



**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!

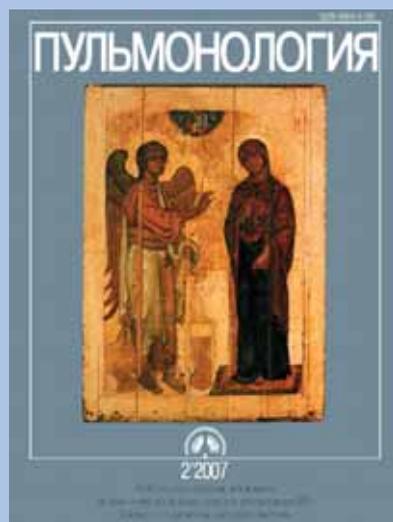
Второй номер журнала "Пульмонология" за 2007 г. посвящен преимущественно проблемам респираторной инфекции, среди которых особое внимание уделено туберкулезу. Из всех актуальных вопросов, связанных с туберкулезом, один стоит предельно остро — развитие особой формы этого заболевания, вызванной туберкулезной палочкой, которая проявляет свойства устойчивости ко многим лекарственным препаратам. Среди данной группы пациентов отмечаются наиболее высокая летальность и более затяжное течение заболевания. Большая их часть нуждается в дорогостоящем лечении, чтобы действительно контролировать данную форму туберкулеза.

Необходимо отметить инновационные работы ученых из Института молекулярной биологии им. В.А.Энгельгарда РАН, которыми разработаны современные технологии, относящиеся к области биочипов и позволяющие в ранние сроки выявлять лиц с множественной лекарственной устойчивостью и переносящих туберкулез. Это большое достижение, потому что ранее такие формы туберкулеза выявлялись спустя 2-3 месяца после того, как лечение было начато. Весьма актуален в современной литературе вопрос взаимосвязи болезней, поражающих дыхательную систему (хроническая обструктивная болезнь легких, БА, обычная нетуберкулезная пневмония), с другими патологиями. В заглавной статье номера проф. *Е.И.Шмелев*, который является экспертом в данной области, большое внимание уделяет исследованию данного взаимодействия. Необходимо подчеркнуть, что больные с сочетанной легочной патологией, как правило, имеют фоновые легочные заболевания, к которым в первую очередь относятся обструктивные заболевания органов дыхания.

Особенно хотелось бы подчеркнуть, что фактором риска как для тяжелого течения туберкулеза, так и для развития этой группы заболеваний является курение. Табакокурение в сочетании с поражением органов дыхания существенно утяжеляет состояние пациентов с сочетанной патологией. Этот номер несомненно привлечет внимание врачей смежных специальностей и поможет им лучше понимать проблемы, связанные с туберкулезом, и предупреждать их.

Главный редактор журнала "Пульмонология"

 А. Г. Чучалин



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

## На обложке

### Устюжское Благовещение. XII в.

На древней иконе на абстрактном золотом фоне изображены две фигуры: архангел Гавриил, принесший весть о том, что Марии суждено родить Божественного младенца, и Богородица. Никаких дополнительных деталей, которые в более поздних иконах намекают на место действия, нет. Фигуры равновелики и занимают почти всю высоту доски. Благородная простота композиционного решения делает понятным с первого взгляда диалог, происходящий между персонажами. В центре благословляющий жест архангела Гавриила, жест передающий, на который Богородица отвечает жестом принимающим. Взгляд архангела, весь его облик полны печального благоговения перед избранницей Божьей. Мария же принимает весть с благородной сдержанностью, она хорошо сознает, как велика и тяжела судьба, ей уготованная, но, колеблясь, принимает ее. Она прислушивается к зарождающейся внутри нее жизни. Приглядевшись, можно заметить изображение младенца у нее на груди — символический образ вочеловечивания Бога. В полукружии у верхнего края иконы помещено изображение Бога Отца.

Е.Н.Зиничева

# Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

## Содержание

### Передовая статья

*Шмелев Е.И.*

Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания ... 5

### Клинические рекомендации

*Морис А.Х., Мак-Гарви Л., Паворд И.*

Рекомендации по ведению взрослых больных с кашлем ..... 10

### Оригинальные исследования

*Загдын З.М., Браженко Н.А., Браженко О.Н., Лукьянова Ю.В., Алексеев Д.Ю., Тярсова К.Г., Супрун Т.Ю., Алексеев А.А., Крупицкий Е.М., Лиознов Д.А., Цой М.В., Егорова В.Ю., Вербицкая Е.В., Звартау Э.Э., Флеминг М.*

Коморбидность туберкулеза, алкоголизма и наркомании ..... 40

*Исакова Ж.Т., Пак О.А., Юсупова Э.У., Гончарова З.А., Тумашова А.Ф., Кожомкулов М.Д., Кожомкулов Д.К., Чубаков Т.Ч., Алишеров А.Ш., Фриденд Дж., Алдашев А.А.*

Молекулярно-эпидемиологический анализ рифампицин-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных на территории Кыргызской Республики ..... 44

*Сухова Е.В., Барсуков В.Н., Сухов В.М., Зайнуллин Н.Р.*

Факторы, снижающие дисциплину лечения у больных туберкулезом легких, и возможности повышения мотивации к лечению ..... 50

*Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А., Куликова И.И., Курбатова Е.В., Марченко Г.Р., Калинин А.В.*

Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в крупном промышленном центре ..... 56

*Степанничева Л.А., Игнатова Г.Л., Садрутдинова Н.Р., Филичкина Л.П.*

Опыт применения препарата Амиксин для профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких у пациентов трудоспособного возраста ..... 59

*Гноевых В.В.*

Математическое моделирование ранних никотин-ассоциированных дисфункций пульмо-кардиальной системы на начальных этапах развития ХОБЛ ..... 63

*Демко И.В., Гордеева Н.В., Петрова М.М., Артюхов И.П.*

Бронхиальная астма в г. Красноярске: использование различных методов для оценки уровня контроля ..... 68

*Игнатьев В.А., Титова О.Н., Каменева М.А., Суховская О.А.*

Опыт длительного лечения тиотропия бромидом больных хронической обструктивной болезнью легких ..... 74

### Обзоры

*Визель А.А., Визель И.Ю., Пронина И.Ю.*

Противовоспалительный препарат фенспирид ..... 80

*Авдеев С.Н.*

Возможность уменьшения числа обострений у больных ХОБЛ при длительном приеме N-ацетилцистеина ..... 89

<b>Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В.</b> Симбикорт (будесонид / формотерол): одновременное применение в качестве базисной терапии и для купирования симптомов бронхиальной астмы	98
<b>Авдеев С.Н.</b> Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание	104
<b>Лекции</b>	
<b>Лоцилов Ю.А.</b> Патологическая анатомия пневмокониоза	117
<b>Заметки из практики</b>	
<b>Сорокина Е.А., Черняев А.Л., Захаров О.Д., Самсонова М.В.</b> Поражение легких при сочетанной химио- и рентгено-терапии лимфомы	122
<b>Юбилейные даты</b>	
Порханов Владимир Алексеевич К 60-летию со дня рождения	126
<b>Новости ERS</b>	127

## Contents

<b>Editorial</b>	
<b>Shmelev E.I.</b> COPD and co-morbidity	5
<b>Clinical guides</b>	
<b>Morice A.H., McGarvey L., Pavord I.</b> Recommendations for the management of cough in adults	10
<b>Original studies</b>	
<b>Zagdyn Z.M., Brazhenko N.A., Brazhenko O.N., Lukyanova Yu.V., Alekseev D.Yu., Tyarasova K.G., Suprun T.Yu., Alekseev A.A., Krupitsky E.M., Tsoy M.V., Lioznov D.A., Egorova V.Yu., Verbitskay E.V., Zvartau E.E., Fleming M.</b> Co-morbidity of tuberculosis, alcoholism and drug dependence	40
<b>Isakova G.T., Pak O.A., Yusupova A.U., Goncharova Z.A., Tumashova A.F., Kozhomkulov M.D., Kozhomkulov D.K., Chubakov T.Ch., Alisherov A.Sh., Friedland J., Aldashev A.A.</b> Molecular and epidemiological characterization of rpoB mutations in rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis in Kyrgyz Republic	44
<b>Sukhova E.V., Barsukov V.N., Sukhov V.M., Zainullin N.R.</b> Factors reducing adherence to therapy and abilities to enhance motivation for treatment	50
<b>Borodulin B.E., Borodulina E.A., Kulikova I.I., Kourbatova E.V., Marchenko G.R., Kalinkin A.V.</b> Tuberculosis in HIV-infected patients in a large industrial center	56
<b>Stepanishcheva L.A., Ignatova G.L., Sadrutdinova N.R., Filichkina L.P.</b> Experience of administration of Amixin for prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in workers	59

### 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 02.05.2007. Формат 60 x 90 1 / 8.  
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 458  
ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»  
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО «Лига-Принт»  
© Пульмонология, 2007

<b>Gnoevykh V.V.</b> Mathematical model of early dysfunction of cardiorespiratory system in early-stage COPD .....	63
<b>Demko I.V., Gordeeva N.V., Petrova M.M., Artyuhov I.P.</b> Bronchial asthma in Krasnoyarsk: different methods for evaluation of control .....	68
<b>Ignatiev V.A., Titova O.N., Kameneva M.A., Sukhovskaya O.A.</b> Experience of long-term treatment with tiotropium bromide of patients with chronic obstructive pulmonary disease .....	74
<b>Reviews</b>	
<b>Visel A.A., Visel I.Yu., Pronina I.Yu.</b> Antiinflammatory drug fenspirid .....	80
<b>Avdeev S.N.</b> Reduction of exacerbations of COPD under long-term administration of N-acetylcysteine .....	89
<b>Chuchalin A.G., Tsoy A.N., Arkhipov V.V.</b> Symbicort (budesonide / formoterol) as a single inhaler for maintenance and reliever therapy of asthma .....	98
<b>Avdeev S.N.</b> COPD as a systemic disease .....	104
<b>Lections</b>	
<b>Loshchilov Yu.A.</b> Pathological anatomy of pneumoconiosis .....	117
<b>Practical notes</b>	
<b>Sorokina E.A., Chernyaev A.L., Zakharov O.D., Samsonova M.V.</b> Lung injury after combined chemotherapy and radiotherapy due to lymphoma .....	122
<b>Anniversaries</b>	
<b>Porkhanov Vladimir A.</b> To the 60th birthday .....	126
<b>ERS news</b> .....	127



### Читайте в следующем номере:

Состояние минеральной плотности кости у больных хронической обструктивной болезнью легких

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

Руководство по профессиональной астме Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии

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

*Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Алахвердиев А.К.*



*Е.И.Шмелев*

## Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания

Отдел пульмонологии Центрального НИИ туберкулеза РАМН, г. Москва

*E.I. Shmelev*

## COPD and co-morbidity

Совершенствование методов диагностики и терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является одной из наиболее сложных задач современной пульмонологии. Об этом свидетельствует неуклонный рост больных ХОБЛ во всем мире [1]. И если 15 лет назад констатировалась безусловная обреченность больных, то в последнем пересмотре GOLD подчеркивается, что "заболевание можно предупредить и лечить" [2]. Общеизвестно, что популяция больных ХОБЛ разнородна по различным признакам, в том числе по ответу на классические лечебные средства и по скорости прогрессирования болезни. Во всем мире идет интенсивный поиск причин возникновения ХОБЛ, начиная с молекулярно-генетических и заканчивая эпидемиологическими.

В настоящей работе обсуждаются проблемы, имеющие прямое отношение и к прогрессированию ХОБЛ и к недостаточной эффективности ее лечения. Важной особенностью условий возникновения ХОБЛ у конкретного индивидуума является длительное (исчисляемое порой десятилетиями) действие этиологических факторов (факторов риска) [3–5], перечисленных в табл. 1.

При этом обычно совместное действие и внутренних, и внешних факторов формирует заболевание. Ведущим внешним фактором риска для ХОБЛ является табакокурение. Кроме того, другие внешние факторы ведут к "острой" респираторной патологии: токсический отек легких, термические и хи-

мические ожоги воздухоносных путей, токсические альвеолиты и др. Существует субклинический период заболевания, который может продолжаться от 3–4 до 10 лет. В этот период пациент обычно не обращается за медицинской помощью, и не предпринимаются активные меры по устранению (минимизации) действия внешних факторов риска. Таким образом, факторы риска продолжают действовать на пациента на протяжении длительного времени, затрагивая не только респираторную систему.

Следует подчеркнуть, что факторы риска ХОБЛ не являются строго специфическими, а могут вести к формированию и других заболеваний как в респираторной системе, так и за ее пределами (табл. 2).

Как видно из табл. 2, перечень заболеваний, имеющих общие этиологические причины, достаточно разнообразен. Но это относится к категории так называемых впервые выявленных больных ХОБЛ. Однако ко всей популяции больных ХОБЛ можно отнести ятрогенные заболевания, напрямую связанные с терапией ХОБЛ (табл. 3).

Таким образом, сама сущность ХОБЛ с ее хроническим течением, кумуляцией длительно действующими

**Таблица 1**  
**Факторы риска ХОБЛ [1]**

Внутренние факторы	Внешние факторы
Генетические факторы	Табакокурение
Пол	Социально-экономический статус
Бронхиальная гиперреактивность	Профессия
Гипериммуноглобулинемия Е	Загрязнение окружающей среды
Бронхиальная астма (БА)	Рецидивирующая бронхолегочная инфекция
	Перинатальная патология и детские болезни
	Питание

**Таблица 2**

**Общность факторов риска ХОБЛ и других болезней**

Факторы риска ХОБЛ	Заболевания общие с ХОБЛ по факторам риска
Табакокурение	Ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, рак, пневмонии, хронический гастрит
Социально-экономический статус	Пневмонии, туберкулез
Профессия	БА, рак, пневмонии, хронический гастрит
Загрязнение окружающей среды	БА, рак, пневмонии, хронический гастрит
Рецидивирующая бронхолегочная инфекция	Пневмония, туберкулез, БА
Перинатальная патология и детские болезни	БА
Питание	БА, гастроэзофагорефлюксная болезнь, артериальная гипертензия, хронический гастрит
Бронхиальная гиперреактивность	БА

**Таблица 3**  
**Ятрогенные болезни при ХОБЛ**

Ятрогенные причины	Заболевания, этиологически связанные с лечением ХОБЛ
Пероральный прием теофиллинов, кортикостероиды (в том числе и ингаляционные)	Хронический гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, микозы, остеопении, остеопорозы, нарушения сердечного ритма
Антибиотики $\beta_2$ -агонисты	Дисбактериозы, микозы Обострения ИБС, артериальная гипертензия

**Таблица 4**  
**Механизмы взаимного отягощения ХОБЛ и других заболеваний**

Патогенетические механизмы ХОБЛ	Сопутствующие болезни
Гипоксемия	ИБС, гипертоническая болезнь, хронический гастрит, пневмонии, туберкулез легких
Нарушения микроциркуляции, эритроцитоз	Пневмонии, БА, туберкулез легких, микоз
Инфекция персистирующая и местный иммунодефицит	Туберкулез легких, БА, пневмонии, микозы
Инфекционные эпизоды	Пневмонии, БА, туберкулез легких, микоз
Бронхиальная обструкция	Туберкулез легких, БА, пневмонии

щих факторов риска и длительным приемом лекарственных средств предполагает возникновение и существование других заболеваний, которые могут значительно модифицировать течение ХОБЛ.

Так, возникает вопрос о взаимоотношении патогенетических механизмов разных заболеваний у страдающего ХОБЛ. В табл. 4 представлены способы взаимного отягощения ХОБЛ и других болезней.

Основные патогенетические механизмы проявления и прогрессирования ХОБЛ, имеющие на разных этапах и фазах болезни различную выраженность и значимость, являются в свою очередь факторами риска возникновения и усугубления хро-

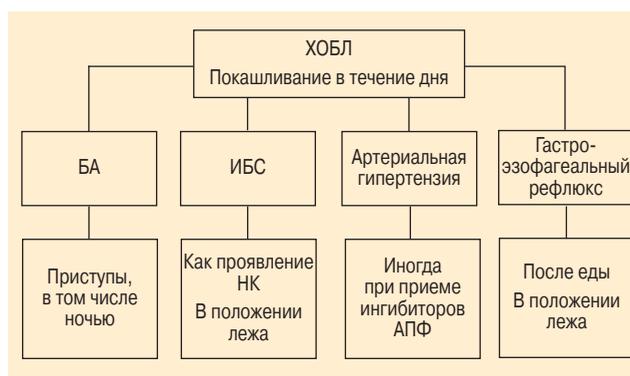


Рисунок. Модификация кашля сопутствующими заболеваниями

нических сопутствующих заболеваний (пневмония, микозы, туберкулез).

Интересным также представляется исследование изменений симптоматики заболеваний у больного и изменений диагностических алгоритмов (табл. 5).

Недостаточное внимание сопутствующим болезням и зачастую неадекватная оценка их влияния на основные проявления ХОБЛ являются причиной диагностических и лечебных ошибок. На рисунке показаны возможности изменения ведущего признака ХОБЛ — кашля — сопутствующими заболеваниями.

Наиболее частыми спутниками ХОБЛ являются: ИБС, артериальная гипертензия, рак легкого, хронический гастрит, БА, гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь, пневмонии, туберкулез легких, остеопорозы, дисбактериозы.

При этом на разных стадиях ХОБЛ вероятность возникновения сопутствующих заболеваний разная, как показано в табл. 6.

Диагностика сопутствующей патологии относительно проста, надо только всегда иметь в виду возможность ее наличия у пациента с ХОБЛ.

Определенные сложности могут возникать при сочетании БА и ХОБЛ, которые являются самостоятельными хроническими заболеваниями респиратор-

**Таблица 5**  
**Модификация симптоматики ХОБЛ сопутствующими заболеваниями**

Сопутствующие заболевания	Модифицирующее действие на основные признаки ХОБЛ
БА	Кашель и одышка — приступообразные, ночные приступы. Вариабельность объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ <sub>1</sub> ). Эозинофилия
ИБС	Кашель и одышка в положении лежа, как проявление недостаточности кровообращения (НК). Периферические отеки. Нарушения сердечного ритма. Кардиалгии, купируемые нитратами. Функция внешнего дыхания (ФВД) — признаки рестрикции. ЭКГ — ишемия миокарда, аритмии
Артериальная гипертензия	Может изменяться характер кашля от ингибиторов ангиотезин-превращающих ферментов (АПФ). Гипертензия. ЭКГ — признаки гипертрофии левых отделов миокарда
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Одышка и кашель после еды, в положении лежа, изжога Рентгенологические и эндоскопические признаки недостаточности кардии
Опухоли легких	Возможно кровохаркание. Могут быть постоянные тупые боли в грудной клетке. Объемный процесс на рентгенограмме. Клетки опухоли в мокроте и бронхо-альвеолярной жидкости
Туберкулез легких	Положительная проба Манту. Возможно кровохаркание. Характерна лихорадка. Микобактерии в мокроте Инфильтрат, каверна или диссеминация на рентгенограмме
Пневмонии	Инфильтрат на рентгенограмме

Стадии ХОБЛ	ИБС	Артериальная гипертензия	Хронический гастрит	Остеопения	Пневмония	БА	Туберкулез легких	Рак легких	Дисбактериозы
1	+	+			+	+	+		
2	+	+	+		+	+	+	+	
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+

торной системы, наиболее распространенными среди населения [6, 7]. Обычно это лица старше 35 лет с длительным анамнезом одной из болезней. Чаще всего ХОБЛ присоединяется к БА, а не наоборот. Если ХОБЛ сопутствует БА, то прослеживается длительное воздействие факторов риска (курение, профессиональные или бытовые вредности), при этом БА находится в стабильном состоянии (контролируемые симптомы, малая вариабельность пиков скорости выдоха (ПСВ)), сохраняется сниженный ОФВ<sub>1</sub>, даже при высоком приросте в пробе с  $\beta_2$ -агонистом. При длительном наблюдении за этими больными отмечается прогрессирование дыхательной недостаточности, носящей неуклонный характер, снижается эффективность кортикостероидов, ранее бывших высоко эффективными, снижается переносимость физической нагрузки: по сути, проявляются признаки обоих заболеваний. В случае, если БА сопутствует ХОБЛ, появляется волнообразность симптоматики, ранее отсутствующей, возникают эпизоды ночных приступов респираторных симптомов.

Эпидемиология этой микст-патологии практически не изучена. Однако, если обратиться к данным по частоте обнаружения тяжелой астмы, со следующими признаками: резистентностью к стандартным средствам базисной терапии (глюкокортикостероиды — ГКС), нарастающими признаками дыхательной недостаточности и формированием легочного сердца, то они будут близки к числу лиц, сочетающих БА и ХОБЛ от 10 до 25 % больных БА.

Особое место среди болезней, сопутствующих ХОБЛ, занимает туберкулез легких. При наличии такого сочетания на первое место всегда выходит туберкулез, и назначается соответствующая химиотерапия. Бронхообструктивный синдром (БОС) встречается при всех формах туберкулеза легких, частота его выявления зависит от длительности течения специфического процесса и от выраженности остаточных изменений в легких. При очаговом туберкулезе бронхиальная обструкция встречается в 52,7 %, инфильтративном — в 56,6 %, фиброзно-кавернозном — в 76,9 %, при диссеминированном — в 88,2 % [8]. Распространенность БОС среди лиц с посттуберкулезными изменениями в легких отмечается в 2–3 раза чаще, чем среди остального населения, и составляет от 59,5 до 83,9 %, и является одной из основных причин временной потери трудоспособности, инвалидизации и преждевременной гибели этих больных.

Различают 3 формы сочетания БОС с туберкулезом легких:

1. Паратуберкулезный (предшествующий туберкулезу легких): возникает вследствие ХОБЛ или других причин.
2. Метатуберкулезный: возникает при длительно текущем активном туберкулезе легких.
3. Посттуберкулезный: развивается после излечения активного туберкулеза на фоне остаточных посттуберкулезных изменений в легких.

Бронхиальная обструкция, которая чаще всего предшествует туберкулезу легких, — это ХОБЛ, диагностируемая в 21 % случаев.

Метатуберкулезный БОС возникает при длительном течении туберкулеза в 75,8 % случаев. При этом на степень выраженности бронхиальной обструкции оказывает влияние распространенность специфического процесса в легких. У больных с ограниченными процессами выраженные и резко выраженные нарушения бронхиальной проходимости выявлены в 40,1 % случаев, при распространенных изменениях — в 83,3 % случаев. Развитию бронхиальной обструкции при наличии туберкулеза легких способствует хирургическое лечение заболевания, когда в результате оперативного вмешательства нарушается архитектура структурных элементов легочной ткани, происходит деформация бронхов. Такими формами являются кавернозный, фиброзно-кавернозный, цирротический, диссеминированный туберкулез легких. Отличительной чертой возникновения бронхиальной обструкции при туберкулезе является сочетание "неспецифических" этиологических факторов: курение, хроническое раздражение, связанное с бытовым или производственным запылением и действием ирритантов со специфическим компонентом (интоксикация, раздражение дренирующих бронхов). Диагностика сочетания ХОБЛ с туберкулезом успешна при проведении стандартного исследования, принятого во фтизиатрии: исследование мокроты на микобактерии, рентгенография, туберкулиновая проба, определение антител к микобактериям в крови.

Наличие сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ не только может существенно модифицировать основные клинические проявления ХОБЛ, но и требует определенной гибкости при назначении лекарственных препаратов больному, страдающему несколькими заболеваниями. В табл. 7 перечислены возможные нежелательные явления при лечении ХОБЛ, сочетающейся с некоторыми другими заболеваниями.

**Таблица 7**  
**Усугубление сопутствующих заболеваний при терапии ХОБЛ**

Основные препараты в лечении ХОБЛ	ИБС	Артериальная гипертензия	Хронический гастрит	БА
$\beta_2$ -агонисты	Аритмии, кардиотоксичность	Гипертензия		
Теofilлины	Аритмии, кардиотоксичность	Аритмии, кардиотоксичность	Раздражение слизистой желудка	
Антибиотики	Аритмии, кардиотоксичность			Аллергия
Вакцины				Аллергия
ГКС		Гипертензия	Раздражение слизистой желудка	

**Таблица 8**  
**Наблюдения за ХОБЛ и сопутствующими болезнями**

Сопутствующие болезни	Отдельные наблюдения (D)	Систематические исследования (C)
ИБС, артериальная гипертензия		+
БА		+
Туберкулез		+
Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), гастриты, язвенная болезнь		+
Пневмонии		+
Легочные микозы	+	
Сахарный диабет	+	
Рак легких	+	
Аденома простаты	+	
Ожирение, остеопорозы		+

Многочисленными исследованиями доказана необходимость определенной осторожности при назначении  $\beta_2$ -агонистов при ИБС и артериальной

гипертензии. Известна возможность нарушения сердечного ритма при использовании некоторых антибиотиков (фторхинолоны) и теofilлинов.

Возможно и обратное явление: отягощение ХОБЛ при применении некоторых препаратов, используемых для лечения сопутствующих болезней. Так, хорошо известно, что  $\beta_2$ -блокаторы усугубляют бронхиальную обструкцию; усиленная мочегонная терапия может привести к гипервискозному синдрому и, как следствие, к тромбозам мелких ветвей легочной артерии; использование ингибиторов АПФ может усилить кашель.

Необходимо уделять особое внимание сопутствующей патологии при ХОБЛ.

В случае, когда ХОБЛ сопутствует гастроэзофагео-рефлюксная болезнь, у больных усугубляется респираторная симптоматика после приема пищи. Если не диагностировать основную причину усугубления респираторной симптоматики, а расценить ее как прогрессирование ХОБЛ, то следует усилить терапию ХОБЛ вплоть до назначения системных ГКС,

**Таблица 9**  
**Рекомендации по изменению терапии больных ХОБЛ при наличии сопутствующих болезней**

Болезни, сочетающиеся с ХОБЛ	Особенности терапии
ИБС, артериальная гипертензия	Ограничение $\beta_2$ -блокаторов Осторожность при использовании ингибиторов АПФ Ограничение симпатомиметиков. Ограничение ГКС
БА	Основные бронходилататоры – антихолинергики, в том числе и пролонгированные (тиотропиум) Обязательное применение антихолинергиков (в том числе и длительного действия – тиотропий) Комбинированная терапия иГКС + бронходилататоры (фиксированные комбинации иГКС + пролонгированные $\beta_2$ -агонисты) Возможность гибкого дозирования иГКС в зависимости от variability ПСВ Вероятность снижения эффективности ГКС Учитывать вероятность грибковой суперинфекции (побочное действие иГКС) При обострениях – высока вероятность осложнения антибиотикотерапии (ограничивать $\beta$ -лактамы)
Пневмонии	Выбор антибиотика в соответствии со степенью нарушений бронхиальной обструкции По мере усугубления бронхиальной обструкции – нарастает вероятность инфицирования Г-отрицательной флорой Сочетание антибиотиков с ГКС (системными)
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Наращивание интенсивности терапии ХОБЛ (бронходилататоры + ГКС) не улучшает, а отягощает состояние больных Ограничение теofilлинов Ограничение глюкокортикостероидов Диета Возвышенное изголовье
Туберкулез легких	Ступенчатая терапия бронхиальной обструкции при туберкулезе легких существенно повышает эффективность лечения

## Ступенчатая терапия бронхиальной обструкции при туберкулезе легких

Ступени	Показатели ОФВ <sub>1</sub> , %		
	70 и более	69–50	менее 50
1	Антихолинергики по потребности	Антихолинергики короткого действия + $\beta_2$ -агонисты короткого действия	Антихолинергики + $\beta_2$ -агонисты (короткого действия) + системные ГКС
2		Антихолинергики + $\beta_2$ -агонисты (длительного действия)	Антихолинергики + $\beta_2$ -агонисты (длительного действия) + системные ГКС
3		+ иГКС	
4		Замена иГКС на системные ГКС	

что еще больше усугубит проявления рефлюкса. И врач вынужден констатировать "рефрактерность" к классической терапии ХОБЛ.

Как же лечить больных ХОБЛ с сопутствующей патологией? Назначение всех препаратов и использование всех методов, применимых для лечения соответствующих заболеваний, могут только усугубить состояние больных и породить "третьи" болезни — ятрогенные. Данные в табл. 8 характеризуют недостаточную изученность этой проблемы.

На основании литературных данных и личного опыта уже можно давать некоторые рекомендации по смещению акцентов в терапии этой микст-патологии (табл. 9).

Естественно, что эти рекомендации не могут быть догмой, а лишь ориентиром при формировании индивидуализированной программы лечения больного с сочетанной патологией. Примером может служить схема ступенчатой коррекции бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких, внедренная нами и успешно применяемая в клиниках ЦНИИТ РАМН (табл. 10)

Итак, наличие сопутствующих болезней при ХОБЛ — закономерность, которую следует учитывать при работе с этим контингентом больных. Не исключено, что недооценка сопутствующей патоло-

гии — одна из причин, определяющих неудачи в контроле ХОБЛ.

## Литература

1. *Annesi-Maesano I. et al., eds.* Respiratory epidemiology in Europe. (The European Respiratory Society Monograph. № 15). 2000.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. WHO; 2006.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. М.; 2004.
4. *Siafakas N.M. et al.* Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 1995; 8: 1398–1420.
5. *Postma D.S., Siafakas N.M., eds.* Management of chronic obstructive pulmonary disease. (The European Respiratory Society Monograph. № 7). 1998.
6. *Пешкова О.А.* Амбулаторное лечение больных с сочетанием ХОБЛ и БА различных степеней тяжести: Дис. ... канд. мед. наук. М; 2002.
7. *Шмелев Е.И., Куклина Г.М.* Совершенствование лечения бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких. Пульмонология 2001; 1: 23–27.
8. *Шмелев Е.И.* Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Consilium Medicum 2002; 4 (9): 492–496.

Поступила 15.01.07  
© Шмелев Е.И., 2007  
УДК 616.24-036.12-06

А.Х.Морис, Л.Мак-Гарви, И.Паворд

## Рекомендации по ведению взрослых больных с кашлем

Группа по созданию рекомендаций по кашлю Британского торакального общества

Опубликовано в журнале *Thorax* 2006; 61: 1–24.

*A.H.Morice, L.McGarvey, I.Pavord on behalf of the British Thoracic Society Cough Guideline Group*

## Recommendations for the management of cough in adults

### 1. Предисловие

#### 1.1. Введение

Больные с кашлем часто обращаются к врачам как первичного, так и вторичного звена [1, 2]. Острый кашель, который часто сопровождает инфекции верхних дыхательных путей, может потребовать медицинских вмешательств, но обычно разрешается самостоятельно и редко требует серьезного лечения. Хронический кашель часто является симптомом многих серьезных хронических респираторных заболеваний, но может быть и единственным признаком разнообразной внелегочной патологии, в частности заболеваний верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта. Даже при ясном диагнозе кашель может трудно поддаваться лечению и ухудшать качество жизни больного [3, 4]. Секции пульмонологических конгрессов и совещаний, посвященные кашлю, весьма популярны, подтверждая, что патофизиология, оценка и успешное лечение кашля очень интересуют многих практикующих врачей.

#### 1.2. Необходимость разработки и цели рекомендаций Британского торакального общества по ведению больных с кашлем

У Американского колледжа врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки (*American College of Chest Physicians – ACCP*) и Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) [5, 6] существуют свои рекомендации по ведению больных с кашлем, однако их недостатки [7] и большой объем обуславливают необходимость создания новых, более кратких рекомендаций. Британское торакальное общество (*British Thoracic Society – BTS*) охватывает не только хронический, но и острый кашель и вопросы организации клиник по лечению кашля. Международные различия в организации респираторной медицинской помощи и стратегиях ведения больных подтверждают, что такие рекомендации нужны. Комитет по стандартам медицинской помощи *BTS* принял решение о создании рабочей группы, задачей которой стала разработка клинических

рекомендаций по ведению больных с кашлем со следующими ключевыми целями:

- выработать рекомендации по клиническому ведению больных с кашлем как для первичного, так и для вторичного медицинского звена;
- сделать критический обзор имеющейся литературы;
- подчеркнуть, что кашель является очень важной клинической и исследовательской проблемой;
- стимулировать широкое сотрудничество между клиницистами, учеными и фармакологами с целью разработки эффективной терапии кашля.

#### 1.3. Структура рекомендаций

Рекомендации начинаются с ключевых положений и резюме рекомендаций. Последующий за ними раздел начинается со сжатого определения основных терминов: кашель, острый кашель, хронический кашель. Специальные разделы содержат конкретные рекомендации по ведению больных с острым и хроническим кашлем с особыми рекомендациями для врачей специализированных клиник кашля. Каждый из этих разделов включает отдельные рекомендации по ведению взрослых больных с кашлем. Заключительный раздел содержит алгоритм ведения взрослых больных с кашлем (он имеется на сайте <http://www.thorax.jnl.com/supplemental>), а также информацию для пациентов первичного звена здравоохранения.

#### 1.4. Методология разработки рекомендаций

Члены группы по созданию рекомендаций сначала обсуждали содержание, формат и цели документа и наиболее подходящую методологию написания критического обзора имеющейся литературы и разработки рекомендаций. Когда соглашение по этим вопросам было достигнуто, члены группы разделились на 3 подгруппы: для написания рекомендаций по острому кашлю, хроническому кашлю и рекомен-

даций для специализированных клиник кашля. Эти три клинические области затем были разделены на секции, и были определены сотрудники для проведения независимого поиска литературы по каждому из этих разделов и создания на его основе первоначального документа для обсуждения. Рекомендуемой областью поиска были базы данных *Medline* (начиная с 1966 г.), *EMBASE* и библиотеки *Cochrane*. В них проводили поиск англоязычных исследований по этиологии, диагностике, степени тяжести, прогнозу, осложнениям и лечению хронического кашля у взрослых лиц старше 16 лет.

На последующих совещаниях группы проводилось обсуждение этих документов, и достигнуто соглашение по рекомендациям. Существующий недостаток доказательств затрудняет написание рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины. Ярким подтверждением этого является факт, что результатом поиска систематических обзоров по лечению кашля у взрослых в базе данных библиотеки *Cochrane* за 2005 г. была всего одна статья. Вследствие этого рекомендации основаны на имеющихся доказательствах и на клиническом опыте членов группы.

Из-за низкого в целом уровня доказательности и в результате этого описательной природы рекомендаций система градации доказательств не использовалась.

После написания специальных разделов первоначальный вариант рекомендаций был направлен в комитет по стандартам медицинской помощи.

## Резюме ключевых положений и рекомендаций

### Введение

#### Ключевые положения:

- Кашель является форсированным экспираторным маневром, обычно при закрытой голосовой щели, и сопровождается характерными звуками.
- Кашель является частым симптомом, с которым сталкиваются врачи как первичного, так и вторичного звена.

### Острый кашель

#### Ключевые положения:

- Острым называется кашель длительностью менее 3 нед.
- Острый кашель — наиболее частый симптом в практике врача первичного звена и чаще всего связан с вирусными инфекциями верхних дыхательных путей.
- При отсутствии значимой сопутствующей патологии острый кашель имеет, как правило, доброкачественное течение и разрешается самопроизвольно.
- Кашель — очень частый симптом, сопровождающий обострения астмы и ХОБЛ.
- В Великобритании затраты на больных с острым кашлем составляют не менее 979 млн фунтов, из которых 875 млн фунтов теряется из-за снижения производительности труда и 104 млн тратится на

медицинское обслуживание и безрецептурные лекарства.

#### Рекомендации:

- Показаниями для обследования больного с кашлем являются кровохарканье, системные заболевания, подозрение на аспирацию инородного тела, подозрение на рак легкого.
- Хороший эффект часто дают различные безрецептурные лекарственные препараты, но доказательства их специфического фармакологического действия весьма малы.

### Хронический кашель

#### Ключевые положения:

- Хроническим называется кашель длительностью более 8 нед.
- Хроническим кашлем страдают 10–20 % взрослых, чаще всего женщины и люди с избыточным весом тела.
- Кашель является причиной 10 % обращений за вторичной медицинской помощью.
- У большинства больных кашель сухой или с минимальным количеством мокроты.
- Снижение качества жизни больных с кашлем сравнимо с таковым при тяжелой ХОБЛ.
- Наличие значительного количества мокроты обычно характерно для первичной легочной патологии.
- В основе хронического кашля лежит повышение чувствительности кашлевого рефлекса.

### Клиническая оценка хронического кашля

#### Рекомендации:

- У всех больных необходим детальный сбор анамнеза, включая тщательную оценку профессионального анамнеза.
- Врачебный осмотр должен концентрироваться на афферентных органах, наиболее часто связанных с кашлем.
- Оценка больных с хроническим кашлем должна включать оценку общего состояния здоровья и тяжести кашля. Альтернативой вопросников по качеству жизни, специфичных для кашля, является визуальная аналоговая шкала, хотя и менее валидизированная для оценки кашля.
- Обязательны рентгенограмма грудной клетки и спирометрия.
- Больных без клинически явной причины кашля и с нормальной спирометрией следует направлять к пульмонологу и проводить бронхопровокационные тесты.
- У всех больных с хроническим кашлем и подозрением на аспирацию инородного тела следует проводить бронхоскопию.
- Компьютерная томография (КТ) высокого разрешения должна выполняться у больных с хроническим кашлем, у которых другие исследования, ориентированные на кашель, не выявили патологии.
- Оптимальное ведение больных с хроническим кашлем представляет собой комбинацию диаг-

ностических тестов и пробного лечения, учитывая наиболее вероятные причины кашля.

- Эффект лечения должен выражаться количественно общепринятыми способами.

#### **Ведение особых случаев**

*Ключевые положения.* В большинстве случаев кашель связан с определенным раздражителем (астма, лекарства, факторы окружающей среды, гастроэзофагеальный рефлюкс, патология верхних дыхательных путей).

#### **Астма / эозинофильный бронхит**

*Ключевые положения:*

- Кашель может быть проявлением этих синдромов.
- В настоящее время не существует функциональных легочных тестов, позволяющих надежно определить кашель, поддающийся лечению кортикостероидами.

*Рекомендации.* Маловероятно, что кашель вызван эозинофильным воспалением дыхательных путей, если 2-недельное пробное лечение пероральными стероидами неэффективно.

#### **Лекарства**

*Рекомендации.* Больной с жалобами на кашель не должен принимать ингибиторы АПФ.

#### **Факторы окружающей среды**

*Ключевые положения:*

- Одна из наиболее частых причин персистирующего кашля — курение, при этом кашель является, по-видимому, дозозависимым.

*Рекомендации.* Следует рекомендовать отказ от курения, поскольку это приведет к значительному ослаблению кашля.

#### **Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)**

*Ключевые положения:*

- Недооценка ГЭРБ как частой причины кашля ведет к неэффективности лечения.
- Рефлюкс-индуцированный кашель может возникать и при отсутствии желудочно-кишечных симптомов.

*Рекомендации:*

- Интенсивное подавление кислотообразования с помощью ингибиторов протонной помпы и антацидов должно продолжаться как минимум 3 мес.
- В отдельных, тщательно отобранных случаях антирефлюксная терапия может быть эффективной в лечении кашля.

#### **Патология верхних дыхательных путей**

*Ключевые положения:*

- Хронический кашель часто связан с риносинуситом.
- Существует четкая связь между заболеваниями верхних дыхательных путей и кашлем, но связь между кашлем и отдельными симптомами слабая.
- Нет единого мнения об эффективности антигистаминных препаратов при этой патологии.

*Рекомендации.* При выраженной симптоматике патологии верхних дыхательных путей рекомендовано пробное лечение топическими стероидами.

#### **Недиагностированный, или идиопатический кашель**

*Ключевые положения:*

- Хронический кашель может быть признан идиопатическим только после тщательного обследования в специализированной клинике кашля.
- У больных с идиопатическим кашлем часто в анамнезе присутствует кашель, связанный с рефлюксом.
- При идиопатическом кашле обычно обнаруживается лимфоцитарное воспаление в дыхательных путях.

#### **Лечение кашля, обусловленного другими распространенными респираторными заболеваниями**

*Ключевые положения.* Кашель может быть начальным симптомом многих распространенных острых и хронических респираторных заболеваний.

*Рекомендации.* Подавление кашля может быть нежелательно, особенно если важен кашлевой клиренс.

#### **Специализированные клиники кашля**

*Ключевые положения:*

- Систематический подход к диагностике и лечению остается наиболее эффективным способом ведения хронического кашля.
- Важной проблемой является сложность и стоимость существующих диагностических алгоритмов.

*Рекомендации:*

- Сегодня не существует единого диагностического протокола, который можно было бы рекомендовать во всех случаях.
- Комбинация выбранного диагностического метода и пробного эмпирического лечения является наиболее эффективной.
- Специализированные центры и клиники кашля должны быть доступными.

#### **Специальные исследования**

*Ключевые положения.* Остаются спорными интерпретация и клиническая целесообразность наиболее сложных исследований.

#### **Бронхопровокационные тесты**

*Рекомендации:*

- Больным без клинически явной причины кашля и с нормальной спирометрией следует проводить бронхопровокационные тесты.
- Отрицательный тест исключает бронхиальную астму (БА), но не исключает кашля, поддающегося лечению стероидами.

#### **Исследования пищевода**

*Рекомендации:*

- Больным с кашлем и типичными симптомами рефлюкса до проведения специальных исследований пищевода следует провести эмпирическое лечение.
- Ни один из существующих методов исследования функции пищевода не может прогнозировать эффект от лечения.

#### **Исследования верхних дыхательных путей**

*Рекомендации:*

- Больным с подозрением на риносинусит и с персистирующим кашлем, не реагирующим на адек-

ватную терапию патологии верхних дыхательных путей, до использования лучевых методов диагностики синуситов следует провести осмотр ЛОР-органов.

- Специализированные клиники кашля должны иметь возможность проведения фиброскопической ларингоскопии, желательна в условиях стационара.

#### **Кашлевые провокационные тесты**

*Рекомендации:*

- Сегодня не существует доказательств в поддержку рутинного применения кашлевых провокационных тестов при ведении больных с хроническим кашлем.
- В исследовательских целях требуются стандартизация методик и точные данные по распределению кашлевой реактивности в популяции.

#### **Ведение и мониторинг кашля**

*Рекомендации:*

- Точная количественная оценка помогает определить тяжесть кашля, эффективность лечения и может дать диагностическую информацию.
- Амбулаторное мониторинг кашля в настоящее время представляется наиболее перспективным способом объективной оценки кашля, хотя для широкого использования во врачебной практике требуется дальнейшее техническое усовершенствование этого метода.

#### **Оценка воспаления в дыхательных путях**

*Рекомендации:*

- Эозинофилия мокроты имеет большое значение в выборе терапии и должна оцениваться в клиниках кашля.
- После исключения наиболее распространенных причин кашля следует исследовать индуцированную мокроту.
- Пока недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать исследование конденсата выдыхаемого воздуха в рутинной клинической оценке хронического кашля.

#### **Новые направления в лечении кашля**

*Ключевые положения.* Не существует эффективных методов лечения кашля как такового с приемлемым терапевтическим диапазоном.

*Рекомендации.* Необходимы мультицентровые клинические исследования новых лекарственных препаратов, проводимые специализированными центрами с использованием объективных методов количественной оценки кашля, качества жизни и выраженности симптомов.

## **1.5. Обновление рекомендаций**

Предусмотрены встречи исполнительного комитета группы по созданию рекомендаций каждые 2 года для анализа новых опубликованных доказательств. Дополнительная цель этих встреч заключается в формулировке ключевых клинических и исследовательских приоритетов.

## **1.6. Контроль**

Из данных рекомендаций выбрано множество критериев, по которым можно определить качество ведения больных с кашлем. Основные критерии качества:

- Рентгенограмма грудной клетки и спирометрия являются обязательными в оценке хронического кашля.
- Выраженность кашля должна оцениваться количественно.
- Эффект лечения должен оцениваться количественно.
- Активное подавление кислотообразования с помощью ингибиторов протонной помпы должно проводиться в течение как минимум 2 мес.
- Решение о продолжении стероидной терапии принимается после 2-недельного пробного лечения пероральными кортикостероидами.

## **2. Определение**

### **2.1. Кашель**

В мире не прекращаются споры о наиболее приемлемом клиническом определении кашля [8]. Учитывая задачи данного документа, члены рабочей группы приняли следующее определение: «Кашель — форсированный экспираторный маневр, обычно при закрытых голосовых связках, который сопровождается характерными звуками».

### **2.2. Острый и хронический кашель**

*Рекомендации:*

- Острым называется кашель длительностью менее 3 нед.
- Хронический кашель — кашель, продолжающийся более 8 нед.

Классификация кашля, основанная на длительности существования симптома, в некотором роде произвольна. Кашель, продолжающийся менее 3 нед., называют острым, а длительностью более 8 нед. — хроническим. Острый кашель обычно является результатом вирусной инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП), и практически все случаи такого кашля разрешаются в течение указанного периода [9]. Постинфекционный кашель, однако, может сохраняться значительно дольше. Кашель на фоне ИВДП, сохраняющийся более 3 нед., обычно называют «поствирусным кашлем». Период от 3 до 8 нед. трудно охарактеризовать с этиологической точки зрения, поскольку любой хронический кашель начинается как острый, но четкие диагностические критерии для хронического кашля в этот период выделить нельзя из-за существования пост-вирусного кашля.

