному улучшению функциональных показателей (ПСВ и ОФВ₁), частота госпитализации больных в стационар снижается на 30 % [13]. В другом РКИ тех же исследователей проводилось сравнение ингаляционного флутиказона, принимаемого при помощи ДАИ и спейсера (средняя доза — 3 мг/ч в течение 3 ч), и внутривенного гидрокортизона (500 мг) у больных с тяжелым обострением БА (средний ОФВ₁ — 29,5 %) [44]. В ходе терапии ингаляционным флутиказоном быстрее восстановились показатели ФВД, кроме того, большая доля больных в группе ингаляционной терапии стала соответствовать критериям выписки из отделения неотложной помощи.

Данные других краткосрочных РКИ, посвященных эффективности иГКС у взрослых больных БА, представлены в табл. 1 (в каждом из них пациенты получали иГКС посредством ДАИ) [13, 44–46]. Основным недостатком данных работ была их небольшая продолжительность — около 3 ч. К настоящему времени выполнено несколько исследований, в которых наблюдение за больными с обострением БА проводилось в течение более длительного времени [13, 44–46]. В каждой из них в качестве иГКС была выбрана суспензия будесонида, которую применяли при помощи небулайзера.

В исследовании *A.H.Цой и др.*, в котором участвовали 40 больных с обострением БА, сравнивалась эффективность однократных доз ГКС: 1,0 мг небулизированного будесонида; 3,25 мг флюнизолида, ингалируемого при помощи ДАИ и спейсера; 40 мг преднизолона *per os* [47]. Наибольшая динамика показателя ОФВ₁ в течение первых 6 ч терапии была выявлена у пациентов, получавших будесонид (прирост 189 %), в то время как повышение данного показателя было достоверно меньше в группах, где применялись флюнизолид и преднизолон (150 % и 151 %; $p < 0,05$ по сравнению с будесонидом).

В открытом исследовании *С.И.Овчаренко и др.* изучалась эффективность и безопасность небулайзерной

Таблица 1

РКИ, посвященные кратковременной эффективности ИГКС у взрослых больных с обострением БА

Исследование	Больные	Дизайн исследования	Основные результаты
<i>D.F.Pansegrouw</i> , 1997 г. [45]	40 больных БА (18–70 лет); ОФВ ₁ < 70 %	Ф 400 мкг + БД 200 мкг ДАИ × 1 vs Ф 400 мкг	ОФВ ₁ на 60 мин: БД > ПЛАГ.
<i>G.Rodrigo, C.Rodrigo</i> , 1999 г. [11]	94 больных БА (18–50 лет); ОФВ ₁ < 50 %	С 400 мкг + ФЛЮ 1 мг ДАИ каждые 10 мин в течение 3 ч vs С 400 мкг каждые 10 мин в течение 3 ч	ПСВ, ОФВ ₁ , клинический индекс на 120, 150, 180 мин: ФЛЮ > ПЛА. Госпитализации на 180 мин: ФЛЮ > ПЛАГ.
<i>G.Rodrigo, C.Rodrigo</i> , 2003 г. [46]	116 больных БА (18–50 лет); ОФВ ₁ < 50 %	С 400 мкг + ИБ 84 мкг ДАИ каждые 10 мин в течение 3 ч + ФЛЮ 1 мг ДАИ каждые 10 мин в течение 3 ч vs С 400 мкг + ИБ 84 мкг ДАИ каждые 10 мин в течение 3 ч	ПСВ, ОФВ ₁ на 120, 180 мин: ФЛЮ > ПЛА. Госпитализации на 180 мин: ФЛЮ > ПЛАГ.
<i>G.Rodrigo</i> , 2005 г. [44]	106 больных БА (18–50 лет); ОФВ ₁ < 50 %	С 400 мкг + ИБ 84 мкг ДАИ каждые 10 мин в течение 3 ч + ФЛУТ 500 мкг каждые 10 мин в течение 3 ч vs С 400 мкг + ИБ 84 мкг ДАИ каждые 10 мин в течение 3 ч + ГИД 500 мг внутривенно	ПСВ, ОФВ ₁ на 150, 120, 180 мин: ФЛУТ > ГИД. Госпитализации на 180 мин: ФЛУТ > ГИД

Примечания: БД – бекламетазона дипропионат; ИБ – ипратропия бромид; БУД – будесонид; ДЕ – дексаметазон; Ф – фенотерол; ФЛЮ – флюнизолид; ФЛУТ – флутиказон; ГИД – гидрокортизон; С – сальбутамол; ПЛА – плацебо.

терапии суспензией будесонида в дозе 2–8 мг в день у 75 больных с тяжелым обострением БА [48]. Небулайзерная терапия будесонидом приводила к улучшению клинических симптомов (на 5–7-й день: $p = 0,04$), снижению приема β_2 -агонистов короткого действия в 4–5 раз ($p < 0,05$), значительному улучшению параметров ФВД (прирост ОФВ₁ в 1,7–2,1 раза; $p < 0,05$), приросту SpO₂ (4,7 %; $p = 0,04$). Небулайзерная терапия суспензией будесонида не сопровождалась значимыми побочными эффектами, не выявлялись нарушения кальциевого обмена.

К настоящему времени выполнено 4 РКИ, в которых сравнивалась эффективность режимов ингаляционных и системных стероидов у взрослых больных с обострением БА. Одним из первых таких РКИ было мультицентровое исследование *C.A.Mitchell et al.*, доклад о котором был представлен на конгрессе Европейского респираторного общества в 1995 г. [49]. Авторы провели сравнение эффективности 3 режимов терапии ГКС у 135 взрослых пациентов с тяжелым обострением БА (средний возраст – около 33 лет, средняя пиковая скорость выдоха (ПСВ) – 245 ± 80 л/мин). Больные в течение первых 24 ч наблюдения получали либо 20 мг небулизированного будесонида, либо 30 мг преднизолона *per os*, либо 160 мг преднизолона *per os*. Согласно результатам данного исследования, все 3 схемы терапии ГКС оказались сравнимы по влиянию на показатели ФВД (прирост через 24 ч после приема бронхолитиков: в группе будесонида – 76 ± 81 мл, в группе преднизолона 160 мг – 70 ± 82 мл, в группе преднизолона 30 мг – 55 ± 87 мл), т. е. ингаляционный будесонид по своей эффективности не уступал оральному ГКС. Однако использовались очень высокие дозы будесонида (20 мг/с), и потребовались дальнейшие исследования с целью определения оптимальных доз ингаляционного препарата.

Обнадеживающие данные о возможности использования небулайзерной терапии будесонидом были получены в РКИ *T.W.Higenbottam et al.* [50]. Больные

с тяжелым обострением БА (исходный ОФВ₁ – 1,29–1,42 л) были рандомизированы на 2 группы: 1) небулайзерная терапия суспензией будесонида в дозе 4 мг каждые 8 ч; 2) терапия преднизолоном 40 мг/с *per os* каждые 12 ч. К концу 2-х суток терапии прирост показателей ОФВ₁ в обеих группах был сходным (0,45 л и 0,40 л соответственно; $p = 0,87$). Однако у пациентов, получавших будесонид, происходило более выраженное улучшение клинических показателей: выраженность свистящих хрипов уменьшалась через 24 ч (эффект терапии = $-0,95$; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) – от $-1,76$ до $-0,15$; $p = 0,0336$) и 48 ч ($-0,79$; 95 %-ный ДИ – от $-1,42$ до $-0,15$; $p = 0,0326$) от начала терапии. Недостатком данного исследования было малое число больных [13].

В РКИ *D.Ediger et al.* было участвовали 30 госпитализированных больных со среднетяжелым и тяжелым обострением БА (средний возраст – 47 ± 2 лет; ОФВ₁ – 46 ± 5 %) [51]. Они были рандомизированы в 3 группы терапии: 1) небулизированным будесонидом 4 мг в день ($n = 16$); 2) метилпреднизолоном 1 мг/кг в день *per os* ($n = 7$); 3) небулизированным будесонидом 4 мг в день и метилпреднизолоном 1 мг/кг в день *per os* ($n = 7$). Продолжительность всех видов терапии составляла 7 дней. К концу исследования показатели ФВД значительно улучшились во всех группах ($p < 0,05$), достоверных различий между ними не было. Однако достоверный прирост ОФВ₁ ($p < 0,05$) был отмечен уже в 1-й день терапии у больных, принимавших ингаляционный будесонид (т. е. в 1-й и 3-й группах), а во 2-й группе он наблюдался лишь на 5-й день терапии. Кроме того, значительное уменьшение выраженности совокупного клинического показателя в 1-й группе происходило на 2-й день исследования, а у в 3-й – лишь на 4-й день. Все режимы терапии хорошо переносились больными, достоверных различий в числе нежелательных реакций между группами терапии не было.