## 3. Острый кашель

### 3.1. Эпидемиология

#### Ключевые положения

- Острый кашель является наиболее распространенным симптомом в первичной врачебной практике.
- Острый кашель чаще всего связан с вирусной ИВДП.
- При отсутствии значимой сопутствующей патологии острый кашель имеет, как правило, доброкачественное течение и разрешается самопроизвольно.
- Кашель — очень частый симптом, сопровождающий обострения астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Острый кашель чаще всего вызывается вирусной ИВДП, но может иметь и другое происхождение, например, при пневмонии или аспирации инородного тела. Длительность обычного эпизода ИВДП, сопровождаемого кашлем, различна, но редко превышает 2 нед. Пограничная точка в 2 мес., отделяющая хронический кашель, получена произвольно при сравнении американских [10] и европейских [6] рекомендаций. Экономическое значение острого кашля можно просчитать, исходя из пороговых сроков, после которых больному требуется медицинская помощь в виде приобретения противокашлевых лекарств или консультации врача общей практики.

#### 3.1.1. Частота ИВДП

Клинически значимые ИВДП возникают с частотой 2–5 эпизодов на 1 взрослого человека в год и 7–10 эпизодов на 1 ребенка школьного возраста в год [11]. Если принять 2 эпизода в год на 1 взрослого человека за минимальную частоту ИВДП, то в Великобритании это означает 120 млн эпизодов ИВДП в год (рисунок).



Рисунок. Пирамида частоты острого кашля

Примечание: основание представлено популяцией больных острыми инфекциями верхних дыхательных путей (ИВДП), часть которых страдает острым кашлем. Уровень 2 — все больные с острым кашлем. Уровень 3 — та часть людей с острым кашлем, у которых его выраженность кашля достигает такой степени, что заставляет покупать противокашлевые лекарства. Уровень 4 — часть людей с острым кашлем, которых выраженность кашля заставляет обратиться к врачу общей практики. Уровень 5 — часть людей с острым кашлем, которые направлены в стационар. Численность этой последней группы установить невозможно.

#### 3.1.2. Частота острого кашля

Только часть случаев ИВДП сопровождается кашлем. При ИВДП, приобретенных естественным путем, кашель присутствует у 40–50 % больных [12, 13]. В Великобритании это означает примерно 45 млн случаев острого кашля в год. Тяжесть и длительность острого кашля широко варьируют, но во многих случаях кашель достигает порога тяжести, требующего лечения.

#### 3.1.3. Частота самолечения острого кашля

Продажи безрецептурных противокашлевых лекарственных препаратов составили в Великобритании в 2001 г. 96,5 млн фунтов [14]. Эта цифра занижена, так как не учитывает продажи вне аптечной сети (в супермаркетах и отделах сопутствующих товаров). При стоимости противокашлевых препаратов в среднем 3–4 фунта за 1 упаковку в Великобритании это составляет как минимум 24 млн эпизодов в год.

#### 3.1.4. Обращения к врачу общей практики

Статистика заболеваемости в общей врачебной практике за 1991–1992 гг. сообщает, что респираторные заболевания были более частой причиной обращений к врачу, чем любая другая категория болезней (31 %) [15]. Учитывая, что 20 % больных обращались по поводу ИВДП, это составило 12 млн обращений в год, причем острый кашель «был самой частой причиной обращений за первичной врачебной помощью» [16].

#### 3.1.5. Госпитализации

У обычных людей острый кашель, связанный с ИВДП, как правило, не становится поводом для направления в стационар. Однако у больных с сопутствующими заболеваниями, такими как астма [11] и ХОБЛ [15], вирусные ИВДП являются самой частой причиной госпитализации. Кашель весьма распространен в этой группе больных, а также при развитии у них инфекционных осложнений на фоне гриппа или респираторно-синтициальной вирусной (РСВ) инфекции.

#### 3.1.6. Половые различия

В возрасте между 16 и 64 годами женщины почти вдвое чаще, чем мужчины, обращаются к врачу общей практики по поводу ИВДП [15], что может быть связано с половыми различиями в чувствительности кашлевого рефлекса.

#### 3.1.7. Возраст

Распространенность ИВДП намного выше среди детей, чем среди взрослых. Частота обращений к врачу общей практики по поводу ИВДП в возрастной группе 0–4 года почти в 4 раза выше, чем у взрослых [15].

#### 3.1.8. Сезонность

Острые вирусные ИВДП являются сезонными, и это обуславливает сезонность острого кашля и продаж

противокашлевых лекарственных препаратов [18], а также госпитализаций по поводу сопутствующих заболеваний. Кашель — частый симптом, сопровождающий грипп и гриппоподобные заболевания: 93 % больных гриппом кашляют [19]. Распространенность гриппа в популяции имеет четкую сезонность, пик которой приходится на начало года с периодичностью примерно в 52 нед. [20]. Сезонность гриппоподобных заболеваний вносит вклад в сезонность острого кашля как распространенного симптома в популяции в целом.

### 3.2. Экономическое значение острого кашля

#### Ключевые положения

- В Великобритании затраты на больных с острым кашлем составляют не менее 979 млн фунтов, из которых 875 млн фунтов тратится на устранение продукции мокроты и 104 млн — на медицинское обслуживание и безрецептурные лекарства. Необходимы более точные расчеты для каждой страны (в частности, для Великобритании).

Экономическая стоимость кашля определяется по крайней мере шестью следующими факторами:

- снижение производительности труда;
- невыход на работу;
- невыход на работу из-за необходимости ухода за больными ИВДП (в основном за детьми);
- стоимость консультации врача;
- стоимость выписанных лекарств;
- стоимость безрецептурных лекарств.

Экономические затраты из-за острого кашля в Великобритании недостаточно хорошо изучены, поэтому приводимые цифры экстраполированы с данных США, где этой проблеме уделяется больше внимания [21, 22]. Установлено, что в США за счет обычной простуды (за исключением гриппоподобных ИВДП) теряется 25 000 млн USD, из которых 16 600 млн — за счет снижения производительности труда, 8 000 млн — за счет невыхода на работу и 230 млн — за счет отсутствия на работе из-за необходимости ухаживать за больным.

При условии, что частота вирусных ИВДП в Великобритании такая же, как в США, и с поправкой на разницу в численности населения (для Великобритании (2001 г.) по данным сайта [www.statistics.gov.uk/census2000/profiles/uk.asp](http://www.statistics.gov.uk/census2000/profiles/uk.asp), для США (2000 г.) — [www.census.gov](http://www.census.gov)) общий объем экономических потерь составляет 3 500 млн фунтов, из которых 2 300 млн фунтов обусловлено снижением производительности труда, 1 100 млн — отсутствием на работе и 32 млн фунтов — уходом за больными. С учетом данных по Великобритании, согласно которым до 25 % больных с ИВДП обращаются за медицинской помощью в основном из-за кашля, общие потери за счет производительности труда из-за ИВДП, сопровождаемых кашлем, составляют 875 млн фунтов. Стоимость врачебной помощи и безрецептурного лечения по поводу острого кашля составляет как минимум 104 млн фунтов [14].

### 3.3. Ведение острого кашля

#### Рекомендации

- Показаниями для обследования больного с кашлем являются кровохарканье, системные заболевания, подозрение на аспирацию инородного тела, подозрение на рак легких.

#### 3.3.1. Общие положения

В большинстве случаев пациент с острым кашлем не нуждается в каких бы то ни было обследованиях, достаточно общепринятых советов и рекомендаций (см. приложение 1).

#### 3.3.2. Сбор анамнеза

Хотя кашель очень распространен и обычно разрешается самопроизвольно, иногда он является первым признаком серьезных заболеваний (табл. 1).

**Таблица 1**  
*Наиболее частые серьезные заболевания, проявляющиеся только кашлем*

Новообразования
Инфекции, в том числе туберкулез
Аспирация инородного тела
Острая аллергия – анафилаксия
Интерстициальные заболевания легких

Для большинства таких больных кашель не единственный симптом, и выявление других признаков становится показанием к рентгенографии органов грудной клетки (табл. 2 и 3). Эти признаки, как и анамнестические данные об аспирации инородного тела, должны быть исключены при прямом расспросе больного.

**Таблица 2**  
*Симптомы, связанные с острым кашлем, требующие рентгенографии органов грудной клетки*

Кровохарканье
Одышка
Лихорадка
Боль в грудной клетке
Потеря веса

**Таблица 3**  
*Причины острого кашля при нормальной рентгенограмме грудной клетки*

Вирусные инфекции респираторного тракта:
респираторно-синцитиальный вирус;
риновирус;
вирус гриппа;
вирус парагриппа;
аденовирус;
респираторный коронавирус;
метапневмовирус
Бактериальные инфекции (острый бронхит)
Аспирация инородных тел
Ингаляция токсических газов

При решении вопроса о проведении бронхоскопии обязательна консультация специалиста, если у больного в анамнезе было значительное кровохарканье или вероятно аспирация инородного тела. Изменения голоса могут означать паралич голосовых связок.

При остром кашле с нарастающей одышкой, который начинался как обычный острый бронхит, следует исключить бронхиальную астму или анафилаксию и провести соответствующее лечение.

При остром кашле с лихорадкой, недомоганием, гнойной мокротой или при недавних инфекциях в анамнезе следует заподозрить серьезные острые легочные инфекционные заболевания.

### 3.3.3. Врачебный осмотр

В начале обычной простуды возможны симптомы ринита и фарингита с воспалением слизистой оболочки носа и задней стенки глотки и выделениями. При осмотре ушей можно выявить отит. КТ назальных раковин и придаточных пазух у больных с обычной простудой показывает, что наиболее часто встречается риносинусит, который разрешается вместе с элиминацией инфекции [23].

Описаны результаты КТ высокого разрешения (КТВР) легких у 76 молодых людей с обычной простудой [24]. КТВР, как и врачебное обследование нижних дыхательных путей, не выявили значимых изменений в легких.

Острый кашель обычно появляется у любого больного пневмонией, при этом данные физического обследования грудной клетки весьма информативны и выявляют притупление перкуторного звука, а при аускультации легких — бронхиальное дыхание и крепитацию.

### 3.3.4. Лечение

*Рекомендации:*

- Острый вирусный кашель почти всегда доброкачественный, и лечение не является обязательным.
- Острый вирусный кашель может быть изнуряющим и вызывать серьезные нарушения здоровья.
- Различные безрецептурные препараты приносят облегчение, но существуют лишь небольшие подтверждения их специфического фармакологического действия.
- Наиболее простым и дешевым лечением могут быть «домашние» средства, такие как мед и лимон.
- Часто наблюдается центральная модуляция кашлевого рефлекса: простые супрессоры кашля могут значительно уменьшить его интенсивность [25].
- Такой же эффект могут дать простые настои и микстуры.
- Опиатные противокашлевые препараты обладают значительными побочными эффектами и из-за этого не рекомендуются.

В связи с разнообразной природой острого кашля и его кратковременностью он редко изучается в клинических исследованиях. К супрессорам кашлевого рефлекса относятся:

- декстрометорфан,
- ментол,
- седативные антигистаминные препараты,
- кодеин или фолкодин.

*Декстрометорфан.* Этот неседативный опиат — компонент многих безрецептурных противокашлевых препаратов; его способность подавлять острый кашель доказана в единственном метаанализе [26]. Обычные рекомендуемые дозы, вероятно, являются субтерапевтическими. Эффект препарата дозозависимый, и максимальная супрессия кашля наблюдается при приеме 60 мг [27]. Более высокие дозы следует назначать с осторожностью, поскольку некоторые комбинированные препараты содержат другие ингредиенты, например, парацетамол.

*Ментол.* Ментол в ингаляциях подавляет кашлевой рефлекс [28] и может назначаться в виде кристаллов либо капсул. Противокашлевое действие наступает быстро и продолжается недолго.

*Седативные противокашлевые препараты.* Первое поколение антигистаминных препаратов с седативными свойствами подавляет кашель, но вызывает сонливость. Они могут использоваться в лечении ночного кашля.

*Кодеин или фолкодин.* Эффективность этих опиатных противокашлевых препаратов не выше, чем у декстрометорфана, но они имеют более выраженные побочные эффекты и поэтому не рекомендуются.

## 4. Хронический кашель

### 4.1. Эпидемиология

В европейском исследовании с участием когорты молодых людей как с острым, так и с хроническим кашлем около 20 % жаловались на непродуктивный либо продуктивный кашель в зимнее время [29]. По данным эпидемиологических опросов населения, постоянный кашель имелся у 18 % жителей США, 16 % жителей юго-восточной Англии и у 11 % населения Швеции [30-32]. Единственное исследование, классифицировавшее кашель по тяжести, обнаружило, что 7 % населения страдают кашлем, нарушающим их повседневную активность как минимум 1 раз в нед. [33]. У женщин по сравнению с мужчинами более распространен ночной и непродуктивный кашель [34, 35]. Преобладание кашля среди женщин продемонстрировано в большинстве исследований [36, 37]. Чаще кашель связан с заболеванием астмой, курением табака в дозозависимом режиме, симптомами рефлюкса, синдромом раздраженного толстого кишечника и ожирением [33, 38]. При опросе населения юго-восточной Англии 16 % из 9 077 респондентов кашляли ежедневно в течение полугода; 54 % этой группы были курильщиками [31].

Важной причиной кашля является воздействие поллютантов или других раздражающих факторов окружающей среды. У взрослых и школьников продуктивный или хронический сухой кашель в ночное время связан с концентрацией частиц PM10 (частиц аэрополлютантов размером менее 10 мкм) [39, 40]. Повышение уровня PM10 усиливает кашель, продукцию мокроты и боль в горле у детей как с астмой, так и без нее [42]. Проживание в непосредственной близости от дорог с активным движением транспорта может быть связано с симптомами астмы и длительным кашлем [42]. В округе *Po Valley* в Италии усиление загрязнения воздуха было связано с учащением случаев кашля среди женщин, но не среди мужчин [43]. Ночной кашель, вызванный воздействием аллергенов кошки, наблюдался не только у сенсibilизированных, но и у несенсибилизированных к ним лиц [44]. Эпидемиологические данные о частоте гастро-эзофагеального рефлюкса и риносинусита с постназальным затеканием как причин хронического кашля отсутствуют.

## 4.2. Влияние кашля на общее состояние здоровья

### Рекомендации:

- Хронический кашель оказывает разнообразное влияние на общее состояние здоровья.
- Оценка общего состояния здоровья является необходимой частью обследования больного с хроническим кашлем как в клинической практике, так в исследованиях.
- Вопросник Leicester по кашлю представляет собой хорошо валидизированный вопросник по качеству жизни, специфичный для кашля, который может применяться для оценки долговременного влияния хронического кашля.

### 4.2.1. Введение

Неблагоприятное воздействие острого кашля на общее состояние здоровья непродолжительно и обусловлено физическими проявлениями кашля. Напротив, хронический кашель, хоть и воспринимается зачастую как тривиальное явление, может носить инвалидизирующий характер и существенно снижать качество жизни [3, 4]. Влияние кашля на общее состояние здоровья может быть различным: от минимального у одних больных, которые при этом не обращаются за медицинской помощью, до инвалидизирующего, сравнимого с такими хроническими респираторными заболеваниями, как ХОБЛ [45], у других. При этом часто страдают физические, физиологические и социальные аспекты здоровья [3]. Больные с хроническим кашлем нередко жалуются на боли в грудной клетке, нарушения сна, охриплость голоса. Могут присутствовать и более значимые симптомы, такие как потеря сознания, недержание кала и мочи, рвота. Среди физиологических эффектов кашля часто встречаются депрессивные состояния и тревога по поводу серьезных заболева-

ний, лежащих в основе кашля, таких как рак и туберкулез [46]. Влияние кашля на социальное благополучие зависит от индивидуальных обстоятельств и может вызывать трудности в общении, избегание большим общественных мест, потерю работы.

Для облегчения общения с пациентом и получения информации о проблемах, вызванных кашлем, можно использовать недавно разработанные специфические вопросники по качеству жизни для больных с острым и хроническим кашлем, заполняемые самим пациентом [3, 4]. Оба вопросника хорошо валидизированы, воспроизводимы и хорошо воспринимаются больными. Вопросник *Leicester* по кашлю (*Leicester Cough Questionnaire – LCQ*) – короткий, простой в использовании вопросник, состоящий из 19 пунктов, которые разделены на 3 блока: физический, психологический и социальный [3]. Стандартное отклонение 2-недельной воспроизводимости ответов у одного и того же респондента составляет для этого вопросника 0,9 [3] (доступен на сайте <http://thorax.bmjournals.com/cgi/content/full/58/4/339>; пожалуйста, запрашивайте разрешение авторов для его использования). Вопросник по качеству жизни, специфический для кашля (*Cough Specific Quality of Life Questionnaire – CQLQ*), состоит из 28 пунктов; он разработан и апробирован в Северной Америке [4]. Этот вопросник разделен на 6 блоков: физические жалобы, крайне выраженные физические жалобы, психосоциальные аспекты, эмоциональный статус, страх за свое здоровье и функциональные возможности. В настоящее время изучается минимальная клинически значимая разница в результатах вопросника. Предварительные данные свидетельствуют о хорошей взаимосвязи между балльной оценкой влияния кашля на общее состояние здоровья и балльной оценкой тяжести кашля по визуальной аналоговой шкале, но взаимосвязь с балльной оценкой кашля по дневникам пациентов пока не исследована [3].

*Опубликованные доказательства.* Предварительные данные исследований, в которых использовались специфические для кашля вопросники по качеству жизни, раскрыли влияние кашля на общее состояние здоровья. При остром кашле качество жизни существенно снижается в равной мере как у мужчин, так и у женщин [47]. У больных с хроническим кашлем качество жизни также ухудшается, но у женщин в большей степени, чем у мужчин [48, 49]. Существуют достоверные сведения о том, что после специфической противокашлевой терапии общее состояние здоровья значительно улучшается [3, 4].

## 4.3. Обследование и ведение больных с хроническим кашлем

### 4.3.1. Сбор анамнеза

В современной литературе содержится немного сведений о том, какие вопросы нужно задать больному с хроническим кашлем при сборе анамнеза. Многие из того, что определено на сегодняшний день в этом

**Таблица 4**  
**Причины хронического кашля у больных с нормальной рентгенограммой органов грудной клетки**

<b>Рефлюксные заболевания:</b>
гастроэзофагеальный рефлюкс;
ларингофарингеальный рефлюкс;
моторная дисфункция пищевода
<b>Астматические синдромы:</b>
кашлевой вариант астмы;
эозинофильный бронхит
<b>Ринит</b>

вопросе, суммировано из личного опыта врачей. Цель расспроса больного — исключить основные группы заболеваний как причины кашля. При патологическом кашлевом рефлексе, связанном с различными факторами, может возникать неспецифический кашель. Подробно собранный анамнез часто позволяет выявить наиболее вероятную взаимосвязь или раздражитель при хроническом кашле и включает несколько ключевых моментов (табл. 4).

**а) Возраст и пол**

- Хронический кашель чаще возникает у женщин среднего возраста

*Опубликованные доказательства.* Обсервационные исследования показали значительное преобладание женщин среди больных с хроническим кашлем [50]. У женщин с кашлем повышена чувствительность кашлевого рефлекса [37].

**б) Курение**

- Курение является одной из наиболее распространенных причин персистирующего кашля, который, по-видимому, имеет дозозависимый характер. Больные часто отмечают, что характер их кашля меняется после отказа от курения.

*Опубликованные доказательства.* Распространенность хронического кашля выше у курящих [29]. В исследовании «случай—контроль» с участием почти 2 тыс. человек Jansen et al. [51] показали значительное преобладание хронического кашля у курильщиков. Отказ от курения ведет к кратковременному повышению чувствительности кашлевого рефлекса [52].

**в) Характеристики кашля**

- Диагностические характеристики кашля следует интерпретировать с осторожностью.

*Опубликованные доказательства.* В одном исследовании высказано предположение, что характер и время кашля не имеют диагностического значения [53]. Однако другие авторы полагают, что рефлюксиндуцированный кашель имеет характерные особенности [54].

При расспросе больного можно установить, что кашель связан с частым прочищением горла или с ощущением постназального затекания, возникает в основном по ночам или после еды либо усиливается при физической нагрузке или на холодном воздухе. Однако симптомы постназального затекания могут

всего лишь быть проявлением сопутствующего ринита, а отсутствие диспептических симптомов не исключает рефлюкса как причины кашля. В одном исследовании были рассчитаны прогностические значения различных характеристик кашля и связанных с ним симптомов [55].

«Гудящий» или «лающий» кашель, который исчезает во время сна — типичная черта психогенного, или привычного кашля. Такие описания часто встречаются в педиатрической литературе и могут быть признаками кашлевого тика [56].

Согласно консенсусу расспрос больного с кашлем должен обязательно охватывать определенные моменты. Можно рекомендовать пациенту заполнить анамнестический вопросник (см. приложение 3).

*1) Начало:*

- Кашель начинается внезапно или постепенно?  
*Опубликованные доказательства.* Внезапное начало кашля может быть связано с аспирацией инородного тела.

*2) Продолжительность:*

- Когда кашель начинается? Как долго он продолжается?

*Опубликованные доказательства.* Сведения о связи продолжительности кашля с какими-либо определенными причинами отсутствуют.

*3) Связь с инфекцией:*

- Кашель начинается после ИВДП — например, простуды или боли в горле?

*Опубликованные доказательства.* Хотя обычно больные рассказывают, что их персистирующий кашель начался после инфекции, данные, специфически связывающие текущую вирусную инфекцию с хроническим кашлем, отсутствуют. Вирусная инфекция повышает чувствительность кашлевого рефлекса [57] и может проявить субклиническую бронхиальную гиперреактивность или рефлюкс.

*4) Мокрота:*

- Кашель сухой или продуктивный?
- Значительное количество мокроты предполагает наличие легочной патологии.

*Опубликованные доказательства.* Многочисленные исследования связывают хронический кашель и продукцию мокроты. В перекрестном исследовании с участием 18 тыс. взрослых людей в Италии у 11,9 % кашель и мокрота присутствовали как минимум 3 мес. в году [58]. Первичное поражение легких более вероятно у больных с продуктивным кашлем, направленных в клинику кашля.

*5) Внутрисуточная вариабельность кашля:*

- Больные меньше кашляют ночью.
- Кашель, уменьшающийся к вечеру, может быть обусловлен рефлюксом (закрытие нижнего эзофагеального сфинктера).
- Астма, инфекции или сердечная недостаточность могут вызывать кашель, который заставляет больного просыпаться.

*Опубликованные доказательства.* Известно, что сон подавляет кашлевой рефлекс. В группе больных

с легочной патологией и ночным кашлем спонтанный кашель практически отсутствовал во время 3-й и 4-й стадий сна [59].

По данным амбулаторных карт в обсервационном исследовании с участием кашляющих людей, астматиков и лиц без кашля, кашель значительно уменьшался в вечерние часы [60].

*б) Тяжелый спастический (пароксизмальный) кашель:*

- Тяжелые пароксизмы кашля могут быть связаны с синкопальными состояниями.
- Агентство по лицензированию водителей (*DVLA*) считает, что лица с риском синкопальных состояний не должны управлять транспортными средствами.

*Опубликованные доказательства. www.dvla.gov.uk*

*7) Недержание кала и мочи:*

- Женщины, страдающие кашлем, часто испытывают недержание кала и мочи, что представляет большую проблему.

*Опубликованные доказательства. По данным опросов, 55 % женщин страдают недержанием мочи во время хронического кашля [54].*

*8) Характер кашлевых ощущений:*

- Вопросы о том, какие ощущения вызывают кашель, по всей видимости, не имеют диагностического значения.
- Независимо от причины кашля, ощущение раздражения, приводящее к кашлю, обычно локализуется в горле или верхних отделах грудной клетки.

*Опубликованные доказательства. Локализация кашлевых ощущений в грудной клетке плохо определена. В одном описании клинического случая кашель и щекотание в горле возникали при появлении желудочкового сердечного ритма [61, 62]. Такие ощущения, обусловленные С-волоками, могут возникать при системных инфекциях в горле и грудной клетке.*

*9) Триггеры и стимуляторы кашля:*

- Персистирующий кашель может быть обусловлен патологически высокой чувствительностью кашлевого рефлекса.
- Повышение чувствительности кашлевого рефлекса можно заподозрить, если кашель возникает при смене температуры воздуха, резких запахах, распылении аэрозолей, физической нагрузке.

*Опубликованные доказательства. Чувствительность кашлевого рефлекса со временем может меняться, особенно при появлении интеркуррентных респираторных инфекций [57]. На чувствительность кашлевого рефлекса влияют и другие известные стимуляторы кашля, например ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [63], а также заболевания, такие как астма и ГЭРБ [55]. Влияние на кашель температуры воздуха, запахов, аэрозолей, спреев и физической нагрузки пока не изучено.*

*10) Положение тела:*

- Известно, что рефлюкс связан с положением тела, например, наклоном вниз или положением

лежа. Однако исследования связи положения тела с рефлюкс-индуцированным кашлем не проводились.

*Опубликованные доказательства: Bonnet et al. [64].*

*11) Пища:*

- Кашель во время или после еды может быть связан с рефлюксом.

*Опубликованные доказательства. Максимальная стимуляция для открытия нижнего эзофагеального сфинктера – растяжение желудка, которое обычно возникает через 10 мин после приема пищи [65]. В ретроспективном обзоре три четверти больных с доказанным рефлюкс-индуцированным кашлем кашляли во время или после приема пищи [66].*

*12) Кашель при фонации:*

- Кашель при фонации (разговоре по телефону, смехе, пении) может быть признаком рефлюкса и возникать из-за недостаточности нижнего эзофагеального сфинктера.

*Опубликованные доказательства. Ретроспективный анализ показал, что 90 % больных с рефлюкс-индуцированным кашлем кашляют при фонации [66].*

**г) Лекарственные препараты**

- Следует собрать информацию обо всех принимаемых пациентом лекарственных препаратах, особенно ингибиторах АПФ, и выделить те из них, которые потенциально могут вызвать или усилить кашель. После отмены ингибиторов АПФ кашель может продолжаться еще несколько месяцев.

*Опубликованные доказательства. Кашель, связанный с приемом ингибиторов АПФ, впервые был описан при приеме каптоприла в 1985 г. [67]. Этот эффект присущ всему классу препаратов, но частота его может варьировать и достигать 16 %. Это не дозозависимый эффект, время его появления различно – от нескольких часов до года и более после начала лечения [68]. Исследования, попытавшиеся выделить факторы, предрасполагающие к появлению кашля на фоне приема ингибиторов АПФ, получили очень неубедительные результаты. Недавно проведенное крупное ретроспективное когортное исследование отнесло к таким факторам курение, принадлежность к восточно-азиатским этническим группам и кашель при предшествующем приеме ингибиторов АПФ [69]. Ингибиторы АПФ повышают чувствительность кашлевого рефлекса, поэтому они могут усиливать кашель, вызванный другими причинами [63]. Кашель всегда прекращается после отмены препарата. Среднее время до прекращения кашля составляет 26 дней, но у некоторых больных может быть и больше (до 40 нед.) [68, 70]. Большинство больных с кашлем, вызванным ингибиторами АПФ, хорошо переносят блокаторы рецепторов ангиотензина II [71].*

При приеме других лекарственных препаратов описаны единичные случаи кашля как значимого побочного эффекта. Один случай кашля описан при антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированной женщины [72]. Сухой кашель также описан как

редкое осложнение лечения альфа-интерфероном при хроническом вирусном гастроэнтерите [73].

**д) Профессия / увлечения / домашние животные**

- Поскольку различные раздражители на рабочем месте могут стать причиной хронического кашля, необходимо тщательно собрать профессиональный анамнез. Это же относится к воздействию пыли или химических веществ дома.

*Опубликованные доказательства.* Многочисленные исследования и клинические случаи часто описывают персистирующий кашель как проявления профессиональной сенсибилизации дыхательных путей [74]. Надсадный кашель был описан у рабочих, подвергшихся воздействию кислотных паров на бутылочной фабрике [75], и у рабочих, подвергшихся воздействию паров острого перца чили [76].

**е) Ранее перенесенные заболевания и связь кашля с фоновой патологией**

*1) Респираторные заболевания:*

- Хронический кашель часто связан с респираторными заболеваниями, поэтому следует тщательно собрать легочный анамнез.

Персистирующий кашель нередко связан с астмой, эозинофильным бронхитом и патологией верхних дыхательных путей, которые будут подробно рассмотрены в соответствующих разделах этих рекомендаций. Ниже приведены респираторные заболевания, наиболее часто сопровождаемые кашлем.

*2) ХОБЛ:*

Больные ХОБЛ нередко жалуются на кашель, но обычно он сопровождается выделением мокроты и одышкой.

*Опубликованные доказательства.* Курильщики с персистирующим кашлем имеют высокий риск развития ХОБЛ (GOLD) [77]. Продуктивный кашель у больных с подтвержденной обструкцией дыхательных путей прогнозирует снижение легочной функции.

*3) Бронхоэктазы:*

- Бронхоэктазы, как правило, сопровождаются выделением мокроты, но «сухие» бронхоэктазы могут вызывать персистирующий кашель, при этом следует исключать перенесенные ранее повреждения легких как потенциальный триггер.

*Опубликованные доказательства.* Для больных с продуктивным кашлем актуален тот же набор причин, что и при сухом кашле. Среди пациентов специализированных клиник кашля доля больных с бронхоэктазами мала (4 %) [78].

*4) Рак легкого:*

- Кашель может быть следствием рака как такового, противораковой терапии или проявлением других сопутствующих заболеваний.

*Опубликованные доказательства.* Кашель — четвертый по распространенности симптом рака легкого [79]. Персистирующий кашель вносит немалый вклад в ухудшение качества жизни таких больных. В одном исследовании 39 % больных с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого имели выраженный кашель [80].

*5) Коклюш:*

- Персистенция возбудителя коклюша в организме может приводить к хроническому кашлю.

*Опубликованные доказательства.* В настоящее время нарастает объем косвенных доказательств того, что коклюш может вызывать персистирующий кашель. В серии из 180 проспективных случаев хронического кашля у 10 % больных в мазках из носа выделяли *Bordetella* [81]. В случай-контролируемом исследовании с участием 201 больного с кашлем длительностью до 3 мес. положительные серологические анализы на *Bordetella* встречались значительно чаще у больных, чем у контрольных лиц [82].

*б) Атопические заболевания:*

- У лиц с атопией респираторные симптомы встречаются гораздо чаще.

*Опубликованные доказательства.* В продольном сравнительном исследовании с участием 620 взрослых атопия у лиц с клиническими проявлениями была связана с бронхиальной гиперреактивностью [83]. В Японии описан отдельный синдром атопического кашля [84], хотя его самостоятельность подвергается сомнению [85].

*7) Сердечно-сосудистые заболевания:*

- У больных с патологией сердца может развиваться хронический кашель, что связано с повышенным риском инфаркта миокарда [86].

*8) Органоспецифические аутоиммунные заболевания:*

- Описана связь хронического кашля с органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями.

*Опубликованные доказательства.* Описана взаимосвязь между органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, в частности, патологией щитовидной железы [87]. В случай-контролируемом исследовании у больных с кашлем чаще выявлялись аутоиммунные заболевания и органоспецифические аутоантитела, чем в контрольных группах, сравнимых по возрасту и полу [87].

**ж) Семейный анамнез**

- Хронический кашель может быть семейным, что предполагает либо наследуемую анатомическую аномалию, либо неврологическое заболевание.

*Опубликованные доказательства.* Недавно описано сходство сенсорной автономной нейропатии и рефлюкс-индуцированного кашля (вероятно, вагусного) при периферической сенсорной нейропатии [88].

**4.3.2. Врачебный осмотр**

*Рекомендации.* Врач должен обратить особое внимание на зоны афферентной иннервации вагуса, раздражение которых часто приводит к хроническому кашлю.

Врачебный осмотр больного с хроническим кашлем может выявить клинические признаки обструктивной болезни легких, рака легкого, бронхоэктазов, легочного фиброза либо сердечной недостаточности. Однако чаще результаты врачебного осмотра неспецифичны.

Врач должен обратить особое внимание на зоны афферентной иннервации, известные как наиболее часто связанные с хроническим кашлем.

Осмотр ЛОР-органов может выявить назальную обструкцию за счет воспаленных носовых раковин или наличия полипов. Иногда обнаруживается стекание назального секрета по задней стенке глотки. Слизистая оболочка ротоглотки может иметь вид «булыжной мостовой», но это нечастая находка при рутинном обследовании больного с хроническим кашлем [89]. Тонзилэктомия может снижать чувствительность кашлевого рефлюкса [90].

Раздражение глотки и гортани при непрямой ларингоскопии позволяет предположить проксимальный гастроэзофагеальный рефлюкс [91].

Обследование грудной клетки не дает ценной информации для дифференциации обратимой бронхиальной обструкции от необратимой и частично обратимой. Также отсутствуют признаки, позволяющие легко диагностировать кашлевой вариант БА. Можно попросить больного сделать глубокий вдох, что вызывает пароксизм кашля. При аускультации легких можно услышать хрипы и удлинение выдоха. Грубые крепитирующие хрипы могут быть важным признаком бронхоэктазов, в то время как распространенная нежная крепитация на высоте вдоха типична для диффузных паренхиматозных заболеваний легких.

Наличие у курильщика утолщенных дистальных фаланг пальцев вместе с признаками плеврального выпота или коллапса доли легкого почти всегда соответствует периферическому раку легкого.

Больному с семейным анамнезом хронического кашля следует провести неврологическое обследование нижних конечностей для выявления признаков семейной нейропатии [88].

#### 4.3.3. Начальные исследования: первичное звено здравоохранения

Кашель – одна из самых распространенных жалоб, с которой больные обращаются к врачам первичного звена, но всего несколько исследований было посвящено лечению кашля. В одном описательном исследовании было выявлено, что 46 % больных с жалобами на кашель длительностью более 2 нед. (28 % из которых кашляли более 3 мес.) имели астму или ХОБЛ [92]. Это прямая противоположность исследованиям, проведенным во вторичном звене здравоохранения и специализированных клиниках кашля, в которых самыми частыми причинами кашля были гастро-эзофагеальный рефлюкс, астма с преимущественно кашлевыми проявлениями и ринит. Множество обзоров литературы описывают диагностику и лечение хронического кашля в первичных медицинских учреждениях [93–95]. Однако эти рекомендации основаны главным образом на описательных когортных и случай-контролируемых исследованиях либо на клиническом опыте специализированных центров.

##### а) Рентгенография грудной клетки

*Рекомендации.* Рентгенография органов грудной клетки должна выполняться всем больным с хроническим кашлем и больным с острым кашлем при наличии атипичной симптоматики (см. табл. 2).

*Опубликованные доказательства.* Во множестве случаев хронического кашля диагноз может быть поставлен по изменениям на рентгенограмме грудной клетки. В одном исследовании, проведенном в пульмонологической клинике общего профиля, установлено, что рентгенография органов грудной клетки, выполненная с диагностической целью у больных с персистирующим кашлем, в 31 % случаев выявляла патологические изменения [2]. В нескольких исследованиях были валидизированы диагностические алгоритмы для больных с хроническим кашлем и нормальной рентгенограммой легких [55, 78, 96–100]. Если у больного находили изменения на рентгенограмме легких, которые можно было связать с имевшимися симптомами, дальнейшие исследования выполняли по стандартной программе, и специальные диагностические алгоритмы не требовались.

##### б) Оценка легочной функции

*Рекомендации:*

- Всем больным с хроническим кашлем должна проводиться спирометрия.
- У больных с нормальной спирометрией и положительной реакцией на бронходилататор при подозрении на астму или эозинофильный бронхит следует рассмотреть возможность пробного лечения преднизолоном.

*Опубликованные доказательства.* Ценность спирометрии состоит в выявлении обструкции дыхательных путей как причины кашля [101]. При обнаружении обструктивных изменений спирометрии следует измерить объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) до и после ингаляции коротко действующего  $\beta_2$ -агониста (например, 400 мкг сальбутамола через дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером либо 2,5 мг через небулайзер) [102]. Нормальная спирометрия не исключает БА как причину хронического кашля. Кроме того, у многих больных с астмой может не быть спирометрической обратимости обструкции, необходимой для диагностики астмы в клинических исследованиях [103].

Измерение одной только пиковой скорости выдоха (ПСВ) или оценка этого показателя на фоне ингаляции бронходилататора не так точно выявляет бронхиальную обструкцию как причину кашля, по сравнению с ОФВ<sub>1</sub>, поэтому ПСВ не следует использовать с этой целью в первичных медицинских учреждениях [104]. Роль серийных изменений ПСВ у больных с хроническим кашлем пока не изучена. Больные с кашлевым вариантом или преимущественно кашлевыми проявлениями бронхиальной астмы не всегда имеют обструкцию дыхательных путей [99, 105]. Более того, больные с кашлем, обусловленным эозинофильным бронхитом, могут не иметь ни обструкции, ни бронхиальной гиперреактивности [106]. Больные с сомнительным диагнозом должны быть направлены в специализированный центр [107].

#### 4.3.4. Начальные исследования: вторичное звено здравоохранения

Как показали исследования, пульмонологические клиники общего профиля имеют более низкий диагностический уровень и худшие результаты лечения по сравнению со специализированными клиниками кашля, которые используют специальные алгоритмы ведения таких больных [2, 108–110]. Часто упускаются из вида внелегочные причины кашля, такие как гастро-эзофагеальный рефлюкс. Диагностика этих состояний рассматривается в разделе, посвященном специализированным клиникам кашля.

##### а) Бронхоскопия

###### Рекомендации:

- Бронхоскопия должна проводиться всем больным с подозрением на аспирацию инородного тела.
- Бронхоскопия часто информативна в случаях, когда другие, более специфические исследования не выявили патологии.

*Опубликованные доказательства.* Бронхоскопия должна проводиться на начальном этапе диагностики всем больным с подозрением на аспирацию инородного тела как причину кашля. Ретроспективное исследование с участием 15 420 больных без указаний на аспирацию инородного тела в анамнезе, которым была выполнена бронхоскопия и среди которых 91 % имели персистирующий кашель и 63 % — нормальную рентгенограмму грудной клетки, обнаружило, что инородное тело было найдено только в 0,3 % случаев [111].

Описательные исследования продемонстрировали низкую диагностическую ценность бронхоскопии как части диагностического алгоритма при хроническом кашле (1–6 %) [78, 98, 100, 112], хотя в тщательно отобранных случаях результат может быть лучше [113, 114]. Кроме того, бронхоскопия позволяет выявить хроническое воспаление в гортани, что может быть результатом гастро-эзофагеального рефлюкса [91, 115].

##### б) КТ высокого разрешения грудной клетки

*Рекомендации.* Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) может использоваться у больных с персистирующим атипичным кашлем, у которых другие, более специфические исследования не выявили патологии.

*Опубликованные доказательства.* Роль КТВР грудной клетки в диагностике причин кашля должным образом не оценивалась. В проспективном исследовании больных с хроническим кашлем и нормальной рентгенограммой легких, которым проводилась комплексная диагностика, КТВР помогла установить диагноз 24 % больных; однако в этом исследовании нередко выставлялись многочисленные диагнозы [100]. У тщательно отобранных пациентов диагностическая ценность КТВР может быть выше [116, 117]. КТВР более чувствительная и специфичная методика, чем обычная рентгенография грудной клетки, при диагностике бронхоэктазов и диффуз-

ных легочных заболеваний, которые могут проявляться хроническим кашлем. В исследованиях сообщается о выявлении патологии легких с помощью КТВР максимум у 42 % больных, которые имели нормальную рентгенограмму легких [118–120].

#### 4.4. Диагностика и ведение больных со специфическими кашлевыми синдромами

##### 4.4.1. Кашлевой вариант астмы и эозинофильный бронхит

###### а) Определение

Изолированный кашель у больного без подтверждения астмы может быть результатом бронхиальной обструкции и эозинофильного воспаления. При кашлевом варианте астмы выявляется бронхиальная гиперреактивность, тогда как при эозинофильном бронхите она отсутствует.

Эти синдромы являются частыми причинами изолированного кашля и обнаруживаются у 30 % больных, направленных в специализированные клиники кашля [50, 121]. К клиническим признакам кашлевого варианта астмы относятся ночной кашель, кашель после физической нагрузки или после контакта с аллергеном, хотя неясно, насколько специфичны эти признаки. Некоторые исследователи подчеркивают гипердиагностику кашлевого астмы у детей [122].

###### б) Диагностика кашлевого варианта астмы

*Рекомендации.* Современная методика оценки гиперреактивности дыхательных путей хорошо стандартизована и широко распространена. Отрицательный результат теста исключает астму, но не исключает кашля, отвечающего на стероиды.

*Опубликованные доказательства.* Необходимо документальное подтверждение обратимости бронхиальной обструкции и гиперреактивности дыхательных путей. У больных с нормальными или почти нормальными показателями спирометрии ( $ОФВ_1 > 70\%$  долж.) тест на бронхиальную гиперреактивность более чувствителен и специфичен, чем исследование с бронходилататором и мониторингирование ПСВ [107, 123].

###### в) Кашель и астматические синдромы

###### Ключевые положения:

- Синдром неастматического кашля, отвечающего на стероиды, подчеркивает важность оценки воспаления в дыхательных путях; если это недоступно, рекомендуется провести пробное лечение стероидами у всех больных с хроническим кашлем независимо от результатов тестов на бронхиальную обструкцию и гиперреактивность.
- Таблица тестов содержит четкие рекомендации по интерпретации результатов пробного лечения.
- Остается неясным вид стероидов, применяемых для пробного лечения, и его длительность; по мнению экспертов, кашель вряд ли обусловлен эозинофильным воспалением в дыхательных путях, если лечение преднизолоном в дозе 30 мг/сут. в течение 2 нед. неэффективно.

- У больных с явной резистентностью кашлевой астмы к лечению стероидами следует исключить другие причины кашля.

*Опубликованные доказательства.* Эозинофильный бронхит является частой причиной кашля [124]. Он может проявляться изолированным хроническим кашлем и характеризуется эозинофильным воспалением в дыхательных путях, связанным с повышением экспрессии цитокинов Th2 [125] при отсутствии гиперреактивности дыхательных путей и обратимой бронхиальной обструкции. Остается неясным, является ли эозинофильный бронхит самостоятельным заболеванием. Некоторые больные с кашлем и астмой имеют неэозинофильное воспаление в дыхательных путях [126]. Такой тип воспаления сопровождается резистентностью к стероидам [126, 127]. Теоретически кашель при этом может уменьшаться от бронходилататоров, но быть резистентным к стероидам. Распространенность неэозинофильной астмы, проявляющейся кашлем, не установлена.

#### г) Ведение больных

##### *Рекомендации:*

- Ведение больных с кашлевым вариантом астмы должно осуществляться в соответствии с национальными рекомендациями, за исключением шага 3, когда отсутствуют доказательства для назначения длительно действующих  $\beta$ -агонистов.
- Для шага 3 существуют доказательства эффективности антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Эозинофильный бронхит и атопический кашель отвечают на ингаляционные стероиды.
- Получено недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать конкретные дозы, препараты и длительность назначения ингаляционных стероидов; желателно ориентироваться на рекомендации BTS по астме.
- Получены некоторые доказательства в пользу применения антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов при кашле, обусловленном любым вариантом астмы, но требуются более развернутые исследования.

*Опубликованные доказательства.* Кашлевой вариант астмы поддается лечению кортикостероидами [128]. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов также эффективно уменьшают кашель при этом заболевании [129]. Высокие дозы антигистаминных препаратов существенно уменьшают кашель при сезонной астме [130], но не исследованы должным образом при кашлевой астме. Эозинофильный бронхит обычно резистентен к лечению ингаляционными бронходилататорами, но отвечает на ингаляционные стероиды [131].

Продольные исследования показали, что до трети больных с проявлениями кашлевого варианта астмы позже приобретают типичные черты классической астмы [84, 132, 133]. Наоборот, хрипы или бронхиальная гиперреактивность крайне редко появляются при эозинофильном бронхите [134].

#### 4.4.2. Гастроэзофагеальный рефлюкс

##### а) Введение

Хронический кашель, обусловленный гастро-эзофагеальными нарушениями, составляет по данным проспективных исследований до 5–41 % случаев [97, 100, 110]. Разнообразие диагностических критериев, проявлений диспепсии, экстраэзофагеального рефлюкса и результатов мониторинга рН затрудняет количественную характеристику кашля при ГЭРБ. У больных с ГЭРБ повышена чувствительность кашлевого рефлекса, которая снижается под влиянием антирефлюксной терапии [135–137]. Кашель, связанный с ГЭРБ, может быть вызван микроаспирациями желудочного содержимого в гортань и трахеобронхиальное дерево [138–140]. Второй предположительный механизм – вагус-зависимый эзофагеальный рефлекс, стимулированный кислотным и некислотным забросом [141–143]. Моторная дисфункция пищевода [144–148] и снижение эзофагеального клиренса [149] – но не замедленное опорожнение желудка [150] – вносят определенный вклад в оба эти механизма. Также предполагается наличие самоподдерживаемого цикла "кашель-рефлюкс" [143, 151].

##### б) Улучшает ли антирефлюксная терапия кашель, связанный с ГЭРБ?

##### *Рекомендации:*

- Ингибиторы протонной помпы (ИПП), такие как омепразол 20–40 мг 2 раза в день или эквивалентные препараты, назначаются до еды в течение 8 нед.
- Некоторым больным могут потребоваться прокинетики, такие как метоклопрамид, 10 мг 3 раза в день.
- Следует рассмотреть возможность отмены лекарств, которые потенциально могут усугубить ГЭРБ.

*Опубликованные доказательства.* Многочисленные неконтролируемые исследования сообщают, что антирефлюксная терапия уменьшает хронический рефлюкс-индуцированный кашель в 75–100 % случаев [98, 99, 135]. Рандомизированные контролируемые исследования, напротив, полагают, что ИПП, назначаемые дважды в день в течение 8 нед., уменьшают кашель, вызванный гастро-эзофагеальным рефлюксом, в 36–37 % [152, 153]. Ранитидин в дозе 300 мг 1 раз в день, назначаемый в течение 2 нед., уменьшает кашель у 54 % больных [154]. Однако ИПП имеют преимущества перед  $H_2$ -блокаторами [99, 155]: дозировка дважды в день и прием перед едой могут быть эффективнее [156, 157]. Полная супрессия продукции кислоты может быть достигнута только при комбинации ИПП, принимаемых 2 раза в день, и  $H_2$ -блокаторов, назначаемых на ночь [158]. Пробное лечение должно продолжаться не менее 8 нед. [96, 98, 152, 153, 159]. У некоторых больных могут дать эффект прокинетики [78, 96, 98, 160]. Отмена препаратов, потенциально усугубляющих рефлюкс (бифосфонаты, нитраты, блокаторы

кальциевых каналов, теофиллин, прогестероны), также может улучшить состояние больных [160].

Агонист рецепторов гамма-аминобутирата (ГАБ) баклофен повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера и затрудняет его открытие; по данным одного из исследований, баклофен уменьшает частоту кашля, индуцированного ГЭРБ, резистентного к другим видам терапии [161], а также оказывает неспецифическое влияние на кашлевой рефлекс [162].

#### в) Какова роль антирефлюксной терапии?

*Рекомендации.* Антирефлюксная терапия может быть эффективной при лечении кашля в тщательно отобранных случаях.

*Опубликованные доказательства.* У некоторых больных с кашлем, связанным с ГЭРБ, можно получить хороший эффект от хирургического лечения, такого как фундопликация [160, 163, 164]. Однако оптимальное время проведения и показания к ней пока не определены. До хирургических вмешательств следует провести тщательное обследование больного для исключения других причин кашля: амбулаторное 24-часовое мониторирование рН пищевода (оценка кислотного и щелочного рефлюкса и временной связи между эпизодами кашля и рефлюкса), пищеводную манометрию, исследование с бариевой взвесью, оценку опорожнения желудка, кислотный инфузионный тест Бернштейна, пробное лечение ИПП, отменить лекарства, потенцирующие рефлюкс [160, 164, 165]. Нарушение моторики пищевода может привести к неудовлетворительному результату хирургического лечения [145].

### 4.4.3. Кашель и заболевания верхних дыхательных путей

#### а) Определение

Кашель при патологии верхних дыхательных путей обычно связан с нарушением носового дыхания, синуситами и стеканием слизи из носа или придаточных пазух по задней стенке глотки, что иногда называется постназальным затеканием.

*Ключевые положения:*

- Доказана связь между заболеваниями верхних дыхательных путей и кашлем, но связь между кашлем и отдельными симптомами слабая.
- Эффективность антигистаминных препаратов при заболеваниях верхних дыхательных путей неоднозначна.
- При наличии выраженных симптомов патологии верхних дыхательных путей рекомендуется пробное лечение топическими стероидами в течение 1 мес.

*Опубликованные доказательства.* Синдром постназального затекания (*post-nasal drip syndrome*) описан в американской литературе как наиболее распространенная [97–99], хотя и не универсальная причина кашля [110]. Постназальное затекание и кашель сопровождают множество разнообразных заболеваний верхних дыхательных путей. В то же время многие больные с постназальным затеканием не кашляют. Является ли постназальное затекание са-

мостоятельным синдромом или это простой симптом, остается неясным [166].

Симптомы [89] и клинические данные [99] являются ненадежными критериями в диагностике патологии верхних дыхательных путей с постназальным затеканием как причины кашля. Единственный рекомендуемый диагностический подход состоит в лечении заболеваний верхних дыхательных путей [5].

В США рекомендуемое лечение включает в первую очередь комбинации антигистаминных препаратов и деконгестантов [5]. Первое поколение антигистаминных препаратов, рекомендуемое в этом документе, не используется в Великобритании, а данные об эффективности второго поколения (с меньшим седативным эффектом) в лечении кашля противоречивы [167, 168]. Рандомизированные контролируемые исследования роли топических стероидов в лечении хронического кашля этой природы не проводились, хотя в одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что интраназальные стероиды, назначаемые в течение 2 нед., эффективны при кашле, обусловленном аллергическим ринитом [169]. Интраназальные стероиды неэффективны в лечении симптомов обычной простуды, включая кашель [170]. Авторы многих проспективных исследований считают, что топические назальные стероиды, назначаемые в течение 2–8 нед., эффективны у больных с кашлем и постназальным затеканием [55, 171].

### 4.4.4. Идиопатический хронический кашель, или кашель неясной этиологии

*Ключевые положения:*

- Хронический кашель можно считать идиопатическим только после тщательного обследования в специализированной клинике кашля.
- У больных с идиопатическим кашлем часто в анамнезе имеется рефлюкс-индуцированный кашель.
- При идиопатическом кашле в дыхательных путях присутствует лимфоцитарное воспаление.

*Опубликованные доказательства.* У 20 % больных, направленных в специализированные клиники кашля [55, 172, 173], причина кашля остается не выясненной даже после активного обследования и пробного лечения. Предполагается, что такие больные представляют собой отдельную подгруппу, которая называется хроническим идиопатическим кашлем. Однако, анализируя анамнез, обычно можно заподозрить некилотный рефлюкс; при этом остается спорным, можно ли считать это причиной кашля без проявления определенных диагностических и лечебных мероприятий. Если рефлюкс является причиной кашля, то изменения в дыхательных путях больных должны представлять собой реакцию на заброс желудочного содержимого. Ниже обсуждается альтернативная точка зрения на идиопатический кашель как на самостоятельный синдром.

Больные идиопатическим кашлем – это преимущественно женщины среднего возраста, обычно

жалующиеся на длительно существующий хронический сухой кашель, который начинается в период вокруг менопаузы [87, 172, 174], часто после вирусных респираторных инфекций [173]. До 30 % из них имеют органоспецифичные аутоиммунные заболевания, чаще всего аутоиммунный гипотиреоз [87, 172]. У таких больных выявляется лимфоцитарное воспаление в дыхательных путях [87, 174, 176, 177] с усилением кашлевого рефлекса [175] и повышенной концентрацией кашлевых медиаторов, таких как гистамин, простагландины D2 и E2 в индуцированной мокроте [180]. Такой кашель можно объяснить усилением ранее существовавшего субклинического воспаления в дыхательных путях в период менопаузы [174, 181, 182]. В некоторых случаях этот процесс может быть результатом патологической миграции воспалительных клеток из первичного очага аутоиммунного воспаления в легкие [87, 183-185].

При обследовании больного с идиопатическим кашлем важно помнить о распространенных трудностях в ведении больных с хроническим кашлем. Лечение идиопатического хронического кашля малоэффективно и обычно ограничивается неспецифическими противокашлевыми препаратами, такими как декстрометорфан и другие с низкой эффективностью (баклофен, небулизированные местные анестетики – лидокаин, мепивакаин) [186]. Низкие дозы морфина, как недавно было показано, также эффективны [187].

#### 4.4.5. Лечение кашля, обусловленного другими распространенными респираторными заболеваниями

Выраженный кашель может быть изнуряющим симптомом при многих распространенных респираторных заболеваниях, в том числе при инфекциях нижних дыхательных путей (острый трахеобронхит, пневмония), ХОБЛ, раке легкого, диффузных паренхиматозных заболеваниях легких, бронхоэктазах.

*Ключевые положения:*

- Кашель может быть изнуряющим симптомом при многих распространенных острых и хронических респираторных заболеваниях.
- Подавление кашля иногда может иметь относительные противопоказания, особенно когда кашлевой клиренс имеет важное значение.

*Опубликованные доказательства.* В некоторых клинических ситуациях, например, при пневмонии и бронхоэктазах, важен кашлевой клиренс, поэтому супрессия кашля нежелательна. Лечение ХОБЛ в основном направлено на контроль симптомов и снижение частоты обострений, но эффективность противокашлевой терапии не оценивалась ни в одном из исследований [188]. Кашель беспокоит большинство больных с раком легкого [189]. При этом рекомендуются лучевая терапия и опиоидные и неопиоидные противокашлевые препараты ([www.rcseng.ac.uk](http://www.rcseng.ac.uk)). Наиболее выраженным симптомом при диффузных паренхиматозных заболеваниях легких обычно является одышка, однако часто у таких больных возникает

кашель, нередко надсадный [190]. Информация по его лечению весьма ограничена [191]. Эффективность лечения, направленного непосредственно на кашель, у таких больных не исследовалась. Терапия диффузных паренхиматозных заболеваний легких выходит за рамки этого документа; читатели могут обратиться к соответствующим клиническим рекомендациям *BTS* ([www.brit-thoracic.org.uk](http://www.brit-thoracic.org.uk)).

## 5. Рекомендации для специалистов клиник кашля

*Общие рекомендации.* Систематический подход к диагностике и лечению остается наиболее эффективным при ведении больных с хроническим кашлем. Серьезными проблемами остаются сложность и стоимость обследования по существующему диагностическому алгоритму.

### 5.1. Введение

Оценка и ведение больного с хроническим кашлем в специализированных клиниках широко описана в литературе. Больные, обычно направляемые в эти клиники, являются курильщиками с преобладанием женщин примерно в отношении 2: 1 [50]. Нередко до направления к специалисту они уже получали базовое обследование и эмпирическое лечение.

Опубликованные исследовательские работы, проведенные в специализированных клиниках кашля, в большинстве представляют собой описательные когортные исследования и сообщения о клиническом опыте из экспертных центров по оценке и ведению больных с кашлем. Отсутствуют сравнительные исследования диагностических методик между различными специализированными клиниками. Таким образом, рекомендации для специализированных клиник в данном документе будут состоять из обзора опубликованных доказательств и клинического опыта группы по созданию рекомендаций.

### 5.2. Имеют ли преимущества диагностика и ведение больных в специализированных клиниках кашля?

*Рекомендации.* Все клиники, ведущие больных с хроническим кашлем, должны обеспечивать обследование, учитывающее легочные и внелегочные причины кашля.

*Опубликованные доказательства.* В трех исследованиях сообщается о низкой эффективности диагностики и лечения кашля в клиниках, не использовавших установленный алгоритм ведения больных с кашлем [2, 108, 109]. Опыт этих клиник существенно отличался от хороших результатов лечения, как правило, присущих специализированным учреждениям [55, 98, 99, 171, 192]. В неспециализированных клиниках наблюдается гиподиагностика внелегочных причин кашля, особенно ГЭРБ.

### 5.2.1. Сравнение протоколов и результатов работы специализированных клиник кашля

*Рекомендации.* Специализированные протоколы должны учитывать легочные и внелегочные причины кашля. Необходимы сравнительные исследования различных диагностических алгоритмов. Нельзя рекомендовать какой-либо один из существующих протоколов. При неудовлетворительных результатах диагностического поиска рекомендуется комбинация пробного лечения и целенаправленных исследований.

*Опубликованные доказательства.* Отсутствуют публикации, сравнивающие различные протоколы ведения больных с кашлем между разными специализированными клиниками. Однако эффективность лечения кашля в разных клиниках варьирует от 68 до 100 % [55, 97-100, 171, 192]. Таким образом, несмотря на обследование у специалистов, у значительной части больных причина кашля остается невыясненной. Неизвестно, зависит ли эта цифра от различий в обследуемых популяциях.

### 5.2.2. Экономическая эффективность диагностических алгоритмов, используемых в специализированных клиниках кашля

*Рекомендации.* Возможно, наиболее экономически эффективным является комбинированный подход с использованием выбранных диагностических тестов и эмпирического пробного лечения.

*Опубликованные доказательства.* Алгоритмы для диагностики причин кашля, обычно используемые в специализированных клиниках, варьируют от последовательной смены разных видов пробного эмпирического лечения [99] до всестороннего обследования во всех случаях перед назначением пробной терапии [100]. Экономическая эффективность таких диагностических алгоритмов изучена только в одном исследовании [193]. Принцип «обследовать все, потом лечить» наиболее дорогостоящий, но позволяет достичь успеха за более короткое время по сравнению с последовательной сменой различных режимов пробной терапии.

### 5.2.3. В чем специфическая роль специализированных клиник и когда надо направлять туда больных?

*Рекомендации:*

- Консультация в специализированной клинике кашля оправдана после безуспешного эмпирического лечения.
- Необходимо, чтобы специализированные центры были доступны всем больным.

Специализированные клиники кашля в Европе [55, 124, 148, 194], Азиатско-Тихоокеанском регионе [84, 192, 195], на Американском континенте [98, 100] широко сообщают о хороших результатах использования всесторонних диагностических протоколов. Желательно, чтобы любой врач имел возможность проконсультировать больного в специализированной клинике кашля. Советы о том, как и когда на-

править больного на консультацию в специализированную клинику кашля, даны в приложении 4. Показаниями для консультации являются:

- недостаток диагностических возможностей в первичных и вторичных учреждениях здравоохранения;
- неэффективность пробного эмпирического лечения астмы, ГЭРБ и риносинусита;
- серьезные осложнения кашля в анамнезе, такие как синкопальные состояния или травмы грудной клетки;
- желание пациента;
- набор участников в клинические исследования кашля и противокашлевой терапии.

## 5.3. Специальные методы обследования

### 5.3.1. Введение

Обязательные обследования больных с хроническим кашлем включают рентгенографию органов грудной клетки и спирометрию. В данном разделе рассмотрены более сложные диагностические тесты с неоднозначной интерпретацией результатов, тесты, применяемые преимущественно с исследовательскими целями, и новые методики.

### 5.3.2. Бронхопровокационные тесты

*Ключевые положения.* Существующая сегодня методика оценки гиперреактивности дыхательных путей стандартизована и широко применяется. Отрицательный результат исследования исключает астму, но не исключает кашля, отвечающего на лечение стероидами.

*Рекомендации.* Бронхопровокационные тесты следует использовать у больных с хроническим кашлем, не имеющих явных клинических причин, и нормальными показателями спирометрии после обследования у специалиста по респираторным заболеваниям.

*Опубликованные доказательства.* Опыт проведения бронхопровокационных тестов описан в большинстве публикаций из специализированных клиник кашля. Методы оценки бронхиальной гиперреактивности хорошо стандартизованы. В клиниках кашля чаще всего применяются прямые методы с использованием гистамина или метахолина [55, 98, 171], хотя описаны и непрямые методы [196]. Мнения разных центров по кашлю сходятся в том, что положительный тест предполагает астму и требует пробного лечения ингаляционными стероидами [55, 98, 192]. Положительное прогностическое значение этого теста варьирует от 78 до 88 % [55, 98]. Если отрицательный тест у больного с кашлем исключает БА, то это не исключает положительного эффекта от лечения стероидами. Множество независимых центров сообщают о положительном эффекте стероидов у кашляющих больных без подтвержденной гиперреактивности дыхательных путей [124, 195, 196].

Экстраторакальную гиперреактивность дыхательных путей можно выявить, записав кривую "максимальный экспираторный поток—объем" во время

обычного бронхопровокационного теста. В обследовании больных с кашлем этот метод используют 3 исследовательские группы [192, 197, 198]. Отсутствует единое мнение об интерпретации результатов этого исследования.

### 5.3.3. Исследования пищевода

**Ключевые положения.** Недооценка ГЭРБ в этиологии кашля является частой причиной неэффективного лечения.

**Рекомендации:**

- У больных с кашлем и типичными симптомами рефлюкса до исследований пищевода следует провести эмпирическое лечение.
- 24-часовое мониторирование рН плохо прогнозирует ответ на терапию, но может помочь в спорных диагностических ситуациях и при решении вопроса о фундопликации.

**Опубликованные доказательства.** Объективное обследование по поводу ГЭРБ включает исследование с барием [96, 100], гастродуоденоскопию [141] и амбулаторное мониторирование рН пищевода [55, 84, 98, 100, 141, 149]. Амбулаторное мониторирование рН пищевода часто считают самым чувствительным и специфичным исследованием для диагностики ГЭРБ. Недавно опубликованные результаты длительного наблюдения (в среднем 30 мес.) показали, что менее 30 % больных с "положительным" рН пищевода отвечают на антирефлюксную терапию и ни один из показателей мониторирования рН не прогнозирует с достаточной точностью эффективность терапии [199]. В другом исследовании при использовании пищеводной манометрии у больных с кашлем выявлена высокая частота нарушения моторики пищевода [148]. Поскольку кашель может быть следствием некислотного рефлюкса, помочь в диагностике рефлюкс-индуцированного кашля может исследование импеданса пищевода [200]. В настоящее время в литературе нет публикаций об использовании этой методики у больных с кашлем. Некоторые авторы вместо исследования пищевода предлагают проводить эмпирическую терапию [192].

### 5.3.4. Лучевая диагностика заболеваний придаточных пазух носа

**Ключевые положения.** Риносинуситы часто сопровождаются хроническим кашлем.

**Рекомендации.** До применения лучевых методов диагностики у больных с подозрением на риносинусит и с персистирующим кашлем должен проводиться осмотр ушей, носа и горла вне зависимости от адекватного пробного лечения патологии верхних дыхательных путей.

**Опубликованные доказательства.** Существующие клинические рекомендации по ведению больных с кашлем содержат мало советов о лучевой диагностике заболеваний придаточных пазух носа, предпочитая курс специфической терапии синуситов [10]. У отдельных больных (хронический кашель и избы-

точная продукция мокроты) рентгенография придаточных пазух имеет положительное прогностическое значение около 81 % и отрицательное прогностическое значение около 95 % [78]. Однако рентгенография придаточных пазух менее чувствительна, чем КТ [201]. В проспективном исследовании рутинное применение КТ синусов носа не превосходило ЛОР-осмотр по точности диагностики патологии верхних дыхательных путей как причины кашля [55].

### 5.3.5. Фиброларингоскопия

**Рекомендации.** Специализированные клиники кашля должны иметь возможность проведения фиброларингоскопии, желательно в условиях стационара.

**Опубликованные доказательства.** Трансназальная фиброларингоскопия является быстрым и несложным способом осмотра гортани без применения наркоза. Ларингофарингеальный рефлюкс можно диагностировать по характерным изменениям, связанным с воспалением и отеком гортани [202], которые включают псевдорозды (подсвязочный отек), облитерацию желудочков гортани, эритему черпаловидного хряща, отек задней стенки гортани и наличие слизи.

### 5.3.6. Кашлевые провокационные тесты

**Рекомендации:**

- На сегодняшний день отсутствуют доказательства в пользу рутинного применения кашлевых провокационных тестов в ведении больных с хроническим кашлем.
- Для использования кашлевых провокационных тестов в исследовательских целях необходима стандартизация методики и точные данные о распределении кашлевой реактивности среди населения.

**Опубликованные доказательства.** Описано много методов количественной оценки чувствительности кашлевого рефлекса для использования в специализированных клиниках кашля. К ним относятся провокационный тест с ингаляцией гипотонического раствора хлорида натрия при спокойном дыхании, провокационный тест с ингаляцией капсаицина [55, 171, 203] или лимонной кислоты [37] при одиночном вдохе. Несмотря на безопасность и относительную простоту этих методов, в обзоре кашлевых провокационных тестов подчеркивается необходимость выработки консенсуса по методикам их применения [204].

В отличие от бронхиальной гиперреактивности диапазон нормальной чувствительности кашлевого рефлекса при провокации кашля достаточно широк. Вследствие этого кашлевые провокационные тесты не имеют четкого приложения в диагностике и больше используются в клинических исследованиях.

## 5.4. Измерение и мониторирование кашля

**Ключевые положения:**

- Точная количественная оценка кашля помогает определить его тяжесть, оценить эффективность

лечения и может иметь диагностическое значение.

- Для объективной оценки кашля сегодня представляется перспективным амбулаторное мониторирование кашля, хотя для широкого использования во врачебной практике этот метод требует дальнейших технических усовершенствований.

*Опубликованные доказательства.* Описано много методов измерения частоты кашля, его интенсивности и тяжести. С этой целью применяют визуальную аналоговую шкалу и заполняемые пациентом дневники кашля, но они не всегда коррелируют с результатами объективных методов, таких как амбулаторное мониторирование кашля [205]. Использование серии различных амбулаторных записывающих мониторов кашля как у взрослых [60, 206], так и у детей [207–209] описано в литературе. Хотя в настоящее время существуют некоторые технические ограничения этих методов, они являются лучшими объективными способами записи кашля. Также исследовались различия в кашлевых звуках и характеристиках выдыхаемого воздушного потока при астме, бронхите и интерстициальном фиброзе [210]. Недавно проведен анализ записи ночного кашля, выявивший разницу в кашлевых звуках у больных с муковисцидозом и криптогенным фиброзирующим альвеолитом [211]. Эти наблюдения открывают новые диагностические возможности для оценки кашля.

## 5.5. Оценка воспаления в дыхательных путях

### 5.5.1. Индуцированная мокрота

*Рекомендации:*

- Наличие эозинофилии в мокроте имеет важное значение и должно анализироваться в клиниках кашля.
- Метод индуцированной мокроты должен использоваться после исключения распространенных причин кашля.

*Опубликованные доказательства.* В нескольких независимых исследованиях анализировали диагностические стратегии с использованием метода индуцированной мокроты [84, 124, 195]. Выявление эозинофилии в мокроте (> 3 % эозинофилов от общего числа клеток в мокроте) у больных без функциональных нарушений (особенно без бронхиальной гиперреактивности) в сочетании с картиной астмы помогает диагностировать эозинофильный бронхит как самостоятельную причину кашля. Эозинофильный бронхит является причиной кашля у 15% больных, направленных на консультацию к специалисту по кашлю [124], хотя продолжается дискуссия о том, является ли эозинофильный бронхит отдельной диагностической единицей [212].

### 5.5.2. Выдыхаемый воздух

*Рекомендации.* Пока недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать рутинное использование ана-

лиза выдыхаемого воздуха для клинической оценки хронического кашля.

*Опубликованные доказательства.* Уровень оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе у кашляющих неастматиков ниже, что позволяет некоторым образом дифференцировать астму как причину кашля [213]. NO выдыхаемого воздуха может представлять определенную альтернативу методу индуцированной мокроты, но его роль в диагностике и ведении больных с хроническим кашлем пока недостаточно определена. Повышение уровня NO в конденсате выдыхаемого воздуха описано у кашляющих детей, больных астмой, в отличие от детей с кашлем, но без астмы [214]. Измерение различных воспалительных молекул в конденсате выдыхаемого воздуха пока остается научно-исследовательской процедурой, но в будущем может иметь свое место в диагностике причин хронического кашля.

## 5.6. Рекомендованный диагностический протокол (см. приложение 2, части 1 и 2)

Диагностика и ведение взрослых больных с кашлем состоят из 2 фаз. Фаза 1 может применяться всеми врачами первичного и вторичного звена уже при первом визите кашляющего больного. Неэффективность лечения потребует использования фазы 2 диагностического алгоритма. Этот алгоритм имеется только на сайте [www.thoraxjnl.com/supplemental](http://www.thoraxjnl.com/supplemental).

## 6. Новые методы лечения кашля

*Рекомендации.* Новые лекарственные препараты для лечения кашля должны пройти мультицентровые испытания фазы II в нескольких специализированных центрах с количественной оценкой кашля объективными методами, оценкой качества жизни и выраженности симптомов.

### 6.1. Введение

Хронический кашель связан со многими воспалительными заболеваниями дыхательных путей, такими как астма, ХОБЛ, вирусные инфекции, легочный фиброз, бронхоэктазы [10]. В некоторых случаях для подавления лежащих в основе кашля воспалительных процессов можно применять определенные лекарственные препараты – например, кортикостероиды при лечении астмы и ХОБЛ или ИПП при лечении гастро-эзофагеального рефлюкса. Однако всегда остается часть больных, которые не отвечают на такую терапию, и больные с неустановленной причиной кашля, что не позволяет назначить специфическое лечение. Таким образом, существует необходимость разработки лекарств, непосредственно подавляющих чувствительность нервных структур (за счет блокады периферических или центральных механизмов), которые теоретически будут устранять кашель любой этиологии.

## 6.2. Новые разрабатываемые методы лечения

### 6.2.1. Опиаты

Предпринимаются попытки увеличить терапевтический индекс опиатов за счет топического использования поляризованного аналога энкефалина с периферической активностью BW443C81, который подавляет цитрат-индуцированный кашель у морских свинок [215]. Однако у здоровых добровольцев этот препарат не влиял на капсаицин-индуцированный кашель [215]. Новый опиоидный пептид ноцицептин, который связывается с аналогом опиоидного рецептора I (NOP), подавлял капсаицин-индуцированный кашель у морских свинок и механически вызванный кашель у кошек, однако нет данных о его эффективности у человека [216, 217].

### 6.2.2. Антагонисты нейрокининовых (NK) рецепторов

Антагонист нейрокининовых рецепторов NK2 SR 48968 подавляет цитрат-индуцированный кашель у морских свинок [218, 219]; противокашлевая активность антагонистов NK1 рецепторов пока обсуждается. Опубликовано сообщение о противокашлевом эффекте двойного антагониста NK1 / NK2 рецепторов (FK224) при брадикинин-индуцированном кашле у астматиков [220], но другие исследователи не смогли продемонстрировать противокашлевую активность препаратов того же типа [221]. Недавние работы показали роль активации рецепторов NK3 в возникновении кашлевой реакции за счет периферического механизма [222, 223], несмотря на то, что пока отсутствуют данные о наличии функциональных антагонистов NK3 рецепторов в легких человека.

### 6.2.3. Агонисты рецепторов гамма-аминобутирата (ГАБ)

Агонисты ГАБ (например, баклофен) подавляют капсаицин-индуцированный кашель у морских свинок [224, 225] и здоровых добровольцев [226] и оказывают некоторый положительный эффект у больных с хроническим кашлем [227].

### 6.2.4. Агонисты каннабиоидных рецепторов CB2

Агонисты рецепторов CB2 снижают нервную чувствительность у морских свинок и человека *in vitro* и кашлевой рефлекс у морских свинок. Это позволяет предположить, что создание агонистов рецепторов CB2, не влияющих на рецепторы CB1 с центральной активностью, откроет новое и безопасное направление в лечении хронического кашля [228]. Данные об эффектах этого класса препаратов у человека пока отсутствуют.

### 6.2.5. Местные анестетики

Местные анестетики, такие как лидокаин, доставляются местно в дыхательные пути и ослабляют капсаицин-индуцированный кашель у человека [229]. Однако их противокашлевой эффект кратковременный

и сопровождается анестезией ротовой полости и глотки, что создает риск аспирации мокроты и пищи в дыхательные пути.

### 6.2.6. TRP (transient receptor potential)-каналы

Недавно описаны и воспроизведены искусственным путем рецепторы CMR1, чувствительные к холоду и ментолу [230]. Интересно, что ментол давно используется как противокашлевое средство и способен подавлять цитрат-индуцированный кашель у здоровых добровольцев [28]. Чувствительные к теплу каналы TRPV1 активируются капсаицином, основным ингредиентом, обуславливающим остроту перца чили [231, 232]. Капсазепин, блокатор этих каналов, подавляет капсаицин- и цитрат-индуцированный кашель у морских свинок [233]. Повышение экспрессии RTPV1 эпителиальными нервными структурами описано у больных с неастматическим хроническим кашлем [234]. Лекарственные препараты на этой основе в настоящее время находятся в стадии клинической разработки.

### 6.2.7. Стимуляторы калиевых каналов

NS1619, вещество, увеличивающее проводимость активируемых кальцием калиевых каналов, как было показано, у морских свинок подавляет активность чувствительных нервов и кашель, индуцированный цитратом [235]. Чувствительные к АТФ калиевые каналы также могут быть хорошей мишенью для действия этих препаратов.

## 6.3. Заключение

Лечение причин кашля часто является эффективной терапевтической стратегией. Однако в настоящее время отсутствует метод эффективного воздействия на кашель как таковой, с приемлемым «терапевтическим окном». В недалеком будущем ожидается открытие нескольких новых механизмов, однако большинство из этих исследований проведены на моделях животных и могут оказаться несостоятельными в отношении человека, как это было в прошлом при переходе от доклинической к клинической стадии испытания противокашлевых препаратов. Более того, противокашлевые препараты не оценивались в крупных клинических исследованиях, и большинство исследований, приведенных в данных рекомендациях, изучали эффективность препаратов в простых протоколах с капсаициновым провокационным тестом у здоровых добровольцев. Таким образом, существует настоятельная необходимость испытания новых противокашлевых препаратов в мультицентровых клинических исследованиях II фазы в нескольких специализированных центрах с использованием объективных методов количественной оценки кашля и оценки качества жизни и тяжести симптомов у больных с хроническим кашлем.

## 7. Дальнейшие исследования

- Определение оптимальной методики исследования противокашлевых лекарственных препаратов.
- Разработка простого диагностического теста, в частности, для диагностики гастро-эзофагеального рефлюкса.
- Изучение причин семейного кашля (генетическая основа?).
- Изучение взаимоотношений между кашлем—рефлюксом—астмой.
- Сравнение эффективности фундопликации и лекарственного лечения кашля.

### Приложение 1. Информационный лист пациента

#### Информационный лист пациента

Вас беспокоит



Большинство случаев кратковременного кашля обусловлено вирусной инфекцией. При этом антибиотики не помогут, даже если Вы откашливаете мокроту, поэтому Вы, вероятно, не нуждаетесь в визите к врачу.

Возможно, у вас недомогание, насморк или заложен нос, небольшая температура и ломота в костях.

Мы рекомендуем домашние средства, такие как мед и лимон, если вы ощущаете необходимость в лечении.

Вы можете принимать фармакологические лекарственные препараты. Противокашлевые средства, содержащие декстрометорфан, наиболее эффективны. Можете принять парацетамол. Также помогут ментоловые леденцы и паровые ингаляции.

Предотвратите ухудшение кашля — прекратите курить!

Помните: кашель и чихание способствуют распространению болезни, постарайтесь не заражать окружающих! Пользуйтесь носовым платком и не забывайте мыть руки.

Вы должны показаться врачу, если:

- у Вас откашливается кровь;
- у Вас появилась одышка;
- лихорадка сохраняется долго, и Вы не чувствуете себя здоровым;
- у Вас есть заболевания, такие как хронический бронхит (ХОБЛ), сердечно-сосудистые заболевания, диабет, астма;
- Вы недавно лежали в стационаре;
- Ваши симптомы сохраняются более 3 нед.

## Приложение 2. Протокол оценки хронического кашля у взрослых

Части 1 и 2 приложения 2 доступны только в электронном виде на сайте

<http://www.thoraxjnl.com/supplemental>.

## Приложение 3. Вопросник оценки кашля

Имя		
Возраст		
Курение:	да / нет / никогда	пачко-лет
Профессия:		
Продолжительность кашля:		
Предшествующие инфекции верхних дыхательных путей:	да / нет	

Опишите кашель (своими словами)	
Сухой / продуктивный	
Внезапное начало? Аспирация	
Мокрота (если есть):	
Ночью:	да / нет
Пробуждения из-за кашля:	да / нет
Трудности засыпания из-за кашля:	да / нет

Типичные раздражители, вызывающие кашель			
Физическая нагрузка:	да / нет	Разговор / смех / пение:	да / нет
Холодный воздух:	да / нет	Прием пищи:	да / нет
Аэрозоли:	да / нет	Смена положения тела:	да / нет
Кашель при подъеме из горизонтального положения:	да / нет	Прием пищи и период времени после еды:	да / нет

Лекарства, облегчающие кашель (поставьте галочкой, какие Вы пробовали принимать)			
Безрецептурные:	да / нет	Ингаляторы:	да / нет (укажите подробности)
Курс пероральных стероидов:	да / нет	Антирефлюксные препараты:	да / нет (укажите подробности)
Антибиотики:	да / нет	Назальные спреи:	да / нет (укажите подробности)
Кодеин / опиаты:	да / нет	Гомеопатические препараты:	да / нет (укажите подробности)

Сопутствующие респираторные симптомы			
Хрипы:	да / нет	Боли в грудной клетке:	да / нет
Одышка:	да / нет		

Другие сопутствующие симптомы	
Изжога / боли в эпигастрии:	да / нет
Постназальное затекание:	да / нет
Изменения голоса:	да / нет

Предшествующие заболевания (респираторные)		
Хрипы в детстве:	да / нет	
Атопия:	да / нет	кошки / собаки / трава / пища

Предшествующие заболевания (нереспираторные)	
Лекарственный анамнез (особенно ингибиторы АПФ / $\beta$ -блокаторы / нестероидные противовоспалительные препараты)	
Семейный анамнез кашля	
Систематические вопросы	
Обследование	

#### Приложение 4. Положение о специализированных клиниках кашля

##### Зачем нужны специализированные клиники кашля?

Специализированные клиники кашля имеют множество очевидных преимуществ:

1. Улучшают состояние пациента: эффективность лечения кашля значительно выше в специализированных клиниках кашля, чем в пульмонологических клиниках общего профиля.
2. Избегание ненужных назначений: неопределенность диагноза ведет к неоправданному назначению антибиотиков и ингаляционных стероидов.
3. Обучение: специализированные клиники кашля занимаются обучением и повышением квалификации врачей (подготовкой специалистов — руководителей по респираторным обучающим программам), функционалистов и медсестер специализированных респираторных служб.
4. Клинические исследования: углубленное изучение патофизиологии кашля, разработка и оценка новых противокашлевых препаратов требуют сотрудничества клиницистов, ученых и фармакологической промышленности. Специализированные клиники кашля предоставляют возможности для подробного обследования больных с кашлем и сочетают их интересы с интересами клинических и фармакологических исследований.
2. Весь персонал должен быть обучен в соответствии с ролью в обслуживании больных.
3. Адекватный контроль за пробным лечением, включающим оценку тяжести кашля (по визуальной аналоговой шкале и вопросам по качеству жизни).
4. Как минимум, необходимы условия для оценки легочной функции с помощью спирометрии.
5. Необходима возможность проведения рентгенографии грудной клетки и бронхопровокационных тестов с метахолином.
6. Возможность направления в соответствующие учреждения для исследования пищевода.
7. Возможность обследования ЛОР-органов либо на месте (условия для выполнения прямой ларингоскопии), либо возможность направить больного в ЛОР-клинику.
8. Возможность проведения бронхоскопии и КТ грудной клетки при необходимости.
9. Результаты обследования и лечения должны регулярно контролироваться.

##### Где можно организовать специализированные клиники кашля?

Специализированные клиники кашля должны сочетать диагностические и лечебные возможности. Обычно эти клиники создаются на основе медицинских учреждений вторичного звена, но могут быть организованы и на основе учреждений первичной медицинской помощи. Сравнительная информация об эффективности и стоимости обследования и лечения между клиниками отсутствует, что не позволяет отдать предпочтение какой-либо одной клинике.

##### Основные требования

1. За обслуживание каждого пациента должен нести ответственность конкретный врач общего профиля или консультант.

##### Желательное оборудование

1. Оборудование для сбора и анализа индуцированной мокроты.
2. Кашлевые провокационные тесты.

##### Стоимость

###### Капитальная стоимость:

- Обязательный пункт: спирометр (200–2 500 фунтов).
- Необязательные: гибкий ларингоскоп (примерно 7 000 фунтов), оборудование для кашлевого провокационного теста, дозиметр и небулайзер (примерно 4 000 фунтов).

###### Регулярные расходы:

- Штат клиник состоит из врача, функционалиста, медсестры и отдела канцелярии.
- Регулярные расходы — например, на провокационный тест с метахолином (около 50 фунтов на 1 исследование).

## Литература

1. Schappert S.M. National ambulatory medical care survey: 1991 summary. *Adv. Data* 1993; 230: 1–16.
2. McGarvey L.P.A., Heaney L.G., MacMahon J. A retrospective survey of diagnosis and management of patients presenting with chronic cough to a general chest clinic. *Int. J. Clin. Pract.* 1998; 52: 158–161.
3. Birring S.S., Prudon B., Carr A.J. et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003; 58: 339–343.
4. French C. T., Irwin R.S., Fletcher K.E. et al. Evaluation of cough-specific quality of life questionnaire. *Chest* 2002; 121: 1123–1131.
5. Irwin R.S. et al. Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 1s–292s.
6. Morice A.H., Fontana G.A., Sovijarvi A.R.A. et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 481–492.
7. Anon. Cough guidelines choke on evidence. *Lancet* 2006; 367: 276.
8. Widdicombe J., Fontana G. Cough: what's in a name? *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 10–15.
9. Curley F.J., Irwin R.S., Pratter M.R. et al. Cough and the common cold. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 305–311.
10. Irwin R.S., Boulet L.P., Cloutier M.M. et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114: 133S–181S.
11. Johnston S.L., Holgate S.T. Epidemiology of respiratory tract infections. In: Myint S., Taylor-Robinson D., eds. *Viral other infections of the human respiratory tract*. London: Chapman & Hall, 1996.
12. Reid D.D., Williams R.E., Hirsch A. Colds among office workers, an epidemiological study. *Lancet* 1953; 265: 1303–1306.
13. Eccles R., Loose I., Jawad M. et al. Effects of acetylsalicylic acid on sore throat pain and other pain symptoms associated with acute upper respiratory tract infection. *Pain Med.* 2003; 4: 118–124.
14. Proprietary Association of Great Britain (PAGB). Annual review and report 2002. London: Proprietary Association of Great Britain; 2002: 1–30.
15. Office of Population Censuses and Surveys. Morbidity statistics from general practice: 4th national study 1991–1992, series MB5, 3. London: HMSO, 1995.
16. Morice A.H. Epidemiology of cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002; 15: 253–259.
17. Schaberg T., Gialdroni-Grassi G., Huchon G. et al. An analysis of decisions by European general practitioners to admit to hospital patients with lower respiratory tract infections. The European Study Group of Community Acquired Pneumonia (ESOCAP) of the European Respiratory Society. *Thorax* 1996; 51: 1017–1022.
18. Loudon R.G. Weather and cough. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 89: 352–359.
19. Monto A.S., Gravenstein S., Elliott M. et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 3243–3247.
20. Fleming D., Harcourt S., Smith G. Influenza and adult hospital admissions for respiratory conditions in England 1989–2001. *Commun. Dis. Publ. Hlth* 2003; 6: 231–237.
21. Fendrick A.M., Monto A.S., Nightengale B. et al. The economic burden of noninfluenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163: 487–494.
22. Bramley T.J., Lerner D., Sames M. Productivity losses related to the common cold. *J. Occup. Environ. Med.* 2002; 44: 822–829.
23. Gwaltney J.M. Jr., Phillips C.D., Miller R.D. et al. Computed tomographic study of the common cold. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 25–30.
24. Puhakka T., Lavonius M., Varpula M. et al. Pulmonary imaging and function in the common cold. *Scand. J. Infect. Dis.* 2001; 33: 211–214.
25. Hutchings H.A., Eccles R., Smith A.P. et al. Voluntary cough suppression as an indication of symptom severity in upper respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 1449–1454.
26. Parvez L., Vaidya M., Sakhardande A. et al. Evaluation of antitussive agents in man. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1996; 9: 299–308.
27. Manap R.A., Wright C.E., Gregory A. et al. The antitussive effect of dextromethorphan in relation to CYP2D6 activity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 48: 382–387.
28. Morice A.H., Marshall A.E., Higgins K.S. et al. Effect of inhaled menthol on citric acid induced cough in normal subjects. *Thorax* 1994; 49: 1024–1026.
29. Janson C., Chinn S., Jarvis D. et al. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 647–654.
30. Barbee R.A., Halonen M., Kaltenborn W.T. et al. A longitudinal study of respiratory symptoms in a community population sample. Correlations with smoking, allergen skin-test reactivity, and serum IgE. *Chest* 1991; 99: 20–26.
31. Cullinan P. Persistent cough and sputum: prevalence and clinical characteristics in south east England. *Respir. Med.* 1992; 86: 143–149.
32. Lundback B., Nystrom L., Rosenhall L. et al. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 257–266.
33. Ford A.C., Forman D., Moayyedi P. et al. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax* 2006 (epub ahead of print).
34. Bjornsson E., Plaschke P., Norrman E. et al. Symptoms related to asthma and chronic bronchitis in three areas of Sweden. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 2146–2153.
35. Ludviksdottir D., Bjornsson E., Janson C. et al. Habitual coughing and its associations with asthma, anxiety, and gastroesophageal reflux. *Chest* 1996; 109: 1262–1268.
36. Fujimura M., Kasahara K., Kamio Y. et al. Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1624–1626.
37. Kastelik J.A., Thompson R.H., Aziz I. et al. Sex-related differences in cough reflex sensitivity in patients with chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 961–964.
38. Turner D., Wailoo A., Nicholson K. et al. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Hlth. Technol. Assess* 2003; 7: iii–xiii.