Относительно недавно были представлены результаты российского мультицентрового РКИ “Пульми-

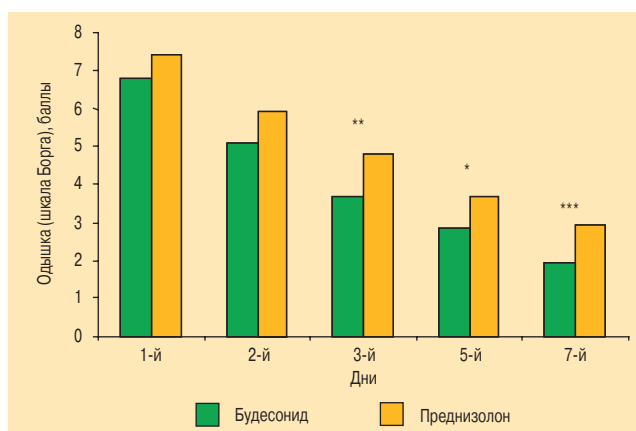


Рис. 2. Изменение одышки (шкала Борга) у больных с обострением БА [52]

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

корт при обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами” (ПОБЕДА), посвященного сравнению эффективности и безопасности небулизированного будесонида и преднизолона *per os* у больных с тяжелым обострением БА (30 % < ОФВ₁ < 60 %) [52]. В исследование были включены 93 больных БА (средний возраст – 45 ± 15 лет; ОФВ₁ – 45 ± 12 %, SpO₂ – 92 ± 3 %), больные были слепым методом разделены на 2 группы: терапия будесонидом 2 мг × 2–4 раза в день ($5,2 \pm 1,6$ мг в день; $n = 46$) и терапия преднизолоном 40 мг в день ($n = 47$) в течение 7 дней. Все больные также получа-

ли β_2 -агонисты и кислород при необходимости. Терапия ингаляционным будесонидом и терапия преднизолоном *per os* привела к сходным изменениям параметров ФВД (прирост ОФВ₁ через 7 дней – $0,68 \pm 0,43$ и $0,63 \pm 0,43$ л соответственно) и оксигенации (прирост PaO₂ через 7 дней – $5,8 \pm 11,1$ и $6,0 \pm 11,2$ мм рт. ст. соответственно). У больных, принимавших будесонид, наблюдалось более значительное уменьшение одышки по шкале Борга (2-, 5- и 7-й дни; $p < 0,05$) (рис. 2). Также в данной группе будесонида происходило более выраженное снижение показателей выраженности свистящих хрипов и участия в дыхании вспомогательных мышц ($p < 0,05$ после 3-го дня). У больных, принимавших преднизолон, достоверно чаще наблюдались побочные эффекты: гипергликемия (21,3 % vs 4,3 %; $p = 0,034$), повышение АД (25,5 % vs 6,5 %; $p = 0,027$) и боли в эпигастрии (12,8 % vs 0 %; $p = 0,037$). Таким образом, исследование продемонстрировало преимущество небулизированного будесонида перед пероральным преднизолоном у больных с тяжелым обострением БА.

Основные результаты РКИ, в которых изучалась эффективность небулизированного будесонида при обострении БА, представлены в табл. 2.

Небулайзерная терапия суспензией будесонида при обострении ХОБЛ

На сегодня известны результаты 3 РКИ, в которых сравнивалась эффективность режимов ингаляци-

Таблица 2
РКИ, посвященные эффективности небулизированного будесонида при обострении БА

Исследование	Больные	Дизайн исследования	Основные результаты
С.А. Mitchell et al., 1995 г. [49]	135 больных с тяжелым обострением БА (средний возраст – 33 года, ПСВ – 245 ± 80 мл)	Сравнение терапии будесонидом 20 мг в сутки, либо преднизолоном <i>per os</i> 160 мг каждые сутки, либо преднизолоном <i>per os</i> 30 мг каждые сутки. Все больные получали терапию бронхолитиками. Период наблюдения – 24 ч	Все схемы терапии сравнимы по влиянию на показатели ПСВ до и после приема бронхолитиков
T.W. Higenbottam et al., 2000 г. [50]	13 госпитализированных больных с тяжелым обострением БА (средний возраст – 38 лет, ОФВ ₁ – $1,29-1,42$ л)	Сравнение терапии будесонидом 4 мг каждые 8 ч, либо терапии преднизолоном 40 мг <i>per os</i> каждые 12 ч. Время терапии – 48–72 ч. Все больные получали терапию бронхолитиками. Период наблюдения – 28 дней	К концу 2-х суток терапии в 2 группах наблюдался сходный прирост показателей ОФВ ₁ ($0,45$ л и $0,40$ л; $p = 0,87$). У больных, получавших будесонид, – более быстрое улучшение (через 24 и 48 ч) выраженности свистящих хрипов ($p < 0,05$) и диспноэ
С.Н. Авдеев и др., 2006 г. [52]	93 госпитализированных больных с тяжелым обострением БА (средний возраст – 45 ± 15 лет; ОФВ ₁ – 45 ± 12 %, SpO ₂ – 92 ± 3 %)	Сравнение терапии будесонидом 2 мг × 2–4 раз в сутки ($5,2 \pm 1,6$ мг в сутки; $n = 46$) либо терапии преднизолоном 40 мг в сутки <i>per os</i> ($n = 47$). Все больные получали терапию бронхолитиками и при необходимости – кислородом. Период наблюдения – 7 суток	Сходные изменения параметров ФВД и оксигенации в группах будесонида и преднизолона. У больных группы будесонида – более значительное уменьшение одышки (2-, 5- и 7-й дни; $p < 0,05$) и снижение выраженности свистящих хрипов и участия в дыхании вспомогательных мышц ($p < 0,05$ после 3-го дня). У больных группы преднизолона – чаще побочные эффекты: гипергликемия (21,3 % vs 4,3 %; $p = 0,034$), повышение АД (25,5 % vs 6,5 %; $p = 0,027$) и боли в эпигастрии (12,8 % vs 0 %; $p = 0,037$)
D. Ediger et al., 2006 г. [51]	30 больных со среднетяжелым и тяжелым обострением БА, (средний возраст – 47 ± 2 лет; ОФВ ₁ – 46 ± 5 %)	Сравнение терапии 1) небулизированным будесонидом 4 мг в сутки ($n = 16$); 2) метилпреднизолоном 1 мг/кг в сутки <i>per os</i> ($n = 7$); 3) небулизированным будесонидом 4 мг в сутки и метилпреднизолоном 1 мг/кг в сутки <i>per os</i> ($n = 7$). Период наблюдения – 7 суток	Улучшение ФВД к 7-му дню во всех группах терапии ($p < 0,05$), достоверных различий между группами не было. Достоверный прирост ОФВ ₁ ($p < 0,05$) отмечен в 1-й день у больных 1-й и 3-й групп, а во 2-й группе – на 5-й день. Значительное уменьшение выраженности совокупного клинического показателя у больных группы будесонида – на 2-й день, у больных группы метилпреднизолона – на 4-й день. Достоверных различий в числе нежелательных реакций между группами не было

онных и системных ГКС у больных с обострением ХОБЛ. В мультицентровом двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании *F. Maltais et al.* проводилось сравнение эффективности ингаляционных и системных ГКС у 199 больных с тяжелым обострением ХОБЛ (средний возраст — 70 ± 8 лет, ОФВ₁ — $0,8 \pm 0,3$ л, РаО₂ — 65 ± 15 мм рт. ст.), госпитализированных в стационар [53]. Всем больным в дополнение к основной терапии (бронхолитики, антибиотики и кислород) в течение 3 суток назначали либо небулизированный будесонид в дозе 2 мг каждые 6 ч ($n = 71$), либо преднизолон *per os* по 30 мг каждые 12 ч ($n = 62$), либо плацебо ($n = 66$). К концу исследования среднее изменение ОФВ₁ (после бронходилататора) было значительно выше у больных, принимавших ГКС, по сравнению с плацебо: будесонид vs плацебо — $0,10$ л (95%-ный ДИ — $0,02-0,18$ л); преднизолон vs плацебо — $0,16$ л (95%-ный ДИ — $0,08-0,24$ л). Различия ОФВ₁ между преднизолоном и будесонидом было незначительным и составляло $-0,06$ л (95%-ный ДИ — от $-0,14$ до $0,02$ л). По влиянию на ОФВ₁ и РаСО₂ наихудший результат терапии был выявлен в группе, получавшей плацебо.

Различия между группами в числе нежелательных реакций были недостоверны, но отмечалась тенденция к увеличению частоты их развития в группе, принимавшей системные ГКС. Однако когда побочные эффекты были изучены более детально, оказалось, что в данной группе гипергликемия встречалась в 10 % случаев, что в 5 раз превышало частоту развития гипергликемии в группе иГКС. Таким образом, при обострении ХОБЛ небулизированный будесонид по своей клинической эффективности не уступал системным ГКС, но его прием сопровождался меньшим числом побочных реакций.

Второе рандомизированное исследование было проведено в НИИ пульмонологии г. Москвы [54]. В нем участвовали 42 больных с тяжелым обострением ХОБЛ (средний возраст — 67 ± 7 лет; ОФВ₁ — $0,82 \pm 0,22$ л, РаО₂ — 66 ± 9 мм рт. ст.). Больные были разделены на 2 группы: небулайзерная терапия будесонидом 2 мг $\times$ 2 раза в день ($n = 21$) и терапия плацебо ($n = 21$) в течение 10 дней. Кроме того, все пациенты также получали бронхолитики, антибиотики и при необходимости кислород. При терапии ингаляционным будесонидом, по сравнению с плацебо, более выраженным было улучшение параметров ФВД (прирост ОФВ₁ через 2, 7, 10 дней: 115, 171 и 257 мл в группе будесонида против 53, 112 и 139 мл в группе плацебо) (рис. 3) и оксигенации (прирост РаО₂ через 2, 7, 10 дней: 1,8 мм рт. ст., 2,3 мм рт. ст. и 5,1 мм рт. ст. в группе будесонида против 1,2 мм рт. ст., 2,4 мм рт. ст. и 2,6 мм рт. ст. в группе плацебо). Уменьшение диспноэ было быстрее достигнуто у больных, принимавших будесонид (2-й день; $p < 0,05$), как показано на рис. 4. Частота развития побочных эффектов оказалась сходной в обеих группах. Число рецидивов обострения ХОБЛ в течение 8 нед. после терапии было достоверно ниже у больных, получавших будесонид (22 % vs 50 %; $p < 0,05$).