39. Zemp E., Elsasser S., Schindler C. et al. Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA study). The SAPALDIA Team. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1257–1266.
40. Braun-Fahrlander C., Wutrich B., Gassner M. et al. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptom with Respect to Air Pollution and Climate. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1997; 8: 75–82.
41. Vedal S., Petkau J., White R. et al. Acute effects of ambient inhalable particles in asthmatic and nonasthmatic children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1034–1043.
42. Montnemery P., Bengtsson P., Elliot A. et al. Prevalence of obstructive lung diseases and respiratory symptoms in relation to living environment and socio-economic group. *Respir. Med.* 2001; 95: 744–752.
43. Viegi G., Pedreschi M., Baldacci S. et al. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1999; 3: 1034–1042.
44. Gehring U., Heinrich J., Jacob B. et al. Respiratory symptoms in relation to indoor exposure to mite and cat allergens and endotoxins. Indoor Factors and Genetics in Asthma (INGA) Study Group. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 555–563.
45. French C.L., Irwin R.S., Curley F.J. et al. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1657–1661.
46. Dicipinigaitis P.V., Tso R. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic cough (abstract). *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: A520.
47. French C.T., Fletcher K.E., Irwin R.S. A comparison of gender differences in health-related quality of life in acute and chronic coughers. *Chest* 2005; 127: 1991–1998.
48. French C.T., Fletcher K.E., Irwin R.S. Gender differences in health-related quality of life in patients complaining of chronic cough. *Chest* 2004; 125: 482–488.
49. Birring S.S., Patel R.B., Prudon B. et al. Quality of life in chronic cough (abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: A135.
50. Morice A.H., Kastelik J.A. Cough – 1: Chronic cough in adults. *Thorax* 2003; 58: 901–907.
51. Jansen D.F., Schouten J.P., Vonk J.M. et al. Smoking and airway hyperresponsiveness especially in the presence of blood eosinophilia increase the risk to develop respiratory symptoms: a 25-year follow-up study in the general adult population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 259–264.
52. Dicipinigaitis P.V. Cough reflex sensitivity in cigarette smokers. *Chest* 2003; 123: 685–688.
53. Mello C.J., Irwin R.S., Curley F.J. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 997–1003.
54. Everett C.F., Ojoo J.C., Thompson R.H. et al. A questionnaire survey of individuals complaining of chronic cough (abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (suppl.): A316.
55. McGarvey L.P., Heaney L.G., Lawson J.T. et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998; 53: 738–743.
56. Ojoo J.C., Kastelik J.A., Morice A.H. A boy with a disabling cough. *Lancet* 2003; 361: 674.
57. O'Connell F., Thomas V.E., Studham J.M. et al. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respir. Med.* 1996; 90: 279–286.
58. Cerveri I., Accordini S., Corsico A. et al. Chronic cough and phlegm in young adults. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 413–417.
59. Power J.T., Stewart I.C., Connaughton J.J. et al. Nocturnal cough in patients with chronic bronchitis and emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 999–1001.
60. Hsu J.Y., Stone R.A., Logan Sinclair R.B. et al. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1246–1253.
61. Hargreaves M., Channon K. Mechanism of pacemaker induced cough. *Br. Heart J.* 1994; 71: 484–486.
62. Raj H., Singh V.K., Anand A. et al. Sensory origin of lobeline-induced sensations: a correlative study in man and cat. *J. Physiol. Lond.* 1995; 482: 235–246.
63. Morice A.H., Lowry R., Brown M.J. et al. Angiotensin converting enzyme and the cough reflex. *Lancet* 1987; 2: 1116–1118.
64. Bonnet R., Jorres R., Downey R. et al. Intractable cough associated with the supine body position. Effective therapy with nasal CPAP. *Chest* 1995; 108: 581–585.
65. Mittal R.K., Balaban D.H. The esophagogastric junction. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 924–932.
66. Everett C.F., Morice A.H. Clinical history in gastroesophageal cough. *Respir. Med.* 2006 (epub ahead of print).
67. Sesoko S., Kaneko Y. Cough associated with the use of captopril. *Arch. Intern. Med.* 1985; 145: 1524.
68. Yeo W.W., Foster G., Ramsay L.E. Prevalence of persistent cough during longterm enalapril treatment: controlled study versus nifedipine. *Quart. J. Med.* 1991; 80: 763–770.
69. Morimoto T., Gandhi T.K., Fiskio J.M. et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Eval. Clin. Pract.* 2004; 10: 499–509.
70. Ojoo J.C., Kastelik J.A., Morice A.H. Duration of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) induced cough (abstract). *Thorax* 2001; 56 (suppl. III): iii72.
71. Pitt B., Segal R., Martínez F.A. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–752.
72. Peyriere H., Mauboussin J.M., Arnaud A. et al. Chronic cough induced by abacavir apart from a context of hypersensitivity. *Allerg. Immunol. (Paris)* 2002; 34: 359–360.
73. Isler M., Akhan G., Bardak Y. et al. Dry cough and optic neuritis: two rare complications of interferon alpha treatment in chronic viral hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 1303–1304.
74. Kern J., Mustajbegovic J., Schachter E.N. et al. Respiratory findings in farmworkers. *J. Occup. Environ. Med.* 2001; 43: 905–913.
75. Gordon S.B., Curran A.D., Wong C.H. et al. Chronic respiratory symptom excess in bottle factory workers. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 23s.
76. Blanc P., Liu D., Juarez C. et al. Cough in hot pepper workers. *Chest* 1991; 99: 27–32.
77. Pauwels R.A., Buist A.S., Ma P. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic

- obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir. Care* 2001; 46: 798–825.
78. *Smyrniotis N.A., Irwin R.S., Curley F.J.* Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest* 1995; 108: 991–997.
  79. *Hopwood P., Stephens R.J.* Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. *Br. J. Cancer*. 1995; 71: 633–636.
  80. *Bergman B., Aaronson N.K., Ahmedzai S. et al.* The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQC30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur. J. Cancer*. 1994; 30A: 635–642.
  81. *Galdi E., Moscato G.* Pertussis in the aetiology of chronic cough in adults. *Monaldi Arch. Chest Dis*. 2002; 57: 229–230.
  82. *Birkebaek N.H., Kristiansen M., Seefeldt T. et al.* Bordetella pertussis and chronic cough in adults. *Clin. Infect. Dis*. 1999; 29: 1239–1242.
  83. *Jansen D.F., Rijcken B., Schouten J.P. et al.* The relationship of skin test positivity, high serum total IgE levels, and peripheral blood eosinophilia to symptomatic and asymptomatic airway hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 159: 924–931.
  84. *Fujimura M., Ogawa H., Nishizawa Y. et al.* Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax* 2003; 58: 14–18.
  85. *McGarvey L., Morice A.H.* Atopic cough: little evidence to support a new clinical entity. *Thorax* 2003; 58: 736–737.
  86. *Haider A.W., Larson M.G., O'Donnell C.J. et al.* The association of chronic cough with the risk of myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Am. J. Med*. 1999; 106: 279–284.
  87. *Birring S.S., Brightling C.E., Symon F.A. et al.* Idiopathic chronic cough: association with organ specific autoimmune disease and bronchoalveolar lymphocytosis. *Thorax* 2003; 58: 1066–1070.
  88. *Kok C., Kennerson M.L., Spring P.J. et al.* A locus for hereditary sensory neuropathy with cough and gastroesophageal reflux on chromosome 3p22–p24. *Am. J. Hum. Genet*. 2003; 73: 632–637.
  89. *McGarvey L.P., Heaney L.G., Lawson J.T. et al.* Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998; 53: 738–743.
  90. *Birring S.S., Passant C., Patel R.B. et al.* Chronic tonsillar enlargement and cough: preliminary evidence of a novel and treatable cause of chronic cough. *Eur. Respir. J*. 2004; 23: 199–201.
  91. *Koufman J.A.* The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101: 1–78.
  92. *Thiadens H.A., De Bock G.H., Dekker F.W. et al.* Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *Br. Med. J*. 1998; 316: 1286–1290.
  93. *Yu M.L., Ryu J.H.* Assessment of the patient with chronic cough (see comment). *Mayo Clin. Proc*. 1997; 72: 957–959.
  94. *Lawler W.R.* An office approach to the diagnosis of chronic cough. *Am. Fam. Physician* 1998; 58: 2015–2022.
  95. *D'Urzo A., Jugovic P.* Chronic cough. Three most common causes. *Can. Fam. Physician* 2002; 48: 1311–1316.
  96. *Irwin R.S., Corrao W.M., Pratter M.R.* Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1981; 123: 413–417.
  97. *Poe R.H., Harder R.V., Israel R.H. et al.* Chronic persistent cough. Experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* 1989; 95: 723–728.
  98. *Irwin R.S., Curley F.J., French C.L.* Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1990; 141: 640–647.
  99. *Pratter M.R., Bartter T., Akers S. et al.* An algorithmic approach to chronic cough. *Ann. Intern. Med*. 1993; 119: 977–983.
  100. *Palombini B.C., Villanova C.A., Araujo E. et al.* A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116: 279–284.
  101. *Celli B.R., MacNee W.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J*. 2004; 23: 932–946.
  102. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58 (suppl. 1): i1–i94.
  103. *Cockcroft D.W., Jokic R., Marciniuk D.D. et al.* The current dilemma with spirometric inclusion criteria for asthma drug trials. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 1997; 79: 226–228.
  104. *Thiadens H.A., De Bock G.H., Van Houwelingen J.C. et al.* Can peak expiratory flow measurements reliably identify the presence of airway obstruction and bronchodilator response as assessed by FEV<sub>1</sub> in primary care patients presenting with a persistent cough? *Thorax* 1999; 54: 1055–1060.
  105. *Corrao W.M., Braman S.S., Irwin R.S.* Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N. Engl. J. Med*. 1979; 300: 633–637.
  106. *Gibson P.G., Dolovich J., Denburg J. et al.* Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989; 1: 1346–1348.
  107. *Hunter C.J., Brightling C.E., Woltmann G. et al.* A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest* 2002; 121: 1051–1057.
  108. *Puolijoki H., Lahdensuo A.* Causes of prolonged cough in patients referred to a chest clinic. *Ann. Med*. 1989; 21: 425–427.
  109. *Al-Mobeireek A.F., Al-Sarhani A., Al-Amri S. et al.* Chronic cough at a nonteaching hospital: are extrapulmonary causes overlooked? *Respirology* 2002; 7: 141–146.
  110. *Kastelik J.A., Aziz I., Ojoo J.C. et al.* Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur. Respir. J*. 2005; 25: 235–243.

111. *Mise K., Sviliicic A., Bradaric A.* Foreign bodies in the bronchial system of adults (abstract). *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl.): 48s.
112. *Poe R.H., Israel R.H., Utell M.J. et al.* Chronic cough: bronchoscopy or pulmonary function testing? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 160–162.
113. *Packham S.* The role of bronchoscopy in the management of chronic cough (abstract). *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (suppl. 33): 378s.
114. *Sen R.P., Walsh T.E.* Fiberoptic bronchoscopy for refractory cough. *Chest* 1991; 99: 33–35.
115. *El Hennawi D.D., Iskander N.M., Ibrahim I.H. et al.* Persistent cough: prevalence of gastroesophageal reflux and study of relevant laryngeal signs. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2004; 131: 767–772.
116. *Packham S.* The sensitivity of high resolution computed tomography and flexible bronchoscopy in the diagnosis of chronic cough (abstract). *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (suppl.): 450s.
117. *Ojoo J.C., Kastelik J.A., Mulrennan S.A.* Selective use of thoracic computed tomographs in patients with chronic cough (abstract). *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (suppl.): 449s.
118. *Padley S.P., Hansell D.M., Flower C.D. et al.* Comparative accuracy of high resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Clin. Radiol.* 1991; 44: 222–226.
119. *van der Bruggen-Bogaarts B.A., van der Bruggen H.M., van Waes P.F. et al.* Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest radiography and high-resolution CT. *Chest* 1996; 109: 608–611.
120. *Volpe J., Storto M.L., Lee K. et al.* High-resolution CT of the lung: determination of the usefulness of CT scans obtained with the patient prone based on plain radiographic findings. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169: 369–374.
121. *Irwin R.S., Madison J.M.* The diagnosis and treatment of cough. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1715–1721.
122. *Fitch P.S., Brown V., Schock B.C. et al.* Chronic cough in children: bronchoalveolar lavage findings. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 1109–1114.
123. *Higgins B.G., Britton J.R., Chinn S. et al.* Comparison of bronchial reactivity and peak expiratory flow variability measurements for epidemiologic studies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 588–593.
124. *Brightling C.E., Ward R., Goh K.L. et al.* Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 406–410.
125. *Brightling C.E., Bradding P., Symon F.A. et al.* Mast cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1699–1705.
126. *Pavord I.D., Brightling C.E., Woltmann G. et al.* Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma (letter). *Lancet* 1999; 353: 2213–2214.
127. *Green R.H., Brightling C.E., Woltmann G. et al.* Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57: 875–879.
128. *Cheriyian S., Greenberger P.A., Patterson R.* Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids. *Ann. Allergy* 1994; 73: 478–480.
129. *Dicpinigaitis P.V., Dobkin J.B., Reichel J.* Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J. Asthma* 2002; 39: 291–297.
130. *Rafferty P., Jackson L., Smith R. et al.* Terfenadine, a potent histamine H1-receptor antagonist in the treatment of grass pollen sensitive asthma. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 30: 229–235.
131. *Brightling C.E., Ward R., Wardlaw A.J. et al.* Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 682–686.
132. *Braman S.S., Corrao W.M.* Chronic cough. Diagnosis and treatment. *Prim. Care* 1985; 12: 217–225.
133. *Koh Y.Y., Jeong J.H., Park Y. et al.* Development of wheezing in patients with cough variant asthma during an increase in airway responsiveness. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 302–308.
134. *Hancox R.J., Leigh R., Kelly M.M. et al.* Eosinophilic bronchitis. *Lancet* 2001; 358: 1104.
135. *O'Connell F., Thomas V.E., Studham J.M. et al.* Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respir. Med.* 1996; 90: 279–286.
136. *Ferrari M., Olivieri M., Sembenini C. et al.* Tussive effect of capsaicin in patients with gastroesophageal reflux without cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 557–561.
137. *Benini L., Ferrari M., Sembenini C. et al.* Cough threshold in reflux oesophagitis: influence of acid and of laryngeal and oesophageal damage. *Gut* 2000; 46: 762–767.
138. *Chernow B., Johnson L.F., Janowitz W.R. et al.* Pulmonary aspiration as a consequence of gastroesophageal reflux: a diagnostic approach. *Dig. Dis. Sci.* 1979; 24: 839–844.
139. *Corwin R.W., Irwin R.S.* The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 576–581.
140. *Crausaz F.M., Favez G.* Aspiration of solid food particles into lungs of patients with gastroesophageal reflux and chronic bronchial disease. *Chest* 1988; 93: 376–378.
141. *Irwin R.S., French C.L., Curley F.J. et al.* Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest* 1993; 104: 1511–1517.
142. *Giudicelli R., Dupin B., Surpas P. et al.* Gastroesophageal reflux and respiratory manifestations: diagnostic approach, therapeutic indications and results (in French). *Ann. Chir.* 1990; 44: 552–554.
143. *Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B.* Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 160–167.
144. *Patti M.G., Debas H.T., Pellegrini C.A.* Esophageal manometry and 24-hour pH monitoring in the diagnosis of pulmonary aspiration secondary to gastroesophageal reflux. *Am. J. Surg.* 1992; 163: 401–406.
145. *DeMeester T.R., Bonavina L., Iacone C. et al.* Chronic respiratory symptoms and occult gastroesophageal reflux. A prospective clinical study and results of surgical therapy. *Ann. Surg.* 1990; 211: 337–345.
146. *Fouad Y.M., Katz P.O., Hatlebakk J.G. et al.* Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 1464–1467.
147. *Knight R.E., Wells J.R., Parrish R.S.* Esophageal dysmotility as an important cofactor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 2000; 110: 1462–1466.

148. *Kastelik J.A., Redington A.E., Aziz I. et al.* Abnormal oesophageal motility in patients with chronic cough. *Thorax* 2003; 58: 699–702.
149. *Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B.* Chronic persistent cough and clearance of esophageal acid. *Chest* 1992; 102: 1668–1671.
150. *Kastelik J.A., Jackson W., Davies T.W. et al.* Measurement of gastric emptying in gastroesophageal reflux-related chronic cough. *Chest* 2002; 122: 2038–2041.
151. *Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B.* Chronic persistent cough and gastroesophageal reflux. *Thorax* 1991; 46: 479–483.
152. *Ours T.M., Kavuru M.S., Schilz R.J. et al.* A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 3131–3138.
153. *Kiljander T.O., Salomaa E.R., Hietanen E.K. et al.* Chronic cough and gastroesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 633–638.
154. *Ing A.J., Ngu M.C., Breslin A.B.* A randomised double-blind placebo controlled crossover study of ranitidine in patients with chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: A11.
155. *Vaezi M.F., Richter J.E.* Twenty-four-hour ambulatory esophageal pH monitoring in the diagnosis of acid reflux-related chronic cough. *South Med. J.* 1997; 90: 305–311.
156. *Kamel P.L., Hanson D., Kahrilas P.J.* Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *Am. J. Med.* 1994; 96: 321–326.
157. *Kuo B., Castell D.O.* Optimal dosing of omeprazole 40 mg daily: effects on gastric and esophageal pH and serum gastrin in healthy controls. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91: 1532–1538.
158. *Xue S., Katz P.O., Banerjee P. et al.* Bedtime H<sub>2</sub> blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 1351–1356.
159. *Nilsson M., Johnsen R., Ye W. et al.* Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *J. A. M. A.* 2003; 290: 66–72.
160. *Novitsky Y.W., Zawacki J.K., Irwin R.S. et al.* Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: efficacy of antireflux surgery. *Surg. Endosc.* 2002; 16: 567–571.
161. *Menon M.S., Mulrennan S.A., Everett C.F. et al.* Experience with baclofen in cough secondary to gastroesophageal reflux disease (abstract). *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: A323.
162. *Dicpinigaitis P.V.* Effect of the GABA-agonist baclofen on bronchial responsiveness in asthmatics. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1999; 12: 257–260.
163. *Allen C.J., Anvari M.* Gastro-oesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. *Thorax* 1998; 53: 963–968.
164. *Allen C.J., Anvari M.* Preoperative symptom evaluation and esophageal acid infusion predict response to laparoscopic Nissen fundoplication in gastroesophageal reflux patients who present with cough. *Surg. Endosc.* 2002; 16: 1037–1041.
165. *Irwin R.S., Zawacki J.K., Wilson M.M. et al.* Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: failure to resolve despite total/near-total elimination of esophageal acid. *Chest* 2002; 121: 1132–1140.
166. *Morice A.H.* Post-nasal drip syndrome—a symptom to be sniffed at? *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004; 17: 343–345.
167. *Tanaka S., Hirata K., Kurihara N. et al.* Effect of loratadine, an H1 antihistamine, on induced cough in non-asthmatic patients with chronic cough. *Thorax* 1996; 51: 810–814.
168. *Dicpinigaitis P.V., Gayle Y.E.* Effect of the second-generation antihistamine fexofenadine on cough reflex sensitivity and pulmonary function. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 56: 501–504.
169. *Gawchik S., Goldstein S., Prenner B. et al.* Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90: 416–421.
170. *Puhakka T., Makela M.J., Malmstrom K. et al.* The common cold: effects of intranasal fluticasone propionate treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 726–731.
171. *O'Connell F., Thomas V.E., Pride N.B. et al.* Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 374–380.
172. *Birring S.S., Murphy A.C., Scullion J.E. et al.* Idiopathic chronic cough and organ-specific autoimmune diseases: a case-control study. *Respir. Med.* 2004; 98: 242–246.
173. *Haque R.A., Usmani O.S., Barnes P.J.* Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest* 2005; 127: 1710–1713.
174. *Mund E., Christensson B., Gronneberg R. et al.* Noneosinophilic CD4 lymphocytic airway inflammation in menopausal women with chronic dry cough. *Chest* 2005; 127: 1714–1721.
175. *Prudon B., Birring S.S., Vara D.D. et al.* Cough and glottic-stop reflex sensitivity in health and disease. *Chest* 2005; 127: 550–557.
176. *Lee S.Y., Cho J.Y., Shim J.J. et al.* Airway inflammation as an assessment of chronic nonproductive cough. *Chest* 2001; 120: 1114–1120.
177. *Boulet L.P., Milot J., Boutet M. et al.* Airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 482–489.
178. *McGarvey L.P., Forsythe P., Heaney L.G. et al.* Bronchoalveolar lavage findings in patients with chronic nonproductive cough. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 59–65.
179. *Niimi A., Torrego A., Nicholson A.G. et al.* Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 565–570.
180. *Birring S.S., Parker D., Brightling C.E. et al.* Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 15–19.
181. *Mund E., Christensson B., Larsson K. et al.* Sex dependent differences in physiological ageing in the immune system of lower airways in healthy nonsmoking volunteers: study of lymphocyte subsets in bronchoalveolar lavage fluid and blood. *Thorax* 2001; 56: 450–455.
182. *Birring S.S., Pavord I.D.* Idiopathic chronic cough and organ-specific autoimmune disease. *Chest* 2006; 129: 213–214.
183. *Birring S.S., Patel R.B., Parker D. et al.* Airway function and markers of airway inflammation in patients with treated hypothyroidism. *Thorax* 2005; 60: 249–253.
184. *Brightling C.E., Symon F.A., Birring S.S. et al.* A case of cough, lymphocytic bronchoalveolitis and coeliac disease with improvement following a gluten free diet. *Thorax* 2002; 57: 91–92.

185. *Birring S.S., Morgan C.N., Prudon B. et al.* Respiratory symptoms in patients with treated hypothyroidism and inflammatory bowel disease. *Thorax* 2003; 58: 533–536.
186. *Raphael J.H., Stanley G.D., Langton J.A.* Effects of topical benzocaine and lignocaine on upper airway reflex sensitivity. *Anaesthesia* 1996; 51: 114–118.
187. *Jackson J., Wright C.E., Menon M. et al.* Opiate therapy in chronic intractable cough (abstract). *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: A321.
188. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 (suppl. I): 1–232.
189. *Muers M.F., Round C.E.* Palliation of symptoms in non-small cell lung cancer: a study by the Yorkshire Regional Cancer Organisation Thoracic Group. *Thorax* 1993; 48: 339–343.
190. *Crystal R.G., Fulmer J.D., Roberts W.C. et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann. Intern. Med.* 1976; 85: 769–788.
191. *Hope-Gill B.D., Hilldrup S., Davies C. et al.* A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 995–1002.
192. *Carney I.K., Gibson P.G., Murree-Allen K. et al.* A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 211–216.
193. *Lin L., Poh K.L., Lim T.K.* Empirical treatment of chronic cough: a cost effectiveness analysis. *Proc. AMIA Symp.* 2001: 383–387.
194. *Chung K.F., Laloo U.G.* Diagnosis and management of chronic persistent dry cough. *Postgrad. Med. J.* 1996; 72: 594–598.
195. *Kim C.K., Kim J.T., Kang H. et al.* Sputum eosinophilia in cough-variant asthma as a predictor of the subsequent development of classic asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33: 1409–1414.
196. *Gibson P.G., Hargreave F.E., Girgis-Gabardo A. et al.* Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin. Exp. Allergy* 1995; 25: 127–132.
197. *Irwin R.S., Pratter M.R., Holland P.S. et al.* Postnasal drip causes cough and is associated with reversible upper airway obstruction. *Chest* 1984; 85: 346–352.
198. *Bucca C., Rolla G., Brussino L. et al.* Are asthma-like symptoms due to bronchial or extrathoracic airway dysfunction? *Lancet* 1995; 346: 791–795.
199. *Patterson R.N., Johnston B.T., MacMahon J. et al.* Oesophageal pH monitoring is of limited value in the diagnosis of “reflux-cough”. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 724–727.
200. *Sifrim D., Holloway R., Silny J. et al.* Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH impedance recording. *Gastroenterology* 2001; 120: 1588–1598.
201. *Davidson T.M., Brahme F.J., Gallagher M.E.* Radiographic evaluation for nasal dysfunction: computed tomography versus plain films. *Head Neck Surg.* 1989; 11: 405–409.
202. *Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A.* The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111: 1313–1317.
203. *Dicpinigaitis P.V.* Short- and long-term reproducibility of capsaicin cough challenge testing. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16: 61–65.
204. *Morice A.H., Kastelik J.A., Thompson R.* Cough challenge in the assessment of cough reflex. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52: 365–375.
205. *Chang A.B., Newman R.G., Carlin J.B. et al.* Subjective scoring of cough in children: parent-completed vs child-completed diary cards vs an objective method. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 462–466.
206. *Coyle M.A., Keenan B.D., Mayleben D.W. et al.* Objective assessment of cough over a 24-hr period in patients with COPD (abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004: A606.
207. *Chang A.B., Newman R.G., Phelan P.D. et al.* A new use for an old Holter monitor: an ambulatory cough meter. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1637–1639.
208. *Corrigan D.L., Paton J.Y.* Pilot study of objective cough monitoring in infants. *Pediatr. Pulmonol.* 2003; 35: 350–357.
209. *Munyard P., Bush A.* How much coughing is normal? *Arch. Dis. Child.* 1996; 74: 531–534.
210. *Piirila P., Sovijarvi A.R.* Differences in acoustic and dynamic characteristics of spontaneous cough in pulmonary diseases. *Chest* 1989; 96: 46–53.
211. *Hall L.E., Smith A., Earis J.E. et al.* Patterns of cough in cystic fibrosis and cryptogenic fibrosing alveolitis (abstract). *Thorax* 2001; 56 (Suppl III): iii71.
212. *McGarvey L., Heaney L., MacMahon J. et al.* Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough (letter). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1763–1764.
213. *Chatkin J.M., Ansarin K., Silkoff P.E. et al.* Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1810–1813.
214. *Formanek W., Inci D., Lauener R.P. et al.* Elevated nitrite in breath condensates of children with respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 487–491.
215. *Adcock J.J., Schneider C., Smith T.W.* Effects of codeine, morphine and a novel opioid pentapeptide BW443C, on cough, nociception and ventilation in the unanaesthetized guinea-pig. *Br. J. Pharmacol.* 1988; 93: 93–100.
216. *McLeod R.L., Parra L.E., Mutter J.C. et al.* Nociceptin inhibits cough in the guinea-pig by activation of ORL(1) receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 132: 1175–1178.
217. *Bolser D.C., McLeod R.L., Tulshian D.B. et al.* Antitussive action of nociceptin in the cat. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 430: 107–111.
218. *Advenier C., Girard V., Naline E. et al.* Antitussive effect of SR 48968, a nonpeptide tachykinin NK(2) receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacol.* 1993; 250: 169–171.
219. *Girard V., Naline E., Vilain P. et al.* Effect of the two tachykinin antagonists, SR 48968 and SR 140333, on cough induced by citric acid in the unanaesthetized guinea-pig. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1110–1114.
220. *Ichinose M., Nakajima N., Takahashi T. et al.* Protection against bradykinin-induced bronchoconstriction in asthmatic patients by neurokinin receptor antagonist. *Lancet* 1992; 340: 1248–1251.
221. *Fahy J.V., Wong H.H., Geppetti P. et al.* Effect of an NK1 receptor antagonist (CP-99,994) on hypertonic saline-induced bronchoconstriction and cough in male asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 879–884.
222. *Daoui S., Cognon C., Naline E. et al.* Involvement of tachykinin NK3 receptors in citric acid-induced cough

- and bronchial responses in guinea pigs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 42–48.
223. *Hay D.W., Giardina G.A., Griswold D.E. et al.* Nonpeptide tachykinin receptor antagonists. III. SB 235375, a low central nervous system-penetrant, potent and selective neurokinin-3 receptor antagonist, inhibits citric acid-induced cough and airways hyper-reactivity in guinea pigs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 300: 314–323.
224. *Bolser D.C., Aziz S.M., DeGennaro F.C. et al.* Antitussive effects of GABAB agonists in the cat and guinea-pig. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 110: 491–495.
225. *Bolser D.C., DeGennaro F.C., O'Reilly S. et al.* Peripheral and central sites of action of GABA-B agonists to inhibit the cough reflex in the cat and guinea pig. *Br. J. Pharmacol.* 1994; 113: 1344–1348.
226. *Dicpinigaitis P.V., Dobkin J.B., Rauf K. et al.* Inhibition of capsaicin-induced cough by the gamma-aminobutyric acid agonist baclofen. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38: 364–367.
227. *Dicpinigaitis P.V., Dobkin J.B.* Antitussive effect of the GABA-agonist baclofen. *Chest* 1997; 111: 996–999.
228. *Patel H.J., Birrell M.A., Crispino N. et al.* Inhibition of guinea-pig and human sensory nerve activity and the cough reflex in guinea-pigs by cannabinoid (CB2) receptor activation. *Br. J. Pharmacol.* 2003; 140: 261–268.
229. *Choudry N.B., Fuller R.W., Anderson N. et al.* Separation of cough and reflex bronchoconstriction by inhaled local anaesthetics. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 579–583.
230. *McKemy D.D., Neuhausser W.M., Julius D.* Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002; 416: 52–58.
231. *Caterina M.J., Schumacher M.A., Tominaga M. et al.* The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816–824.
232. *Caterina M.J., Leffler A., Malmberg A.B. et al.* Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000; 288: 306–313.
233. *Laloo U.G., Fox A.J., Belvisi M.G. et al.* Capsazepine inhibits cough induced by capsaicin and citric acid but not by hypertonic saline in guinea pigs. *J. Appl. Physiol.* 1995; 79: 1082–1087.
234. *Groneberg D.A., Niimi A., Dinh Q.T. et al.* Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 1276–1280.
235. *Fox A.J., Barnes P.J., Venkatesan P. et al.* Activation of large conductance potassium channels inhibits the afferent and efferent function of airway sensory nerves in the guinea pig. *J. Clin. Invest* 1997; 99: 513–519.

Поступила 15.12.06  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.24-008.41-053.8

З.М.Загдын<sup>1</sup>, Н.А.Браженко<sup>1</sup>, О.Н.Браженко<sup>1</sup>, Ю.В.Лукьянова<sup>1</sup>, Д.Ю.Алексеев<sup>1</sup>, К.Г.Тярасова<sup>1</sup>,  
Т.Ю.Супрун<sup>2</sup>, А.А.Алексеев<sup>3</sup>, Е.М.Крупницкий<sup>1</sup>, Д.А.Люзнов<sup>1</sup>, М.В.Цой<sup>1</sup>, В.Ю.Егорова<sup>1</sup>, Е.В.Вербицкая<sup>1</sup>,  
Э.Э.Звартау<sup>1</sup>, М.Флеминг<sup>4</sup>

## Коморбидность туберкулеза, алкоголизма и наркомании

1 — СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

2 — Городская противотуберкулезная больница № 2, г. Санкт-Петербург

3 — Противотуберкулезный диспансер № 3, г. Санкт-Петербург

4 — Медицинская школа Университета г. Висконсина (США)

Z.M.Zagdyn, N.A.Brazhenko, O.N.Brazhenko, Yu.V.Lukyanova, D.Yu.Alekseev, K.G.Tyarasova, T.Yu.Suprun,  
A.A.Alekseev, E.M.Krupitsky, M.V.Tsoy, D.A.Lioznov, V.Yu.Egorova, E.V.Verbitskay, E.E.Zvartau, M.Fleming

## Co-morbidity of tuberculosis, alcoholism and drug dependence

### Summary

One of the reasons of growing incidence of tuberculosis (TB) is spread of AIDS, drug dependence, and alcoholism. To investigate their mutual influence the authors examined 185 lung TB patients (of them, 124 males) admitted to TB hospitals of St-Petersburg in 2003–2005. Inclusive criteria were age of 18 to 79 yrs, recent admission to the hospital, the patient's consent to participate the study. Patients were excluded if they were severely ill or had psychiatric disorders. The lung TB was evaluated using medical history, physical, clinic, laboratory, radiologic, and bacteriologic data. Alcohol and drug abuse was assessed with Addiction Severity Index (ASI), retrospective analysis of alcohol and substance use for previous 90 days, Michigan Alcohol Screening Test (MAST), measurement of alcohol in exhaled air and detection of substances in urine. Somatic and psychic health was evaluated using ASI, Beck Depression Inventory, and Spielberger Trait Anxiety Inventory. Risk of HIV-infection was determined in a test of HIV risk assessment and with HIV risk questionnaire developed at Johns Hopkins University. The average age of the participants was 40.5 yrs. More than 60 % of them had abuse-related disorders: alcohol abuse in 51.9 %, alcoholism plus drug dependence in 8.6 %, and drug dependence in 3.8 %. Alcohol dependence facilitated development of TB multiple drug resistance (21 % vs 7.6 % in patients without alcohol dependence,  $p < 0.05$ ), extensive (73.9 % and 40.9 %, respectively,  $p < 0.001$ ) and chronic (28.6 % and 16.7 %, respectively) forms of TB. Most of TB patients with abuse-related disorders tended to have psychiatric disorders (depression, anxiety). The risk of HIV-infection was significantly higher in TB patients with drug abuse (3.51 vs 0.07). Thus, it is necessary to consider co-morbidity in TB patients for more effective treatment of lung tuberculosis.

### Резюме

Одной из причин роста заболеваемости туберкулезом является распространение СПИДа, наркомании и алкоголизма. С целью изучения взаимного влияния этих заболеваний обследованы 185 больных туберкулезом органов дыхания (124 мужчины), находившихся в стационарах г. Санкт-Петербурга в 2003–2005 гг. Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 79 лет, недавнее поступление в стационар и согласие больного на участие в исследовании. Из исследования исключались больные в тяжелом состоянии и больные с выраженными психическими расстройствами. Для оценки туберкулезного процесса анализировали анамнез, данные физикального, клинико-лабораторного, рентгенологического и бактериологического обследований. Для определения употребления алкоголя и наркотиков оценивали индекс тяжести зависимости (ИТЗ), ретроспективно анализировали употребление алкоголя и наркотиков за 90 дней, проводили Мичиганский алкогольный скрининг-тест (MAST), определяли алкоголь в выдыхаемом воздухе и наркотики в моче. Для оценки соматического и психического здоровья использовали ИТЗ, вопросник депрессии Бека, шкалу тревоги Спилбергера. Риск ВИЧ-инфекции устанавливали в тесте оценки степени риска ВИЧ-инфекции (ТОСР) и по вопроснику риска ВИЧ-инфекции, разработанному университетом Дж. Хопкинса. Средний возраст обследованных больных составил 40,5 лет. Более 60 % больных имели наркологическую патологию (злоупотребление алкоголем в 51,9%, алкоголизм в сочетании с наркоманией в 8,6 %, наркомания в 3,8 %). Алкогольная зависимость способствовала развитию множественной лекарственной устойчивости (21 против 7,6 % у больных туберкулезом без наркологической патологии,  $p < 0,05$ ), развитию распространенных (73,9 и 40,9 % соответственно,  $p < 0,001$ ) и хронических (28,6 и 16,7 % соответственно) форм заболевания. Большинство туберкулезных больных с наркологическим диагнозом склонны к психическим расстройствам (депрессии, тревожные состояния). Риск ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом, употреблявшим наркотики, был существенно выше (3,51 против 0,07). Таким образом, для улучшения эффективности лечения туберкулеза у наркологических больных необходимо учитывать все стороны коморбидности указанных патологий.

В настоящее время во всем мире одной из ведущих причин неуправляемого роста заболеваемости туберкулезной инфекцией является распространение СПИДа, наркомании и алкоголизма [1–4]. Эти заболевания потенцируют друг друга и снижают эффективность их лечения [5–7].

С целью изучения взаимного влияния туберкулеза, алкоголизма и наркомании Санкт-Петербургским государственным медицинским университетом им.

акад. И.П.Павлова совместно с медицинской школой университета г. Висконсина (США), проведено исследование среди туберкулезных больных г. Санкт-Петербурга за период с 2003 по 2005 год.

Согласно цели исследования оценивались вопросы о распространенности наркологической патологии и особенностях психического состояния и поведенческого риска ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом. Также изучалось влияние наркомании

и алкоголизма на течение туберкулезного процесса и адекватность ответа адаптационных механизмов организма больных.

## Материал и методы исследования

Для решения задач настоящей работы были обследованы 185 больных туберкулезом органов дыхания, госпитализированных в городскую противотуберкулезную больницу № 2 и в дневной стационар межрайонного (Приморско-Петроградского) противотуберкулезного диспансера № 3 за период 2003–2005 гг.

Предварительно, перед включением в исследование, проводилось 60-минутное интервью с больным. Оценивались объективные данные об употреблении им алкоголя и наркотиков (определение алкоголя в выдыхаемом воздухе, тесты на наркотики в моче).

Кроме того, критериями включения в исследование явились: возраст от 18 до 79 лет, недавнее поступление в стационар и согласие больного на участие в исследовании. По субъективным причинам от участия в исследовании отказались 6 человек. Из исследования исключались больные в тяжелом состоянии, обусловленном как туберкулезным процессом, так и другими сопутствующими заболеваниями, и больные с выраженными психическими расстройствами.

В методах исследования использовались:

- 1) для оценки туберкулезного процесса — данные анамнестического, физикального, клинико-лабораторного, рентгенологического и бактериологического обследований;
- 2) для определения употребления алкоголя и наркотиков — индекс тяжести зависимости (ИТЗ), выявляющий в 7 разделах медицинские (соматические), трудовые, наркологические, юридические, семейные и психологические проблемы участника, также ретроспективный анализ употребления алкоголя и наркотиков за прошедшие 90 календарных дней, Мичиганский алкогольный скрининг-тест (MAST), определение алкоголя в выдыхаемом воздухе и тесты на наркотики в моче;
- 3) для оценки соматического и психического здоровья: ИТЗ, опросник депрессии Бека [8], шкала тревоги Спилбергера с определением уровня тревоги и личностной тревожности;

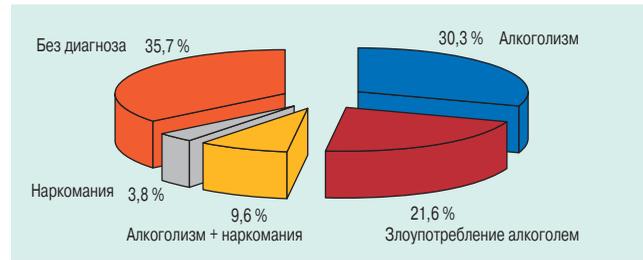


Рис. 1. Распространенность наркологической патологии среди туберкулезных больных

- 4) для установления риска ВИЧ-инфекции: тест оценки степени риска ВИЧ-инфекции (ТОСР), обусловленный как употреблением наркотиков, так и сексуальным поведением, и опросник риска ВИЧ-инфекции, разработанный университетом Дж. Хопкинса.

## Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных больных составил 40,5 лет (мужчин — 41,1, женщин — 39,8 лет). Удельный вес мужчин был 67,0 % (124 человека), женщин — 33,0 % (61 человек).

В результате исследования установлено, что более 60 % туберкулезных больных имели тот или иной наркологический диагноз (рис. 1). Наиболее частыми его формами были алкоголизм и злоупотребление алкоголем (51,9 %), реже выявлялся алкоголизм в сочетании с наркоманией (8,6 %), еще реже — наркомания (3,8%).

Мужчины чаще страдали наркологической патологией и имели более выраженные ее проявления, чем женщины. Так, доля мужчин с наркологическим диагнозом была 78,2 %, женщин — 36,1 % ( $p < 0,001$ ), алкоголизм, как тяжелая форма наркологической патологии, у мужчин встречался в 37,9 %, у женщин — в 2,6 раза реже (14,8 %;  $p < 0,001$ ).

Занятость (наличие работы) туберкулезных больных с наркологическим диагнозом была низкой. Из 119 имели работу лишь 36 человек (30,3 %).

По давности выявления туберкулеза, обследованные больные были разделены: на впервые выявленных или новых, с рецидивом и с хроническим течением заболевания (табл. 1). У лиц с наркологическим

Таблица 1  
Давность выявления туберкулеза и наркологический диагноз

Группы больных	Новые		С рецидивом		Хронические		Всего N
	N	%	N	%	N	%	
Без наркологического диагноза	46	69,7	9	13,6	11	16,7	66
С наркологическим диагнозом, в том числе:	66	55,5	19	15,9	34	28,6	119
алкоголизм	29	51,8	10	17,8	17	30,4	56
злоупотребление алкоголем	23	57,5	4	10,1	13	32,5	40
алкоголизм + наркомания	10	62,4	3	18,8	3	18,8	16
наркомания	4	57,1	2	28,6	1	14,3	7
<b>Всего</b>	<b>112</b>	<b>60,5</b>	<b>28</b>	<b>15,1</b>	<b>45</b>	<b>24,4</b>	<b>185</b>

Таблица 2

## Сравнительная характеристика туберкулеза у обследованных больных (%)

Характеристика туберкулеза	С наркологическим диагнозом (N = 119)	Без наркологического диагноза (N = 66)	
Инfiltrативный	52,9	60,6	$p > 0,1$
Диссеминированный	30,2	19,7	$p > 0,05$
Кавернозный	12,6	10,6	$p > 0,1$
Другие формы	4,3	9,1	$p > 0,1$
Распад легочной ткани	69,7	75,8	$p > 0,05$
МБТ(+)	61,3	51,5	$p > 0,05$
Полирезистентность	21,0	7,6	$p < 0,05$
3 и более бронхолегочных сегмента	73,9	40,9	$p < 0,001$

диагнозом туберкулез приобретал хроническое течение в 1,7 раза чаще, чем у больных, не имеющих его: 28,6 и 16,7 % соответственно. Особенно высоким был удельный вес больных хроническими формами туберкулеза, страдающих алкоголизмом и злоупотреблением алкоголя (62,9 %).

Кроме того, на тяжесть течения туберкулеза у больных с наркологической патологией указывали такие важные характеристики, как полирезистентность, в том числе и множественная лекарственная устойчивость, и распространенность процесса (табл. 2). У лиц с наркологическим диагнозом полирезистентная форма туберкулеза отмечалась в 2,8 раза чаще, и изменения в легких у них были более распространенными (занимающие 3 и более бронхолегочных сегмента), в отличие от пациентов без наркологических проблем (21 и 7,6 % ( $p < 0,05$ ) и 73,9 и 40,9 % ( $p < 0,001$ ) соответственно).

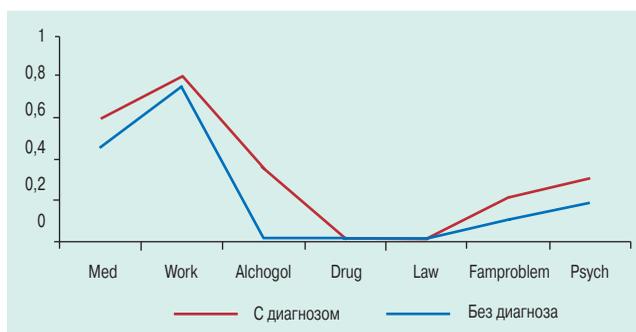


Рис. 2. Индекс тяжести зависимости (ИТЗ) у туберкулезных больных с наркологическим диагнозом

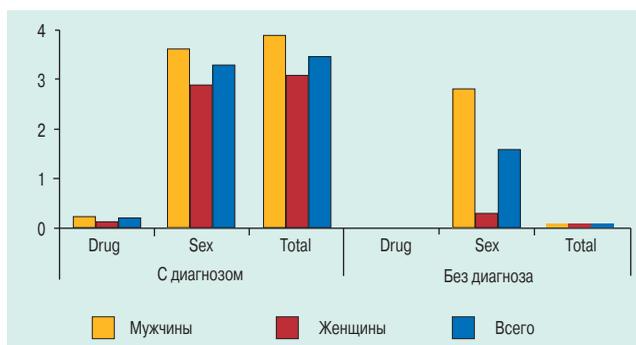


Рис. 3. Тест оценки степени риска ВИЧ-инфекции (ТОСР) у туберкулезных больных с наркологической зависимостью

Туберкулезные больные с наркологическим диагнозом, в отличие от пациентов без такого диагноза, чаще отмечали ухудшение в соматическом состоянии (0,6 против 0,51; рис. 2), в психическом состоянии (0,308 против 0,182), они чаще имели семейные и социальные проблемы (0,211 против 0,092) как на момент интервью, так и в течение всего периода жизни.

Риск ВИЧ-инфекции (рис. 3) у наркопотребителей существенно превышал этот фактор у лиц без наркологической зависимости (всего 3,51 против 0,07). При этом преобладал риск заражения половым путем, чем при употреблении инъекционных наркотиков (3,3 против 0,24). Среди туберкулезных больных без наркологического диагноза также существовал риск ВИЧ-инфекции, обусловленный сексуальным поведением, особенно у мужчин (2,85).

Анализ психического здоровья туберкулезных больных с наркологической патологией по шкале тревоги Спилбергера показал преобладание выраженной тревоги (57,0 %), уровень личностной тревожности у них также был высоким (47,7 %). По опроснику Бека у 13,0 % наркологических больных отмечалась умеренная депрессия.

При изучении у 69 туберкулезных больных с наркологическим диагнозом типов адаптационных реакций организма [9], у 63 (91,3 %) человек они носили патологический характер: РТн, РАн, РП, РС (табл. 3). Крайние типы адаптационных реакций, такие как РС и РП, выявленные более чем у половины обследованных лиц, подтвердили усугубление иммондепрессии при сочетании туберкулеза и наркологических заболеваний.

Таблица 3

## Типы адаптационных реакций у туберкулезных больных с наркологической патологией

Типы адаптационных реакций	Абс. число	%
Реакция тренировки (РТ)	3	4,3
Реакция активации (РА)	3	4,3
Реакция тренировки не полноценная (РТн)	15	21,7
Реакция активации не полноценная (РАн)	12	17,5
Реакция переактивации (РП)	29	42,0
Реакция стресс (РС)	7	10,2
<b>ВСЕГО</b>	<b>69</b>	<b>100</b>

**Таблица 4**  
**Типы реактивности организма у туберкулезных с наркологическим диагнозом**

Типы реактивности организма	Абс. число	%
Адекватный	3	4,3
Гиперреактивный	37	53,6
Гипореактивный	1	1,4
Парадоксальный	18	26,2
Ареактивный	10	14,5
<b>ВСЕГО</b>	<b>69</b>	<b>100</b>

Типы реактивности организма, установленные по изменению адаптационных реакций в динамике, были патологическими в 95,7 % (у 66 больных; табл. 4).

## Выводы

Среди туберкулезных больных широко распространена наркологическая патология, особенно алкоголизм и злоупотребление алкоголем. Эти формы наркологической патологии установлены более чем у половины (51,9 %) обследованных пациентов.

Алкогольная зависимость ухудшает течение туберкулеза, способствуя развитию множественной лекарственной устойчивости и приводя к развитию распространенных и хронических форм заболевания.

Большинство туберкулезных больных с наркологическим диагнозом социально не адаптированы и склонны к психическим расстройствам (депрессии, тревожным состояниям).

Наркологические заболевания усугубляют иммунодепрессию у туберкулезных больных, проявившуюся крайними типами адаптационных реакций (РП, РС) и гипо- и ареактивными типами реактивности организма, особенно у больных наркоманией.

Для улучшения эффективности лечения туберкулеза у наркологических больных необходимо учитывать все стороны коморбидности указанных патологий.

## Литература

1. Браженко Н.А., Волкова К.И., Кокосов А.Н., и др. Туберкулез в период эпидемии ВИЧ/СПИДа и наркомании. В кн.: Звартау Э.Э. (ред.) Героиновая наркомания: актуальные проблемы. СПб.; 2002. 161–171.
2. Браженко О.Н. Значение адаптации и реактивности организма в клинике туберкулезного и парапневмонического плевритов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 2002.
3. Карачунский М.А. Туберкулез и ВИЧ-инфекции. Пробл. туб. 2000; 1: 47–52.
4. Перельман М.И. Новый этап борьбы с туберкулезом в России. Пробл. туб. 2002; 6: 4.
5. Badri M., Ehrlich R., Wood R. et al. Association between tuberculosis and HIV diseases progression in a high tuberculosis prevalence area. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2001; 5 (3): 225–232.
6. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression. Arch. of Gen. Psychiatry 1961; 4: 561–571.
7. Elifson K.W., Boles J., Darrow W.W., Sterk C.E. HIV seroprevalence and risk factors among clients of female and male prostitutes. J. AIDS 1999; 29 (2): 195–200.
8. Grassly N.C., Lowndes C.M., Rhodens T. et al. Modeling emerging HIV epidemics: The role of injection drug use and sexual transmission in the Russian Federation, China, and India. Int. J. Drug. Policy 2003; 14: 25–43.
9. Martin V., Cayla J.A., Bolea A., Casilla J. Micobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in intravenous drug users on admission to prison. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2000; 4 (1): 41–46.

Поступила 11.09.06

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.24-002.5-06:616.89-008.441.13-06:615.212.7.015.6

Ж.Т.Исакова<sup>1</sup>, О.А.Пак<sup>1</sup>, Э.У.Юсупова<sup>1</sup>, З.А.Гончарова<sup>2</sup>, А.Ф.Тумашова<sup>2</sup>, М.Д.Кожомкулов<sup>2</sup>,  
Д.К.Кожомкулов<sup>2</sup>, Т.Ч.Чубаков<sup>2</sup>, А.Ш.Алишеров<sup>2</sup>, Дж.Фридленд<sup>3</sup>, А.А.Алдашев<sup>1</sup>

## Молекулярно-эпидемиологический анализ рифампицин-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных на территории Кыргызской Республики

1 – Институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии при МЗ КР, г. Бишкек, Кыргызстан

2 – Национальный центр фтизиатрии при МЗ КР, г. Бишкек, Кыргызстан

3 – Hammersmith Hospital, г. Лондон, Великобритания

G.T.Isakova, O.A.Pak, A.U.Yusupova, Z.A.Goncharova, A.F.Tumashova, M.D.Kozhomkulov, D.K.Kozhomkulov,  
T.Ch.Chubakov, A.Sh.Alisherov, J.Friedland, A.A.Aldashev

## Molecular and epidemiological characterization of rpoB mutations in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Kyrgyz Republic

### Summary

The nature and frequency of mutations in the rpoB gene of *M. tuberculosis* (MBT) vary considerably in various geographical locations. There is no information on the prevalence of specific mutations in the rpoB gene of MBT isolated from patients in Kyrgyz Republic. In this work, we analyzed a distribution of the rpoB gene mutations in Kyrgyz Republic. A total of 380 rifampicin-sensitive and 225 rifampicin-resistant MBT cultures were analyzed to identify and to characterize mutations in the rpoB gene using a biological microchip assay. The biochip test determined 18 different mutation types in 8 codons of the rifampicin-resistant samples. The majority of mutations (180 of 225, or 80 %) were in the codons 531 and 526, mainly in the codon 531 (137 of 225, 60.8 %). The Ser531>Leu mutation (134 of 225, 59.4 %) was by far the most common. Another group of mutations were in the codon 526 (43 of 225, 19.1 %). Five different types of mutations were found in the codon 526 which were: His526@Tyr (4.9 %), His 526@Asp (4.9 %), His526@Arg (4.0 %), His526@Leu (3.5 %), and His526@Pro (1.8 %). The third group of common mutations were Leu511@Pro (6.3 %) and Asp516@Tyr (4.4 %). Other mutations found in the codons 533, 522, 513, and 512 were less frequent and had a very low rate comprising about 1.8 % of the total mutation number among 225 rifampicin-resistant samples.

### Резюме

Для разных стран характерна разная частота встречаемости отдельных мутаций гена rpoB *Mycobacterium tuberculosis*. Учитывая регионально-географические особенности распространения мутаций в гене rpoB, обуславливающих резистентность к рифампицину, мы изучили спектр мутаций гена rpoB МБТ, циркулирующих на территории Кыргызской Республики. Исследовано 605 образцов ДНК МБТ, выделенных от больных туберкулезом, проживающих в 8 регионах Кыргызской Республики. Устойчивость МБТ к рифампицину идентифицировали методом биологических микрочипов. Методом биологических микрочипов выявлено 380 (62,8 %) чувствительных и 225 (37,2 %) рифампицин-устойчивых штаммов МБТ. Среди проанализированных рифампицин-устойчивых штаммов МБТ нам удалось выявить 18 различных типов мутаций, локализованных в 8 кодонах гена rpoB. При этом мутации в 531 и 526 кодонах встречались наиболее часто и обуславливали устойчивость к рифампицину в 80,0 % случаев. Среди всех рифампицин-устойчивых штаммов у 137 из 225 (60,8 %) образцов обнаружена мутация в 531 кодоне, при этом Ser531@Leu идентифицирована в 59,4 % (134 из 225) случаев. Второй по частоте встречаемости является мутация в 526 кодоне 19,1 % (43 из 225). В 526 кодоне выявлено 5 различных типов мутаций, в том числе His526@Tyr – 4,9 %; His526@Asp – 4,9 %; His526@Arg – 4,0 %; His526@Leu – 3,5 %; His526@Pro – 1,8 %. Третьими по частоте встречаемости являются мутации в 516 и 511 кодонах. В 516 кодоне выявлено Asp516@Tyr – 4,4 % и Asp516@Val – 0,8 % случаев. В 511 кодоне основной мутацией является Leu511@Pro – 6,3%. Мутации в 533, 522, 513 и 512 кодонах встречались редко. Частота встречаемости каждой из мутаций в 533, 522 и 513 кодонах среди всех рифампицин-устойчивых штаммов составила всего 1,8 %, а мутация в 512 кодоне встречалась в 1,4 % случаев.

### Введение

Проблема распространения штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), резистентных и полирезистентных к специфическим химиопрепаратам, является общепризнанной, а необходимость определения лекарственной устойчивости (ЛУ) в виду важности таких данных для успешного лечения больного не вызывает сомнений. В настоящее время известны гены МБТ, ответственные за формирование лекарственной устойчивости к основным противотуберкулез-

ным препаратам – изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, пиперазину и фторхинолонам [1]. Рифампицин является одним из ключевых препаратов, используемых в противотуберкулезной терапии, что обуславливает появления большого процента резистентных к нему штаммов. Устойчивость МБТ к рифампицину в 95 % случаев связана с мутациями в сравнительно небольшом фрагменте В-субъединицы РНК-полимеразы. Размер указан-

ного фрагмента составляет 81 пар оснований (27 кодонов) [2].

Мутации в отдельных кодонах различаются по своему значению. Мутации в 531, 526 и 513-м кодонах обеспечивают высокий уровень резистентности к рифампицину [2, 3]. Больных, имеющих МБТ с подобными мутациями, рекомендуется лечить препаратами резервного ряда. Мутации в кодонах 522, 518, 516 и 511-м сопровождаются низким уровнем устойчивости к рифампицину [4], поэтому для больных с этими мутациями рифампицин, несмотря на наличие мутации *groV*-гена, можно рассматривать как препарат выбора.

Современные методы генодиагностики резистентности к рифампицину основаны на детекции таких мутаций, большая часть которых компактно локализована в высоко консервативной области гена *groV* с 507-го по 533-й кодоны [5]. Более 90 % рифампицин-устойчивых штаммов, устойчивы также и к изониазиду, что позволяет рифампицин-резистентные штаммы считать своеобразным индикатором множественной ЛУ.

Анализ данных литературы по определению типов мутаций, ответственных за резистентность к рифампицину показал, что для разных стран характерна своя частота встречаемости отдельных мутаций.

В РФ [6, 7], в Латвии [7], в Бразилии [8] и в странах Юго-Восточной Азии (Китай, Япония, Корея, Тайвань) [9] преобладают мутации в 531-м кодоне. В этих странах наиболее часто обнаруживаются мутации, приводящие к замене серина на лейцин в 531-м кодоне. В США отмечается определенная географическая вариабельность мутаций в *groV* гене МБТ [10]. Так, в г. Нью-Йорке, Техасе, г. Нью-Мексико и г. Лос-Анджелесе выше частота мутаций в 526-м кодоне, причем большую часть составляют мутации, приводящие к замене гистидина на тирозин в 526-м кодоне. В штате Пенсильвания, преобладает мутация в 531-м кодоне. В Венгрии [11] преобладает мутация в 516-м кодоне, а в Греции [12] мутация в 508-м кодоне встречается чаще, чем в других европейских странах.

Таким образом, определение спектра мутаций в гене *groV* МБТ представляет не только клинический, но и определенный эпидемиологический интерес. Поскольку в разных географических областях распространены микобактериальные штаммы, несущие разные мутации, то для создания ДНК банка МБТ с различными мутациями в гене *groV*, обуславливающих резистентность к рифампицину, необходимо исследовать ДНК "местных" штаммов МБТ.

Выявление закономерностей изменений мутаций в гене *groV* МБТ позволит в перспективе прогнозировать распространение мутантных форм МБТ и поможет улучшить систему эпидемиологического надзора за туберкулезной инфекцией.

Цель настоящей работы – определить спектр мутаций в гене *groV* МБТ, выделенных от больных туберкулезом, проживающих в разных регионах КР.

## Материал и методы

Всего на ЛУ к рифампицину обследованы 605 образцов ДНК МБТ. Из 605 клинических штаммов 225 были рифампицин-устойчивые штаммы: в том числе из г. Бишкека ( $n = 64$ ), Чуйской ( $n = 64$ ), Иссык-кульской ( $n = 17$ ), Нарынской ( $n = 22$ ), Таласской ( $n = 12$ ), Ошской ( $n = 12$ ), Джалал-Абадской ( $n = 23$ ) и Баткенской ( $n = 11$ ) областей.

Выявление рифампицин-резистентных штаммов МБТ проводили с помощью метода биологических микрочипов, разработанного в институте молекулярной биологии им. В.А.Энгельгарта. Метод включал двухэтапную амплификацию участка гена *groV*, мутации, в которых приводят к возникновению устойчивости к рифампицину. На 1-й стадии ПЦР амплификацию фрагмента гена *groV* МБТ длиной 193 пар олигонуклеотидов проводили с парой праймеров F105 и R273 на амплификаторе "Hybaid" (Англия). Вторую стадию ПЦР проводили с праймерами R1398 и F1272, меченными флуоресцентным красителем Cy-5. Контроль результатов 1-й и 2-й стадии ПЦР проводили с помощью электрофореза в 2%-ном агарозном геле, с последующей визуализацией на транслюминаторе "Fluor-S MultiImager" фирмы "Bio-Rad" (США). Полученные меченные ампликоны гибридизировали с иммобилизованными на микрочипе олигонуклеотидами в течение 16 часов при температуре 37 °С. Результаты гибридизации регистрировали на портативном анализаторе биочипов с соответствующим программным обеспечением (Биочип-ИМБ, Россия).

Выделение ДНК из микобактерий туберкулеза, двухстадийный ПЦР анализ, ДНК-гибридизацию, визуализацию результатов гибридизации на "Чипдетекторе-03" проводили в научно-исследовательском институте молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии МЗ КР.

Клинические штаммы МБТ получены от больных, находящихся на стационарном лечении в Национальном центре фтизиатрии, в Чуйском областном противотуберкулезном стационаре, а также от больных, поступивших на обследование в городской противотуберкулезный диспансер г. Бишкека. На стационарное лечение в Национальный центр фтизиатрии поступают больные со всех регионов КР.

## Результаты и обсуждение

Данные о частоте встречаемости рифампицин-устойчивых штаммов МБТ приведена в табл. 1. У больных туберкулезом из разных регионов Кыргызстана частота встречаемости МБТ с ЛУ к рифампицину разная и колеблется от 4,9 % до 28,5 %. Из всех регионов Кыргызстана самый высокий показатель лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину был отмечен в Чуйской области и в г. Бишкеке и составил 28,5 %. Это в 5-6 раз больше, чем в других

**Таблица 1**  
**Частота встречаемости рифампицин-устойчивых штаммов МБТ в различных регионах КР**

Регионы	Количество образцов	% от общего кол-ва
1 г. Бишкек	64	28,5
2 Чуй	64	28,5
3 Иссык-Куль	17	7,5
4 Нарын	22	9,8
5 Талас	12	5,3
6 Ош	12	5,3
7 Джала-Абад	23	10,3
8 Баткен	11	4,9
<b>Всего</b>	<b>225</b>	<b>100</b>

регионах республики. Возможно, высокий уровень рифампицин-устойчивости связан с концентрацией в столице республики и прилегающей к ней Чуйской области внутренних и внешних мигрантов, более высокой плотностью населения, наличием учреждений пенитенциарной системы. По данным 2002 г. [13], заболеваемость туберкулезом среди заключенных превысил республиканский показатель в 30 раз (3 829,9 на 100 тыс.), а ЛУ МБТ среди данной категории больных составляет 60,2 %.

ЛУ к рифампицину обусловлена мутацией в гене *groV* МБТ. Кодоны, в которых обнаружены мутации к рифампицину, представлены в табл. 2. Всего в исследованной нами выборке выявлены 18 различных типов мутаций, затрагивающих 8 кодонов гена *groV*, из которых 15 единичные нуклеотидные замены и три двойные мутации (табл. 2). Доминирующей является мутация в 531-м кодоне, она выявлена у 137 из 225 (60,8 %) образцов МБТ, устойчивых к рифампицину. В 531-м кодоне наиболее часто встречается мутация, приводящая к замене Ser531>Leu (59,4 %). Штаммы МБТ с мутацией в 531-м кодоне встречались у больных туберкулезом, проживающих во всех регионах Кыргызстана, однако распространенность данной мутации в различных регионах сильно варьировала и составляла от 33,5 % до 73,0 %. Наиболее часто (73,0 %) данная мутация обнаружена у больных туберкулезом из Баткенского региона. Это связано с тем, что в Национальный центр фтизиатрии (г. Бишкек) направляются из регионов, в основном, наиболее тяжелые больные с хроническим течением заболевания и неудачным лечением в прошлом. Неадекватное лечение индуцирует мутации МБТ, что приводит к возникновению приобретенной ЛУ. Действительно, 60 % больных туберкулезом из Баткенского региона имели хроническое течение заболевания и ранее уже лечились противотуберкулезными препаратами.

На 2-м месте по частоте встречаемости находятся мутации в 526-м кодоне. Распространенность данной мутации среди всех рифампицин-устойчивых штаммов составила в среднем 19,1 % (43 из 225). Анализ распределения мутаций в 526-м кодоне по-

казал, что мутация His526>Tyr встречалась в 4,9 %; His526>Asp – в 4,9 %; His526>Arg – в 4,0 %; His526>Leu – в 3,5 %; His526>Pro – в 1,8 % случаев. Штаммы МБТ с мутацией в 526-м кодоне встречались у больных туберкулезом во всех 8 регионах республики.

Третьими по частоте встречаемости являются мутации в кодонах 516-м (5,2 %) и 511-м (6,3 %). Из двух мутаций, выявленных нами в 516-м кодоне, наиболее часто встречается Asp516@Tyr. Мутация в 511-м кодоне представлена в основном заменой Leu511@Pro. Штаммы МБТ с мутациями в 516-м и 511-м кодонах встречались в 5 регионах Кыргызстана, но отсутствовали в Таласской, Джалал-Абадской и Баткенском регионах.

По литературным данным мутации в 533, 522, 513 и 512-м кодонах являются редкими [14]. В нашем исследовании частота встречаемости каждой из мутаций в 533, 513 и 512-м кодонах среди всех рифампицин-устойчивых штаммов составила всего 1,8 %, а мутации в 522-м кодоне встречались в 1,4 % случаев.

Значительная часть мутаций в гене *groV* идентифицирована в штаммах МБТ, выделенных от больных туберкулезом, проживающих в г. Бишкеке и Чуйской области (табл. 3). В этих двух регионах циркулируют МБТ с мутацией в 531, 526, 522, 516, 513, 512 и 511-м кодонах. Одна из причин широкого распространения различных мутантных штаммов МБТ в этих регионах связана с высоким уровнем внутренней миграции. Мигранты со всей республики стремятся осесть в г. Бишкеке или вокруг него. Они имеют временную прописку, или не имеют про-

**Таблица 2**  
**Спектр мутаций в гене *groV* МБТ и их распространенность на территории КР**

Кодоны	n (%)	Типы мутаций	n (%)
531	137 (60,8)	Ser531@Leu	134 (59,4)
		Ser531@Trp	3 (1,4)
526	43 (19,1)	His526@Tyr	11 (4,9)
		His526@Asp	11 (4,9)
		His526@Leu	8 (3,5)
		His526@Arg	9 (4,0)
		His526@Pro	4 (1,8)
511	14 (6,3)	Leu511@Pro	14 (6,3)
516	12 (5,2)	Asp516@Val	2 (0,8)
		Asp516@Tyr	10 (4,4)
512	4 (1,8)	Ser512>Thr	4 (1,8)
513	4 (1,8)	Gln513>Leu	1 (0,4)
		Gln513>Gly	3 (1,4)
533	4 (1,8)	Leu533>Pro	4 (1,8)
522	3 (1,4)	Ser522@Leu	3 (1,4)

Двойные мутации			
531511	2 (0,8)	Ser531@LeuLeu511@Arg	2 (0,8)
531516	1 (0,8)	Ser531@LeuAsp516@Thr	1 (0,4)
513526	1 (0,8)	Gln513@GlyHis526@Cys	1 (0,4)
<b>Всего</b>	<b>225 (100)</b>	<b>Всего</b>	<b>225 (100)</b>

писки вовсе, и часто меняют место жительства. Как правило, многие из них, получив лечение только в интенсивной фазе, возвращаются к месту своего постоянного проживания. Скученность населения и резко возросшая в последние годы внутренняя миграция населения в г. Бишкек и в Чуйскую область способствуют распространению туберкулезной инфекции в этих регионах. Больные туберкулезом интенсивно перемещаясь в процессе своей жизнедеятельности, активизируют интенсивность передачи туберкулезной инфекции и увеличивают число новых ее источников и очагов. Кроме того, высокая плотность населения в г. Бишкеке и Чуйской области и продолжающиеся миграционные процессы способствуют быстрому распространению МБТ с различными видами мутаций.

Таким образом, данное исследование позволило выявить типы мутаций в гене *groV* МБТ у больных туберкулезом, проживающих в различных регионах КР. Среди проанализированных рифампицин-устойчивых штаммов МБТ нам удалось выявить 18 различных типов мутаций, локализованных в 8 кодонах гена *groV*, что позволило создать базы данных штаммов МБТ с известными типами мутаций. Создание в Кыргызстане базы данных по мутациям в гене *groV* МБТ позволит улучшить контроль над распространением рифампицин-устойчивых штаммов МБТ в различных регионах и в масштабе всей республики.

Профиль мутаций гена *groV* МБТ, выявленных в Кыргызстане имеет сходство по частоте и спектру мутаций гена *groV* МБТ в РФ, Украине и Казахстане. Географическая близость, а также резко возросшая в последние годы миграция населения способствуют переносу и распространению ЛУ штаммов МБТ на территории государств СНГ.

## Заключение

Туберкулезная инфекция, обусловленная рифампицин-устойчивыми штаммами, растет в разных регионах Кыргызстана разными темпами, соответствующими специфике современных демографических и социальных процессов. Из всех регионов Кыргыз-

стана наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу сложилась в Чуйской области и в г. Бишкеке. В этих двух регионах по результатам проведенного биочип-анализа устойчивость МБТ к рифампицину составляет 28,5 %.

Определение ЛУ МБТ по мутациям в геноме (метод биологических микрочипов) позволит своевременно сделать правильный выбор лекарственных препаратов, улучшить исход лечения у таких больных и поможет пресечь дальнейшее распространение ЛУ штаммом МБТ.

Внедрение молекулярной эпидемиологии в практическую фтизиатрию Кыргызстана позволит по новому оценить и прогнозировать эпидемиологические модели возможных направлений распространения рифампицин-устойчивых штаммов МБТ на территории КР.

## Литература

1. Gillespie S.H. Evolution of drug resistance in mycobacterium tuberculosis: clinical and molecular perspective. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46 (2): 267–274.
2. Ramaswamy S., Musser J.M. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Tubercle Lung Dis.* 1998; 79 (1): 3–29.
3. Taniguchi H., Aramaki H., Nikaido Y. et al. Rifampicin resistance and mutation of the *rpoB* gene in Mycobacterium tuberculosis. *FEMS Microbiol. Lett.* 1996; 144: 103–108.
4. Bodmer T., Zurcher G., Imboden P., et al. Mutation position and type of substitution in the B subunit of the RNA polymerase influence in-vitro activity of rifamycins in rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1995; 35: 345–348.
5. Михайлович В.М., Лана С.А., Грядунов Д.А., и др. Использование методов гибридизации и ПЦР на специализированном ТБ-микрочипе для обнаружения рифампицин резистентных штаммов Mycobacterium tuberculosis. *Бюл. exper. биол. мед.* 2001; 1: 112–117.
6. Drobnienski F. A., Wilson S.M. The rapid diagnosis of isoniazid and rifampin resistance in Mycobacterium tuberculosis – a molecular story. *J. Med. Microbiol.* 1998; 47: 189–196.
7. Скотникова О.И., Михайлович В.М., Носова Е.Ю. и др. Новые технологии определения лекарственной чувствительности Mycobacterium tuberculosis. *Пробл. туб.* 2004; 6: 40–43.

Таблица 3  
Типы и частота встречаемости мутаций гена *groV* МБТ, выявленных в различных регионах КР

Регионы	Количество образцов	Кодоны гена <i>groV</i> МБТ							
		531	526	516	511	513	512	522	533
1 г. Бишкек	n = 64	64 %	15,6 %	4,6 %	7,8	3,2	3,2	–	–
2 Чуйская обл.	n = 64	56,3	25,0 %	6,25	4,7	–	3,1	3,2	–
3 Иссык-Кульская обл.	n = 17	52,9	23,5 %	6,0	17,6	–	–	–	–
4 Нарынская обл.	n = 22	68,2	13,6	4,6	4,6	–	–	–	9,0
5 Таласская обл.	n = 12	66,6	25,1	–	–	–	–	–	8,3
6 Ошская обл.	n = 12	33,5	8,3	16,7	8,3	8,3	–	–	8,3
7 Джалал-Абадская обл.	n = 23	69,6	26,0	–	–	–	–	4,4	–
8 Баткенская обл.	n = 11	73,0	9,0	–	–	9,0	–	–	9,0

8. Генерозов Э.В., Альтшулер М.Л., Говорун В.М. и др. Детекция и характеристика мутаций в гене *rpoB* резистентных к рифампицину клинических штаммов *M. tuberculosis*. Бюл. exper. биол. 1999; 2: 39–42.
9. Tracevska T., Jansone I., Broka L. et al. Mutations in the *rpoB* and *katG* genes leading to drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Latvia. J.Clin. Microbiol. 2002; 40 (10): 3789–3792.
10. Valim A.M., Rossetti M.R., Ribeiro M.O. et al. Mutations in the *rpoB* Gene of Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from Brazil. J.Clin. Microbiol. 2000; 38 (8): 3119–3122.
11. Qian L., Abe C., Lin T., et al. *rpoB* genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family isolates from East Asian Countries. J. Clin. Microbiol. 2002; 40 (3): 1091–1094.
12. Kapur V., Li L.L., Iordanescu S., et al. Characterization by automated DNA sequencing of mutation in the gene (*rpoB*) encoding the RNA polymerase B subunit in rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from New York City and Texas. J. Clin. Microbiol. 1994; 32: 1095–1098.
13. Bartfai Z., Soomskovi A., Kodmon C., et al. Molecular characterization of rifampin-resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Hungary by DNA sequencing and the line probe assay. J. Clin. Microbiol. 2001; 39 (10): 3736–3739.
14. Matsiota-Bernard P., Vrioni G., Marinis E. Characterization of *rpoB* mutations in rifampin-resistant clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Greece. J. Clin. Microbiol. 1998; 36 (1): 20–23.
15. Иманалиев М.Д., Гончарова З.К. Туберкулез в пенитенциарных учреждениях Кыргызской Республики. В кн.: Туберкулез: Научные труды и материалы Международной конференции "Контроль над туберкулезом в странах Центрально-Азиатского региона", Чолпон-Ата, 22–25 мая 2003 г. Бишкек; 2003. 38–42.

Поступила 27.04.05  
© Коллектив авторов, 2007  
**УДК 579.873.21.044**



## **Факторы, снижающие дисциплину лечения у больных туберкулезом легких, и возможности повышения мотивации к лечению**

Самарский военно-медицинский институт  
Самарский государственный медицинский университет

*E.V.Sukhova, V.N.Barsukov, V.M.Sukhov, N.R.Zainullin*

## **Factors reducing adherence to therapy and abilities to enhance motivation for treatment**

### **Summary**

The problem of lowering adherence to therapy in lung tuberculosis patients and abilities to enhance motivation to for treatment has not been highlighted in literature. The aim of this study was to investigate factors influencing the adherence to treatment in tuberculosis patients and abilities to enhance their motivation for treatment. A total sample of 72 inpatients with infiltrative and fibrocavernous lung tuberculosis were involved. They were residents of Samara region aged 22 to 56 yrs. To investigate factors reducing adherence to therapy a special questionnaire consisting of 34 points has been created proposed by Samara military medical university. Statistic analysis was performed using SPSS programme, version 12.0. As a result, the most common factors reducing adherence to therapy in lung tuberculosis patients were adverse effects of antituberculosis drugs, financial problems, complications of the disease and fear of their appearance, painfulness of treatment procedures, tiredness of long treatment period and of hospital environment. To overcome the fear education of the patients is necessary. To reduce the emotional component and painfulness of some treatment procedures, manual and audiomethods could be helpful. Effective therapy, confidence in the attendant physician and full information of the disease could enhance motivation to treatment.

### **Резюме**

Вопрос о факторах, снижающих дисциплину лечения больных туберкулезом, и возможностях повышения мотивации к лечению в литературе не отражен. Целью проведенного исследования явилось изучение факторов, снижающих дисциплину лечения больных туберкулезом и возможностей повышения мотивации к лечению. Было проведено обследование 72 больных с инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, находящихся на стационарном лечении, взятых методом сплошной выборки, жителей Самарской области, в возрасте от 22 до 56 лет. Для изучения факторов, снижающих дисциплину лечения больных туберкулезом, была разработана специальная анкета, состоящая из 34 утверждений (рационализаторское предложение Самарского военно-медицинского института). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы SPSS 12.0. Результаты показали, что наиболее частыми факторами, снижающими дисциплину лечения больных туберкулезом, являются: побочное действие противотуберкулезных препаратов, финансовые трудности, осложнения от лечения, болезненность процедур, усталость от длительного лечения и больничного окружения. Страх перед возможными осложнениями терапии, болезненность процедур также снижают дисциплину лечения. Для преодоления страха требуется разъяснительная работа с маловнушаемыми больными или прямое внушение тем пациентам, которые легко внушаемы. Для уменьшения эмоционального компонента боли, связанной с некоторыми процедурами, желательно применять разъяснение, внушение, а также мануальное и аудиовоздействие. Оценку собственного лечения как эффективного, доверие к лечащему врачу, стремление к информированности возможно использовать для повышения мотивации к лечению.

По данным литературы известны клиничко-социальные характеристики больных туберкулезом легких [1–7]. Доказано, что при впервые выявленном туберкулезе состояние психики влияет на течение заболевания. Сопоставление психического статуса с клиничко-рентгенологической динамикой на фоне полноценной противотуберкулезной терапии обнаружило различие в эффективности лечения [8, 9]. Как известно, курс стандартной химиотерапии занимает продолжительное время, препараты имеют побочные эффекты. Лечение требует госпитализации, отрыва от семьи и привычных связей, нарушения стереотипа жизни. Нужны сильная мотивация к лечению, наличие определенных волевых качеств, внутренняя дисциплина. Кроме того, больного чело-

века могут беспокоить различного рода страхи и тревоги, которые он боится высказывать при беседе с врачом, но которые также могут влиять на дисциплину лечения, а следовательно, и на его эффективность. Необходимо учитывать и факт наличия у больных-хроников негативного опыта лечения. Для повышения эффективности лечения больных туберкулезом необходимо выявить факторы, которые препятствуют лечению, снижают его дисциплину.

Целью проведенного исследования явилось изучение факторов, снижающих дисциплину лечения у больных туберкулезом, и выявление возможностей повышения мотивации к лечению.

Было проведено обследование 72 больных туберкулезом легких, 48 мужчин и 24 женщин, в возрасте

от 22 до 56 лет, проходивших курс стационарного лечения в Самарской городской больнице № 5. Пациенты были взяты методом сплошной выборки. Все обследованные пациенты были жителями Самарской области. 30 страдали инфильтративным, 42 – фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Длительность заболевания составляла от 1 мес. до 5 лет. Диагноз туберкулеза был поставлен на основании общепринятых клинических, рентгенологических, лабораторных и функциональных исследований.

Для изучения факторов, снижающих дисциплину лечения у больных туберкулезом, была разработана анкета, состоящая из 34 утверждений (рационализаторское предложение Самарского военно-медицинского института). Известно, что методики анкетирования, в которых испытуемый отвечает на вопросы самостоятельно, более полно отражают изучаемые показатели, чем те, в которых результаты получены с помощью интервьюера. Каждый анкетированный письменно подтверждал свое согласие участвовать в исследовании. Его ставили в известность о том, что обследование анонимное и его фамилия нигде не будет фигурировать, ответы анализируются в обобщенном виде. Анкета состоит из 34 утверждений, на которые больной человек отвечает утвердительно или отрицательно. Утверждения сгруппированы в определенные блоки. Первый блок характеризует дисциплину лечения. Он состоит из четырех утверждений:

1. Приходилось ли Вам по каким-либо причинам пропускать: прием препарата, посещение врача, уколы и другие процедуры.
2. Приходилось ли Вам самому изменять дозы препаратов, не ставя об этом в известность врача.
3. Бывало ли так, что Вы по каким-то причинам не принимали определенный противотуберкулезный препарат.
4. Бывало ли так, что по рекомендации более опытного больного вы начинали прием препарата, не ставя об этом в известность врача.

Второй блок направлен на определение трудностей при лечении. Он состоит из следующих утверждений:

1. Трудно ли Вам принимать все назначенные врачом препараты в определенное врачом время.
2. Приходилось ли Вам с начала лечения испытывать... (далее перечисляются побочные действия противотуберкулезных препаратов).
3. Приходилось ли Вам испытывать боли от диагностических или лечебных процедур.
4. Приходилось ли Вам испытывать неприятные ощущения от диагностических или лечебных процедур.
5. Испытываете ли Вы страх от ожидания болезненных лечебных или диагностических процедур.
6. Приходилось ли Вам испытывать болезненные ощущения от инъекций.
7. Были ли у Вас осложнения от инъекций.

8. Приходилось ли Вам самому: приобретать лекарства, оплачивать диагностическое обследование или различные процедуры.

9. Испытываете ли вы финансовые затруднения, связанные с лечением.

10. Приходилось ли Вам пропускать посещение врача, или прием лечения из-за недостатка денег на проезд.

11. Приходилось ли вам отказывать себе из-за нехватки денег в приобретении: лекарства, дополнительного питания.

12. Приходилось ли Вам из-за отдаленности расположения больницы: пропускать посещение врача или лечебные процедуры.

Следующий блок характеризует волевые качества пациента. Он состоит из следующих утверждений:

1. Готовы ли Вы принимать более интенсивное лечение, если это повысит шанс на выздоровление.
2. Готовы ли Вы для повышения шанса на излечение принимать: дополнительные инъекции, лечебные манипуляции.
3. Испытываете ли вы усталость от: длительного пребывания в больнице, длительного лечения, разлуки с близкими, больничного питания, больничного окружения.

Блок, характеризующий внушаемость пациента, состоит из следующих утверждений:

1. Приходилось ли Вам советоваться с более опытным больным по поводу: течения болезни, лечения, дополнительных методов лечения.
2. Приходилось ли Вам "примеривать" на себя симптомы болезни другого пациента.
3. Всегда ли Вы доверяете своему лечащему врачу.
4. Всегда ли Вы прислушиваетесь к советам более "опытных" пациентов.

Следующий блок утверждений направлен на выявление удовлетворенности проводимым лечением. Он состоит из следующих утверждений:

1. Есть ли у Вас недовольство назначенным лечением.
2. Хотелось бы Вам принимать дополнительно: инъекции, процедуры.
3. Хотелось бы Вам получить информацию о: своем заболевании, методах лечения.
4. Удовлетворены ли Вы информацией о своем заболевании, которой располагаете.

Последний блок направлен на выявление возможной инвалидизации, связанной с заболеванием:

1. Способны ли вы после заболевания туберкулезом выполнять привычные обязанности по дому.
2. Способны ли Вы к обычной активности на отдыхе.

Утвердительные или отрицательные ответы пациентов суммировались и обрабатывались общепринятыми статистическими методиками. У 30 % пациентов через месяц было проведено повторное анкетирование. Отличия в ответах статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1

Процент положительно ответивших на утверждения о дисциплине и трудностях лечения из 72 респондентов

Утверждение	Инфильтративный туберкулез (%)	Фиброзно-кавернозный туберкулез (%)
Пропуск приема препарата	26,6	52,4
Пропуск посещения врача	6,6	42,8
Пропуск процедур	6,6	52,6
Самостоятельное изменение дозировки препарата	6,6	10,0
Самостоятельное прекращение приема препарата	40,0	76,2
Прием препарата по рекомендации другого пациента	13,3	14,3
Прием препарата в назначенное врачом время	6,6	33,3
Боли в правом подреберье как побочное действие лечения	13,3	38,1
Боли в желудке как побочное действие лечения	20,0	57,2
Боли в суставах как побочное действие лечения	13,3	47,6
Парестезии как побочное действие лечения	20,0	33,3
Онемение конечностей как побочное действие	20,0	23,8
Кожный зуд как побочное действие лечения	33,3	42,9
Кожные высыпания как побочное действие	33,3	61,9
Заложенность в ушах как побочное действие	33,3	61,9
Шум в ушах как побочное действие лечения	26,6	66,7
Мелькание мушек перед глазами	20,0	52,4
Ощущение комка в горле как побочное действие	33,3	42,9
Боли от диагностических или лечебных процедур	26,6	14,3
Страх ожидания болезненных процедур	33,3	57,2
Болезненные ощущения от инъекций	33,3	38,1
Осложнения от инъекций	60,0	47,6
Самостоятельное приобретение препаратов	6,6	14,3
Оплата диагностического обследования	66,6	76,2
Оплата процедур	20,0	33,3
Наличие финансовых затруднений из-за лечения	46,7	76,1
Пропуск лечения из-за нехватки денег на проезд	20,0	47,6
Невозможность приобретения препаратов	26,6	66,7
Невозможность приобретения продуктов	33,3	76,2
Пропуск посещения врача из-за отдаленности больницы	20,0	10,4
Пропуск процедур из-за отдаленности больницы	20,0	23,8

## Результаты

Анализ проводился с помощью статистической программы SPSS 12.0. Для выявления различия в отношении к лечению у больных с впервые диагностированным и хроническим процессом был использован непараметрический метод  $\chi^2$ . Ответы анкетированных на утверждения, характеризующие дисциплину лечения и трудности, возникающие у пациента при приеме специфической химиотерапии, выраженные в процентах, представлены в табл. 1.

Как показывают результаты табл. 1, больные хроническим туберкулезом легких имеют более низкую дисциплину лечения по сравнению с впервые выявленными, они чаще пропускают посещение врача ( $\chi^2 = 5,7$ ) прием препарата, различные процедуры ( $\chi^2 = 8,2$ ). Большая часть больных-хроников самостоятельно прекращает прием препарата, не имеет материальных возможностей приобрести препара-

ты, практически половина имела побочное действие препаратов (боли в желудке ( $\chi^2 = 4,9$ ), в суставах ( $\chi^2 = 4,6$ ), шум в ушах ( $\chi^2 = 5,6$ ), мелькание мушек перед глазами ( $\chi^2 = 3,9$ )) и осложнение от инъекций, а потому и страх от ожидания болезненных процедур, пропускала лечение из-за нехватки денег на проезд. Практически все они имеют финансовые трудности, не имеют возможности приобрести препараты ( $\chi^2 = 5,6$ ) и продукты ( $\chi^2 = 6,6$ ).

Ответы анкетированных на утверждения, характеризующие волевые качества, его внушаемость и удовлетворенность лечением, выраженные в процентах, представлены в табл. 2.

Как показывают результаты представленной таблицы, практически все больные-хроники готовы принимать дополнительное лечение, в том числе инъекции и различные манипуляции, если это повысит возможность их излечения. Усталость от лечения, от разлуки с близкими, от больничного питания испытывает половина всех опрошенных. Половина

респондентов обсуждает с более "опытными" больными течение собственной болезни, лечение, возможность использования дополнительных методов лечения, хотя лишь небольшая часть показала, что следует советам других больных. Практически все больные туберкулезом доверяют своему лечащему врачу, только малая часть недовольна проводимым лечением. Все больные с впервые выявленным туберкулезом расценивают, в отличие от хроников, свое лечение как эффективное ( $\chi^2 = 4,1$ ). По уверенности в возможности излечения туберкулеза между больными-хрониками и впервые выявленными существует достоверное различие. Почти все пациенты с инфильтративным туберкулезом верят в возможность излечения туберкулеза ( $\chi^2 = 5,8$ ) и своего собственного ( $\chi^2 = 6,9$ ), а из хроников в этом уверены лишь половина. Нетрадиционные методы лечения чаще используют больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких ( $\chi^2 = 4,4$ ). Практически все опрошенные не располагают необходимой информацией по своему заболеванию и хотели бы ее получить. Снижение способности к выполнению привычной нагрузки по дому и на отдыхе коснулось в большей степени больных-хроников.

## Обсуждение результатов

Анализ результатов проведенного исследования позволил выявить ряд факторов, которые снижают дисциплину лечения у больных туберкулезом. Очень многие пациенты-хроники испытали побочное действие препаратов. Неприятные последствия химиотерапии приводят к нарушению режимов лечения. Проведенное исследование позволяет выделить наиболее частые побочные эффекты противотуберкулезных препаратов и свидетельствует о необходимости проведения симптоматической и патогенетической терапии с самого начала назначения химиотерапии. Однако следует учитывать, что большая часть больных-хроников не имеет материальной возможности приобретать препараты и продукты питания, так же как и денег на проезд в больницу. Финансовые трудности, помимо отрицательных эмоций, также являются препятствием лечению, снижают его дисциплину.

Осложнения от инъекций и болезненность проводимых диагностических процедур в большей степени испытали впервые выявленные больные; эти факторы также снижают дисциплину лечения.

**Таблица 2**  
*Процент положительно ответивших на утверждения о волевых качествах, внушаемости и удовлетворенности лечением из 72 респондентов*

Утверждение	Инфильтративный туберкулез (%)	Фиброзно-кавернозный туберкулез (%)
Готовность принимать более интенсивное лечение	33,3	95,2
Готовность принимать дополнительно инъекции	33,3	95,2
Готовность принимать дополнительно манипуляции	53,3	71,4
Усталость от пребывания в больнице	60,0	61,9
Усталость от лечения	53,3	66,7
Усталость от разлуки с близкими	40,0	52,4
Усталость от больничного питания	66,6	66,7
Усталость от больничного окружения	26,6	42,9
Обсуждение с более "опытным" пациентом течения болезни	53,3	61,9
Обсуждение с более "опытным" пациентом лечения	46,6	52,4
Обсуждение с более "опытным" пациентом дополнительных методов лечения	60,0	57,1
"Примеривание" симптомов другого пациента	6,6	28,6
Наличие доверия к лечащему врачу	86,6	81,0
Следование советам других больных	13,3	33,3
Уверенность в возможности излечения туберкулеза	86,7	47,6
Уверенность в возможности собственного излечения	93,3	52,4
Недовольство назначенным лечением	6,6	23,8
Желание дополнительно принимать инъекции	40,0	66,7
Желание дополнительно принимать процедуры	66,6	66,7
Расценивание своего лечения как эффективного	100,0	76,2
Использование нетрадиционных методов лечения	26,6	61,9
Желание получить информацию о заболевании	93,3	85,7
Желание получить информацию о методах лечения	93,3	85,7
Удовлетворенность располагаемой информацией	26,6	42,9
Способность выполнять после заболевания привычные обязанности по дому	66,6	61,9
Способность к обычной активности на отдыхе	80,0	57,1

Перед проведением обследования необходимо проводить специальную разъяснительную работу, снимать страх перед обследованием. Страх ожидания болезненности процедур испытывает более половины хроников. Страх является деструктивной реакцией, он лежит в основе тревоги и депрессии, снижает мотивацию к лечению и его дисциплину. Об этом страхе у пациента врачу следует помнить при назначении лечения и обследования.

Результаты анкетирования показали, что половина опрошенных обладает высокой внушаемостью, это категория лиц, которая при опросе показала, что имеет тенденцию ориентироваться на мнение окружающих, принимать их советы. Врач-фтизиатр может определить внушаемость, используя два способа. Первый заключается в выяснении того, легко ли пациент соглашается с мнением более "опытных" больных, принимает советы лечащего врача. Второй способ выявления высокой внушаемости заключается в том, что врач категорично, с непререкаемым авторитетом заявляет больному: "Данная процедура безопасна! Она малобезопасная!". Положительный эффект от такого психологического воздействия указывает на высокую внушаемость пациента, которую необходимо использовать в лечебном процессе. Для больных с малой внушаемостью для преодоления страха необходимо проводить разъяснительную работу. Таким больным следует доступно объяснить необходимость и относительную безопасность манипуляций. Рациональное отношение к процедурам и манипуляциям способно повысить дисциплину лечения у пациентов 2-й группы.

Поскольку боль выступает, с одной стороны, как ощущение, а с другой стороны, как эмоция и переживание, то ее можно существенно уменьшить путем повышения порога восприятия боли и подавления за счет обратной нисходящей афферентации (теория воротного контроля боли) [10]. Для этого можно рекомендовать родственникам (если родственные отношения поддерживаются) проявлять по отношению к больным уместную нежность и ласку. Мануальное воздействие может проявляться поглаживанием, ласковым прикосновением. Легкое поглаживание рукой запускает механизм воротного контроля боли и приводит к уменьшению болевых ощущений.

Можно использовать во время проведения болезненных процедур аудиозаписи успокаивающих и отвлекающих музыкальных произведений.

Для уменьшения эмоционального, "переживаемого" компонента боли, связанной с некоторыми процедурами, необходимо также применять разъяснение и внушение, что способно повысить дисциплину лечения.

Усталость от больничного окружения, питания, разлуки с близкими и длительности лечения также снижает мотивацию к лечению и его дисциплину. Волевые качества пациентов позволяют иметь готовность к приему дополнительных инъекций или про-

цедур, если это повысит шанс на излечение. Эту готовность можно использовать в качестве мотивации к лечению. Половина пациентов обладает высокой внушаемостью, которая выражается в обсуждении с более "опытными" пациентами симптомов собственного заболевания, методов лечения, следовании их советам. Такая высокая внушаемость снижает дисциплину лечения. Но ее же можно использовать и для повышения его эффективности, так как практически все больные туберкулезом доверяют своему лечащему врачу. В качестве мотивации к лечению и повышению его дисциплины можно использовать и тот факт, что все опрошенные с инфильтративным туберкулезом расценили свое лечение как эффективное. Нереализованное желание получить дополнительно инъекции и процедуры также снижает дисциплину лечения, оно заставляет хроников достаточно широко использовать нетрадиционные методы лечения. Но оно же может быть использовано в качестве средства повышения дисциплины лечения путем назначения, например, различных ингаляций или физиопроцедур с успокаивающим действием. На наш взгляд, пропуски приема препарата, процедур и посещения врача можно объяснить низкой информированностью пациентов о возможности хронизации процесса, развития лекарственной устойчивости микобактерий и возникновением в связи с этим дополнительных сложностей в лечении. Для повышения дисциплины лечения необходимо позитивное информационное обеспечение.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить ряд факторов, снижающих дисциплину лечения у больных туберкулезом, но вместе с тем выявило факторы, повышающие мотивацию к лечению. Рассмотрены некоторые возможные приемы, способные обеспечить повышение дисциплины лечения.

## Выводы

1. Наиболее частыми факторами, снижающими дисциплину лечения больных туберкулезом, являются: побочное действие противотуберкулезных препаратов, финансовые трудности, осложнения от лечения, болезненность процедур, усталость от длительного лечения и больничного окружения.
2. Страх перед возможными осложнениями терапии, болезненностью процедур снижает мотивацию к лечению и его дисциплину. Для преодоления этого страха требуется разъяснительная работа с маловнушаемыми больными или прямое внушение тем пациентам, которые легко внушаемы.
3. Для уменьшения эмоционального, "переживаемого" компонента боли, связанной с некоторыми процедурами, желательно применять разъяснение, внушение, а также мануальное и аудио-воздействие.

4. Оценку собственного лечения как эффективного, доверие к лечащему врачу, стремление к информированности возможно использовать для повышения мотивации к лечению.

## Литература

1. *Закопайло Г.Г.* О влиянии социальных факторов на заболеваемость туберкулезом. В кн.: Резюме 5-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1995. № 1758.
2. *Корецкая Н.М., Москаленко А.В.* Клинико-социальные характеристики больных инфильтративным туберкулезом легких. Пробл. туб. 1997; 5: 15–16.
3. *Корецкая Н.М., Чернышова Т.А., Елизаров Б.М.* Характеристика впервые выявленного туберкулеза в современных условиях. В кн.: Резюме 7-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1997. № 404.
4. *Худзик Л.Б., Панкратова Л.Э., Шульгина З.Л.* Психическое состояние больных туберкулезом легких и иммунный статус. В кн.: 2-й Международный конгресс "Иммунореабилитация и реабилитация в медицине", Анталия, 6-10 мая; 1996.
5. *Худушина Т.Л., Маслакова М.Г., Богуш А.Л., Федулова Г.В.* Тенденции в клинико-социальной характеристике вновь выявленных больных туберкулезом легких. В кн.: Резюме II/XI Съезда Научно-медицинской ассоциации фтизиатров. Саратов; 1994. 43.
6. *Панкратова Л.Э.* Нарушение психической деятельности впервые выявленных больных туберкулезом легких и факторы, способствующие их возникновению. В кн.: Резюме III/XII Съезда Научно-медицинской ассоциации фтизиатров. Екатеринбург; 1997. 233.
7. *Толстых А.С.* О некоторых психологических особенностях больных туберкулезом. Пробл. туб. 1990; 8: 69–70.
8. *Панкратова Л.Э., Худзик Л.Б., Шульгина З.Л. и др.* Психическое состояние впервые выявленных больных туберкулезом легких и его влияние на течение заболевания. В кн.: Резюме 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996. 502.
9. *Панкратова Л.Э.* Нарушение психической деятельности впервые выявленных больных туберкулезом легких и факторы, способствующие их возникновению. В кн.: Резюме: III/XII Съезда Научно-медицинской ассоциации фтизиатров. Екатеринбург; 1997. 233.
10. *Melzack R., Wall P.D.* Pain mechanism: a new theory. Science 1965; 150: 971–979.