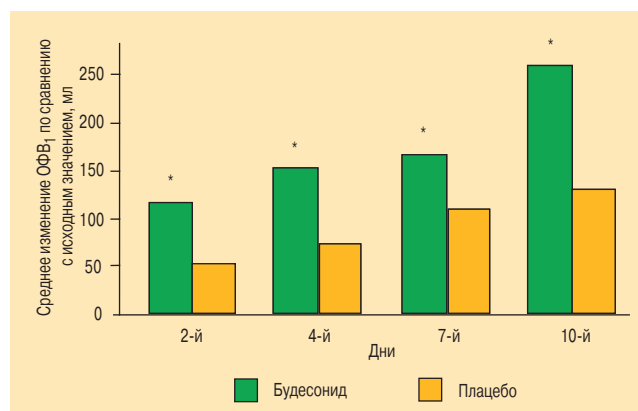


Рис. 3. Динамика ОФВ₁ у больных с обострением ХОБЛ на фоне небулизированного будесонида и терапии плацебо [54]
Примечание: * — $p \leq 0,05$; vs плацебо

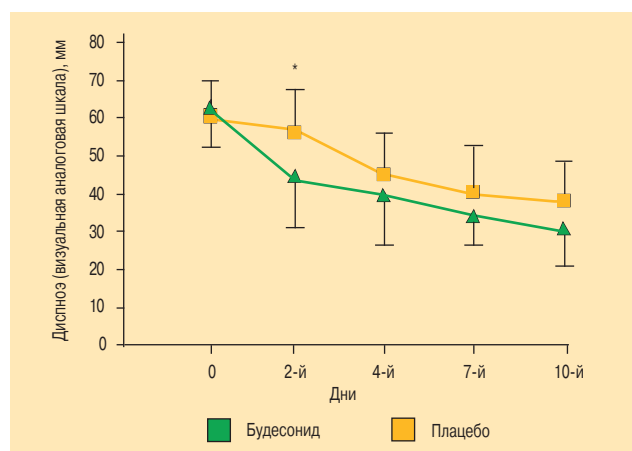


Рис. 4. Динамика одышки у больных с обострением ХОБЛ на фоне небулизированного будесонида и терапии плацебо [54]
Примечание: * — $p = 0,037$.

сонидом 2 мг $\times$ 2 раза в день ($n = 21$) и терапия плацебо ($n = 21$) в течение 10 дней. Кроме того, все пациенты также получали бронхолитики, антибиотики и при необходимости кислород. При терапии ингаляционным будесонидом, по сравнению с плацебо, более выраженным было улучшение параметров ФВД (прирост ОФВ₁ через 2, 7, 10 дней: 115, 171 и 257 мл в группе будесонида против 53, 112 и 139 мл в группе плацебо) (рис. 3) и оксигенации (прирост РаО₂ через 2, 7, 10 дней: 1,8 мм рт. ст., 2,3 мм рт. ст. и 5,1 мм рт. ст. в группе будесонида против 1,2 мм рт. ст., 2,4 мм рт. ст. и 2,6 мм рт. ст. в группе плацебо). Уменьшение диспноэ было быстрее достигнуто у больных, принимавших будесонид (2-й день; $p < 0,05$), как показано на рис. 4. Частота развития побочных эффектов оказалась сходной в обеих группах. Число рецидивов обострения ХОБЛ в течение 8 нед. после терапии было достоверно ниже у больных, получавших будесонид (22 % vs 50 %; $p < 0,05$).

Одно из последних крупных рандомизированных исследований, посвященных сравнительному анализу терапии будесонидом и преднизолоном, было проведено *H. Gunen et al.*, в нем участвовали 159 больных с тяжелым обострением ХОБЛ, из которых завершил исследование 121 пациент (средний возраст — 64 ± 9 лет; ОФВ₁ — 37 ± 12 %) [55]. Все они были рандомизированы на 3 группы: 1) плацебо (39 пациентов); 2) преднизолон 40 мг в день внутривенно (40 пациентов); 3) иГКС (будесонид 6 мг в день через небулайзер; 32 пациента). Период наблюдения составлял 10 дней.

В группах больных, получавших ГКС, обострения ХОБЛ купировались гораздо быстрее, чем на фоне только бронхолитической терапии. Прирост (разница измерений при поступлении в стационар и через 10 дней) показателей сатурации кислорода SaO₂, РаО₂, ОФВ₁ и ФЖЕЛ был значительно больше у пациентов 2-й и 3-й групп, по сравнению с больными 1-й группы. Различия между 2-й и 3-й группами не были достоверными. В 1-й группе статистически значимое улучшение параметров (SaO₂)

произошло через 72 ч, тогда как во 2-й (РаО₂ и ФЖЕЛ) и 3-й группах (РаО₂, ФЖЕЛ и ОФВ₁) — уже через 24 ч. При анализе безопасности иГКС и системных ГКС с точки зрения их воздействия на углеводный обмен было обнаружено, что профиль глюкозы у больных, получавших иГКС, практически не отличался от такового у пациентов, получавших плацебо, т. е. иГКС фактически не влияли на уровень гликемии. Через 10 дней уровень глюкозы крови во 2-й группе повысился по сравнению с исходным (с 126 ± 38 до 129 ± 23 мг/дл), в то время как в 1-й и 3-й группах — снизился (с 114 ± 32 до 103 ± 16 мг/дл и с 114 ± 25 до 105 ± 23 мг/дл соответственно).

Таким образом, высокие дозы небулизированного будесонида у больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, так же эффективны, как и системные ГКС. Преимуществом небулизированного будесонида является меньшее влияние на обмен глюкозы, нарушение которого, как известно, является неблагоприятным фактором прогноза больных ХОБЛ [29, 30].

Основные результаты РКИ, посвященных эффективности небулизированного будесонида при обострении ХОБЛ, представлены в табл. 3.

Практические рекомендации по использованию будесонида при обострениях БА и ХОБЛ

В ранних исследованиях, изучавших эффективность иГКС при обострении БА и ХОБЛ, использовались очень высокие дозы будесонида (12–20 мг/с), однако современные ингаляционные системы позволяют успешно применять более низкие дозы препарата. В настоящее время при обострениях БА и ХОБЛ рекомендовано использование средней дозы суспензии

будесонида в дозе 2 мг 2 раза в день (в течение 5–7 дней при БА и в течение 7–10 дней — при ХОБЛ). В ряде случаев при тяжелых обострениях obstructивных болезней легких могут потребоваться более высокие дозы будесонида — до 8 мг в сутки.

Эти рекомендации, основанные на результатах клинических исследований, соответствуют данным, полученным в экспериментальных исследованиях. Так, в перекрестном РКИ *J.H. Toogood et al.* при сравнении эквивалентности доз ингаляционного будесонида и преднизолона *per os*, было показано, что для равного снижения уровня кортизола плазмы соотношение доз небулизированного будесонида и таблетированного преднизолона для больных БА составляет 1 к 7,6 [56]. Таким образом, небулизированный будесонид в дозе 4–8 мг в день биоэквивалентен преднизолону *per os* в дозе 30–60 мг в день, т. е. тем дозам системных ГКС, которые рекомендованы современными руководствами для терапии обострений БА и ХОБЛ [1, 2, 57].

Небулайзерная терапия будесонидом хорошо сочетается с другими препаратами (бронхолитиками, муколитиками), которые также принимаются при помощи небулайзера. Для удобства пациента и повышения комплаенса возможно одновременное добавление данных препаратов вместе с будесонидом в один небулайзер. В ряде исследований было показано, что не происходит взаимодействие между суспензией будесонида и такими препаратами, как ипратропиум, фенотерол, ипратропиум / фенотерол, N-ацетилцистеин, сальбутамол, тербуталин, левалбутерол [58–60].