Поступила 18.05.05  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.24-002.5-08-07

## Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в крупном промышленном центре

Кафедра фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета, г. Самара  
Областной противотуберкулезный диспансер, г. Самара

*V.E.Borodulin, E.A.Borodulina, I.I.Kulikova, E.V.Kourbatova, G.R.Marchenko, A.V.Kalinkin*

## Tuberculosis in HIV-infected patients in a large industrial center

### Summary

Features of tuberculosis (TB) in HIV-infected patients were studied in a large industrial center. Data from outpatient and inpatient medical charts and yearly TB reports in Samara during 2004–2005 have been analyzed. During the study period tuberculosis was diagnosed in 199 HIV-infected patients in Samara. Morbidity for tuberculosis among the HIV-infected patients was 1438.3 per 100,000 of HIV-infected persons compared to that of 61.2 per 100,000 of total population in Samara. Clinical TB types in HIV-infected patients were the following: infiltrative TB in 124 patients (62.3 %), disseminated TB in 6 patients (3 %), caseating pneumonia in 7 patients (3.5 %), focal TB in 8 patients (4 %), pleural TB in 10 patients (5 %), tuberculoma in 7 patients (3.5 %), fibrocavitary TB in 25 patients (12.6 %), and other forms in 12 patients (6.1 %). Majority of patients were males (M/F 6.5/1). The average age was 27 years ranged from 18 to 58 yrs. AFB smear or culturing for *M. tuberculosis* was positive in 161 patients (80.9 %), 90 patients (45.2 %) had positive AFB smear. Thirty eight patients (19.1 %) were negative for *M. tuberculosis*. Therefore, the morbidity for tuberculosis in HIV-infected patients was 23 times higher than that in the whole population of the region. Infiltrative tuberculosis with lung tissue destruction was the most common. *M. tuberculosis* was found in 80.9 % of the patients. HIV-infected patients with TB represent epidemiological risk for other population. Further increase in TB and HIV co-infections could be expected.

### Резюме

Изучены особенности туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в крупном промышленном центре. Проведен анализ данных, полученных из амбулаторных карт и историй болезни пациентов, данных годовых отчетов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией за период за 2004–2005 гг. в г. Самаре. За период 2004–2005 гг. туберкулез среди ВИЧ-инфицированных по г. Самаре выявлен у 199 человек. Заболеваемость туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных в г. Самаре составляет 1 438,3 при заболеваемости населения туберкулезом г. Самаре 61,2 на 100 тыс. Формы туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией: инфильтративный — 62,3 % (124), диссеминированный — 3 % (6), казеозная пневмония — 3,5 % (7), очаговые — 4 % (8), плевриты — 5 % (10), туберкуломы 3,5 % (7), фиброзно-кавернозный — 12,6 % (25), другие формы — 6,1 % (12). Чаще болеют мужчины. Соотношение мужчин и женщин — 6,5: 1, возраст от 18 до 58 лет, средний возраст 27 лет. Бактериовыделение отмечалось БК "+" у 80,9 % пациентов (161), у 45,2 % пациентов МБТ определялись скопией (90). Микобактерии не обнаружены у 38 (19,1 %) человек. Заболеваемость туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных превышает заболеваемость населения на территории в 23 раза. Наиболее часто встречающейся формой является инфильтративный туберкулез в фазе распада, бактериовыделение в 80 % случаев. Данная категория пациентов представляет эпидемиологическую опасность для населения. В ближайшее время можно ожидать увеличения сочетания этих заболеваний.

Распространение ВИЧ-инфекции привело к изменениям в эпидемиологии туберкулеза в мире и в России. ВИЧ-инфекция является серьезным фактором риска развития туберкулеза у лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза. В 2000 г. в России ВИЧ-инфицированных зарегистрировано 78 571 человек, туберкулез из них имел место у 753 человек [1].

Заболеваемость туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией составляет 2,5–15 % в год, что в 50 раз превышает показатель среди общей популяции. Причем, как суперинфекция, туберкулез развивается на ранних фазах болезни при относительно высоких показателях CD4+ клеток. Высок риск реактивации скрытого туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Средняя скорость реактивации туберкулеза у серопозитивных к ВИЧ — 7,9 % в год [2, 3]. У больных, сначала инфицировавшихся *M. tuberculosis*, а затем вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), риск развития туберкулеза составляет 5–10 % в год. Если

эти инфекции развиваются в обратном хронологическом порядке, их сочетание протекает более драматично: обычно более чем у 50 % ВИЧ-инфицированных туберкулез возникает в течение нескольких месяцев, сразу вслед за первичным инфицированием [4, 5].

В Самарской области на 1 января 2006 г. зарегистрированы 25 317 ВИЧ-инфицированных жителей области. Ежемесячно выявляются до 250 новых случаев заболевания. Пораженность населения ВИЧ-инфекцией в среднем по области достигла 781,5 случаев на 100 тыс. жителей, 89,3 % — это городские жители. На диспансерном учете в СПИД-центре наблюдаются 12 929 пациентов, диагноз СПИД поставлен 43 больным.

На фоне неблагоприятной ситуации по заболеваемости туберкулезом отмечается увеличение количества ВИЧ-инфицированных в структуре больных туберкулезом в г. Самаре [6].

Цель работы — изучить особенности туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в крупном промышленном центре.

## Материалы и методы

С целью изучения течения микстинфекции (ВИЧ+ туберкулез) был проведен анализ данных, полученных из амбулаторных карт и историй болезни пациентов, данных годовых отчетов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией за период за 2004–2005 гг. в г. Самаре.

ВИЧ-инфекция диагностировалась на основании эпидемиологических клинических данных и подтверждалась обнаружением специфических антител к ВИЧ методами иммуноферментного анализа и иммунного блоттинга к белкам ВИЧ 1-го типа. Стадия ВИЧ-инфекции определялась в соответствии с классификацией *В.И.Покровского* [1]. Туберкулез диагностировался на основании клинико-рентгенологических и бактериологических данных. Наличие микобактерии туберкулеза в мокроте определялось методами микроскопии мазка по Циль–Нильсену и посевом на стандартную среду Левенштейна–Йенсена.

## Результаты и обсуждение

Случаи заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных стали регистрироваться с 2003 г., до этого времени специальной статистики по ним не проводилось. Если учесть, что ВИЧ-инфекция начала распространяться быстрыми темпами с 1996 г., а средняя продолжительность ее течения до наступления стадий, на которых развивается туберкулез в форме СПИД-индикаторного заболевания проходит 5–10 лет, наступил период, когда стали появляться такие пациенты, и количество таких пациентов, по всей видимости, будет возрастать.

В г. Самаре на 01.01.2004 г. зарегистрированы 7 926 случаев ВИЧ-инфицирования (показатель — 687,5 на 100 тыс.). За период 2004–2005 гг. туберкулез среди ВИЧ-инфицированных по г. Самаре выявлен у 199 человек.

Заболеваемость туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных в г. Самаре составляет 1 438,3 при заболеваемости населения туберкулезом г. Самаре 61,2 на 100 тыс.

Возраст зарегистрированных больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией от 18 до 58 лет, средний возраст  $31 \pm 1,7$  год, медианный — 27 лет. В возрастной структуре наибольшая ВИЧ-инфицированность отмечается среди молодежи 21–25 лет (39,51 %). Наиболее часто болеют мужчины: 172 (87 %), женщины — 26 (13 %). Соотношение мужчин и женщин — 6,5 : 1. Среди всех ВИЧ-инфицированных также преобладают мужчины, составляя 63,9 % от общего числа.

По данным эпидемиологического расследования причин инфицирования жителей Самарской облас-

ти установлено, что среди путей передачи ВИЧ-инфекции по-прежнему преобладает парентеральный путь, связанный с инъекционным введением наркотиков, который составил 83,6 % всех случаев заражения.

Отмечается большой риск развития туберкулеза среди наркоманов, заключенных, мигрантов, имеющих в основном лекарственно-устойчивые штаммы микобактерий, которые преимущественно поражаются ВИЧ. Среди выявленных больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией выявлено потребление инъекционных наркотиков у большинства пациентов — у 132 (66,3 %) человек. 25 человек находились в местах лишения свободы: 20 пациентов сроком до 3 лет, 3 человека — до 1 года и 2 случая — более 3 лет.

При ретроспективном анализе полученных данных по г. Самаре выявлено, что у 29 (14,6 %) больных сначала был поставлен диагноз туберкулез, у 101 (50,8 %) больного ВИЧ-инфекция зарегистрирована ранее, чем туберкулез, и у 69 (34,7 %) пациентов заболевания выявлены одновременно при обследовании в противотуберкулезном диспансере. При этом, анализируя время возможного заражения ВИЧ-инфекцией при одновременном выявлении обеих инфекций, можно предположить, что в 35 % случаях ВИЧ предшествовал туберкулезу. В 2 случаях отмечен рецидив туберкулеза при ВИЧ-инфекции.

Выявлены следующие формы туберкулеза у ВИЧ-инфицированных: инфильтративная — 124 (62,3 %), диссеминированная — 6 (3 %), казеозная пневмония — 7 (3,5 %), очаговая — 8 (4 %), плеврит — 10 (5 %), туберкулома 7 (3,5 %), фиброзно-кавернозная — 25 (12,6 %), другие формы — 12 (6 %; см. рисунок).

Бактериовыделение отмечалось у 161 пациента (80,9 %), при этом у 90 пациентов микобактерии туберкулеза определялись скопией (45,2 %). Не обнаружены микобактерии туберкулеза у 38 (19 %) пациентов.

Стадии ВИЧ-инфекции, на фоне которых отмечено развитие туберкулеза: ПБ — 42 (33,87 %); ПВ — 14 (11,29 %); ПИА — 48 (38,71 %); ПИБ — 19 (15,32 %). Наиболее часто туберкулезный процесс выявлялся



Рисунок. Клинические формы туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов

на стадии ПБ (42; 33,87 %). При этом сначала был выявлен туберкулез только у 4 (9,5 %) больных, у которых при обследовании обнаружен ВИЧ. ВИЧ предшествовала туберкулезу в 21 случае (50 %), одновременно выявлены оба заболевания у 17 больных (40,5 %). На стадии ПВ ВИЧ-инфекции выявлены 20 больных туберкулезом, ВИЧ-инфекция предшествовала заболеванию у 10 больных (50 %), одновременно выявлены оба заболевания в 8 случаях (40 %). Наиболее распространенной формой был инфильтративный туберкулез легких – 69,3 %.

На 3-й стадии ВИЧ-инфекции зарегистрированы 137 больных (68,8 %). Несмотря на то, что для перехода ВИЧ-инфицирования в 3 стадию необходимо время, в 45,6 % случаев оба заболевания диагностированы одновременно, в 33,3 % случаев ВИЧ предшествовал туберкулезу.

Существенных изменений в течение туберкулеза у этих пациентов не отмечено, в частности клинкорентгенологическая и морфологическая картины принципиально не отличаются от таковой у неинфицированных ВИЧ.

У больных ВИЧ-инфекцией начиная с фазы Б 3-й стадии (19 пациентов; 15,32 %) структура форм туберкулеза и клинкоморфологическая картина начинают изменяться в сторону прогрессирования процесса и низкой эффективности проводимых мероприятий.

В этот период умерли 62 пациента (31 %) с микст-инфекцией (туберкулез+ВИЧ), в 42 случаях (67,7 %) причиной смерти был туберкулез, впервые выявлены и умерли в течение года 6 человек (9,7 %).

## Заключение

Заболеваемость туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных превышает заболеваемость населения на

территории в 23 раза. Наиболее часто встречающейся формой является инфильтративный туберкулез в фазе распада (более половины всех случаев) – 55,3 %. Практически во всех случаях диагноз подтвержден бактериологически, в 80 % случаев – скопией. Данная категория пациентов представляет эпидемиологическую опасность для населения. В ближайшее время можно ожидать увеличения сочетания этих заболеваний.

Создавшаяся ситуация требует переосмысления всей стратегии борьбы с туберкулезом, включая его профилактику, выявление, лечение, возможности вакцинации, а также взаимоотношения между первичным здравоохранением, фтизиатрической службой и центрами диагностики СПИДа.

## Литература

1. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Т. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. М.; 2000.
2. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Юрин О.Г. Эпидемиология ВИЧ-инфекции в Российских регионах в 2004 г. Пробл. туб. 2005; 10: 3-13.
3. Ерохин В.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. Пробл. туб. 2005; 10: 20-28.
4. Нани П. Глобальный подход к борьбе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Пробл. туб. 2005; 10: 13.
5. Валиев Р.Ш., Хаертынова И.М., Романенко О.М. и др. Клинико-иммунологические особенности течения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Пробл. туб. 2005; 10: 31-34.
6. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е. Туберкулез при ВИЧ-инфекции. Самара; 2004.

Поступила 03.05.05

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.24-002.5-06:[616.98:578.828.6]

Л.А.Степанищева<sup>1</sup>, Г.Л.Игнатова<sup>1</sup>, Н.Р.Садрутдинова<sup>1</sup>, Л.П.Филичкина<sup>2</sup>

## Опыт применения препарата Амиксин для профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких у пациентов трудоспособного возраста

1 – кафедра терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования;

2 – Городская поликлиника № 8, г. Челябинск

*L.A.Stepanishcheva, G.L.Ignatova, N.R.Sadrutdinova, L.P.Filichkina*

## Experience of administration of Amixin for prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in workers

### Summary

The main cause of seeking for medical aid of COPD patients is exacerbations of the disease which have viral etiology in 30 % [3]. The aim of this study was to investigate efficacy of Amixin, which is an oral inductor of endogenous interferon, to prevent exacerbations of COPD. The study was performed at a large industrial works and involved 58 workers with COPD stage I or II aged 40 to 60. Of them, 38 workers received Amixin 0.125 weekly during 6 wks in winter outbreak of acute respiratory viral infections; 20 workers were as controls. Number and severity of exacerbations of COPD and changes in FEV<sub>1</sub> during 4 months were analyzed. During the follow-up, 42.86 % of the Amixin group participants had no exacerbations of COPD, 57.14 % experienced mild exacerbations. There were no moderate and severe exacerbations in this group. Dyspnea severity was 0.7 according to the MRC scale, number of days off-work was 2.4 per a patient for the follow-up period. In the control group, 15 % of workers did not have exacerbations, the others had 1 or 2 moderate to severe exacerbations. Dyspnea severity was 2.5, number of days off-work was 7.25 per 1 patient. FEV<sub>1</sub> has grown by 92 ml for 12 months in Amixin group patients. The administration of Amixin led to increase in secretory IgA level in saliva and reduction in total IgG level. Tolerability and safety of Amixin were good. Therefore, clinical efficacy of preventive administration of Amixin in COPD patients during an outbreak of acute respiratory viral infections was shown.

### Резюме

Основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений, которые в 30 % случаев имеют вирусную этиологию. Цель исследования – изучить эффективность амиксина, перорального индуктора эндогенного интерферона для профилактики обострений ХОБЛ. Исследование проведено в период зимнего подъема заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) на крупном промышленном предприятии с участием 58 больных ХОБЛ I и II стадии в возрасте от 40 до 60 лет. Основную группу составили 38 человек, которые получали Амиксин в период высокой заболеваемости ОРВИ (декабрь – январь) по 0,125 г 1 раз в нед. в течение 6 нед. В группу контроля были включены 20 человек с ХОБЛ I и II стадии. Оценивали число и тяжесть обострений, динамику ОФВ<sub>1</sub> в течение 4 мес. В основной группе 42,86 % не имели обострений ХОБЛ, у 57,14 % были обострения легкой степени, обострения средней и тяжелой степени не наблюдались. Одышка составляла 0,7 балла по шкале MRC, число дней нетрудоспособности за период наблюдения составило 2,4 на 1 чел. В группе контроля 15 % рабочих не имели обострений, остальные за период наблюдения перенесли по 1-2 обострения средней и тяжелой степени. Одышка составляла 2,5 балла, число дней нетрудоспособности – 7,25 на 1 чел. В основной группе в течение 12 мес. ОФВ<sub>1</sub> увеличился на 92 мл. Прием Амиксина вызывал увеличение количества секреторного IgA в слюне и снижение общего IgG. Переносимость и безопасность Амиксина были хорошими. Таким образом, подтверждена клиническая эффективность профилактического использования Амиксина в период высокой заболеваемости ОРВИ у больных ХОБЛ.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к часто встречающимся заболеваниям. По данным ВОЗ, распространенность ХОБЛ среди мужчин составляет 9,34 на 1 тыс., среди женщин – 7,33 на 1 тыс. Преобладают лица старше 40 лет.

Только 25 % случаев заболевания диагностируется своевременно (данные Европейского респираторного общества). В России насчитывается около 1 млн больных ХОБЛ (официальные данные МЗ РФ), но в действительности их количество может превышать 11 млн человек (данные эпидемиологических исследований). В США заболеваемость ХОБЛ приближается к 15 млн человек и является единственным из

наиболее распространенных заболеваний, при котором смертность продолжает увеличиваться [1].

Основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений заболевания, которое часто требует не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к более низкому качеству жизни и к более быстрому прогрессированию заболевания. Основными причинами смерти больных ХОБЛ являются тяжелое обострение заболевания, острая дыхательная недостаточность и развитие легочного сердца [2].

В 30 % случаев обострения ХОБЛ имеют вирусную этиологию, причем вирусы гриппа выявляются лишь в 3 % случаев [3]. В настоящее время широко используется вакцинация против гриппа, но специфический противогриппозный поствакцинальный иммунитет не обеспечивает устойчивость к другим вирусным агентам, поэтому актуален поиск других средств профилактики вирусных инфекций у этой категории пациентов.

В связи с этим важным аспектом совершенствования профилактики обострений ХОБЛ является расширение существующего арсенала средств и выбор наиболее эффективных иммунокорректирующих препаратов.

В практическом здравоохранении на протяжении нескольких лет успешно используется Амиксин — низкомолекулярное синтетическое соединение класса флуоренонов, первый пероральный индуктор эндогенного интерферона. Амиксин воздействует преимущественно на Т-клетки, стимулируя в них синтез интерферона. Важной его особенностью является способность длительное время поддерживать терапевтические концентрации сывороточного интерферона в крови. Стимулируя функции клеток иммунной системы и продукцию всех видов интерферонов, Амиксин участвует в регулировании неспецифического иммунитета [4].

Цель исследования — изучить эффективность использования Амиксина (таблетки, покрытые оболочкой, 0,125 г) для профилактики обострений ХОБЛ у лиц трудоспособного возраста.

## Материалы и методы

Проведено исследование в период зимнего подъема заболеваемости гриппом и другими респираторными вирусными инфекциями на крупном промышленном предприятии. Профилактическая эффективность Амиксина изучалась среди рабочих ОАО "Уралтрак". В исследование было включено 58 пациентов в возрасте от 40 до 60 лет, которые являются работниками завода "Уралтрак", имеющих постоянный контакт с профессиональными вредностями. Согласно санитарно-гигиенической характеристике условий работы, основными факторами были абразивная и металлическая пыль, повышенный уровень шума и вибрация. На момент включения в исследование у всех пациентов отмечались персистирующие симптомы ХОБЛ 1-й и 2-й стадии, подтвержденные клиническими, инструментальными и лабораторными данными (пикфлоуметрия, спирография с бронходилатационным тестом, определение насыщения артериальной крови кислородом (SaO<sub>2</sub>), ЭКГ, рентгенографическое исследование органов дыхания, иммунограмма слюны). Диагноз ХОБЛ основывался на общепринятых критериях.

Основную группу составили 38 человек, из них мужчин — 16 (42,11 %), женщин — 22 (57,89 %), страдающих ХОБЛ 1-й и 2-й стадии. Средний возраст ра-

бочих этой группы составил  $50,39 \pm 1,74$  лет. Обследуемые получали Амиксин в период высокой заболеваемости (декабрь—январь) острой респираторной вирусной инфекцией по следующей схеме: по 0,125 г (1 таблетка) 1 раз в нед. в течение 6 нед.

В группу контроля были включены 20 рабочих с ХОБЛ 1-й и 2-й стадии того же предприятия. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (мужчин — 12, женщин — 8). Средний возраст рабочих контрольной группы составил  $51,95 \pm 1,35$  лет.

Проводилась сравнительная оценка количества обострений, их степени тяжести, динамики спирометрического показателя — объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) — в течение 4 мес.

## Результаты и обсуждение

Установлено, что в основной группе не имели обострений ХОБЛ 42,86 % обследованных, а обострения легкой степени, не требующие лечения в условиях стационара, отмечены у 57,14 % пациентов; обострений средней и тяжелой степени не наблюдалось. Все перенесенные обострения характеризовались повышением температуры тела до 38 °С, умеренным усилением кашля, незначительным увеличением объема отделяемой мокроты, одышка составляла 0,7 балла (по шкале *Medical Research Council*). Количество дней нетрудоспособности составило 2,4 на одного рабочего за период наблюдения.

В группе контроля лишь 15 % рабочих не имели обострений, что в 2,86 раза меньше, чем в основной. Остальные за период наблюдения перенесли по 1-2 обострения средней и тяжелой степени с повышением температуры тела до 38,5 °С, усилением интенсивности кашля, увеличением объема выделяемой мокроты, одышка составляла 2,5 балла (по шкале *Medical Research Council*). Количество дней нетрудоспособности в группе контроля составило 7,25 на одного рабочего, что больше в 3,03 раза по сравнению с пациентами, получившими Амиксин.

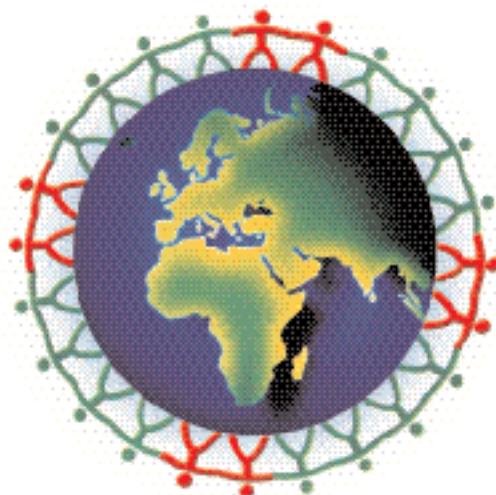
Динамика исследования функции внешнего дыхания (ФВД) в течение 12 мес. среди лиц основной группы свидетельствует об увеличении ОФВ<sub>1</sub> на 92 мл и отсутствии обострений ХОБЛ, а значит, и снижения интенсивности ремоделирования бронхов и нарастания необратимой обструкции.

У рабочих отмечены положительные сдвиги в системе мукозального иммунитета. Прием Амиксина вызывал увеличение количества секреторного иммуноглобулина А в слюне, что связано с активизацией защитных свойств слизистых. Выявлено снижение общего иммуноглобулина G, что можно объяснить уменьшением синтеза специфических антител, связанных с персистенцией вирусной инфекции в дистальных отделах бронхиального дерева у больных ХОБЛ.

В процессе применения Амиксина в профилактических целях в указанных дозах выявлена его хорошая переносимость и безопасность. У одного па-

# АМИКСИН®

- Подавляет репродукцию вирусов в организме
- Модулирует работу иммунной системы
- Показан как для лечения, так и для профилактики вирусных инфекций
- Имеет удобную схему назначения



7/ Москва: 6702-0202 от 28.03.2008  
7000025/01 от 21.12.2004



ОАО «Фармстандарт», Россия, 141700, Московская обл.  
г. Долгопрудный, Лыжачёвский проезд, д. 5Б  
Тел./факс : (495) 970 00 30 / (495) 970 00 32  
e-mail: [www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)

на правах рекламы

циента наблюдалось кратковременное чувство озноба (2,63 %).

Таким образом, подтверждена клиническая эффективность профилактического использования иммуномодулирующего препарата Амиксин в период высокой заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями у больных ХОБЛ, что выразалось в уменьшении количества обострений в 2,86 раза и снижении степени их тяжести, повышении показателя ФВД – ОФВ<sub>1</sub>, увеличении количества секреторного иммуноглобулина А в слюне.

## Литература

1. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Пульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
2. Авдеев С.Н. Обострение хронической обструктивной болезни легких. М.: Атмосфера; 2003.
3. Селькова Е.П. Современные подходы к профилактике и лечению острых респираторных вирусных инфекций. Русский медицинский журнал 2001; 9 (21): 960-962.
4. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.

Поступила 13.03.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.24-036.12-053.8-085.23

В.В.Гноевых

# Математическое моделирование ранних никотин-ассоциированных дисфункций пульмо-кардиальной системы на начальных этапах развития ХОБЛ

Институт медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета

V.V.Gnoevykh

## Mathematical model of early dysfunction of cardiorespiratory system in early-stage COPD

### Summary

Two hundred and ninety seven young medical students were divided in the study group (93 smokers) and the control group (204 non-smokers). Depending on smoking history and risk factors of COPD (GOLD, 2005), the smokers were divided into the risk-positive (32 % of the smokers) and risk-negative (68 % of the smokers) subgroups. Spirometry parameters, blood oxygenation and desaturation during a voluntary hold of breathing at the full inspiration were analyzed. As a result of mathematical modeling, we have proposed the respiratory gas index (RGI) that is an integral index of early cardiorespiratory dysfunction at the early-stage COPD. The lowest RGI was in the study group especially in smokers with risk factors of COPD.

### Резюме

297 студентов-медиков молодого возраста в зависимости от фактора курения и риска развития ХОБЛ (GOLD-2005) составили контрольную группу ( $n = 204$ ), риск-негативную (68 %, курильщики без риска ХОБЛ,  $n = 63$ ) и риск-позитивную (32 %, курильщики с 0 степенью тяжести / риском ХОБЛ) подгруппы. Анализировали показатели спирометрии, уровень оксигенации крови и степень переносимой кислородной десатурации гемоглобина во время произвольной задержки дыхания на вдохе. В результате математического моделирования предложен расчет респираторно-газового индекса (РГИ) – интегрального показателя ранних дисфункций пульмо-кардиальной системы в начале развития ХОБЛ. Уровень РГИ оказался самым низким у курящих лиц, особенно с 0 степенью тяжести ХОБЛ.

Известно, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) возникает при продолжительном (> 20 лет) курении у лиц старше 40 лет [1, 2]. В течение 10–15 лет ХОБЛ протекает незаметно, без клинически выраженной манифестации, хотя ранние, в том числе функциональные, признаки заболевания, по-видимому, возникают уже в юношеском возрасте. Известно, что подавляющее большинство курильщиков знакомятся с этой негативной социальной привычкой в 18 лет, а интенсивно курящие лица – в 11–13 лет [3, 4]. По нашим данным, студенты-медики начинают курить в 14-летнем возрасте. В августе 2005 г. вниманию специалистов был представлен обновленный пересмотр Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ – GOLD 2005 [5]. Выделена 0 степень тяжести ХОБЛ, которая характеризуется лишь сочетанием кашля с выделением мокроты и отсутствием спирометрических нарушений.

В ряде исследований описаны ранние дисфункции пульмо-кардиальной системы (ПКС) при не-продолжительном, но интенсивном (с индексом курения > 140) курении у лиц молодого возраста [6, 7]. В частности, отмечено снижение уровня насыщения гемоглобина кислородом.

Цель настоящего исследования – разработать математическую модель для выявления интегральной оценки ранних никотин-ассоциированных дисфункций ПКС у больных с 0 степенью тяжести ХОБЛ.

Объем выборки – 297 студентов медицинского факультета Ульяновского государственного университета, из них: основная группа – курящие,  $n = 93$ ; контрольная группа – некурящие,  $n = 204$ . В зависимости от риска ХОБЛ основную группу разделили на риск-позитивную ( $n = 30$ ) и риск-негативную ( $n = 63$ ) подгруппы.

*Дизайн исследования.* Статус табакокурения оценивали, пользуясь рекомендациями, принятыми в России [8]. Решение о риске развития ХОБЛ принимали согласно рекомендациям GOLD 2005. Риск развития ХОБЛ считали доказанным, если испытуемый на момент обследования курил, спирометрические отклонения отсутствовали и имелась симптоматика 0 степени тяжести ХОБЛ в виде кашля с выделением мокроты.

Для оценки функционального состояния респираторной системы проводили спирометрию (спироанализатор *Spirosift-3000, Fukuda Denshi Corp., Japan*) и транскутанную пульсоксиметрию (многофункциональный монитор *Life Scope, Nihon Kohden Corp., Japan*). С целью выявления возможных никотин-ассоциированных нарушений оксигенации крови была разработана функциональная нагрузочная респираторная проба (В.В.Гноевых, 2003–2005 гг.).

В покое, после достижения состояния *steady state*, транскутанно измеряли исходное насыщение гемоглобина кислородом ( $SpO_{2\text{исх}}$ ) и частоту дыхания (ЧД),

затем под контролем врача испытуемый задерживал дыхание на вдохе с регистрацией времени произвольной задержки дыхания (ВЗД) и одновременным непрерывным мониторингом  $SpO_2$ . Во время мониторинга насыщение гемоглобина кислородом сначала повышалось до максимума ( $SpO_{2max}$ ), а затем снижалось до минимума ( $SpO_{2min}$ ). Определяли индекс относительной кислородной десатурации гемоглобина ( $IDSpO_2r$ , В.В. Гноевых, 2003–2005 гг.), нормированный по ВЗД и  $SpO_{2исх}$ , пользуясь формулой:

$$IDSpO_{2r} (s^{-1}) = [SpO_{2исх} (\%) - SpO_{2мин} (\%)] / [ВЗД (с) \times SpO_{2исх} (\%)]$$

и абсолютную кислородную десатурацию ( $DSpO_2$ ) во время задержки дыхания. Для анализа кислородо-транспортной функции крови рассчитывали доставку кислорода (ДК) по формуле [9]:

$$ДК (мл O_2/мин) = МОК (л/мин) \times \text{концентрация } Hb (г/л) \times 1,34 (мл O_2/г Hb) \times 0,01 SpO_2 (\%)$$

Для разработки интегрального показателя выраженности дисфункций ПКС проводили математическое моделирование с помощью стохастических дифференциальных уравнений. Случайные факторы, способные оказать воздействие на изучаемые показатели, учитывали в виде стохастических компонент анализируемых процессов [10, 11].

## Результаты и обсуждение

Среди некурящих лиц распространенность хронического бронхита составила 5 % (относительная час-

тота (ОЧ) 0,05 с 95 % ДИ от 0,02 до 0,08). Заболевание характеризовалось малопродуктивным кашлем с выделением умеренного количества слизистой мокроты. Анализ распространенности курения в выборке показал, что курят 93 будущих врача из 297 обследованных (ОЧ 0,31 с 95 % ДИ от 0,26 до 0,37), а в прошлом курили еще не менее 25 % из числа некурящих студентов. Таким образом, общая распространенность курения в выборке превысила 55 %. ОЧ курящих мужчин по отношению к ОЧ курящих женщин в основной группе составила 0,72 (95 % ДИ от 0,63 до 0,81) к 0,28 (95 % ДИ от 0,19 до 0,37). Нулевая степень тяжести ХОБЛ по классификации GOLD 2005 выявлена у 30 из 93 лиц основной группы с ОЧ 0,32 (95 % ДИ от 0,23 до 0,42). Кашель в основной группе носил более выраженный характер. Статус табакокурения в риск-позитивной и риск-негативной подгруппах существенно не отличался. Мотивация к отказу от курения в обеих подгруппах оказалась низкой (табл. 1).

Спирометрия в обследованной выборке не выявила никаких нарушений. Однако у курящих лиц по сравнению с контрольной группой существенно (хотя и в пределах физиологической нормы) ухудшилась оксигенация крови в сочетании с регрессией времени произвольной задержки дыхания на вдохе и степени переносимой кислородной десатурации гемоглобина во время задержки дыхания в сочетании с компенсаторным, но физиологически неблагоприятным учащением дыхания и адаптивным увеличением доставки кислорода. Наиболее низкие значения времени произвольной задержки дыхания

**Таблица 1**  
*Характеристики статуса табакокурения в выборке*

Параметры	Контрольная группа (0), n = 78		Основная подгруппа (1) без риска ХОБЛ, n = 35		Основная подгруппа (2) 0 степень ХОБЛ, n = 11		т. Манна–Уитни		
	M	SD	M	SD	M	SD	$p_{0-1}$	$p_{0-2}$	$p_{1-2}$
Возраст	20,2	2,95	19,9	1,67	20,1	1,45	0,699	0,471	0,461
Стаж курения, лет			4,8	2,12	4,7	3,57			0,430
Сигарет / день			10,5	6,48	9,8	6,81			0,685
Пачко-лет			2,8	2,78	1,9	1,37			0,525
Зависимость по Фагерстрему, баллы			3,9	1,91	3,1	1,38			0,320
Общая мотивация к отказу от курения, баллы			4,6	2,29	5,3	2,45			0,445
Желание стимулирующего эффекта с помощью курения, баллы			6,2	2,51	5,8	1,72			0,819
Потребность в манипуляции с сигаретой, баллы			7,3	2,86	7,7	3,07			0,629
Желание расслабляющего эффекта, баллы			8,6	2,26	9,5	1,75			0,201
Поддержка при нервном напряжении с помощью курения, баллы			10,2	2,56	11,3	2,37			0,220
Психологическая зависимость от курения, баллы			8,8	2,75	9,0	2,32			0,703
Привычка к курению, баллы			4,8	1,86	4,5	2,11			0,576

Таблица 2  
Функциональное состояние ПКС в выборке

Параметры	Контрольная группа (0), n = 77		Основная подгруппа (1) без риска ХОБЛ, n = 33		Основная подгруппа (2) 0 степень ХОБЛ, n = 11		т. Крускала–Уоллиса $p_{0-1-2}$	т. Манна–Уитни		
	M	SD	M	SD	M	SD		$p_{0-1}$	$p_{0-2}$	$p_{1-2}$
ЧД	14,4	3,50	16,0	3,18	16,4	4,18	0,066	0,032	0,197	0,979
ЖЕЛ, %	96,5	12,40	97,8	13,16	98,2	16,21	0,798	0,795	0,500	0,695
ФЖЕЛ, %	95,3	12,90	92,8	13,66	94,6	15,81	0,471	0,223	0,977	0,551
ОФВ <sub>1</sub> , %	95,1	15,01	96,8	16,33	94,7	17,35	0,877	0,674	0,703	0,988
ИТ, %	84,9	8,89	85,8	9,01	84,5	6,70	0,753	0,780	0,618	0,406
МОД, л	11,7	5,33	12,8	6,08	13,9	8,08	0,633	0,456	0,431	0,919
ВЗД, с	59,2	20,14	58,9	22,56	45,7	24,97	0,079	0,659	0,029	0,047
SpO <sub>2</sub> сисх, %	98,7	0,90	98,1	0,90	98,1	0,94	0,001	0,001	0,030	0,915
SpO <sub>2</sub> макс, %	99,2	0,41	99,0	0,00	99,2	0,41	0,292	0,344	0,991	0,590
SpO <sub>2</sub> мин, %	95,2	2,73	95,7	2,53	97,7	1,01	0,002	0,317	0,001	0,002
DSpO <sub>2r</sub> , s <sup>-1</sup>	0,06	0,04	0,04	0,03	0,01	0,01	0,000	0,040	0,000	0,000
ДК, мл O <sub>2</sub> /мин	915,2	122,2	996,0	130,1	1137,7	148,2	0,046	0,085	0,049	0,217

Примечание: ИТ – индекс Тиффно; МОД – минутный объем дыхания; SpO<sub>2</sub>сисх, SpO<sub>2</sub>макс, SpO<sub>2</sub>мин – исходное, максимальное и минимальное насыщение гемоглобина кислородом во время задержки дыхания; DSpO<sub>2r</sub> – индекс относительной кислородной десатурации гемоглобина; ДК – доставка кислорода тканям; p – уровень достоверности.

на вдохе (ВЗД) и DSpO<sub>2r</sub> были отмечены в подгруппе курящих студентов-медиков с 0 степенью ХОБЛ (табл. 2).

Учащение дыхания у курильщиков направлено на восстановление уровня оксигенации крови, который регрессирует из-за вытеснения O<sub>2</sub> окисью углерода из связи с гемоглобином. Однако величина SpO<sub>2</sub> оказалась достоверно сниженной в риск-негативной и особенно в риск-позитивной подгруппах по сравнению с некурящими лицами. Очевидна недостаточная функциональная эффективность подобной адаптации респираторной системы к курению, тем более что уровень общей вентиляции легких, хотя и имел тенденцию к увеличению под влиянием табакокурения, однако достоверно не изменился.

В табл. 3 представлены результаты некоторых значимых корреляционных взаимосвязей между ранними дисфункциями ПКС, основными параметрами внешнего дыхания, фактором табакокурения и наличием 0 степени тяжести (риска развития) ХОБЛ у будущих врачей. Имелись прямые связи: между ВЗД и DSpO<sub>2</sub>; между ВЗД, с одной стороны, и важнейшими спирометрическими показателями (жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)) – с другой; между ЧД и уровнем SpO<sub>2</sub> мин при произвольной задержке дыхания; между риском развития ХОБЛ, с одной стороны, ЧД и доставкой кислорода – с другой.

Кроме того, были обнаружены отрицательные связи: между риском развития ХОБЛ и уровнем оксигенации крови и DSpO<sub>2</sub> во время произвольной задержки дыхания; между ЧД и DSpO<sub>2</sub>; между ВЗД и SpO<sub>2</sub> мин и ЧД.

Таким образом, оказалось, что, во-первых, обнаруженные нами пульмо-кардиальные дисфункции связаны у молодых лиц с негативным воздействием курения и носят наиболее выраженный характер у

лиц с 0 степенью тяжести ХОБЛ и, во-вторых, большинство дисфункций ПКС взаимосвязаны.

Таблица 3  
Парные корреляции между дисфункциями ПКС, показателями спирометрии, фактором табакокурения и риском ХОБЛ

Парные корреляции	n	r, Spearman	p-level
Риск ХОБЛ и ЧД	121	0,21	0,022
Риск ХОБЛ и SpO <sub>2</sub> сисх	121	-0,34	0,000
Риск ХОБЛ и SpO <sub>2</sub> мин	121	0,25	0,006
ЧД и курение	121	0,21	0,019
ЧД и SpO <sub>2</sub> мин	121	0,29	0,001
ЧД и ЖЕЛ	90	-0,25	0,016
ЧД и ФЖЕЛ	90	-0,24	0,025
ВЗД и ЧД	121	-0,28	0,002
ВЗД и SpO <sub>2</sub> мин	121	-0,50	0,000
ВЗД и ЖЕЛ	90	0,32	0,002
ВЗД и ФЖЕЛ	90	0,27	0,011
ВЗД и ОФВ <sub>1</sub>	90	0,29	0,005
ВЗД и DSpO <sub>2</sub>	121	0,48	0,000
SpO <sub>2</sub> сисх и курение	121	-0,35	0,000
SpO <sub>2</sub> сисх и SpO <sub>2</sub> макс	79	0,81	0,000
SpO <sub>2</sub> сисх и SpO <sub>2</sub> мин	121	0,23	0,010
SpO <sub>2</sub> мин и курение	121	0,21	0,023
SpO <sub>2</sub> мин и хронический кашель	67	0,38	0,001
DSpO <sub>2</sub> и курение	121	-0,34	0,000
DSpO <sub>2</sub> и хронический кашель	67	-0,50	0,000
DSpO <sub>2</sub> и ЧД	121	-0,27	0,003
DSpO <sub>2</sub> и SpO <sub>2</sub> мин	121	-0,90	0,000
DSpO <sub>2</sub> и риск ХОБЛ	121	-0,39	0,000
Доставка O <sub>2</sub> и риск ХОБЛ	32	0,43	0,013

Примечание: r – коэффициент корреляции; p-level – уровень достоверности.

Стала очевидной целесообразность построения модели функционирования ПКС во время произвольной задержки дыхания на вдохе у молодых лиц с никотин-ассоциированным риском развития ХОБЛ. Экспериментально были выбраны: время произвольной задержки дыхания на вдохе ВЗД ( $V$ ), число дыхательных движений ЧД в 1 мин ( $C$ ), насыщение гемоглобина кислородом  $SpO_2$  ( $S$ ) и степень переносимой кислородной десатурации гемоглобина  $DSpO_2$  ( $D$ ) во время задержки дыхания. Применение стохастических дифференциальных уравнений позволило получить формулу для расчета респираторно-газового индекса (РГИ). Идея о диагностической целесообразности моделирования, клинико-функциональные принципы разработки РГИ, интегрально отражающего функциональное состояние ПКС и сам термин предложены В.В.Гноевых (2003–2005 гг.).

$$\text{РГИ } f(V, C, S, D) = (f_i(V, C, S, D))_{0 \leq t \leq T}$$

можно представить в виде следующего стохастического дифференциального уравнения:

$$df_i = f_i \cdot \sigma(V_i, C_i, S_i, D_i) dW_i, \text{ при } f_0 > 0, \quad (1.1)$$

где  $W = (W_i)_{0 \leq t \leq T}$  — стандартный винеровский процесс, а  $\sigma(V_i, C_i, S_i, D_i)$  определяет функциональную зависимость между показателями.

По формуле Ито решением уравнения (1.1) является процесс:

$$f_t = f_0 \cdot \exp \left\{ \int_0^t \sigma(V_s, C_s, S_s, D_s) dW_s - \frac{1}{2} \int_0^t \sigma(V_s, C_s, S_s, D_s)^2 ds \right\} \quad (1.2)$$

Использование диффузионного процесса обеспечивает абсолютную непрерывность его меры относительно винеровской, а данный частный случай (1.2) адекватно характеризует рассматриваемые процессы функционирования ПКС во время произвольной задержки дыхания на вдохе.

Далее РГИ рассматривается в виде линейного приближения:

$$f(\bar{V}_k, \bar{C}_k, \bar{S}_k, \bar{D}_k) = \exp(\alpha \cdot \bar{V}_k - \beta \cdot \bar{C}_k - \gamma \cdot (1 - \bar{S}_k) + \mu \cdot \bar{D}_k), f_0 > 0 \quad (1.3)$$

где  $\alpha, \beta, \gamma, \mu$  — параметры, которые определяются в соответствии с двумя критериями:

1. Среднее значение РГИ по группе здоровых некурящих лиц должно превышать среднее значение РГИ в группе курящих студентов-медиков.
2.  $\rho(f^I, f^{II}) \rightarrow \max_{\alpha, \beta, \gamma, \mu}$ , где  $\rho(f^I, f^{II})$  — расстояние между средними значениями РГИ в группе здоровых некурящих лиц ( $I$ ) и в группе курящих студентов ( $II$ ), которое определяется следующим образом:

$$\rho(f^I, f^{II}) \rightarrow \max_{\alpha, \beta, \gamma, \mu} .$$

Для нахождения параметров была разработана программа на *Borland C++ Builder 6.0*. Поиск пара-

метров, удовлетворяющих заданным критериям, осуществлялся методом полного перебора при заданном шаге ( $step = 0,01$ ), начальных и конечных значениях параметров ( $\alpha_0 = \beta_0 = \gamma_0 = \mu_0 = 0, \alpha_N = \beta_N = \gamma_N = \mu_N = 100$ ), а также заданном типе функции. В результате работы программы была получена формула РГИ (у. е.):

$$f(\bar{V}_k, \bar{C}_k, \bar{S}_k, \bar{D}_k) = \exp \left( \frac{\bar{V}_k}{10^4} - \frac{1,5 \cdot \bar{C}_k}{10^2} - 10 \cdot \left( 1 - \frac{\bar{S}_k}{10^2} \right) + \frac{2,2 \cdot \bar{D}_k}{10^2} \right) \quad (1.4)$$

Предполагается, что у пациента имеются никотин-ассоциированные нарушения функционального состояния ПКС, если

$$\rho(f^{sm}, f(\bar{V}_k, \bar{C}_k, \bar{S}_k, \bar{D}_k)) < r^{sm}, \quad r^{sm} > 0,$$

где константа  $r^{sm}$  выбирается экспериментально, а  $\rho(f^{sm}, f(\bar{V}_k, \bar{C}_k, \bar{S}_k, \bar{D}_k))$  — расстояние от значения РГИ проверяемого человека до среднего значения РГИ по группе курящих, которое определяется следующим образом:

$$\rho(f^{sm}, f(\bar{V}_k, \bar{C}_k, \bar{S}_k, \bar{D}_k)) = |f^{sm} - f(\bar{V}_k, \bar{C}_k, \bar{S}_k, \bar{D}_k)|$$

Эмпирически было обнаружено, что в качестве константы  $r^{sm}$  можно рассматривать среднее квадратическое отклонение РГИ по имеющейся выборке:  $r^{sm} = 0,08$ . Таким образом, значение РГИ в группе курящих лиц не превышает порогового значения (рис. 1).

Исследовано влияние никотин-ассоциированного риска развития ХОБЛ на величину РГИ и его составляющие (рис. 2). Наиболее тесная связь обнаружена между риском ХОБЛ и значением РГИ. Далее по уровню значимости следовали связи со степенью переносимой кислородной десатурации гемоглоби-

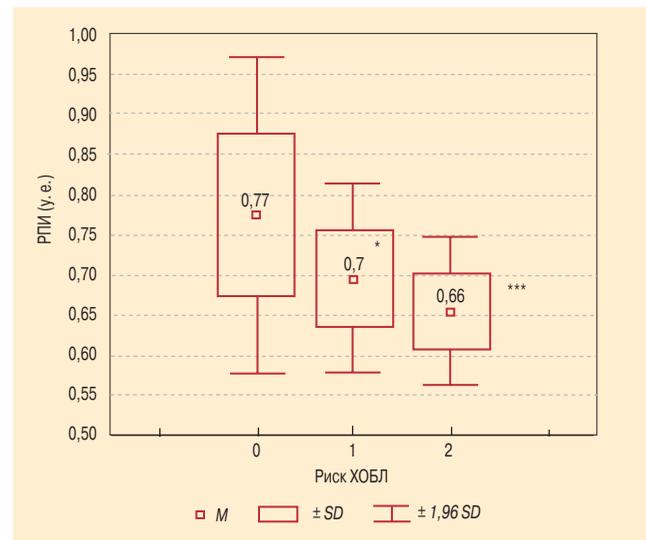


Рис. 1. Респираторно-газовый индекс в выборке в зависимости от риска ХОБЛ  
Примечание: 0 — контрольная группа (КГ), 1- курящие, 2 — курящие с риском ХОБЛ, \* и \*\* — достоверное отличие от КГ и группы курящих лиц соответственно.