Таким образом, на основании современных данных можно сделать следующие выводы: небулизированный будесонид у больных с обострениями БА

Таблица 3
РКИ, посвященные эффективности небулизированного будесонида при обострении ХОБЛ

Исследование	Больные	Дизайн исследования	Основные результаты
<i>F. Maltais et al., 2002 [53]</i>	199 больных с обострением ХОБЛ, требующих госпитализации (средний возраст – 70 ± 8 лет, ОФВ ₁ – 0,8 ± 0,3 л, РаО ₂ – 65 ± 15 мм рт. ст.).	Сравнение терапии будесонидом 2 мг каждые 6 ч (n = 71), либо преднизолоном <i>per os</i> 30 мг каждые 12 ч (n = 62), либо плацебо (n = 66). Все больные получали терапию бронхолитиками, антибиотиками и кислородом. Период наблюдения – 72 ч	Средние изменения ОФВ ₁ : будесонид vs плацебо – 0,10 л (95%-ный ДИ – 0,02–0,18 л); преднизолон vs плацебо – 0,16 л (95%-ный ДИ – 0,08–0,24 л); преднизолон vs будесонид – 0,06 л (95%-ный ДИ – 0,14–0,02 л). Гипергликемия в группе системных ГКС – 10 %, в группе будесонида – 2 %
<i>С.Н. Авдеев и др., 2003 г. [54]</i>	42 больных с тяжелым обострением ХОБЛ (средний возраст – 67 ± 7 лет; ОФВ ₁ – 0,82 ± 0,22 л, РаО ₂ – 66 ± 9 мм рт. ст.).	Сравнение терапии будесонидом 2 мг каждые 12 ч (n = 21) либо плацебо (n = 21). Все больные получали терапию бронхолитиками, антибиотиками и кислородом. Период наблюдения – 10 суток	Более выраженный прирост ОФВ ₁ в группе будесонида: через 2, 7, 10 дней – 115, 171 и 257 мл vs плацебо (53, 112 и 139 мл); прирост РаО ₂ в группе будесонида: через 2, 7, 10 дней – 1,8; 2,3 и 5,1 мм рт. ст. vs плацебо (1,2; 2,4 и 2,6 мм рт. ст.). Более быстрое уменьшение диспноэ в группе будесонида. Число рецидивов обострения ХОБЛ в течение 8 нед. после терапии достоверно ниже в группе будесонид (22 % vs 50 %; p < 0,05)
<i>H. Gunen et al., 2007 [55]</i>	121 больной с тяжелым обострением ХОБЛ, (средний возраст – 64 ± 9 лет; ОФВ ₁ – 37 ± 12 %)	Сравнение терапии будесонидом 1,5 мг каждые 6 ч (n = 32), либо преднизолоном внутривенно 40 мг каждые 24 ч (n = 40), либо плацебо (n = 39). Все больные получали терапию бронхолитиками, метилксантинами, антибиотиками и кислородом. Период наблюдения – 10 суток	Более быстрый прирост SaO ₂ , РаО ₂ , ОФВ ₁ и ФЖЕЛ у больных, принимавших иГКС или сГКС, по сравнению с плацебо. В группе плацебо первое статистически значимое улучшение параметров (SaO ₂) получено через 72 ч, тогда как в группе будесонида (РаО ₂ и ФЖЕЛ) и группе преднизолона (РаО ₂ , ФЖЕЛ и ОФВ ₁) – через 24 ч. Через 7 и 10 дней лечения уровень глюкозы крови в группе преднизолона был значительно выше, чем у других больных

и ХОБЛ по влиянию на функциональные показатели не уступает системным ГКС, а по влиянию на субъективные параметры даже превосходит их. Терапия небулизированным будесонидом при обострениях БА и ХОБЛ является безопасным методом терапии, не отличается по числу побочных эффектов от плацебо и намного безопаснее терапии системными ГКС.

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2006 report is available on www.goldcopd.com
- Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO Workshop Report: NIH Publication No 02-3659. The 2006 report is available on www.ginasthma.com
- International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225–1232.
- Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
- Rowe B.H., Keller J.L., Oxman A.D. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 1992; 10: 301–310.
- Rowe B.H., Bota G.W., Fabris L. et al. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *J. A. M. A.* 1999; 281: 2119–2126.
- Davies L., Angus R.M., Calverley P.M. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456–460.
- Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H. et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1941–1947.
- Shee C.D. Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. *Respir. Med.* 1990; 84: 229–233.
- Matsumoto H., Ishihara K., Hasegawa T. et al. Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients: a 4-year longitudinal study. *Chest* 2001; 120: 1468–1473.
- Rodrigo G., Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: an evidence-based evaluation. *Chest* 1999; 116: 285–295.
- Pedersen S., O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52 (suppl. 39): 1–34.
- Rodrigo G., Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 698–703.
- Rodrigo G.J. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation. *Chest* 2006; 130: 1301–1311.
- Belda J., Margarit G., Martinez C. et al. Anti-inflammatory effects of high-dose inhaled fluticasone versus oral prednisone in asthma exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 1143–1149.
- Авдеев С.Н. Использование небулайзеров в клинической практике. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (5): 189–196.
- Packe G.E., Douglas J.G., McDonald A.F. et al. Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids. *Thorax* 1992; 47: 414–417.
- Dolan L.M., Kesarwala H.H., Holroyde J.C., Fischer T.J. Short-term, high-dose, systemic steroids in children with asthma: the effect on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 80: 81–87.
- Henzen C., Suter A., Lerch E. et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000; 355: 542–545.
- McEvoy C.E., Niewoehner D.E. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. A critical review. *Chest* 1997; 111: 732–743.
- Messer J., Reitman D., Sacks H. et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 21–24.
- Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1972; 13: 694–702.
- Decramer M., Lacquet L.M., Fagard R. et al. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1994; 150: 11–16.
- Nava S., Fracchia C., Callegari G. et al. Weakness of respiratory and skeletal muscles after a short course of steroids in patients with acute lung rejection. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 497–499.
- Bulpa P.A., Dive A.M., Garrino M.-G. et al. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? *Intensive Care Med.* 2001; 27: 59–67.
- Bulpa P., Dive A., Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 782–800.
- Aberdein J., Singer M. Clinical review: a systematic review of corticosteroid use in infections. *Critical Care* 2006; 10: 203 (doi:10.1186/cc3904).
- Wood-Baker R., Walters J., Walters E.H. Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir. Med.* 2007; 101: 371–377.
- Nehme O., Rachoin J.-S., Azar M. et al. Glycemic control during in-hospital corticosteroid treatment for exacerbations of obstructive airway disease. *Chest Meet. Abstr.* 2006; 130: 184S-d–185S-d.
- Baker E.H., Janaway C.H., Philips B.J. et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 284–289.
- Huiart L., Ernst P., Ranouil X., Suissa S. Oral corticosteroid use and the risk of acute myocardial infarction in chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2006; 13: 134–138.
- Wilson A.M., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Systemic bioactivity profiles of oral prednisolone and nebulized budesonide in adult asthmatics. *Chest* 1998; 114: 1022–1029.
- Morice A.H., Morris D., Lawson-Matthew P. A comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the

- treatment of exacerbations of obstructive pulmonary disease. Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 60: 675–678.
34. *McFadden E.R.* Inhaled corticosteroids and acute asthma. Therapeutic breakthrough or nonspecific effect? Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 677–678.
35. *Kumar S.D., Emery M.J., Atkins N.D. et al.* Airway mucosal blood flow in bronchial asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 153–156.
36. *Kumar S.D., Brieva J.L., Danta I. et al.* Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 918–921.
37. *Mendes E.S., Pereira A., Danta I. et al.* Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids. Eur. Respir. J. 2003; 21: 989–993.
38. *Horvath G., Wanner A.* Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma. Eur. Respir. J. 2006; 27: 172–187.
39. *Wanner A., Horvath G., Brieva J.L. et al.* Nongenomic actions of glucocorticosteroids on the airway vasculature in asthma. Proc. Am. Thorac. Soc. 2004; 1: 235–238.
40. *Aziz I., Lipworth B.J.* A bolus of inhaled budesonide rapidly reverses airway subsensitivity and 2-adrenoreceptor down-regulation after regular inhaled formoterol. Chest 1999; 115: 623–628.
41. *Lin R.Y., Newman T.G., Sauter D. et al.* Association between reported use of inhaled triamcinolone and differential short-term responses to aerosolized albuterol in asthmatics in an emergency department setting. Chest 1994; 106: 452–457.
42. *Gibson P.G., Saito N., Fakes K.* Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma. A randomized controlled trial. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 32–36.
43. *Rowe B.H., Vethanayagam D.* The role of inhaled corticosteroids in the management of acute asthma. Eur. Respir. J. 2007; 30: 1035–1037.
44. *Rodrigo G.J.* Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171: 1231–1236.
45. *Pansegrouw D.F.* Acute resistant asthma caused by excessive β_2 -adrenoceptor agonist inhalation and reversed by inhalation of beclomethasone. S. Afr. Med. J. 1992; 82: 179–182.
46. *Rodrigo G.J., Rodrigo C.* Triple inhaled drug protocol for the treatment of acute severe asthma. Chest 2003; 123: 1908–1915.
47. *Цой А.Н., Аржакова Л.С., Архипов В.В.* Фармакодинамика и клиническая эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных с обострением бронхиальной астмы. Пульмонология 2002; 3: 88–92.
48. *Овчаренко С.И., Передельская О.А., Морозова Н.В., Маколкин В.И.* Небулайзерная терапия бронхолитиками и суспензией пульмикорта в лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы. Пульмонология 2003; 6: 75–83.
49. *Mitchell C.A., Alpers J.H., Morton S.M. et al.* Comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of severe acute asthma. Eur. Respir. J. 1995; 8 (suppl. 19): 490s.
50. *Higgenbottom T.W., Britton J., Lawrence D. et al.* On behalf of the Pulmicort Respules versus oral steroids: A prospective clinical trial in acute asthma. Comparison of nebulised budesonide and prednisolone in severe asthma exacerbation in adults. BioDrugs 2000; 14: 247–254.
51. *Ediger D., Coskun F., Kunt Uzaslan E. et al.* Clinical effectiveness of nebulised budesonide in the treatment of acute asthma attacks. Tuberkuloz ve Toraks Dergisi 2006; 54: 128–136.
52. *Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В. и др.* Небулизированный будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование. Пульмонология 2006; 4: 58–67.
53. *Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J.* Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: 698–703.
54. *Авдеев С.Н., Суточникова О.А., Белевский А.С., Чучалин А.Г.* Применение небулизированного будесонида при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких. Рандомизированное контролируемое исследование. Пульмонология 2003; 5: 81–88.
55. *Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O., Gulbas G.* The role of nebulised budesonide in the treatment of acute exacerbations of COPD. Eur. Respir. J. 2007; 30: 399–400.
56. *Toogood J.H., Baskerville J., Jennings B. et al.* Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 84: 688–700.
57. *British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network* Guidelines on Asthma. Thorax 2003; 58 (suppl. 1): i1–i94.
58. *Harriman A.-M., Purcell N., Fleming S. et al.* Can we mixt nebulizer solutions? Stability of drug admixtures in solutions for nebulizations. Pharm. Pract. 1996; 6: 347–348.
59. *Grunberg S., Magnusson P., Bladh N.* Chemical compatibility of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) with other nebulization products. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: A558.
60. *McKenzie J.E., Cruz-Rivera M.* Compatibility of budesonide inhalation suspension with four nebulizing solutions. Ann. Pharmacother. 2004; 38: 967–972.