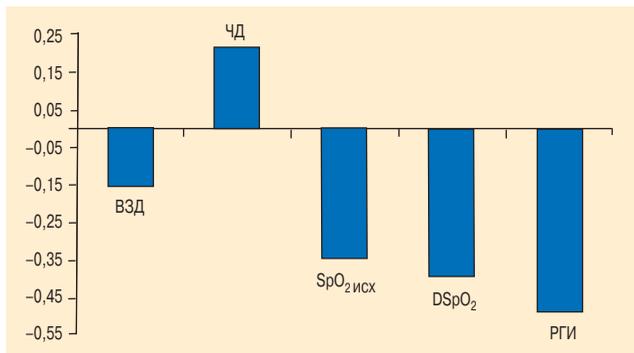


Рис. 2. Влияние никотинассоциированного риска ХОБЛ на величину РГИ и его составляющие (корреляции по Спирмену)  
Примечание: ВЗД — время произвольной задержки дыхания на вдохе, ЧД — частота дыхания, DSpO<sub>2</sub> — абсолютная кислородная десатурация гемоглобина во время произвольной задержки дыхания; SpO<sub>2</sub>исх — насыщение гемоглобина кислородом перед пробой с задержкой дыхания; РГИ — респираторно-газовый индекс.

на во время произвольной задержки дыхания и исходным уровнем SpO<sub>2</sub>. Наиболее низкое значение РГИ отмечено у курящих студентов с 0 степенью тяжести ХОБЛ (рис. 1).

## Выводы

1. Табакокурение — агрессивный экзогенный фактор развития ХОБЛ, инициирующий у молодых лиц даже при непродолжительном курении не достаточно эффективные механизмы адаптации (учащение ЧД, увеличение доставки кислорода кровью) и целый комплекс никотин-ассоциированных дисфункций ПКС.
2. Несмотря на полное отсутствие спирометрических нарушений и незначительные клинические проявления в виде малопродуктивного кашля, 0 степень тяжести ХОБЛ характеризуется появлением ранних дисфункций ПКС в виде никотин-ассоциированной субклинической "гипоксемии", существенным снижением способности к произвольной задержке дыхания на вдохе, значительным уменьшением степени переносимой абсолютной и относительной кислородной десатурации гемоглобина во время задержки дыхания. Дисфункции ПКС коррелируют друг с другом, важнейшими спирометрическими показателями, фактором табакокурения и наличием у значительной части курильщиков 0 степени тяжести ХОБЛ.
3. С помощью стохастических дифференциальных уравнений разработан РГИ, интегрально отражающий выраженность выявленных дисфункций пульмо-кардиальной системы, в частности, при

сочетании табакокурения и хронического кашля у лиц молодого возраста на начальных этапах развития ХОБЛ. РГИ носит неспецифический характер и его расчет с диагностической целью целесообразен в различных клинических ситуациях.

Автор выражает признательность профессору А.А.Бутову и аспиранту кафедры прикладной математики УлГУ М.А.Рудкевич за проведение математического фрагмента исследования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ в рамках научно-исследовательского проекта "Разработка комплексной программы раннего выявления, профилактики и минимизации последствий эпидемии табакокурения среди будущих врачей Ульяновского региона", проект 07-06-21601а/В.

## Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких (Федеральная программа): Практическое руководство для врачей. М.; 2004.
2. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9–35
3. Buist S., Mapp C.E. (eds.) European respiratory monograph 25: Respiratory diseases in women. Eur. Respir. Soc. J. 2003; 8: 104.
4. Stover D.E. Women, smoking and lung cancer. Chest 1998; 113: 1–2
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2005 (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop).
6. Gnoevykh V., Butov A., Rudkevich M. et al. New markers of early functional disorders in healthy smokers. Eur. Respir. J. 2004; 24 (48): 249s–250s.
7. Гноевых В.В., Горбунов В.И., Семенов В.А. и др. Медико-социальные последствия табакокурения у будущих врачей с никотинассоциированным риском развития хронической обструктивной болезни легких. Пробл. управл. здравоохран. 2006; 3: 50–56.
8. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Новиков К.Ю. Практическое руководство по лечению табачной зависимости. Рус. мед. журн. 2001; 9 (21): 904–911.
9. West J.B. Respiratory physiology. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1990.
10. Рудкевич М.В. Стохастическая имитационная модель одного механизма пульмо-кардиальной системы: Автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. Ульяновск; 2005.
11. Гноевых В.В., Рудкевич М.В. Разработка респираторно-газового индекса для экспресс-оценки обоснованности назначения лечения больным хронической обструктивной болезнью легких. Обзор. прикладн. и пром. математики 2003; 10 (1): 135–136.

Поступила 20.10.06  
© Гноевых В.В., 2007  
УДК 616.24-036.12-092

## Бронхиальная астма в г. Красноярске: использование различных методов для оценки уровня контроля

ГОУ ВПО КРАСТМА Минздравсоцразвития РФ, г. Красноярск

I.V.Demko, N.V.Gordeeva, M.M.Petrova, I.P.Artyuhov

## Bronchial asthma in Krasnoyarsk: different methods for evaluation of control

### Summary

The purpose of this research was to evaluate asthma control in Krasnoyarsk patients using E.Bateman's criteria, GOAL and ACT<sup>TM</sup>. We examined 480 patients (both genders; 18 to 70 years old) with asthma of different severity. The patients were divided into 2 groups: the 1st group ( $n = 1250$ ) was examined by primary care practitioners using the ACT<sup>TM</sup> alone and received different basic medications, the 2nd group patients ( $n = 230$ ) had been taught at asthma-schools; they were treated with fixed combination of fluticasone and salmeterol (Seretide) and were tested with E. Bateman's criteria, GOAL and ACT<sup>TM</sup>. According to the ACT<sup>TM</sup>, 16 % of the 1st group patients had asthma controlled and 86 % had < 19 points. In the 2nd group, asthma control was achieved in 87 % of the patients. When compared ACT<sup>TM</sup> with E.Bateman's criteria and GOAL, results were equal. Basic therapy adequate to asthma severity, regular follow-up, continuous education of patients allowed achievement of asthma control. The ACT<sup>TM</sup> use led to objective results with similar interpretation in various patients which allows assessing asthma control and efficacy of treatment.

### Резюме

Цель исследования — оценить уровень контроля бронхиальной астмы (БА) в г. Красноярске с использованием критериев *E. Bateman*, GOAL и ACT<sup>TM</sup>. Обследованы 1480 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 70 с БА разной степени тяжести. Все пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа ( $n = 1250$ ) обследована только по тесту ACT<sup>TM</sup>, во 2-ю группу ( $n = 230$ ) включены больные с использованием для оценки степени контроля БА критериев *E. Bateman*, GOAL и ACT<sup>TM</sup>. Пациенты 1-й группы наблюдались врачами первичного звена, получали различную базисную терапию, пациенты 2-й группы получали фиксированную комбинацию флутиказона и сальметерола, прошли обучение в астма-школах. Согласно ACT<sup>TM</sup> контролируемое течение БА в 1-й группе пациентов отмечено у 16 % опрошенных. Менее 19 баллов по ACT<sup>TM</sup> наблюдалось у 86 % интервьюированных. Во 2-й группе отмечалось контролируемое течение астмы у большинства пациентов — 87 %. При сопоставлении результатов, полученных по ACT<sup>TM</sup>, с критериями оценки тяжести БА *E. Bateman* и GOAL получены аналогичные данные. Адекватная степени тяжести, базисная терапия, регулярное наблюдение за пациентами, постоянное обучение позволили достигнуть контролируемого течения астмы. Используя ACT<sup>TM</sup>, можно получить объективные результаты, одинаково интерпретируемые у разных пациентов, позволяющие оценить контроль БА и эффективность назначенной терапии.

Бронхиальная астма (БА) является глобальной медицинской проблемой [1]. Число больных БА в мире в 1998 г. оценивалось в 155 млн человек, что эквивалентно населению России, а в настоящее время составляет около 300 млн. Предполагается, что в течение следующих двух десятилетий распространенность БА существенно возрастет [2]. Немногим более 20 % пациентов получают регулярную противовоспалительную терапию, и согласно исследованиям AIRE, AIA, AIRCEE, AIRIAP [3-5] большинство больных испытывают постоянные симптомы заболевания и существенное ограничение повседневной активности. В исследовании AIRE было установлено, что только 5 % пациентов имеют контроль БА, соответствующий критериям GINA [6].

Недостаточный контроль заболевания приводит к снижению качества жизни, поскольку неконтролируемые симптомы нарушают сон, ограничивают повседневную активность на работе и дома, приводят к необходимости госпитализаций [7, 8]. В Европе 17 % взрослых больных астмой из-за плохого контроля заболевания вынуждены пропускать работу каждый год [9]. В целом, экономический ущерб в

мире от астмы выше, чем от ВИЧ и туберкулеза вместе взятых. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения астма является причиной 0,4 % всех случаев смерти и уносит примерно 180 тыс. жизней в год, многие из которых могли бы быть спасены при адекватном лечении [10].

Неудовлетворительный контроль БА связан со многими факторами, среди которых ведущими являются: несоблюдение существующих рекомендаций по терапии БА, включая невыполнение 6 частей лечения БА, которые, помимо базисной фармакотерапии, включают образование пациента, контроль триггеров, мониторинг течения заболевания, разработку индивидуальных планов действия и регулярное наблюдение [11]. Пациенты считают, что их заболевание должно сопровождаться определенными симптомами, ограничивающими повседневную активность. Врачи, зачастую не следуя существующим рекомендациям и не выполняя полностью их требования, склонны думать, что "отсутствие симптомов невозможно, симптомы заболевания могут присутствовать".

В ряде причин плохого контроля БА одной из важнейших является его неадекватная оценка, свя-

Таблица 1

Критерии контроля над симптомами астмы по E. Bateman, 2001 г.

Критерии контроля	I уровень контроля, "золотой стандарт"	II уровень контроля, "хорошо контролируемая астма"	III уровень контроля**
1. Дневные симптомы*	0	0–1	> 1 (не более 3 раз в нед.)
2. Ночные симптомы*	0	0	> 0 (не более 3 раз в мес.)
3. Потребность в бронхолитиках, доз/сутки	0	≤ 1	Не более 1 ингалятора в мес. (200 доз)
4. Обострения	0	0	Отсутствие среднетяжелых и тяжелых
5. Суточная лабильность бронхов, %	< 20 %	< 20 %	< 20 %
6. Среднесуточные значения ПСВ, %	> 85 %	≥ 80 %	≥ 80 %
7. НЛЯ**	нет	нет	нет

Примечание: \* — среднемесячная оценка по шкале симптомов; \*\* — дополнительные критерии III уровня контроля: не более 4 последовательных дней с симптомами в мес. (ПСВ < 80 %, суточная лабильность > 20 %); \*\* — НЛЯ — нежелательные лекарственные явления.

званная с отсутствием общепринятых критериев и четкого определения.

Согласно руководству GINA, контроль БА — это совокупность 7 клинических показателей. Однако в этом определении контроля некоторые показатели имеют расплывчатые значения, например "минимальное количество симптомов", "близкая к нормальной функция легких" и могут по-разному трактоваться. Кроме того, не определен период времени, в течение которого эта совокупность клинических показателей должна поддерживаться, чтобы течение БА могло классифицироваться как контролируемое. Проблема оценки степени контроля БА всегда беспокоила ученых и практических врачей. Поиск инструмента контроля БА за последние пять лет привел к разработке различных вариантов: известные критерии E. Bateman, 2001 г., GOAL, 2000 г. и другие. В 2003 г. на Ежегодном конгрессе Международной академии по аллергологии и клинической иммунологии впервые были представлены материалы по изучению Теста контроля астмы — *Asthma Control Test* (АСТ™), который в России впервые испытан в 2005 г. [12]. В настоящее время пока нет достаточного количества исследований на национальном уровне, позволяющих оценить его практическую значимость и клиническую эффективность в практическом здравоохранении.

Цель исследования — оценить уровень контроля БА в г. Красноярске с использованием критериев E. Bateman, GOAL и АСТ™ и сравнить их сопоставимость.

## Материалы и методы

Обследованы 1 480 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет с БА разной степени тяжести. Все пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа ( $n = 1250$ ) — обследованы только по АСТ™, во 2-ю группу ( $n = 230$ ) включены больные, где для оценки степени контроля БА использовались критерии E. Bateman (табл. 1), GOAL (табл. 2) и АСТ™ (табл. 3). Клинико-функциональное мониторирование в этой группе осуществлялось путем ведения дневника самонаблюдения, в котором отражались показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ), их суточная лабильность, кратность дневных и ночных симптомов, потребность в бронхолитиках. Тест контроля астмы — *Asthma Control Test* (АСТ™) состоит из 5 вопросов, на каждый из которых предлагается 5 вариантов ответов с соответствующим числом баллов (от 1 до 5). Результатом теста является сумма в баллах, она же используется для формулировки рекомендаций:

- 25 баллов — полный контроль;
- 20–24 балла — астма контролируется хорошо, но не полностью. Врач может помочь пациенту добиться полного контроля;
- 19 баллов и меньше — неконтролируемая астма. Возможно, следует изменить терапию для достижения оптимального контроля;
- 14 баллов и меньше — астма у пациента серьезно вышла из-под контроля. В этом случае пациента следует направить к специалисту.

Таблица 2

Критерии хорошего и полного контроля GOAL

Критерии GOAL	"Хороший контроль", 2 или более из следующих критериев	"Полный контроль", все критерии
Дневные симптомы	≤ 2 дней с оценкой ≥ 1 балла	нет
Использование β <sub>2</sub> -агонистов по потребности	≤ 2 дней и ≤ 4 раз	нет
Утренний показатель ПСВ	≥ 80 % <sub>долж.</sub> каждый день	≥ 80 % <sub>долж.</sub> каждый день
Ночные пробуждения из-за астмы	нет	нет
Обострения	нет	нет
Обращений за неотложной помощью	нет	нет
Побочные эффекты, требующие смены препарата	нет	нет

Примечание: полный контроль должен сохраняться в течение 7 из 8 последовательных нед.

Таблица 3  
Тест по контролю над астмой (ACT™)

Как часто за последние 4 нед. астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?				
Все время (1)	Очень часто(2)	Иногда (3)	Редко(4)	Никогда(5)
Как часто за последние 4 нед. Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?				
Чаще, чем раз в день (1)	Раз в день (2)	От 3 до 6 раз в неделю (3)	Один или два раза в неделю (4)	Ни разу (5)
Как часто за последние 4 нед. Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы?				
4 ночи в неделю или чаще (1)	2-3 ночи в неделю (2)	Раз в неделю (3)	Один или два раза в неделю(4)	Ни разу (5)
Как часто за последние 4 нед. Вы использовали быстродействующий ингалятор?				
3 раза в день и чаще (1)	1 или 2 раза в день (2)	2 или 3 раза в неделю (3)	Один раз в неделю или реже (4)	Ни разу (5)

Исследование проводилось на базе поликлиник г. Красноярска и легочно-аллергологического центра ККБ.

Тяжесть состояния БА исходно оценивалась согласно мнению врача и записи в амбулаторной карте, а затем на основании данных АСТ, *E. Bateman*, GOAL, с учетом количества ночных, дневных симптомов, потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах, объемом базисной противовоспалительной терапии. Полученные данные были интерпретированы в соответствии с критериями тяжести БА GINA 2002. Использована база данных регистра БА в г. Красноярске для получения информации, характеризующей состояние больного: число обострений, требующих незапланированных визитов к врачу, количество дней временной утраты трудоспособности, вызовов скорой медицинской помощи, госпитализаций в течение года, участие в образовательных программах. Полученные данные были обработаны при помощи программы *Statistica 6.0* с использованием t-критерия Стьюдента после проверки на нормальность распределения в пакете программ *Microsoft Excel*, критерия Пирсона  $\chi^2$ . Используемые статистические термины: *M* — выборочное среднее, *m* — ошибка среднего, *p* — достигнутый уровень значимости. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

Группы пациентов по демографическим характеристикам были сопоставимы: в обеих преобладали женщины 79 %, мужчин соответственно было 21 %; средний возраст  $53,1 \pm 0,26$  лет, средняя продолжительность заболевания  $9,03 \pm 1,7$  лет. Первая группа ( $n = 1\ 250$ ) наблюдалась участковыми терапевтами, 2-я ( $n = 230$ ) — пульмонологами, аллергологами, которые владеют методологией пикфлоуметрии, критериями оценки контроля БА *E. Bateman*, GOAL и АСТ™. По степени тяжести согласно записям в амбулаторных картах пациенты 1-й группы распределились следующим образом: легкая интермиттирующая БА — 16,4 %; легкая персистирующая — 13,9 %; среднетяжелая — 58,5 %; тяжелое течение БА отмечено у 11,2 % больных. Во 2-й группе все пациенты имели персистирующее течение БА, легкая степень

тяжести диагностирована у 12 %, среднетяжелое течение было у 49 % обследованных и тяжелая астма у 39 % больных. Результат анализа основных показателей, характеризующих течение БА за прошедший год у исследуемых 1-й группы, показал, что 69,5 % опрошенных имели обострения, требующие экстренных визитов к врачу, это составило  $2,28 \pm 0,05$  обращений на одного больного, а у некоторых до 15 посещений; к услугам скорой медицинской помощи прибегали 33,9 %, и количество вызовов на одного больного было  $4,46 \pm 0,17$ , а у отдельных пациентов достигало 36–53 раз. Пропуски работы из-за временной утраты трудоспособности имели 22,9 % пациентов, на одного больного это составило  $22,9 \pm 0,86$  дней, максимальное количество дней было 146. Часть пациентов (21,7 %) имели госпитализации в среднем  $1,3 \pm 0,04$  на одного больного, в отдельных случаях до 3–4 раз в год. Во 2-й группе вызовов скорой медицинской помощи не было ни у одного больного, только 2 % респондентов имели госпитализации и пропуски работы из-за временной утраты трудоспособности и 8,4 % неплановые визиты к врачу по причине ухудшения состояния. Все пациенты 2-й группы принимали участие в различных образовательных программах (астма-школах, астма-днях), умеют вести дневники самонаблюдения, пользуются пикфлоуметром и наблюдаются регулярно у пульмонолога. В качестве базисной терапии получают фиксированную комбинацию ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) с длительнодействующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА), а именно флутиказона пропионат с сальметеролом в дозе, соответствующей степени тяжести БА.

В 1-й группе отмечаются различные варианты и комбинации базисных противовоспалительных препаратов. Так, 24,2 % опрошенных получают кромоны (кромогликат натрия и недокромил натрия); 30,8 % — иГКС, иГКС + ДДБА и иГКС + ТФ (теофилиннами пролонгированного действия) пользуются 4,1 %, комбинированную терапию сГКС + иГКС имеют 9,4 % пациентов, монотерапию сГКС — 14,3 %, и лишь 4,9 % назначены фиксированные комбинированные препараты. Частота различных видов базисной терапии значительно варьировала в зависимости от степени тяжести течения БА. Необходимо отметить, что средние дозы иГКС, которые получали респонденты во всех группах, соответствовали

**Таблица 4**  
Уровень контроля БА с разной степенью тяжести в соответствии с оценкой по АСТ™ у пациентов 1-й группы (n = 1 250)

АСТ, баллы	Легкая БА, абс. (%), n = 377	Среднетяжелая БА, абс. (%), n = 732	Тяжелая БА, абс. (%), n = 141	Всего, n = 1 250
5–9	0	22 (3)	14 (10)	36 (3)
10–14	15 (4)	410 (56)	87 (62)	512 (41)
15–19	222 (59)	242 (33)	37 (26)	501 (40)
Неконтролируемая (всего)	237 (63)	674 (92)	138 (98)	1 049 (84)
20–24	91 (24)	51 (7)	3 (2)	145 (11)
25	49 (13)	7 (1)	0	56 (5)
Контролируемая (всего)	140 (37)	58 (8)	3 (2)	201 (16)

**Таблица 5**  
Уровень контроля БА с разной степенью тяжести в соответствии с оценкой по АСТ™ у пациентов 2-й группы (n = 230)

АСТ, баллы	Легкая БА, абс. (%), n = 27	Среднетяжелая БА, абс. (%), n = 113	Тяжелая БА, абс. (%), n = 90	Всего, n = 230
5–9	0	0	0	0
10–14	0	0	7 (7,8)	7 (3)
15–19	0	0	23 (25,6)	23 (10)
Неконтролируемая (всего)	0	0	30 (33,4)	30 (13)
20–24	0	37 (33)	36 (40)	73 (31,7)
25	27 (100)	76 (67)	24 (26,6)	127 (55,3)
Контролируемая (всего)	27 (100)	113 (100)	60 (66,6)	200 (87)

**Таблица 6**  
Распределение пациентов с разной степенью тяжести БА в соответствии с критериями оценки контроля по E.Bateman, GOAL, АСТ™

Критерии оценки контроля БА	Легкая БА, абс. (%), n = 27	Среднетяжелая БА, абс. (%), n = 113	Тяжелая БА, абс. (%), n = 90	Всего, абс. (%), n = 230
<b>E.Bateman</b>				
I уровень, "золотой стандарт"	27 (100)	74 (66)	21 (23,3)	122 (53)*
II уровень, "хорошо контролируемая астма"	0	39 (34)	34 (37,8)	73(31,7)**
III уровень, отсутствие контроля	0	0	35 (38,9)	35(15,3)***
<b>GOAL</b>				
"полный контроль"	27 (100)	75 (66)	22 (24,4)	124 (53,9)*
"хороший контроль"	0	38 (34)	32 (35,5)	67 (29,1)**
"отсутствие контроля"	0	0	36 (40)	36 (15,6)***
<b>АСТ™, балл</b>				
25	27 (100)	76 (67)	24 (26,6)	127 (55,3)*
20–24	0	37 (33)	36 (40)	73 (31,7)**
< 19, отсутствие контроля	0	0	30 (33,4)	30 (13)***

Примечание: \* — достоверность различий "полного контроля" по критериям E.Bateman, GOAL, АСТ™,  $p < 0,02$ ; \*\* — достоверность различий "хорошего контроля" по критериям E.Bateman, GOAL, АСТ™,  $p < 0,02$ ; \*\*\* — достоверность различий "отсутствия контроля" по критериям E.Bateman, GOAL, АСТ™,  $p < 0,02$ .

у большинства больных дозами, рекомендуемым GINA, для БА легкого персистирующего течения или средней степени тяжести. Адекватную степени тяжести дозу по иГКС получали всего 23,1 % пациентов БА тяжелого течения. В то же время представляет определенный интерес анализ базисной терапии в группе больных имтермиттирующей БА, т. к.

согласно рекомендациям GINA эта категория больных не должна ее получать. Оказалось, что 37,3 % пациентов получали кромоны (кромогликат натрия и недокромил натрия), 33,5 % — иГКС, иГКС + ТФ и иГКС + ДДБА — 4,2 % и только 3,3 % не пользуются регулярно базисными противовоспалительными препаратами.

Изложенное выше вполне согласуется и с результатами исследования контроля астмы по АСТ™. На вопрос: "Как часто за последние 4 нед. астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?" 31 % ответили "очень часто", 56 % — "иногда" или "редко". Испытывали затрудненное дыхание от 3 до 6 раз в нед. и чаще 86 % больных, просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы более 1 раза в нед. — 79 %, использовали быстродействующий ингалятор 2-3 раза в нед. и чаще 87 % пациентов. Однако, несмотря на большое количество жалоб, подавляющее большинство опрошенных (71 %) оценивали свое состояние как удовлетворительное и считали, что астма у них контролируется. Уровень контроля БА у пациентов с разной степенью тяжести в соответствии с оценкой по АСТ™ представлен в табл. 4. Как видно из табл. 4, более контролируемое течение наблюдается у пациентов с легким течением астмы — 37 %, при среднетяжелом течении — только у 8 %, а при тяжелом — лишь 2 %. Таким образом, согласно АСТ™ контролируемое течение БА за последние 4 нед. у пациентов 1-й группы отмечено лишь у 16 % опрошенных. Менее 19 баллов по АСТ™ (неконтролируемое течение) наблюдалось у большинства интервьюированных — 86 %. Самый низкий балл, от 5 до 9, имели, конечно, пациенты с тяжелым течением астмы. Но неконтролируемое течение заболевания у пациентов с легкой астмой объясняется прежде всего неправильной оценкой степени тяжести БА и, соответственно, неадекватной базисной терапией. Кроме того, очень небольшое количество пациентов этой группы, всего 3 %, принимало участие в образовательных программах.

Следует отметить совершенно иную картину по данным АСТ™ во 2-й группе, пациенты которой в качестве базисной терапии получали комбинацию флутиказона и сальметерола от 6 мес. до 5 лет (табл. 5). Анализируя критерии оценки контроля по АСТ™ в зависимости от степени тяжести во 2-й группе, отмечается контролируемое течение БА у большинства пациентов — 87 %, причем неконтролируемое течение преимущественно у лиц с тяжелым течением заболевания — 33,4 %. При сопоставлении результатов, полученных по АСТ™ с критериями оценки тяжести БА *E. Bateman*, GOAL в этой группе получены следующие данные (табл. 6). Уровня I контроля БА по критериям *E. Bateman* — "золотой стандарт" — достигли 53 % пациентов; II уровень контроля, "хорошо контролируемая астма", отмечен у 31,7 %; таким образом, контролируемое течение БА наблюдалось у 84,7 % исследуемых, а неконтролируемое — лишь в 15,3 %. Показатели критериев GOAL "полного" и "хорошего" контроля также были весьма высокими и составили соответственно 53,9 % и 29,1 % ( $Z = 83$  %), неконтролируемое течение оказалось у 17 % исследуемых. При сопоставлении этих данных с показателями оценки контроля БА по АСТ™, мы видим их полное соответствие.

## Обсуждение

Нами исследовано достаточно большое количество пациентов с целью изучения контроля БА с использованием различных методов, включая *E. Bateman* и GOAL и АСТ™. Для оценки степени контроля БА по критериям GOAL и *E. Bateman* необходимо мониторингирование ПСВ, ведение дневника самоконтроля, т. е. они, казалось бы, являются существенно более строгими и не имеют неоднозначно трактуемых показателей. Также указывается период времени, в течение которого совокупность клинических показателей должна поддерживаться, чтобы астма расценивалась как контролируемая. На самом же деле большинство пациентов не ведут дневники самонаблюдения и не оценивают ПСВ, поэтому применение этих критериев возможно далеко не всегда. Апробирование нового метода АСТ™ показало, что он более удобен для использования в амбулаторной практике, так как не требует проведения спирометрии или пикфлоуметрии. Проведение теста не обременительно: врачу не обязательно тратить на это исследование время, т. к. пациенты смогут заполнить вопросник в ожидании приема или дома перед визитом в поликлинику. Результаты теста (однократные или в динамике) просты, понятны, легко интерпретируются. Кроме того, АСТ™ соответствует совокупности целей лечения GOAL, т. к. ориентирован на достижение полного контроля, но при этом является более простым и достаточно чувствительным к изменению состояния больного. В данном исследовании, преследуя, в первую очередь, цель оценить уровень контроля БА в реальной амбулаторной практике, мы выявили существенные недостатки в оценке степени тяжести заболевания врачами первичного звена. Обращает на себя внимание не только несоответствие базисной терапии степени тяжести БА, но и объем суточной дозы, что приводит к увеличению потребности в симптоматических препаратах и отсутствию контроля астмы. Низкие показатели контроля БА говорят о неадекватности подходов к лечению участковыми терапевтами и низким уровне знаний пациентов о своем заболевании. Среди пациентов 1-й группы, включенных в исследование, преобладали лица с персистирующим течением астмы, о чем свидетельствует назначенная терапия, и согласно объему базисной терапии распределение по степени тяжести должно быть другое. Доля пациентов во 2-й группе, имеющих контролируемое течение БА, была значительно выше, а при легком и среднетяжелом течении был достигнут хороший и полный контроль в 100 %. Таким образом, адекватная степени тяжести базисная терапия, регулярное наблюдение за пациентами, постоянное обучение с использованием различных образовательных программ, включающих первичную и вторичную профилактику, устранение влияния триггеров, своевременное лечение сопутствующей патологии и т. д. позволили достигнуть контролируемого течения астмы у 87 % больных.

Используя АСТ™, мы получаем объективные результаты, одинаково интерпретируемые у разных пациентов, позволяющие оценить контроль БА, причем это совершенно не обременительно ни для врача, ни для пациента. Мы можем оценить эффективность назначенной терапии, своевременно ее корректируя.

## Выводы

1. У подавляющего большинства пациентов 1-й группы степень тяжести БА врачами первичного звена была оценена неправильно, что привело к назначению неадекватной базисной терапии и неконтролируемому течению заболевания.
2. Регулярное динамическое наблюдение контингента 2-й группы пульмонологами, аллергологами, 100%-ное вовлечение в образовательные программы, умение вести дневники самонаблюдения и избегать факторов риска, мониторингование ПСВ, а также назначение адекватной степени тяжести БА базисной терапии позволило добиться контролируемого течения астмы у большинства больных.
3. Применение трех вопросников, включая *E.Vateman* и GOAL и АСТ™ для оценки уровня контроля БА позволило убедиться в их сопоставимости и преимуществе использования врачами общей практики АСТ™ не только как наименее не обременительного, но и как достаточно объективного.
4. Использование АСТ™ врачами первичного звена в повседневной деятельности позволит оценивать эффективность назначенной терапии и принимать решения об ее изменении, что улучшит контроль астмы.

## Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2002.

2. Огородова Л.М., Федорова О.С. Европейские данные в поддержку использования теста по контролю над астмой АСТ™: исследование AIRE. Атмосфера 2005; 4 (19): 46–48.
3. Legoretta A.P. Compliance with national asthma management guidelines and speciality care: A Health Maintenance Organization Experience/ A.P. Legoretta, J Christian-Herman, R.D. O'Connor et al.// Arch. Intern. Med. — 1998. — V.158. — P. 457–464.
4. Taylor D. McD., Auble T.E., Calhoun W.J. et al. Current outpatient management of asthma shows poor compliance with International Consensus Guidelines. Chest 1999; 116: 1638–1645.
5. Vollmer W.M., O'Hollaren M., Ettinger K.M. et al. Speciality differences in the management of asthma. A cross-sectional assessment of allergists' patients and generalists' patients in a large HMO. Arch. Intern. Med. 1997; 157: 1201–1208.
6. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B. et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. Eur. Respir. J 2000; 16: 802–807.
7. Cabana M.D., Rand C.S., Powe N.R. et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. J. A. M. A. 1999; 282: 1458–1465.
8. Cockcroft D.W., Swystun V.A. Asthma control versus asthma severity. J. Allergy Clin. Immunol. 1996; 98 (6): 1016–1018.
9. Bousquet J., Knani J., Henry C. et al. Undertreatment in a nonselected population of adult patients with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1996; 98 (3): 514–521.
10. Guidelines on the management of asthma. Statement by the British Thoracic Society, the Brit. Pediatric Association, the Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the King's Fund Centre, the National Asthma Campaign, the Royal College of General Practitioners, the General Practitioners in Asthma Group, the Brit. Association of Accident and Emergency Medicine, and the Brit. Pediatric Respiratory Group. Thorax. 1993; 48 (2, suppl.): 1–S24.
11. Белевский А.С. Тест контроля астмы — "новая игрушка" или важный инструмент? Атмосфера 2005; 1 (16): 33–34.
12. Белевский А.С. По следам публикации. Атмосфера 2005; 2 (17): 40–41.

Поступила 19.03.07  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.248-07

## Опыт длительного лечения тиотропия бромидом больных хронической обструктивной болезнью легких

НИИП СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, г. Санкт-Петербург

V.A.Ignatiev, O.N.Titova, M.A.Kameneva, O.A.Sukhovskaya

## Experience of long-term treatment with tiotropium bromide of patients with chronic obstructive pulmonary disease

### Summary

This one-year open randomized comparative trial was designed to evaluate efficacy of tiotropium bromide (TB) in disabled patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The patients were J 60 years old. The TB group patients ( $n = 46$ ) received Spiriva (Boehringer Ingelheim, Germany) 18 mg daily, the F group patients ( $n = 29$ ) received Foradil (Novartis Pharma AG, Switzerland) 12 mg b.i.d. for a year. The active control group (AC,  $n = 14$ ) were given inhaled steroids and short-acting  $\beta_2$ -agonists as before entering the trial. We assessed lung function using spirometry, the annual decline of FEV<sub>1</sub>, severity of dyspnea using Baseline and Transitional Dyspnea Indexes, rate and length of exacerbations, and quality of life (QoL) using the St.George's Respiratory Questionnaire. The trial was close to real-life practice. Results demonstrated efficacy of both TB and F in therapy of disabled COPD patients compared with the AC group. Criteria of efficacy of long-term TB administration were slowing of the annual FEV<sub>1</sub> decline, improvement of dyspnea, reduction in number of exacerbations, and improvement of QoL in TB and F patients compared with the baseline.

### Резюме

В одногодичном открытом рандомизированном в группах сравнения исследовании изучали эффективность тиотропия бромида (ТБ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) средней и тяжелой степени трудоспособного возраста, признанных инвалидами II-III групп. В группе ТБ ( $n = 46$ ) пациенты получали Спирива (*Boehringer Ingelheim, Germany*) 18 мкг в сутки, в группе Ф ( $n = 29$ ) – Форадил (*Novartis Pharmar AG, Switzerland*) 12 мкг 2 раза в сутки в течение 1 года, и 14 пациентов группы активного контроля (АК) – ингаляционные кортикостероиды (иГКС) и  $\beta_2$ -агонисты короткого действия в том же режиме, что и перед исследованием. Оценивали легочную функцию по показателям спирометрии, величину ежегодного падения объема форсированной жизненной емкости легких за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), выраженность одышки по индексам исходной и транзитной одышки, частоту и длительность обострений, качество жизни (КЖ) по "Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия". Результаты исследования, проведенного в условиях, близких к реальной клинической практике, показали эффективность ТБ и Ф как средств восстановительного лечения инвалидов в связи с ХОБЛ по сравнению с группой АК. Критериями эффективности длительного применения ТБ явились достоверное снижение падения ОФВ<sub>1</sub> за год, уменьшение выраженности одышки, снижение количества обострений, улучшение КЖ по сравнению с исходными значениями и показателями в группах Ф и АК.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется частично обратимой бронхиальной обструкцией, повышением периферического сопротивления дыхательных путей и гиперинфляцией. Спирометрическим маркером ХОБЛ является ускоренное по сравнению с нормальным возрастным, снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>). Ежегодное уменьшение ОФВ<sub>1</sub>, определяемое в норме у людей старше 25 лет, составляет 20–50 мл, у курящих больных ХОБЛ достигает 40–80 мл/год [1]. Несмотря на определенную вариабельность, интенсивность падения ОФВ<sub>1</sub> может быть принята за условную величину, отражающую степень прогрессирования заболевания при его естественном течении [2]. Значительное снижение ОФВ<sub>1</sub> ( $\leq 1$  л) серьезно ограничивает физическую активность и, в конечном счете, приводит к стойкой утрате трудоспособности больного [3]. По данным пульмонологического бюро медико-социальной экспертизы в г. Санкт-Петербург доля инвалидов в связи с ХОБЛ в общей струк-

туре первичной инвалидности по болезням органов дыхания в 2005 г. составила 25,2 %, из них людей трудоспособного возраста – 30,9 %. Важное значение имеет правильный выбор лекарственного препарата в комплексе восстановительного лечения больных ХОБЛ, способного повысить качество жизни (КЖ) и уменьшить степень социальной недостаточности. Согласно рекомендациям GOLD (2003) бронхолитические средства пролонгированного действия (БРС ПД) являются препаратами первой линии для поддерживающей терапии ХОБЛ [4, 5]. Выгодное сочетание фармакологических свойств формотерола (Ф) – быстрое начало действия (1–3 мин), длительная бронходилатация (12 часов после однократного приема), превосходящая ипратропия бромид и теofilлин, благоприятный профиль безопасности обуславливают его перспективу при регулярном приеме [6, 7]. Тиотропия бромид (ТБ), обладающий кинетической селективностью по отношению к М1- и М3-холинорецепторам, обеспечивающий 24-часовую

бронходилатацию и уменьшающий легочную гиперинфляцию, получил в последние годы признание в клинической практике лечения ХОБЛ [8]. В односторонних исследованиях было подтверждено превосходство ТБ по сравнению с плацебо и ипратропия бромидом, в 6-месячных – с сальметеролом и плацебо [9, 10]. Данные сравнительного изучения ТБ и Ф малочисленны и рассматривают результаты непродолжительного применения препаратов [11].

Цель проведенного исследования – сравнить эффективность длительного (1 год) лечения ТБ и Ф как средств поддерживающей терапии, включенных в комплекс восстановительного лечения индивидуальной программы реабилитации инвалидов по ХОБЛ трудоспособного возраста.

## Материалы и методы

В одногодичное открытое рандомизированное в группах сравнения исследование были включены пациенты с клинически подтвержденным диагнозом ХОБЛ средней и тяжелой степени, инвалиды II–III групп по данному заболеванию, трудоспособного возраста (мужчины 40–60 лет, женщины 40–55 лет), с  $ОФВ_1 \leq 60\%$  долж., отношением  $ОФВ_1$  к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)  $\leq 70\%$  долж., приростом  $ОФВ_1$  после ингаляции бронхолитиков менее 12 %, с анамнезом курения  $\geq 10$  пачко-лет, имевшие на протяжении последнего года не менее 1 обострения. Критериями исключения стали наличие в анамнезе бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита и других проявлений повышенной сенсibilизации к различным видам аллергенов, эозинофилия в крови, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, тяжелые сопутствующие заболевания, необходимость в постоянной кислородотерапии на момент исследования. В скрининговом обследовании приняли участие 116 больных, из них выбыли 23 из-за несоответствия критериям включения. После рандомизации, в результате которой были сформированы 3 группы, следовал 2-недельный вводный период, во время которого убеждались в отсутствии обострения заболевания, проводили обучение и побуждение пациентов к отказу от курения (6 групповых занятий), консультации по питанию. В группе ТБ ( $n = 48$ ) больные в течение 1 года принимали препарат Спирива (ТБ) в виде капсул с сухим порошком, доставляемый через ингалятор *HandiHaller (Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Germany)*; в группе Ф ( $n = 30$ ) назначали Форадил® (Ф), представлявший капсулы с сухим порошком, через ингалятор *Aerolizer (Novartis Pharmed AG, Basel, Switzerland)*. 15 больных составили группу активного контроля (АК), в которой лечение проводили  $\beta_2$ -агонистом короткого действия сальбутамолом, теофиллинами, ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) (в дозе  $\leq 10$  мг/д преднизолона или его эквивалента). В группах ТБ и Ф применение иГКС и теофиллинов было

разрешено, если больной получал стабильную дозу этих препаратов в течение  $\geq 1$  мес. до начала исследования. Сальбутамол использовали в режиме "по требованию" во всех группах больных. Работу выполняли в отделении БА и ХОБЛ НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. *И.П.Павлова*.

Функциональное исследование внешнего дыхания (ФИВД) выполняли методом спирометрии (установка "*Диамант РКС*", Россия). Регистрировали  $ОФВ_1$ , ФЖЕЛ, отношение  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ . Тестирование обратимости бронхообструкции проводили в соответствии с рекомендациями GOLD [4]. Пациенты самостоятельно измеряли пиковую скорость выдоха (ПСВ) утром и вечером при помощи пикфлоуметра (фирма "*Аэромед*", Россия). Полученные показатели и количество ингаляций сальбутамола "по требованию" вносили в дневник самоконтроля. Одышку оценивали в баллах по индексам исходной (в день рандомизации) и транзитной одышки (ТИО), КЖ – по "Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия" (РВСГ), включавшему домены: "симптомы", "активность", "влияние" и "общее КЖ" [12]. Обследование проводили в день рандомизации, через 1 и далее каждые 2 мес. со дня назначения исследуемых препаратов за час до их утреннего приема. С целью контроля безопасности применяемых лекарственных средств выполняли общепринятые клинические и биохимические лабораторные анализы, электрокардиографию в начале и конце исследования. При изучении обострений учитывали следующие показатели: количество больных с одним и более обострениями, число обострений на одного больного за год, среднее число дней обострений на 1 пациента за год.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы *Statistica 7.0*. Находили средние значения исследуемых показателей, ошибку среднего, стандартную ошибку с последующей проверкой межгрупповых различий по критерию Стьюдента, непараметрическому критерию Вилкоксона и U-тесту Манна–Уитни. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . При оценке одышки по ТИО клинически значимыми являлись различия  $\geq 1$  единицы; общего КЖ по РВСГ –  $\geq 4$  единиц [13]. За исходные принимали средние значения показателей, определяемые в день рандомизации.

## Результаты и обсуждение

Были рандомизированы 93 больных, 9 из них преждевременно прервали исследование: 4 больных были исключены в первые 2 нед., и полученные данные не использовались при анализе результатов. Демографические и функциональные показатели пациентов и применяемые ими пульмонологические препараты были сравнимы во всех исследуемых группах (см. таблицу).

Основной характеристикой ХОБЛ является ограничение воздушного потока, обусловленное частично

Таблица

**Демографические и функциональные характеристики и предшествующая лекарственная терапия больных исследуемых групп**

	Группа ТБ	Группа Ф	Группа АК
Количество рандомизированных пациентов, <i>n</i>	48	30	15
Количество пациентов, выбывших во время вводного периода, <i>n</i>	2	1	1
Количество пациентов, завершивших исследование, <i>n</i>	45 (0,93)	27 (0,90)	12 (0,80)
Возраст, количество лет	55,2 ± 4,7	53,8 ± 6,1	56,9 ± 4,3
Мужчины / женщины	42 / 6	25 / 4	12 / 3
Курение, пачко-лет	34,3 ± 10,6	30,2 ± 12,4	31,8 ± 12,4
Длительность заболевания (лет)	10,1 ± 5,5	11,0 ± 6,0	8,4 ± 5,7
ОФВ <sub>1</sub> , л	1,64 ± 0,29	1,69 ± 0,42	1,67 ± 0,30
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>дож.</sub>	47,9 ± 10,7	49,0 ± 12,7	48,2 ± 12,4
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	50,1 ± 9,5	52,4 ± 11,0	51,9
ИИО, баллы	5,6 ± 0,4	5,8 ± 0,6	5,5 ± 0,4
Прием лекарственных препаратов до исследования, %	48 (0,10)	28 (0,93)	13 (0,87)
Антихолинергические	23 (0,48)	14 (0,47)	6 (0,40)
β-адренергические (ингаляционные)	31 (0,65)	20 (0,67)	9 (0,60)
иГКС	28 (0,58)	18 (0,60)	10 (0,67)
ГКС (оральные)	1 (0,02)	2 (0,07)	2 (0,13)
Теofilлины	21 (0,44)	12 (0,40)	7 (0,47)

Примечание: средние значения показателей ( $M \pm m$ ).

обратимой обструкцией дыхательных путей, нарастающей с течением времени. Эффективность воздействия исследуемых препаратов на данное патофизиологическое нарушение оценивали по динамике показателей ФВД (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ПСВ). К концу 1-го мес. лечения средний показатель ОФВ<sub>1</sub> (до первой утренней дозы БРС ПД) был выше исходного в группах ТБ на  $128,2 \pm 10,5$  мл, в группе Ф на  $90,4 \pm 10,3$  мл, в группе АК прирост составлял  $32,2 \pm 9,5$  мл. Начиная с 6-го мес. различия в группах ТБ и Ф становились достоверными. К концу 1-го года наблюдения показатель ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходным был выше в группе ТБ на  $100,5 \pm 10,2$  мл, в группе Ф — на  $50,3 \pm 9,7$  мл и ниже — на  $20,1 \pm 6,4$  мл в группе АК. Разница между группами ТБ и Ф составила  $50,2 \pm 10,1$  мл ( $p = 0,02$ ), между ТБ и АК —  $120,6 \pm 10,5$  мл ( $p = 0,001$ ), Ф и АК  $30,2 \pm 9,5$  мл ( $p = 0,04$ ). Величина падения ОФВ<sub>1</sub> за год на фоне проводимого лечения составила в группе ТБ  $27,7 \pm 6,5$  мл, в группе Ф —  $40,1 \pm 6,1$  мл и в группе АК —  $52,0 \pm 8,9$  мл (рис. 1). Изменение ФЖЕЛ коррелировало с динамикой ОФВ<sub>1</sub> ( $r = 0,64$ ). Среднее значение ФЖЕЛ в исследуемой популяции на момент начала лечения составляло  $2,84 \pm 0,08$  л. К концу 1-го года оно увеличивалось в группах ТБ и Ф ( $2,97 \pm 0,03$  л и  $2,89 \pm 0,03$  л,  $p < 0,05$  соответственно) и в группе АК имело тенденцию к снижению —  $2,65 \pm 0,03$  л,  $p > 0,05$ . Разница как между группами ТБ и Ф ( $0,08 \pm 0,03$  л), Ф и АК ( $0,24 \pm 0,03$  л), так и ТБ и АК ( $0,32 \pm 0,03$  л) была статистически достоверной. Исходный показатель утренней и вечерней ПСВ для группы ТБ ( $265,3 \pm 2,8$  л/мин и  $274,1 \pm 2,6$  л/мин соответственно) был сопоставим с показателями в группе Ф ( $260,2 \pm 2,5$  л/мин и  $268,1 \pm 4,1$  л/мин) и группе АК ( $263,0 \pm 2,8$  л/мин и  $279,4 \pm 5,6$  л/мин). В течение 1 года ле-

чения значения утренней и вечерней ПСВ существенно улучшились в группе ТБ по сравнению с АК во все дни тестирования. Разница между ними составила 10–12 л/мин утром и 9–12 л/мин вечером ( $p < 0,01$ ). Динамика ПСВ в группе Ф была сравнима с таковой в группе ТБ, отличие на 4–7 л/мин утром и 7–9 л/мин вечером было недостоверным.