Поступила 13.12.07

© Авдеев С.Н., 2007

УДК [616.248+616.24-036.12]-085.234.032.33

Пульмикорт®



Суспензия® (БУДЕСНИД)

- ✓ Эффективная альтернатива системным глюкокортикостероидам при лечении бронхиальной астмы и ХОБЛ¹
- ✓ Высокий профиль безопасности²
- ✓ Единственный ингаляционный глюкокортикостероид, зарегистрированный для детей с 6 месяцев³



Рекомендуемые дозы

	Взрослые	Дети (6 месяцев и старше)
Начальная дозировка	1-2 мг/сут	0,25-0,5 мг/сут
Дозировка при поддерживающем лечении	0,5-1 мг/сут	0,25-0,5 мг/сут
лечение обострений	доза может быть увеличена	

В международных и Российских клинических исследованиях для Пульмикорта суспензии при лечении обострений составители 4-8 мг в сутки у взрослых и 2 мг в сутки у детей⁴

Рекомендуемые дозы не зависят от массы тела!

При достижении стабильного контроля необходимо понижать дозу до наименьшей эффективной.

Дозы Пульмикорта суспензии для небулизации:

Доза в мг	Объем суспензии Пульмикорта для небулизации	
	0,25 мг/мл	0,5 мг/мл
0,25	1 мл*	-
0,50	2 мл	-
0,75	3 мл	-
1,00	4 мл	2 мл
1,50	-	3 мл
2,00	-	4 мл

*Необходимо добавить 0,9% NaCl до объема 2 мл

Краткая инструкция по применению

Состав

1 мл препарата содержит в качестве активного компонента будесонида 0,25 мг или 0,5 мг.

Показания к применению

Бронхиальная астма, требующая поддерживающей терапии ГКС и хроническая обструктивная болезнь легких.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к будесониду, детям до 6 месяцев.

Способ применения и дозы

Дозировка Пульмикорта суспензии для ингаляций подбирается индивидуально. Рекомендуется типичная доза до максимально эффективной поддерживающей дозы: последующее оптимальное контроля симптомов бронхиальной астмы. Рекомендуется применять препарат один или два раза в день. Доза 0,25-1 мг может приниматься в один прием.

Рекомендуемая начальная дозировка:

Взрослым/пожилым пациентам: 1-2 мг в сутки. Дети 6 месяцев и старше: 0,25-0,5 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 1 мг в сутки.

Дозировка при поддерживающем лечении

Для всех пациентов необходимо соблюдать минимальную эффективную поддерживающую дозу.

Взрослым/пожилым пациентам: 0,5-1 мг в сутки (суммарная дневная доза).

В случае тяжелых обострений доза может быть увеличена.

Дети 6 месяцев и старше: 0,25-2 мг в сутки (суммарная дневная доза).

Применять препарат один раз в день.

Побочные действия

Легкое раздражение горла, кашель, охриплость голоса.

Кандидоз ротовой полости

Немедленное и тщательное полоскание, гигиеническая обработка, включая язык, контактный элемент, крышку и ингаляционную трубку.

Психоневрологические симптомы, такие как повышенная нервная возбудимость, депрессия, нарушения поведения.

Формы выпуска

Суспензия для ингаляции в картонной коробке по 100 мл (содержит 2 мл будесонида, 5 картонных помпозитов и пакетик со стерилизованной фольгой). В картонной коробке 4 картонки.

Информация предназначена для медицинских специалистов. Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению.

1. Nigenbattam T et al. *Drugs* 2000; 14:247-254. Mahals et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:666-703

2. Aronoff M et al. *CHEST* 1998; 114: 1022-27

3. Лекарственные препараты в России: справочник Видаль, М.: АстраЗенека, 2005

4. Цой А.Н. и др. 2002. Ediger et al 2001, Aronoff G.H. и др. 2003. Mahals et al 1999, de Bilo et al, 1996

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании АстраЗенека ЮК Лимитед, 119534, Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1, тел.: +7(495) 799 56 99, факс: +7(495) 799 56 98 www.astrazeneka.ru

На правах рекламы

АстраЗенека

А.А.Приймак, О.В.Бутыльченко

Сложности организации выявления туберкулеза в современных условиях

Московская медицинская академия им И.М.Сеченова, курс фтизиатрии при кафедре пульмонологии ФППОВ, Москва

A.A.Pryimak, O.V.Butylchenko

Current problems of lung tuberculosis detection

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в целом продолжает оставаться весьма напряженной. Основными причинами ее ухудшения в предшествующие 15 лет следует считать снижение уровня жизни населения, нестабильность в обществе, терроризм, активизацию миграционных процессов, рост числа социальнодезадаптированных групп населения, большой резервуар инфекции в учреждениях пенитенциарной системы. Немаловажное значение в распространенности туберкулеза имеет состояние уровня организации противотуберкулезной помощи населению.

Оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу, как правило, выполняется по показателям заболеваемости, болезненности, смертности. В настоящее время этого недостаточно ввиду дефектов активного раннего выявления туберкулеза, управляемости показателей распространенности и ретроспективности показателя смертности.

В целях повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий в условиях эпидемиологического неблагополучия за счет разработки новых технологий раннего выявления, лечения и реабилитации больных были проанализированы на репрезентативном материале эпидемиологические показатели, характеризующие вопросы организации выявления туберкулеза за последние 5 лет. Число впервые выявленных больных туберкулезом среди населения увеличилось только за последние пять лет на 1,4 % (1 662 человека). Показатель заболеваемости в 2005 г. составил 83,8 на 100 тыс. населения, по сравнению с 2004 г. он увеличился на 0,8 % (83,1 на 100 тыс. населения). Продолжается рост неблагоприятных форм туберкулеза органов дыхания. Заболеваемость бацилярными формами туберкулеза повысилась с 34,5 на 100 тыс. населения (49 265 человек) в 2004 г. до 35,2 на 100 тыс. населения (50 116 человек) в 2005 году. Показатель заболеваемости детей и подростков по России сохраняет тенденцию к увеличению (2004 г. — 16,1; 2005 г. — 16,4 на 100 тыс. детского населения; 2004 г. — 35,9; 2005 г. — 36,7 на 100 тыс. подросткового населения). Наиболее высокие показатели заболеваемости — в возрастной группе 3–6 лет (23,4 на 100 тыс. детского населения).

Регистрируются случаи заболевания туберкулезом ЦНС и мозговых оболочек среди детей младшего возраста (0–6 лет): в 2004 г. этот показатель составил 0,1 % на 100 тыс. детского населения (12 случаев), в 2005 г. — 0,2 % на 100 тыс. детского населения (22 случая).

В то же время уровень заболеваемости внелегочным туберкулезом за последние 5 лет снизился на 16,2 %. В 2005 г. он составил 3,0 на 100 тыс. населения (4 285 человек). Снижение данного показателя заболеваемости внелегочным туберкулезом обусловлено уменьшением числа заболевших всеми локализациями туберкулеза, за исключением туберкулеза костей. Выраженное несоответствие между динамикой показателя заболеваемости туберкулезом органов дыхания и внелегочным туберкулезом обусловлено недостатками выявления и диагностики внелегочного туберкулеза.

Выявление туберкулеза остается главной задачей, которая возлагается на общую медицинскую сеть. В благополучные годы (1985–1986 гг.), когда уровень заболеваемости туберкулезом снижался, а удельный вес остропрогрессирующих форм был низок, основным направлением работы по выявлению туберкулеза среди взрослого населения была профилактическая флюорография, которая выявляла до 70 % всех случаев туберкулеза легких. К 2001–2002 гг. количественные показатели активного выявления туберкулеза составили всего 52,8 %, низкие показатели активного выявления больных туберкулезом сохраняются и в 2005 г. — 54,4 %. Остаются высокими показатели выявления туберкулеза по обращаемости: 2004 г. — 46,5 %, 2005 г. — 45,6 %.

В 2005 г. из числа впервые взятых на учет 92 534 человек (2004 г. — 93 105 человек) активно было выявлено 50 338 человек, что составило 54,4 %. Из них методом флюорографии выявлено по России — 49,5 % (45 799), в г. Москве — 38,3 % (1005), в Московской области — 42,1 % (1162); микроскопией мазка мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) по России — 2,4 % (2242), в г. Москве — 0 %; в Московской области — 0,3 %; посевом мокроты на МБТ по России — 1,0 % (882), в г. Москве — 0,1 %, в Московской области — 0 %; методом туберкулинодиагностики — 1,5 %.

Вывод ясен: без флюорографического метода около 50,0 % больных не были бы обнаружены и остались бы без профилактической, санитарно-эпидемиологической и лечебной помощи. Выявляемость методом туберкулинодиагностики среди детей и подростков составила 0,2 на 1 000 обследованных. Низкая результативность метода требует улучшения работы общей медицинской сети на всех этапах туберкулинодиагностики.

Доля больных, выявленных при профилактических осмотрах по г. Москве и в Московской области в 2005 г., составила 37,8 % и 41,7 % соответственно. Следствием этого явилось ухудшение клинической структуры впервые выявленных больных туберкулезом, что говорит о серьезных недостатках диагностической работы в общей медицинской сети. Отмечено, что при неудовлетворительной организации этого процесса в контингентах групп учета фиброзно-кавернозный туберкулез легких составил 2,0 %, при активном выявлении — 0,8 %, при выявлении по обращению — 3,2 %, казеозная пневмония — 1,5; 0,2 и 2,9 % соответственно, а очаговый туберкулез — 16,6; 23,4 и 8,2 % соответственно.

Нужно отметить, что средняя продолжительность обследования с момента обращения до установления диагноза туберкулеза легких составляет 3-4 месяца (длительно проводятся лечебные мероприятия до 1-2 мес. без исследования мокроты на МБТ и соответствующего рентгенологического исследования), часть больных из-за платного рентгенологического обследования отказывается от обследования, часть рентгенологических исследований, проведенных в поликлиниках общей медицинской сети, бывает малоинформативной. Данные обстоятельства требуют усиления организационно-методической работы с врачами поликлиник и стационаров общей медицинской сети, обязательное исполнение клинического минимума обследований на туберкулез. Обследование на туберкулез должно быть бесплатным независимо от социального статуса больного.

Доля больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких среди впервые выявленных больных в 2005 г. составила 2,5 % (3516 человек), что является признаком сохранения напряженной эпидемиологической ситуации. Продолжает оставаться на крайне высоком уровне показатель, характеризующий своевременность выявления больных туберкулезом — процент больных, умерших от туберкулеза на первом году наблюдения, среди всех случаев смерти. В 2005 году данный показатель составил 22,7 % (в 2004 г. — 19,4%). Иными словами, при активном выявлении и своевременных флюорографических осмотрах фиброзно-кавернозный туберкулез легких находили в 5 раз реже, казеозную пневмонию — в 30 раз реже, а очаговый туберкулез — в 3 раза чаще.

Более яркая картина форм и локализаций туберкулеза, выявленных посмертно. По сравнению с активным выявлением фиброзно-кавернозный туберкулез находили в 50 раз, а казеозную пневмонию — в

80 раз чаще. Количество больных фиброзно-кавернозным туберкулезом за последние 10 лет увеличилось на 100 % и в 2005 г. составило 35 351 человека.

Очевидно, что для реальной оценки эпидемиологии туберкулеза необходимо включать в анализ больных с распространенными формами, фиброзно-кавернозным туберкулезом и умерших до года после выявления. Результаты активного выявления во многом зависят от количества и качества микробиологических исследований. По данным *М.В.Шиловой* [1] на учете состоит 124,3 тысяч бактериовыделителей. Тем не менее организация бактериологической службы далека от совершенства. Из года в год увеличивается число умерших от туберкулеза больных, у которых не определены МБТ. В 2004 г. у 5381 человека из 30,5 тысяч умерших (23,3 %) не было подтверждено бактериовыделение; туберкулез был диагностирован посмертно в 2004 г. у 3311 человека (14,3 %).

Угрожающей проблемой фтизиатрии становится множественная лекарственная устойчивость МБТ. По данным *И.Р.Дорожковой*, лекарственная множественная лекарственная устойчивость составляет в России 5,7 %; по данным НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова в 2003 г. множественная лекарственная устойчивость у впервые выявленных больных составила 6,7 %, у бактериовыделителей, состоящих на учете на конец года, — 16,2 %. В 2005 г. Умерло 3797 больных с множественной лекарственной устойчивостью МБТ (3,1 %). Не менее актуально и выявление у 70,0 % хронических больных туберкулезом неспецифической микрофлоры с почти 90,0%-ной устойчивостью к антибиотикам. Анализ реальных эпидемиологических показателей туберкулеза свидетельствует о дальнейшем ослаблении защитных свойств макроорганизма человека при усилении вирулентности и агрессивности микроорганизмов в неблагоприятных условиях окружающей среды.

За последнее десятилетие Европейское региональное бюро ВОЗ отмечает рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией в республиках бывшего Советского Союза, а Россия относится к числу стран Европы, в которых проблема туберкулеза и ВИЧ-инфекции стоит наиболее остро. В России темпы распространения эпидемии ВИЧ-инфекции самые высокие в мире [3, 4]: на 1 января 2005 г. зарегистрировано более 309 тыс. случаев. Среди лиц со СПИДом во всем мире растет смертность от туберкулеза. По данным *П.Смолла* [5], она достигает 43–89 % от числа лиц, у которых зарегистрирован этот синдром, и наблюдается в более молодой возрастной группе. Результатом этих факторов, несомненно, является развитие внутрибольничных инфекций, снижение результативности лечебных мероприятий и эффективности работы лечебно-профилактических учреждений.

На фоне "утяжеления" туберкулеза увеличивается доля больных, нуждающихся в проведении различных инвазивных диагностических и лечебных процедур, т. е. возрастает роль ятрогенного фактора об-

разования и передачи внутрибольничной инфекции. До 15–20 % больных в ЛПУ подвержены внутрибольничной нозокомиальной инфекции. Профилактика нозокомиальной инфекции в условиях напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулезу и усиливающейся лекарственной устойчивости микробов – важная проблема современной фтизиатрии и медицинской службы в целом.

Обобщая проблему раннего и своевременного выявления, необходимо отметить, что наибольшую долю эффективности всех противотуберкулезных мероприятий определяет уровень организации выявления больных туберкулезом, особенно органов дыхания. Данный раздел работы оказывает непосредственное влияние на распространенность и тяжесть туберкулеза, формирует клиническую структуру впервые выявленного туберкулеза и обеспечивает эффективность излечения больных, снижая экономический ущерб наносимый туберкулезом (путем снижения смертности и инвалидности среди больных туберкулезом), тем самым уменьшая финансовые затраты.

Залогом успешности всех противотуберкулезных мероприятий в первую очередь является организация выявления и диагностики на ранней стадии заболевания. Только разработка своевременной системы активного выявления больных туберкулезом и дифференцированного комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий с учетом всех медико-социальных факторов на этапах наблюдения и лечения больных сможет обеспечить успех в решении проблемы организации ранней диагностики заболевания с адекватными подходами к его терапии.

В данном случае реабилитационный прогноз будет тем оптимальнее, чем раньше установлен диагноз и осуществлен дифференцированный подход к тактике лечения. Эти обстоятельства требуют разработки и внедрения во фтизиатрии широкого круга организационных, гигиенических, противоэпидемических, дезинфекционно-стерилизационных мероприятий, создания научно-внедренческой структуры медико-технических инноваций на государственном уровне. Представленные в данной работе материалы послужили основой для усиления некоторых разделов, утвержденных стандартов преподавания фтизиатрии на последипломном этапе образования.

1. В разделе "Эпидемиология туберкулеза" большее внимание необходимо уделять нетуберкулезным заболеваниям, снижающим иммунитет макроорганизма, таким как ВИЧ, птичий грипп, гепатиты, наркомания, неспецифические заболевания легких.

2. Раздел лучевой диагностики должен быть значительно усилен участием ведущих специалистов и учреждений России с проведением анализа эффективности и удельного места в диагностике методов от флюорографии до магнитно-ядерной томографии.
 3. Необходимо значительное усиление раздела микроскопических и микробиологических методов диагностики, включая современные разработки SP-олиготипирования и микрочипов.
 4. С учетом сопутствующей патологии у больных осложненным туберкулезом легких должен быть усилен раздел современной антибактериальной и патогенетической терапии.
 5. Ввиду дефектов организации выявления внелегочного туберкулеза и ожидаемого роста заболевания как вторичного на фоне нарастания иммунодефицита необходимо активизировать подготовку специалистов по выявлению, диагностике и лечению этой формы заболевания.
 6. Совместно с учреждениями – производителями АЭН РФ разработаны организационные принципы общественного объединения медико-технических инноваций, позволяющие улучшить разработку и обеспечение противотуберкулезной службы новыми аппаратами и методиками.
 7. Необходимо научное обоснование и обучение кадров физиотерапевтического направления борьбе с нозокомиальной инфекцией, лекарственной устойчивостью МБТ, а также реабилитации больных туберкулезом.
 8. В силу проблем, возникающих на грани "фтизиатрии – общая лечебная сеть", необходимо больше внимания уделять тематическим циклам для врачей общей лечебной поликлинической сети.
- Современный туберкулез весьма изменчив и заставляет внимательно анализировать и реагировать на возникающие проблемы.

Литература

1. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2004 г. М.: Фолиум; 2005
2. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Голиусов А.Т., Буравцева Е.В. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в России. Эпидемиология и инфекционные болезни 2001; 1: 10–15.
3. Батыров С.А. Лечебно-диагностическая помощь больным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в условиях многопрофильной специализированной больницы. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2005
4. Смолл П.М. Борьба с туберкулезом в тюрьмах. М: Права человека; 2002

Поступила 28.03.07
© Приймак А.А., Бутыльченко О.В., 2007
УДК 616.24-002.5-07

Уважаемые авторы!

Редакция журнала "Пульмонология" просит вас внимательно ознакомиться с правилами оформления статей, представляемых для публикации. Обращаем ваше внимание на то, что соблюдение данных правил существенно сокращает подготовительный этап и ускоряет срок публикации материала.

Общие правила

Статья (2 экземпляра) может быть передана или выслана в редакцию по почте (адрес: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32, НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ, редакция журнала "Пульмонология").

В конце статьи необходимо указать: фамилию, имя, отчество автора (полностью); точный адрес, включая почтовый индекс, телефон с указанием кода города, адрес электронной почты. На последней странице должны содержаться собственноручные подписи всех авторов. К статье необходимо приложить визированное руководителем и заверенное круглой печатью официальное направление из учреждения, на базе которого выполнена работа, и экспертное заключение. Кроме того, в редакцию следует передать электронную версию статьи на диске 3.5", CD-ROM / DVD-ROM либо электронной почтой по адресу pulmo@pulmonology.ru. Электронная версия должна содержать полный текст статьи, включая название, имена авторов, резюме, таблицы, рисунки и список литературы. Текст должен быть сохранен в формате редактора *Word for Windows*.

Правила оформления статьи

Текст статьи должен быть напечатан с одной стороны белой бумаги формата А4 и набран 14-м размером шрифта *TimesNewRoman* с полуторным интервалом — не более 30 строк на страницу. Размеры полей: левое — 30 мм, правое — не менее 10 мм, верхнее и нижнее — не менее 20 мм. На 1-й странице необходимо указывать в обозначенной последовательности: инициалы и фамилии авторов, далее — название статьи, с новой строки — полное название учреждения, на базе которого была выполнена работа (фамилию руководителя учреждения, кафедры и т. д. приводить не следует). Если авторами статьи являются сотрудники различных учреждений, необходимо обозначить их принадлежность с помощью нумерации.

Статья должна соответствовать "Единым требованиям к рукописям, представляемым в биомеди-

цинские журналы", разработанным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (*International committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 36–47). С русской версией этого документа вы можете ознакомиться в Интернете:

<http://www.mediasphera.aha.ru/recom/recomen.htm>

Объем оригинального исследования не должен превышать 10 страниц, казуистического сообщения — 4, рецензии — 5, обзора литературы — 12 страниц. При подготовке материала следует использовать современную русскоязычную научную терминологию. Статья должна быть написана грамотно, текст и остальной материал — тщательно выверены.

На полях статьи необходимо пояснить все неоднозначные элементы: латинские и греческие буквы, индексы (надстрочные и подстрочные), прописные (М) и строчные (м) буквы, сходные по написанию цифры и буквы (О — буква и 0 — цифра).

Библиографический список

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в списке литературы. В библиографию следует включать работы отечественных и зарубежных авторов за последние 7 лет. Ссылки на более ранние публикации допускаются только в случае необходимости. В оригинальной статье допускается цитирование не более 15, в обзоре — не более 60 источников. В список литературы не могут быть включены неопубликованные работы и монографии.

Список литературы (с указанием авторов, названия статьи и контактной информации) должен быть напечатан на отдельном листе, все библиографические ссылки — пронумерованы. Сноски в тексте статьи следует оформлять в квадратных скобках, в строгом соответствии с той нумерацией, которая приводится в библиографическом списке. Список литературы составляется строго в порядке цитирования (а не в алфавитном!). Работы иностранных авторов чередуются (в порядке упоминания) с работами отечественных. В список литературы не следует включать источники, ссылки на которые отсутствуют в тексте.

В статьях, имеющих до трех или трех авторов, следует указывать фамилии каждого из них, если в авторском коллективе более трех человек, необходимо отметить первых трех, а далее вставить "и др."

Инициалы авторов ставят после фамилии. В монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после заглавия книги через двоеточие необходимо указывать язык, с которого сделан перевод (например: Пер. с англ.). Редакторы отечественных и иностранных книг приводятся перед заглавием книги, причем после фамилии редактора русского издания в скобках пишется (ред.), а после фамилии редактора иностранного издания через запятую — *ed.* (*Hrsg.* для изданий на немецком языке). В заглавиях иностранных журналов все слова пишут с прописной буквы, в заглавиях иностранных книг — со строчной, за исключением названий на немецком языке (существительные — с прописной буквы).

При ссылках на книги необходимо указывать место издания (город), после двоеточия — издательство, после точки с запятой — год издания. Если у книги два места издания, приводят оба, отделяя их друг от друга точкой с запятой.

При описании библиографических источников выходные данные указывают в следующем порядке с соблюдением определенной орфографии.

- Статьи из журналов и продолжающиеся издания: фамилия или фамилии авторов, инициалы, название статьи, точка, название журнала (после него точка не ставится!), год, том, номер выпуска в круглых скобках, двоеточие, страницы (от и до через тире), например:

Eller J., Ede A., Schaberg T. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. Chest 1998; 113: 1542–1548.

- Монографии: фамилия или фамилии авторов, инициалы, название монографии (все слова раскрываются), точка, номер повторного издания, точка, место издания (город), двоеточие, издательство, точка с запятой, год издания, например:

Мешкова Р.Я. Иммунопрофилактика: Руководство для врачей. Смоленск: Русич; 1999.

- Статьи из сборников: фамилия или фамилии авторов, инициалы, название статьи, точка, далее — "В кн.:", название сборника, точка, место издания, двоеточие, издательство, точка с запятой, год издания, точка, страницы (от и до через тире), например:

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

- Автореферат: фамилия или фамилии авторов, инициалы, полное название автореферата (без сокращений), двоеточие, с заглавной буквы — на соискание какой степени и в какой области наук защищена диссертация, точка, место издания, точка с запятой, год издания, например:

Браженко О.Н. Значение адаптации и реактивности организма в клинике туберкулезного и параневмонического плевритов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 2002.

- Авторские свидетельства и патенты: сокращенное указание авторского свидетельства или патента ("А.с." или "Пат."), номер, страна, название, через косую черту — фамилия автора, инициалы, источник опубликования.

Таблицы

Все таблицы должны выполняться в формате *Word for Windows*, нумероваться арабскими цифрами согласно первому упоминанию в тексте и иметь заголовки. Дублирование материала таблицы в виде рисунка не допускается. Информацию в однотипных таблицах следует оформлять единообразно. У каждого столбца должен быть краткий заголовок, соответствующий его содержанию. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, необходимо размещать в примечаниях. Количество знаков в строке таблицы не должно превышать 100 (включая пробелы). Если число знаков в строке больше 100, таблицу следует перестроить.

В тексте статьи обязательно должны содержаться ссылки на таблицы или иллюстрации. Таблицы размещаются непосредственно в "теле" статьи, после ссылок на них, а иллюстрации — на отдельном листе.

Химические формулы

Химические формулы (кроме простейших типа HCl, H₂SO₄) и схемы реакций нумеруют арабскими цифрами в скобках и помещают в конец абзаца со ссылкой в тексте на них. Порядковые номера одиночных формул и схем должны находиться с правого края страницы.

Иллюстрации

Объем иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы, графики, схемы) должен быть минимальным. Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру и масштабу. Диаграммы и графики, построенные в *Word* и *Excel*, могут быть вставлены в текст статьи. Остальные иллюстрации в электронном виде должны быть представлены отдельными файлами.

Полутоновые иллюстрации (фотографии, рентгенограммы) должны быть предоставлены в виде отдельных файлов в формате TIFF (при этом размер снимка по ширине — не менее 80 мм, а разрешение — 300 точек на дюйм) или в формате JPEG с самым высоким качеством, которое возможно в используемом цифровом фотоаппарате. Размер снимка по ширине должен составлять не менее 80 мм, а разрешение — 300 точек на дюйм.

При отсутствии электронной версии полутонные иллюстрации (фотографии, рентгено- и томограммы и т. п.) следует предоставлять на гладкой бумаге размером 9 × 12 см. Фотографические отпечатки должны быть четкими и контрастными. Предоставление распечаток на принтере или ксерокопий не допускается. На фотоснимках не должно быть пятен, загибов, следов продавливания, изломов, царапин и других механических повреждений. Все пометки при необходимости должны быть сделаны на втором экземпляре фотографии или на подклеенной к ней кальке. На обороте каждого изображения простым мягким карандашом без нажима необходимо нанести его номер, фамилию автора и название статьи, а также обозначить верх и низ. Все иллюстрации следует пронумеровать арабскими цифрами в соответствии с первым упоминанием в тексте и снабдить подписями. Подписи к рисункам предоставляются на отдельном листе с указанием названия статьи и фамилии автора. Сначала приводится общая подпись к рисунку, а затем объясняются все цифровые или буквенные обозначения. В пояснениях к микрофотографиям следует указать метод окраски и увеличение (например, окраска гематоксилином и эозином; × 100).

Резюме

Статьи, описывающие оригинальные исследования, обязательно должны сопровождаться кратким резюме на русском и английском языках (объемом не бо-

лее 1 страницы), начинающимся с инициалов и фамилий авторов и названия статьи. Резюме в сжатой форме должно отражать материалы и методы исследования, содержание работы и выводы. На его основании читатель должен составить представление о предмете исследования и его новациях. Все сокращения в резюме должны быть развернуты.

Сопроводительные материалы

При представлении в печать научных экспериментальных работ необходимо указать вид, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных строго в соответствии с "Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных", утвержденными приказом Минздрава РФ.

Если статья возвращается автору на доработку, исправление или сокращение, то вместе с исправленным текстом автор статьи должен вернуть в редакцию и первоначальный вариант. Датой поступления статьи считается дата поступления переработанного текста.

Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или представлены для публикации в другие журналы, не допускается.

Статьи, оформление которых не соответствует указанным правилам, возвращаются авторам без рассмотрения редакционной коллегией журнала.

ИНСТРУКЦИЯ (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата ФЛУИМУЦИЛ® (FLUIMUCIL®)

Регистрационный номер: П № 012975/01.

Торговое название: Флуимуцил®.

Международное непатентованное название: ацетилцистеин.

Химическое название: (R)-2-ацетамидо-3-меркаптопропионовая кислота.

Лекарственная форма: таблетки шипучие 600 мг для приготовления раствора для внутреннего применения.

Состав: одна таблетка содержит активного вещества ацетилцистеина 600 мг; вспомогательные вещества — лимонная кислота, натрия бикарбонат, аспартам, лимонный аромат.

Описание лекарственной формы: белые круглой формы таблетки лимонного, слегка серного запаха. Раствор препарата, полученный в результате восстановления таблеток в воде, должен быть слегка опалесцирующим, с характерным запахом и вкусом лимонного ароматизатора.

Фармакотерапевтическая группа: муколитическое средство. Код АТХ: R05CB01.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика: ацетилцистеин оказывает разжижающее мокроту действие. Наличие в структуре ацетилцистеина сульфгидрильных групп способствует разрыву дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполаризации мукопротеидов и к уменьшению вязкости слизи. Препарат сохраняет активность при наличии гнойной мокроты. Ацетилцистеин оказывает антиоксидантное действие, обусловленное наличием нуклеофильной тиоловой SH-группы, которая легко отдает водород, нейтрализуя окислительные радикалы. При профилактическом применении ацетилцистеина отмечается уменьшение частоты и тяжести обострений у пациентов с хроническим бронхитом и муковисцидозом. Защитный механизм ацетилцистеина основан на способности его реактивных сульфгидрильных групп связывать химические радикалы. Ацетилцистеин легко проникает внутрь клетки, деацетируется до L-цистеина, из которого синтезируется внутриклеточный глутатион. Глутатион — высокореактивный трипептид, мощный антиоксидант, цитопротектор, улавливающий эндогенные и экзогенные свободные радикалы и токсины. Ацетилцистеин предупреждает истощение и способствует повышению синтеза внутриклеточного глутатиона, участвующего в окислительно-восстановительных процессах клеток, таким образом способствуя детоксикации вредных веществ. Этим объясняется действие ацетилцистеина в качестве антидота при отравлении парацетамолом.

Фармакокинетика: Флуимуцил® хорошо абсорбируется при пероральном приеме. Он немедленно деацетируется до цистеина в печени. В крови наблюдается подвижное равновесие свободного и связанного с белками плазмы ацетилцистеина и его метаболитов (цистеина, цистина, диацетилцистеина). Из-за высокого эффекта "первого прохождения" через печень биодоступность ацетилцистеина составляет около 10 %. Ацетилцистеин проникает в межклеточное пространство, преимущественно распределяется в печени, почках, легких, бронхиальном секрете. После перорального приема 600 мг ацетилцистеина здоровыми добровольцами максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 1 ч и составляет 15 ммоль/л. Период полувыведения из плазмы равен 2 ч. Ацетилцистеин и его метаболиты выводятся в основном почками.

Показания к применению: заболевания органов дыхания, сопровождающихся образованием мокроты повышенной вязкости, — острый и хронический бронхит, трахеит, бронхолит, пневмония, бронхоэктазия, ателектазы вследствие закупорки бронхов слизистой пробкой, муковисцидоз, бронхиальная астма. Удаление вязкого секрета из дыхательных путей при посттравматических и послеоперационных состояниях. Облегчение отхождения слизи при синусите.

Противопоказания: повышенная чувствительность к ацетилцистеину, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, дети до 18 лет.

Применение при беременности и лактации. При беременности и лактации применение ацетилцистеина возможно только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или младенца.

С осторожностью: легочное кровотечение, кровохарканье; заболевания печени, почек, нарушение функции надпочечников; бронхиальная астма и обструктивный бронхит; фенилкетонурия.

Способ применения и дозы. Шипучую таблетку растворяют в 1/3 стакана воды и принимают 1 раз в день. Продолжительность курса лечения следует оценивать индивидуально. При острых заболеваниях продолжительность курса лечения составляет от 5 до 10 дней и до нескольких месяцев при лечении хронических заболеваний (по рекомендации врача). При растворении ацетилцистеина необходимо пользоваться стеклянной посудой, избегать контакта с металлическими и резиновыми поверхностями.

Побочное действие. В редких случаях возможны тошнота, изжога, рвота, диарея, кожная сыпь, зуд, крапивница, носовые кровотечения, шум в ушах. При приеме ацетилцистеина описаны случаи развития бронхоспазма, коллапса, стоматита, снижения агрегации тромбоцитов.

Передозировка. Ацетилцистеин при приеме в дозе 500 мг/кг/день не вызывает признаков и симптомов передозировки.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Сочетанное применение ацетилцистеина с противокашлевыми средствами может усилить застой мокроты из-за подавления кашлевого рефлекса. При одновременном применении с такими антибиотиками, как тетрациклины (исключая доксициклин), ампициллин, амфотерицин В, возможно их взаимодействие с тиоловой группой ацетилцистеина, что ведет к снижению активности обоих препаратов. Поэтому интервал между приемами этих препаратов должен составлять не менее 2 ч. Одновременный прием ацетилцистеина и нитроглицерина может привести к усилению сосудорасширяющего и дезагрегантного действия последнего. Ацетилцистеин устраняет токсические эффекты парацетамола.

Особые указания. Больным с бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом ацетилцистеин следует назначать с осторожностью под систематическим контролем бронхиальной проходимости.

Присутствие легкого серного запаха является характерным запахом действующего вещества.

Форма выпуска: по 2 или 10 таблеток в стрипе из А1-фольги; по 1 или 2 стрипа с 10 таблетками или по 5 или 10 стрипов с 2 таблетками вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной упаковке.

Условия хранения: при температуре не выше 25 °С.

Срок годности: 3 года. Не использовать после даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска из аптек: без рецепта.

Предприятие-производитель: Замбон Свитцерланд Лтд., 6814 Кадемпино, Швейцария.

Адрес представительства в России: 119002, г. Москва, Глазовский пер., д. 7. Тел.: (495) 933-38-30. Факс: (495) 933-38-31.



Преждевременно ушел из жизни известный бельгийский ученый — проф. *Поль Вормьер*. Университетское образование он получил в Бельгии, а в последствии стажировался в Сан-Франциско у известного ученого, который считается отцом современной респираторной медицины, — профессора *Наделя. П. Вормьер* сыграл большую роль в организации ERS, особенно на этапе слияния двух обществ — физиологов и клиницистов, работающих в области респираторной медицины. Хотелось бы в его память отметить с особой благодарностью теплое отношение к ученым из России и поддержку при их вхождении в структуру ERS.

Вновь в ERS ведется дискуссия по интерпретации интерстициальных легочных заболеваний. Эту инициативу проявил профессор *Баккар* вместе со своими коллегами, который рассматривает теорию, достаточно популярную у нас в стране (ее развивает проф. *М.М. Илькович*). Суть проблемы состоит в том, что интерстициальная пневмония и ее клинические формы являются различными фазами и стадиями единого процесса. Так, обычная неспецифическая пневмония рассматривается как единый процесс.

Бурно развивается направление биологии клеток в респираторной медицине. Проф. *Деймец* поднимает вопрос о роли дендритных клеток, которые стали получать посредством современной техники бронхоальвеолярного лаважа. Нужно сказать, что при некоторых легочных заболеваниях особенно страдает врожденный иммунитет, который в значительной степени связан с функциональной особенностью этой популяции клеток. Открываются новые перспективы не только детально охарактеризовать врожденный иммунитет, но и разработать методы, способные обеспечивать эффект иммуномодуляции.

Туберкулез является проблемой, которая касается не только стран Восточной Европы: в ERS внимательно относятся к динамическому развитию этого заболевания и в странах Западной Европы. Неизменно актуальной остается проблема ХОБЛ, и проф. *Амброзино*, один из ведущих клиницистов, обращает внимание на полиморбидность заболевания и оказание адекватной респираторной поддержки пациентам, которые находятся в стадии далеко зашедшей дыхательной недостаточности.

Идет поиск методов, позволяющих диагностировать рак легких на самых ранних стадиях его развития. В качестве одного из них предлагается компьютерная томография высокой частоты, которая дает возможность обнаружить рак на этапе, когда отсутствуют поражения лимфатических узлов и метастазы. Это направление на сегодняшний день представляется одним из наиболее перспективных в ранней диагностике данной патологии.

Группа ученых из Швеции, которую возглавил проф. *Лёвен*, занимается изучением широко применяемых в лечении бронхиальной астмы и ХОБЛ β_2 -агонистов. Эти препараты не только регулируют тонус гладких мышц дыхательных путей, но и обладают независимым противовоспалительным эффектом, и предполагается значительное развитие этого направления научных исследований.

на правах рекламы

АстраЗенека 

Регистрационный номер: ПМ 013187/01
Препарат может иметь торговые названия и торговые марки.
Перед назначением проконсультируйтесь с врачом и внимательно изучите инструкцию по медицинскому применению препарата.
Для получения дополнительной информации и при необходимости обращайтесь в представительство компании.
119034, Москва, ул. Вавилова, д.34, стр.1. Тел.: +7 495 738 0000. Факс: +7 495 700 0000