Критерием оценки выраженности клинических проявлений ХОБЛ является частота использования пациентами β<sub>2</sub>-агонистов короткого действия. Чем эффективнее лечение, тем меньше потребность в препаратах "скорой помощи". В группе ТБ салбутамола в режиме "по требованию" использовали на 1,0 ингаляцию / пациент / сут. реже, чем в группе АК (43 недели из 52),  $p < 0,05$ . Суточная потребность в нем в группах ТБ и Ф была сопоставима ( $2,86 \pm 0,14$  ингаляций в сут. и  $2,97 \pm 0,14$  ингаляций в сут.) в течение первых 3 мес., но к концу 1-го года больные, прини-

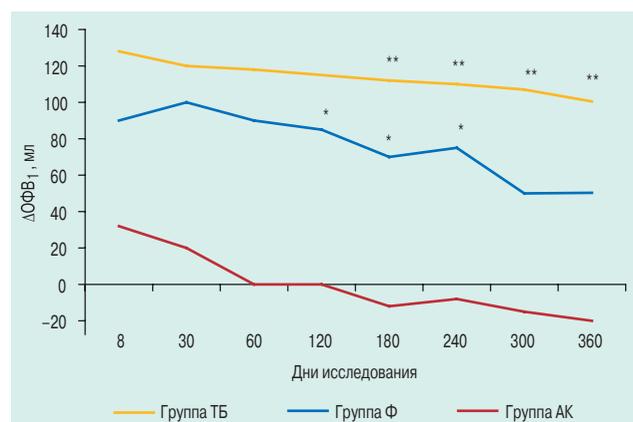


Рис. 1. Изменения ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходными значениями в течение 1 года в исследуемых группах  
Примечание: \* — различия статистически значимы при  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

мавшие Ф, использовали сальбутамол на 4 ингаляции в нед. чаще, чем в группе ТБ.

Одышка при ХОБЛ, неуклонно нарастая, приводит к ограничению повседневной жизненной активности и является одним из основных факторов, определяющих КЖ больного и прогноз заболевания [14]. Среднее значение общей оценки ИИО больных исследуемых групп составляло  $5,4 \pm 1,2$  баллов. В группе ТБ общая оценка по ТИО и три ее составляющие (изменения функциональных нарушений, сложности деятельности, степени усилий) во все дни тестирования были выше, чем в группах Ф и АК, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [10]. Разница между группами ТБ и Ф через 1, 6, 12 месяцев лечения составляла  $0,28 \pm 0,21$  баллов ( $p > 0,05$ ),  $0,96 \pm 0,19$  баллов и  $0,92 \pm 0,21$  баллов ( $p < 0,05$ ); ТБ и АК —  $0,64 \pm 0,20$  баллов,  $1,00 \pm 0,23$  баллов,  $1,10 \pm 0,18$  баллов ( $p < 0,05$ ); между Ф и АК —  $0,36 \pm 0,07$  баллов,  $0,14 \pm 0,02$  баллов и  $0,19 \pm 0,08$  баллов ( $p > 0,05$ ; рис. 2). Количество пациентов, отметивших клинически значимое улучшение одышки по общему количеству баллов ТИО в конце года, было 28 % в группе ТБ, 17 % в — группе Ф, 10 % — в группе АК.

КЖ — это показатель, интегрирующий большое число физических и психологических характеристик больного, дающий возможность определить влияние применяемых БРС ПД на способность пациента адаптироваться к проявлениям болезни. Исходные показатели общей оценки КЖ в исследуемых группах больных были сопоставимы и не отличались существенно от среднего значения в популяции  $46,8 \pm 0,9$ . В течение всего года только в группе ТБ отмечено устойчивое улучшение общего КЖ (на  $3,2 \pm 1,1$ ,  $p = 0,01$ ), сохранившееся к концу 1-го года. В группе Ф суммарное значение КЖ по РВСГ уменьшалось через 1 мес. лечения, но к концу года достоверно не отличалось от исходного ( $0,4 \pm 0,1$ ,  $p > 0,5$ ). Межгрупповая разница в конце 1 года наблюдения составила: группы ТБ и Ф —  $2,8 \pm 1,0$ ,  $p = 0,04$ ; ТБ и АК —  $3,4 \pm 1,1$ ,  $p = 0,01$ ; Ф и АК —  $0,6 \pm 0,4$ ,  $p = 0,17$  (рис. 3). У больных, принимавших Спирива, отмеча-

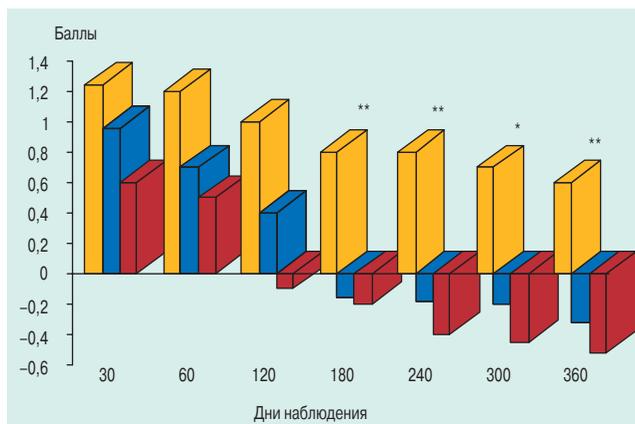


Рис. 2. Средние значения суммарной оценки ИИО в исследуемых группах за 1 год наблюдения  
Примечание: \* — различия статистически значимы при  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

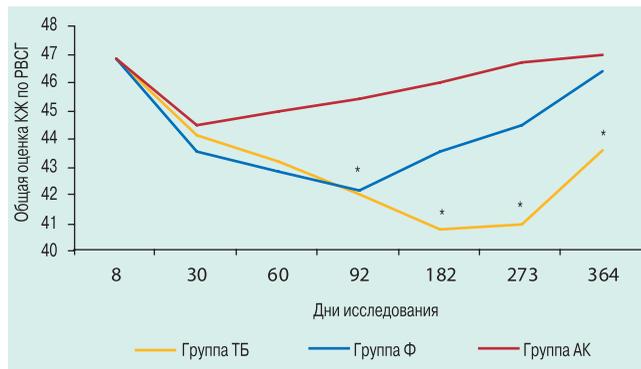


Рис. 3. Средние значения общей оценки КЖ по "Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия" в исследуемых группах больных за 1 год наблюдения

Примечание: \* — различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

ли клинически и статистически значимое улучшение по разделу "Влияние" (от  $35,8 \pm 5,4$  во время вводного периода до  $31,7 \pm 5,4$  к 12-му мес. наблюдения,  $p > 0,05$ ). Проведенный корреляционный анализ факторов, влияющих на изменение состояния пациентов, указывал на наличие устойчивой связи между признаком лечения — ТБ и показателем по разделу "Влияние" ( $r = 0,52$ ) и суммарной оценкой КЖ ( $r = 0,46$ ). Изменения по доменам "Симптомы" и "Активность" ни в одной из исследуемых групп не достигали достоверного уровня. Количество пациентов с клинически значимым улучшением общего КЖ — 4 единицы к концу 1-го года было больше в группе ТБ по сравнению с группами Ф и АК — 43 %, 32 % и 10 % соответственно.

Частота и тяжесть обострений, увеличивающиеся по мере прогрессирования ХОБЛ, ассоциируются с ухудшением КЖ и могут оказывать влияние на прогноз заболевания. Количество пациентов с одним и более случаев обострения в течение года было меньше в группе ТБ по сравнению с Ф и АК — 45,9 %, 53,2 % и 56,3 % соответственно (разница была достоверной между группами ТБ и АК —  $10,4 \pm 3,5$  %,  $p = 0,001$ ). Количество всех обострений (не зависимо от тяжести) на одного пациента в год было на 16 % меньше в группе ТБ по сравнению с группой Ф и на 26 % — с группой АК (1,48, 1,76 и 2,01 соответственно). Количество дней обострения на одного пациента в год значимо не отличалось в группах Ф и АК и было достоверно меньше (на 27 % по сравнению с группой АК) в группе больных, принимавших Спирива: 24,7, 28,1 и 20,5 соответственно. У больных, получавших Фордил, количество обострений и дней обострений на 1 пациента в год было меньше, чем в группе АК, но уровня статистической значимости не достигало. В проведенном исследовании не было получено достоверных отличий между группами по количеству больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, и числу госпитализаций, хотя имела место тенденция их уменьшения в группах ТБ и Ф. Снижение числа обострений при ХОБЛ в результате длительного приема БРС ПД согласуется с данными о феномене повышения ими функционального легоч-

ного резерва, противовоспалительной активности, способности ТБ снижать легочную гиперинфляцию, доказанными в работах ряда ученых [15].

**Безопасность.** В период после рандомизации 9 больных (10 %) преждевременно прекратили исследование: 4 пациента – во время вводного периода (данные их обследования не учитывались при анализе результатов) и 5 (4,5 %) – выбыли по причине обострения ХОБЛ или пневмонии (1 больной – из группы ТБ, 2 – из группы Ф, 2 – из группы АК). Умер 1 больной группы АК. Наиболее частыми (> 3 %) побочными эффектами в группе ТБ были: сухость во рту у 6 больных (13,0 %), проходившая с течением времени и не повлекшая прерывание лечения; назофарингит: в группе ТБ – 5 больных (2,4 %), в группе Ф – 2 больных (0,6 %) и в группе АК – 1 больной (0,2 %); головная боль: в группе ТБ – 2 (1,0 %), группе Ф – 2 (2,9 %) пациента. Данные лабораторного и электрокардиографического скрининга безопасности, проведенного после завершения исследования, не обнаруживали изменений, вызванных медикаментами, и показатели были аналогичны исходным.

Таким образом, результаты одногодичного исследования показали клиническую и прогностическую эффективность БРС ПД антихолинергического действия ТБ и  $\beta_2$ -агониста Ф при их длительном использовании в качестве средств восстановительного лечения в индивидуальной программе реабилитации больных ХОБЛ средней и тяжелой степени, трудоспособного возраста, являющихся инвалидами II–III группы по данному заболеванию.

Применение Спирива способствовало достоверно более значимому, чем в группах сравнения, облегчению одышки, снижению среднегодовой редуцированной частоты обострений и количества дней обострений на одного больного в год, повышению КЖ, что обуславливает целесообразность его включения в программу медицинской реабилитации инвалидов в связи с ХОБЛ.

## Литература

1. Авдеев С.Н. Роль тиотропия в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких: новые данные (по материалам 14-го конгресса Европейского респираторного общества, Глазго 2004). *Consilium Medicum* 2004. 10: 475–480.
2. Калманова Е.Н., Айсанов З.П. Форадил в терапии ХОБЛ: результаты клинических исследований. *Пульмонология* 2003; 5: 115–122.

3. Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей. (Федеральная программа. 2-е изд.). М.; 2004. 1–61.
4. Brusasco V., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Health outcomes in 6-month placebo-controlled trial of once-daily tiotropium compared with twice-daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 47–55.
5. Bubling F., Lieder N., Welte T. Anti-inflammatory function of tiotropium mediated by suppression of acetylcholine-induced release of chemotactic activity. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 318, abstr. 2024.
6. Decramer M., Celli B., Tashkin D.P. et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts in COPD: the Uplift trial. *J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2004; 1: 303–312.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1–100. Updated 2003. GOLD website (www.goldcopd.com). Accessed 2 December 2004
8. Jones P.W. Interpreting thresholds for clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 398–404.
9. Mahler D.A., Weinberg D.H., Wells C.K. et al. Baseline dyspnea index and transitional index: the measurement of dyspnea. *Chest* 1984. 85: 751–758.
10. Noord J.A., Aumann J.-I., Janssens E. et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 214–222.
11. Rossi A., Kristufek P.I., Levine B.E. et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 1058–1069.
12. Tashkin D.P., Cooper C.B. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004; 125: 249–251.
13. Tashkin D.P., Detels R., Simmons M. et al. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease: XI. Impact of air pollution and smoking on annual change in forced expiratory volume in one second. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1209–1217.
14. Vinckin W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1-year treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.
15. Zu Wallack R. Clinical interpretation of health-related quality of life outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Rev.* 2002; 12: 65–66.

Поступила 31.10.06  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.24-036.12-085.23

# ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

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

## Беродуал® Н

комбинированный бронхолитик

**Потенцированный эффект,**  
превосходящий по силе  
и продолжительности действия  
монокомпонентные препараты

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

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

**Возможность применения у больных**  
с сопутствующей сердечно-сосудистой  
патологией



1. Приказ Минздрава РФ №136-Н/05 от 26.05.2005 «О государственной регистрации лекарственных средств, которые обеспечивают лечение острым гриппом»  
[http://www.roszdrnadzor.ru/Voprosy/Res11766279.05713-05\\_136N-05713.doc](http://www.roszdrnadzor.ru/Voprosy/Res11766279.05713-05_136N-05713.doc)  
<http://www.roszdrnadzor.ru/Voprosy/Res11766279.05713-05713.doc>, составлен 28.09.2005

Регистрационный номер: П № 013312/01-2001  
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:  
интролола бромид – 20 мг, фенотерола гидробромид – 30 мг.

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

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

на правах рекламы

 Boehringer  
Ingelheim

А.А.Визель, И.Ю.Визель, И.Ю.Пронина

## Противовоспалительный препарат фенспирид

ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию", кафедра фтизиопульмонологии, консультативно-диагностический центр, г. Казань

A.A. Visel, I. Yu. Visel, I. Yu. Pronina

## Antiinflammatory drug fenspirid

Острые и хронические заболевания респираторного тракта являются в настоящее время актуальной проблемой, поскольку занимают 1-е место среди болезней, приводящих к временной утрате трудоспособности. В международном документе "Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких, GOLD" [1] говорится о необходимости поиска эффективного подавления воспаления помимо применения глюкокортикостероидов (ГКС). Системные ГКС при длительном применении приводят к большому количеству нежелательных реакций, а нестероидные противовоспалительные препараты не обладают избирательной активностью в отношении респираторного тракта. В связи с этим создание и изучение лекарственных средств (ЛС) для лечения воспалительного процесса в дыхательных путях является насущной проблемой современности, решение которой может улучшить исходы многих заболеваний органов дыхания. Данный аналитический обзор посвящен фенспириду, изучение которого в пульмонологии ведется более 30 лет.

Фенспирид (Эреспал) — 8-(2-фенилэтил)-1-окса-3,8-диазаспиро[4, 5]-декан-2-ОН — согласно последней перерегистрации в Российском государственном реестре ЛС от 28.08.2005 г. является противовоспалительным средством, оказывающим антиэкссудативное действие, препятствующим развитию бронхоспазма. Проявляет антагонизм с медиаторами воспаления и аллергии: серотонином, гистамином (на уровне H1-гистаминовых рецепторов), брадикинином. Обладает папавериноподобным спазмолитическим эффектом. При назначении в больших дозах снижает продукцию различных факторов воспаления (цитокинов, производных арахидоновой кислоты, свободных радикалов). Показаниями к применению являются бронхиальная астма (БА; поддерживающая терапия), бронхоспазм, хронический бронхит с дыхательной недостаточностью, фарингит, отит, синусит, коклюш (для сиропа) и аллергический ринит. Разработчики препарата в листке-вкладыше подчеркивают, что лечение фенспиридом не заменяет антибактериальную терапию и не может служить причиной для откладывания адекватного назначения антибактериальных ЛС при наличии показаний к их применению.

### Экспериментальные исследования

Поиск первых работ по любому оригинальному препарату достаточно трудоемок. Благодаря работе А.С.Соколова [2] стало известно, что в публикации 1969 г. противовоспалительное действие фенспирида было впервые доказано на модели отека лапки крысы [3]. Механизм действия препарата расценивали, как противоаллергический и кортикосекреторный [4, 5]. Эта активность была подтверждена на модели плеврита у мышей [6, 7]. Противовоспалительный эффект зависел от дозы и приводил к уменьшению объема плеврального экссудата на 50–70 %. В эксперименте после воздействия SO<sub>2</sub> фенспирид снижал гиперплазию бокаловидных клеток, секретирующих муцин в дыхательных путях, уменьшал объем секреции и содержание в секрете гексозы и фруктозы [8]. Фенспирид в различных моделях на животных предотвращал сокращение гладкой мускулатуры, вызванное ацетилхолином, серотонином, субстанцией Р, нейрокинами, лейкотриеном D<sub>4</sub> [9–12].

Используя модель эндотоксемии, полученную путем в/в введения бактериального липополисахарида морским свинкам, во Франции исследовали влияние фенспирида как противовоспалительного препарата, рекомендованного при лечении инфекций верхних дыхательных путей. Фенспирид назначали внутрь в дозе 60 мг/кг. Препарат снижал ранее индуцированное липополисахаридами повышение фактора некроза опухоли в сыворотке и ЖБАЛ. Индуцированная липополисахаридами стимуляция альвеолярных макрофагов, описанная как увеличенный выброс метаболитов арахидоновой кислоты, по сравнению с контрольной группой была также ниже в группе фенспирида (тромбоксан В<sub>2</sub> и лейкотриен С<sub>4</sub>). Фенспирид снижал повышенные сывороточные уровни экстрацеллюлярной фосфолипазы А<sub>2</sub>, интенсивность инвазии альвеол нейтрофилами и летальность во время опыта с липополисахаридами. Протективный эффект фенспирида может определяться как подавление образования фактора некроза опухоли, главного медиатора-эффектора липополисахаридов [13]. В 1995 г. в эксперименте на морских свинках бронхоконстрикцию индуцировали субстанцией Р, нейрокинином А, лимонной кислотой и

капсаицином. Аэрозоль фенспирида (1 мг/мл) уменьшал на 58 % вызванную капсаицином бронхоконстрикцию, а в/в введение фенспирида (1 мг/кг) уменьшало бронхоконстрикцию, вызванную лимонной кислотой, на 45 %. В этих моделях фенсприд уменьшал или предупреждал кашель. Эффекты субстанции Р и нейрокинина А не были чувствительны к действию фенспирида. Результаты исследования, подтвердившие противокашлевое и бронхорасширяющее действие препарата, свидетельствовали о перспективности изучения фенспирида в клинике состояний, связанных с гиперреактивностью бронхов [14].

В эксперименте на макрофагах крысы было показано, что фенспирин подавлял рН сигналы, индуцированные воспалительным белком fMLP (*formyl-Met-Leu-Phe*) и РМА (*phorbol 12-myristate 13-acetate*), которые оказывают дистанционное действие на преобразование протеинкиназы С. Это антагонистическое влияние на рН-сигналы может быть одним из объяснений противовоспалительного действия фенспирида и требует исследований в этом направлении [15]. В эксперименте на крысах было показано, что местное применение фенспирида в течение 12 дней после миринготомии подавляло развитие склеротических изменений [16].

Французские ученые использовали клетки легочного эпителия человека линии WI26VA4 для оценки способности фенспирида взаимодействовать с вызванным гистамином увеличением внутриклеточного кальция и эйкозаноидами. Фенспирин в концентрации  $10^{-7}$ – $10^{-5}$  М подавлял увеличение  $Ca^{2+}$ , опосредованное  $H_1$ -гистаминовыми рецепторами. Кроме того, гистамин вызывал двухфазное повышение выброса арахидоновой кислоты. Происходило начальное повышение (0–30 с) быстрого и преходящего выброса арахидоновой кислоты, ответственной за гистамин-индуцированный подъем внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . Во 2-ю фазу высвобождения (15–60 мин) длительное высвобождение арахидоновой кислоты связано с образованием метаболитов циклооксигеназы и липооксигеназы. Фенспирин ( $10^{-5}$  М) ослаблял обе фазы высвобождения арахидоновой кислоты, вызванные гистамином. Эти результаты указывали на то, что противовоспалительные и антибронхоконстрикторные свойства фенспирида могут быть связаны с подавлением этих эффектов гистамина [17]. В исследовании, проведенном в Испании, было показано, что фенспирин угнетает гидролитическую активность ц-АМФ и ц-ГМФ в тканях бронхов. Это может служить объяснением действию фенспирида при заболеваниях легких [18].

Британские исследователи в эксперименте на трахее животных доказали, что фенспирин снижает гиперсекрецию, вызванную электростимуляцией, а механизм действия препарата связали с антиму斯卡риновым действием. Эффект фенспирида на неврално опосредованную секрецию слизи был изучен *in vitro* при электрической стимуляции трахеи хорька

с использованием (35)SO(4) как маркера слизи. Холинергический секреторный ответ был выделен посредством применения антагонистов адрено- и тахикининовых рецепторов. Фенспирин имел тенденцию к подавлению холинергической секреции, пропорциональную концентрации, хотя только концентрация 1 ммоль вызывала достоверное подавление на 87 %. Угнетение фенспиридом тахикининергической секреции не было зависимым от концентрации, не было следствием утраты жизнеспособности тканей, что было доказано восстановлением секреторного ответа после отмывания. Фенспирин также подавлял секрецию, вызванную ацетилхолином, но не угнетал секрецию, индуцированную субстанцией Р. Антагонисты гистаминовых рецепторов увеличивали базальную секрецию на 164 %, тогда как фенспирин не нарушал базальной секреции. Авторы сделали вывод о том, что *in vitro* в исследовании на трахее хорька фенспирин подавлял неврално-опосредованную секрецию слизи, а наиболее вероятным объяснением был антиму斯卡риновый эффект, хотя не обязательно этот механизм был единственным [19].

Проведенные экспериментальные работы показали, что препарат перспективен в лечении ЛОР-органов и респираторного тракта, может быть эффективным с самого начала воспалительного процесса для предупреждения прогрессирования. Фенспирин ограничивает продукцию свободных радикалов, влияет на каскад арахидоновой кислоты, имеет некоторую антигистаминную активность, основанную на блокаде  $H_1$ -рецепторов, обладает  $\alpha$ -адреноблокирующей активностью и ингибирует ц-АМФ [20]. Для фенспирида считаются документированными *in vitro* такие свойства, как антибронхоконстрикторная, антисекреторная и противовоспалительная активность (снижение активности фосфолипазы  $A_2$  и выброса провоспалительных лейкотриенов) [21].

### Фармакокинетика

В Великобритании было проведено изучение фармакокинетики оральной формы фенспирида, его биотрансформации и экскреции на лошадях разных пород. Было отмечено, что фенспирин в неизменном виде обнаруживали в плазме и моче в течение 24 часов после его приема. Максимальная концентрация препарата в моче была отмечена через 3–5 часов после применения, а его метаболиты находили в моче в течение 72 часов. Примечательно, что экскреция метаболитов была различной у лошадей разных пород [22]. В г. Пампелоне (Испания) на 12 добровольцах была изучена абсолютная биодоступность фенспирида. Препарат вводили внутривенно и внутрь в разовой дозе 80 мг. Пик концентрации достигался через 6 часов после приема таблетки, поскольку высвобождение фенспирида из таблетки было медленным. Период полувыведения препарата из плазмы составил 14–16 часов независимо от пути введения [23].

В Государственном реестре ЛС отмечено, что фенспирид хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). *Сmax* достигается через 6 часов после приема, а через 12 часов снижается в 3 раза. Выводится он преимущественно почками (90 %) и через кишечник — 10 %. Период полувыведения составляет 12 часов.

Клиническое применение фенспирида достаточно широко распространено, и накоплен большой опыт лечения воспалительных заболеваний органов дыхания разной локализации.

### Острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей

Среди наиболее ранних работ нам встретилась публикация французских исследователей, которые 30 лет тому назад описали антиэкссудативное действие фенспирида при тонзилэктомии [24]. Польские исследователи оценили клиническую эффективность и переносимость препарата у 392 взрослых пациентов с острыми инфекциями дыхательных путей. У большинства больных проявления были среднетяжелыми, преобладали кашель и заложенность носа. Все выявленные изменения в состоянии дыхательных путей уменьшались после лечения фенспиридом в семидневном исследовании. 168 обследованных больных получали одновременно системные и 60 — локальные антибиотики. Авторы отметили также снижение частоты бронхоспастического синдрома [25].

В 10 регионах России в зимний период 2003 г. было проведено мультицентровое рандомизированное сравнительное исследование эффективности фенспирида при лечении ОРЗ у взрослых. В основной группе выздоровели 94,4 % больных, в группе контроля — 77,8 %. Среди больных с тонзиллитом боль в горле, повышение температуры тела, гиперемия и отек небных миндалин к 10-му дню терапии полностью исчезли у 100 % больных, а в контрольной группе этот показатель составил 70 %. Эффективность терапии ларингита была соответственно 96,8 % и 87,5 %. При ларинготрахеите число выздоровевших больных в основной группе составило 95 %, в то время как в контрольной — лишь 68 %. Среди страдавших острым бронхитом выздоровление составило 94 % в основной группе и 54,7 % в группе контроля. Проведенный анализ показал достоверно лучшие результаты от применения фенспирида в терапии ОРЗ по сравнению с традиционными методами лечения. Авторы заключили, что фенспирид — уникальное ЛС, оказывающее мощный противовоспалительный эффект, не являющееся при этом гормональным препаратом. Серьезных нежелательных явлений было отмечено всего 2 (0,17 %). Раннее назначение этого препарата, тропного к эпителию дыхательных путей, обеспечивало рациональный контроль над симптомами воспаления, способствовало быстрому уменьшению клинических

проявлений респираторной инфекции, уменьшало вероятность развития осложнений [26].

Показательны результаты широкомасштабного многоцентрового педиатрического исследования, проведенного в 9 регионах России, в котором приняли участие 2 582 пациента с острыми инфекционно-воспалительными респираторными заболеваниями. Возраст больных был от первых недель жизни до 16 лет. Острая инфекция верхних отделов респираторного тракта была установлена у 79 % детей, острый бронхит — у 20,5 %, в том числе с бронхиальной обструкцией в 25 % случаев, бронхолит — у 0,5 % пациентов. Легкая степень тяжести ОРЗ была у 1/3 пациентов, тяжелое течение — у 2 %, у остальных детей имела место средняя степень тяжести ОРЗ. Фенспирид был включен в терапию у подавляющего большинства детей на 1-е–3-и сутки от начала болезни. Используемая доза препарата была стандартной. Монотерапию фенспиридом получали 33 % больных, фенспирид в сочетании с фюзафюнджином (местный препарат с антибактериальным и противовоспалительным действием Биопарокс) — 47 %, фенспирид в сочетании с системными антибиотиками — 20 % наблюдаемых детей. Эффективность фенспирида как "отличная" была отмечена у 42 %, как "хорошая" — у 46 % детей. Авторы сделали вывод о том, что "фенспирид является высокоэффективным и безопасным препаратом, способным существенно облегчить течение ОРЗ у детей. Использование монотерапии фенспиридом показало его высокую эффективность при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях респираторного тракта, особенно при назначении его в первые дни заболевания. Фенспирид может быть назначен и как дополнительный противовоспалительный препарат наряду с антибиотиками местного и системного действия" [27].

В Польше было проведено открытое контролируемое изучение фенспирида при остром бронхите: у 597 пациентов (51 % женщин, 49 % мужчин) в возрасте  $39 \pm 18$  лет. Фенспирид назначали в дозе 240 мг в день (80 мг 3 раза) в течение 14 дней. Общая оценка эффективности фенспирида у пациентов с острым бронхитом показала полное исчезновение симптомов через 7 дней терапии в 24 % и после 14 дней в 87 %. В 6 % случаев через 7 дней и в 1 % через 14 дней лечения фенспиридом не было достигнуто улучшение. Авторы рекомендовали включить фенспирид в схему лечения острого бронхита [28].

Л.И.Дворецкий и соавт. [29] представили недавно результаты многоцентрового открытого рандомизированного исследования "Эскулап", в которое были включены 730 больных острыми респираторными заболеваниями. Эффективность Эреспала была оценена врачами как отличная и хорошая в 91 % случаев, в контрольной группе такой результат составлял 58,7 %. Среди получавших Эреспал количество дней нетрудоспособности было на 14 % меньше, чем в группе контроля. Возможность монотерапии Эрес-

палом (44,6 % случаев) наряду с безопасностью препарата обеспечивала более высокую комплаентность пациентов, уменьшала риск развития последствий полипрагмазии и стоимость лечения больных ОРВИ. Фармакоэкономический анализ показал, что терапия ОРВИ с использованием Эреспала в 2 раза дешевле по сравнению с группой контроля, в которой Эреспал не назначали.

## Синусит

Эффективность фенспирида при хроническом синусите была продемонстрирована достаточно давно в двойном слепом контролируемом исследовании в сравнении с плацебо [30]. Во время рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Польше, была доказана эффективность трехмесячного лечения пациентов с хроническим синуситом. Главный критерий эффективности был определен с помощью компьютерной томографии (КТ) околоносовых пазух по шкале Лунда. Эти изменения среди получавших фенспирид были достоверными и отличались от контрольной группы. Клинические симптомы хронического синусита — чихание, зуд в носу и гнойный характер мокроты — уменьшились в группе фенспирида в большей степени, чем в группе плацебо. Авторы отметили хорошую переносимость препарата в течение 3 мес. [31]. При катаральной форме синусита отечественные авторы рекомендуют Эреспал в качестве системной противовоспалительной терапии [32]. Недавно были опубликованы результаты исследования, также свидетельствовавшие о целесообразности включения фенспирида в комплексное лечение больных острым риносинуситом [33].

## Отит

Эффективность фенспирида при хроническом отите у взрослых была доказана в мультицентровом исследовании, проведенном во Франции с участием 696 пациентов [34]. В открытом сравнительном исследовании с помощью динамической тональной аудиометрии, тимпанометрии, а также данных субъективной оценки отечественные авторы выявили высокую эффективность лечения фенспиридом по 80 мг 3 раза в день в течение 10 дней у 82 больных экссудативным средним отитом (ЭСО) [35].

Проведено сравнительное рандомизированное исследование эффективности комбинированной терапии 40 детей с ЭСО (средний возраст — 8,2 года) амоксициллином в сочетании с фенспиридом. У детей, получавших дополнительную терапию фенспиридом, отмечалось статистически достоверное ( $p < 0,01$ ) более быстрое исчезновение клинических симптомов. Наблюдалось статистически достоверное ( $p < 0,01$ ) уменьшение таких признаков, как боль в ухе, беспокойство, подъем температуры, плач. Возвращение слуха и нормализация состояния сред-

него уха отмечались раньше ( $p < 0,01$ ). Нежелательных явлений в ходе лечения не было [36]. Отечественные специалисты оториноларингологической практики характеризуют Эреспал как средство, обладающее сильным противовоспалительным действием, которое обусловлено блокадой  $H_1$ -рецепторов и антагонизмом к медиаторам воспаления, снижением выработки провоспалительных веществ (цитокинов,  $TNF\alpha$ , метаболитов арахидоновой кислоты, свободных радикалов). Механизм действия фенспирида направлен непосредственно на метаболизм арахидоновой кислоты, что позволяет одновременно блокировать образование простагландинов и лейкотриенов в отличие от НПВС, влияющих только на циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты и не препятствующих образованию такого сильного воспалительного медиатора, как лейкотриены. Фенспирид не является стероидным противовоспалительным средством и не оказывает неблагоприятного побочного действия, как глюкокортикостероиды. Все это позволяет рекомендовать его для лечения острых отитов [37].

## ХОБЛ

Более четверти века тому назад группа из 20 больных хроническими бронхопневмопатиями применяла в течение 15 дней фенспирид орально и внутримышечно. Проводили мониторинг состояния функции внешнего дыхания (ФВД) и газов крови в исходном состоянии на 5-, 10- и 15-й дни. Было установлено прогрессирующее достоверное улучшение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю с ( $ОФВ_1$ ),  $ОО$ . Это объясняли как противовоспалительными свойствами препарата, так и прямым антибронхоспастическим действием. Была подчеркнута прекрасная клиническая переносимость фенспирида при его оральном и внутримышечном применении [38]. Мы полагаем, что это была первая публикация, показавшая эффективность фенспирида при ХОБЛ. Спустя два года было проведено клиническое изучение фенспирида (инъекционная форма и таблетки 80 мг с замедленным высвобождением) у пациентов с хронической бронхолегочной патологией гиперсекреторного типа. Интересные результаты были обнаружены в 20 случаях из 37, но иногда эффект был отсроченным. Группа пациентов содержала значительное число пациентов с выраженной гиперсекрецией. Эффективность фенспирида была доказана (8 случаев из 11). Был сделан вывод о том, что при долговременном лечении фенспиридом, который хорошо переносится, может быть достигнут успех у пациентов с преобладающими признаками бронхиальной гиперэкссудации [39]. В том же году в открытом сравнительном исследовании, проведенном во Франции, было установлено, что при лечении в течение 20 дней хронического бронхита фенспирид был более эффективен в отношении прекращения кашля, уменьшения

одышки и физикальных признаков, чем протеолитические ферменты и бальзамы. Авторы уже тогда отмечали предупреждающее влияние на частоту обострений заболевания [40].

В мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что терапия Эреспалом больных ХОБЛ в течение 6 мес. приводила к достоверному увеличению бронхиальной проходимости, снижению потребности в применении теофиллина и симпатомиметиков [41]. В плацебо-контролируемом исследовании Эреспал показал высокую эффективность при терапии обострения ХОБЛ в сочетании с амоксициллином / клавуланатом. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование было проведено в 7 центрах. В него были включены больные обоюбого пола в возрасте до 80 лет. Все больные имели ХОБЛ и признаки бронхиальной инфекции, проявлявшиеся как минимум двумя из трех критериев по *Anthonisen*. В обеих группах применяли амоксициллин-клавуланат 500 / 125 мг 3 раза в день, а в основной — фенспирид 80 мг 3 раза в день, в контрольной — плацебо. На 11-й день откашливание разрешилось в 39 % и 32 % случаев, кашель — в 44 % и 16 %, аускультативные признаки вернулись к норме у 83 % и 47 % соответственно. Авторы заключили, что фенспирид обеспечивал более раннее клиническое улучшение [42]. В педиатрической клинике также был описан хороший клинический эффект Эреспала при включении его в комплексную терапию обструктивного бронхита у детей раннего возраста [43]. Обзор 62 источников литературы, проведенный в 2004 г. *С.И.Эрдес*, позволил сделать вывод об эффективности и безопасности применения фенспирида у детей, страдающих острым средним отитом, воспалением слуховой трубы, острыми и хроническими риносинуситами, хроническим бронхитом (ХБ) и БА [44].

В главном военном клиническом госпитале им. Н.Н.Бурденко (г. Москва) было проведено открытое исследование эффективности и безопасности применения Эреспала в течение 3–12 мес. у больных ХОБЛ средней тяжести течения вне обострения. В период применения Эреспала ни в одном случае не было обострения ХОБЛ. При оценке состояния к 12-му месяцу наблюдения произошло достоверное улучшение как клинических, лабораторных, эндоскопических и функциональных показателей, так и показателей качества жизни (КЖ) на основании применения анкеты госпиталя Св. Георгия [45]. В том же году влияние фенспирида на течение обострения ХОБЛ было изучено на 30 больных. Препарат назначали 2 раза в день в течение 3 мес. К концу лечения кашель и отделение мокроты прекратились, одышка уменьшилась. Улучшились показатели ФВД, особенно у пациентов со смешанным типом нарушений с преобладанием рестрикции [46]. Сотрудники Центрального НИИ туберкулеза РАМН отмечали выраженный клинический эффект фен-

спирида при ХОБЛ 1-й стадии, а также положительное влияние препарата на ОФВ<sub>1</sub> [47].

Интересны работы, посвященные комбинированной терапии. В открытом сравнительном исследовании терапии ипратропия бромидом и сочетанием этого холиноблокатора с фенспиридом участвовали 80 больных ХБ и ХОБЛ. Лечение в течение 6 мес. показало, что комбинированная терапия сопровождалась уменьшением выраженности одышки, положительной динамикой характера мокроты и ее отделения и тенденцией к достоверному снижению выраженности кашля. В обеих группах наблюдалось улучшение вентилиционной функции легких, однако больше выражено у больных, получавших комбинированную терапию. В этой группе у больных ХБ отмечено снижение цитоза, процентного и абсолютного содержания нейтрофилов, абсолютного содержания лимфоцитов и эозинофилов в индуцированной мокроте. У пациентов, получавших Эреспал, выявлено статистически значимое снижение уровня фактора некроза опухоли- $\alpha$  в сыворотке крови и мокроте, а также IL-8 в мокроте [48]. Оценка эффективности и безопасности применения фенспирида в клинике ХОБЛ была предметом изысканий сотрудников Казанского медицинского университета. Проведенное трехмесячное рандомизированное открытое сравнительное исследование показало, что современная комплексная терапия ХОБЛ позволяет реально управлять как клиническими симптомами и функциональными данными, так и КЖ этих пациентов. Использование фенспирида в лечении больных ХОБЛ потенцировало улучшение параметров форсированного выдоха, нормализацию СОЭ, достоверно улучшало КЖ, оцененное по методике, рекомендованной ВОЗ — WHOQOL-100 [49]. Применение Эреспала в условиях нашей клиники в течение 6 и 12 мес. свидетельствовало о противовоспалительном эффекте препарата и его безопасности при длительной непрерывной терапии.

В 12 центрах Польши было проведено шестимесячное рандомизированное мультицентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности фенспирида при ХОБЛ. Показатели кашля, качества и количества мокроты значительно улучшились в группе, получавшей фенспирид. Значительные различия между группами наблюдалось и в количестве эпизодов обострений, их продолжительности. Количество отмеченных побочных эффектов не различалось между группами [50]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование сочетанной терапии тиотропия бромидом и фенспиридом было выполнено в г. Хабаровске. Оценивали клинические, функциональные параметры, а также объем эндогенных нелетучих веществ сухого остатка конденсата выдыхаемого воздуха. У больных ХОБЛ комбинированная терапия улучшала микродисперсионный транспорт секрета бронхов [51].

Группа исследователей во главе с *Е.И.Шмелевым* применяла Эреспал в течение 6 мес. в качестве сред-

ства противовоспалительной терапии. У больных ХОБЛ 1-й стадии отмечен существенный прирост ОФВ<sub>1</sub>, подтвержденный увеличением толерантности физической нагрузки на 17,3 %, а при 2-й стадии была заметная тенденция к увеличению этих показателей. Авторы заключили, что фенспирид — средство, которое может замедлить прогрессирование ХОБЛ [52]. Проведенное в 7 российских центрах открытое сравнительное рандомизированное мультицентровое исследование эффективности стандартной терапии ХОБЛ (ипратропий и сальбутамол) в сравнении с сочетанием этого лечения с фенспиридом показало, что среди получавших фенспирид достоверно уменьшился кашель ( $p = 0,004$ ), снизилась потребность в сальбутамоле ( $p = 0,023$ ), улучшился ОФВ<sub>1</sub> ( $p = 0,012$ ), число и длительность обострений в были ниже. КЖ этих больных достоверно улучшилось по всем показателям. Число побочных эффектов при использовании Эреспала по сравнению со стандартной терапией не увеличивалось. Полученные результаты подтвердили целесообразность систематического использования Эреспала как средства базисной терапии больных стабильной ХОБЛ 2-й стадии [53, 54]. В комплексном исследовании фенспирида при ХОБЛ оценивали основные клинические симптомы в баллах, ФВД, данные бронхоскопии, лабораторные показатели воспаления, антиоксидантного статуса, КЖ, проводили цитологическое и цитохимическое исследование индуцированной мокроты. При обострении ХОБЛ терапия Эреспалом оказывала ранний и отчетливый противокашлевый, муколитический эффект, сопровождалась уменьшением обструкции, интенсивности воспаления в бронхах, достоверным снижением содержания С-реактивного белка, цитоза в ИМ, процентного содержания нейтрофилов ( $p < 0,01$ ) и повышением в них уровня лизосомально-катионных белков ( $p < 0,01$ ), увеличением содержания общих антиоксидантов в сыворотке крови (у 46,2 % больных по сравнению с 26,3 % в группе традиционной терапии). Длительное (в течение 3 мес.) лечение Эреспалом обеспечивало у больных ХОБЛ дальнейшую положительную динамику клинико-лабораторных показателей воспаления, данных цитологического и цитохимического исследования индуцированной мокроты [55].

Отечественные и зарубежные авторы все чаще включают фенспирид в рекомендации по лечению ХОБЛ. Так, *Л.И.Дворецкий* [56] отметил, что в последнее время арсенал медикаментозной терапии больных ХОБЛ пополнился препаратом фенспирид, который обладает противовоспалительными свойствами и оказывает бронхолитический эффект за счет различных механизмов (папавериноподобное действие, муколитический эффект, антагонизм к гистаминовым Н<sub>1</sub>-рецепторам, снижение продукции ряда провоспалительных цитокинов). В Румынии применение фенспирида расценивают в качестве современной альтернативы в лечении ХОБЛ [57]. Препарат вошел в Протоколы (стандарты) лечения

больных ХОБЛ в Республике Татарстан (Приказ МЗ РТ № 1424 от 2004 г.). В недавней публикации фенспирид (по 1 таблетке 80 мг 2 раза в день) в лечении ХОБЛ рассмотрен как противовоспалительный, бронхолитический и муколитический препарат, обладающий антагонизмом к Н<sub>1</sub>-гистаминным рецепторам, подавляющий действие провоспалительных факторов (цитокины, производные арахидоновой кислоты и др.) [58].

## Бронхиальная астма

В открытом сравнительном исследовании больных с неатопической формой БА средней тяжести была показана целесообразность включения фенспирида в комплексную терапию этого заболевания у взрослых. Было отмечено более существенное снижение общей оксидантной активности, тиобарбитурат-реактивных продуктов при одновременном отсутствии значимых изменений активности антиоксидантных энзимов в обеих группах ( $p < 0,05$ ). Использование Эреспала в фазе обострения БА характеризовалось угнетением оксидативного стресса, что, вероятно, связано с торможением продукции реактивных форм кислорода [59]. *С.И.Овчаренко и соавт.* [60] провели открытое несравнительное исследование Эреспала в комплексной терапии 55 больных БА в сочетании с аллергическим риносинуситом. Всем пациентам в составе комплексной терапии назначен Эреспал в дозе 160 мг в сутки при двукратном приеме внутрь. Пациенты начинали получать препарат на 1–5-й день пребывания в стационаре. Средняя продолжительность терапии в условиях стационара составила 16 дней (от 8 до 24 дней). Была показана высокая клиническая эффективность включения Эреспала в комплексное лечение как в отношении риносинусита (улучшение носового дыхания, снижение интенсивности ринореи, прекращение приступов чихания), так и БА (прирост ОФВ<sub>1</sub>).

Опыт лечения Эреспалом детей с БА свидетельствует об исчезновении или уменьшении клинических симптомов бронхобструкции, в частности об урежении и ослаблении кашля, уменьшении количества хрипов в легких и исчезновении одышки. После достижения ремиссии Эреспал применяли в качестве базисной противовоспалительной терапии [61]. Анализ более 60 работ, посвященных применению фенспирида в педиатрии, также выявил достаточно аргументов в пользу применения его при БА у детей [44].

## Пневмония

*И.И.Сиротко и соавт.* [62] показали, что при внебольничной пневмонии в группе больных, в комплексное лечение которых был включен фенспирид в суточной дозировке 160 мг, достигнут положительный эффект в виде восстановления рядности и регенерации респираторного эпителия (отсутствие эрозий и язв). Кроме этого, были отмечены отсутствие

воспалительной инфильтрации в слизистой оболочке трахеобронхиального дерева и значительное уменьшение интенсивности инфильтрации в ее подслизистой основе. Равномерное расширение кровеносных и лимфатических сосудов способствовало восстановлению нарушенных репаративных процессов.

### Побочные реакции

В соответствии с Государственным реестром ЛС противопоказаниями к применению фенспирида являются гиперчувствительность к препарату, беременность, период лактации, детский возраст (до 14 лет — для таблеток). Среди отмеченных реакций выделяются: диспепсия, тошнота, рвота, сонливость, синусовая тахикардия. Симптомами передозировки могут быть возбуждение, синусовая тахикардия, тошнота, рвота. Лечение состоит в промывании желудка, ЭКГ-контроле, поддержании жизненно важных функций организма. В исследовании, проведенном в Польше, прекрасная переносимость фенспирида при ОРЗ была документирована у 59 % пациентов, хорошая — у 34 %. Выявленные побочные реакции классифицировали как легкие; 20 больных (5,1 %) перестали принимать фенспирид [25]. Изучение фенспирида при различных воспалительных заболеваниях респираторного тракта свидетельствует о высокой степени его безопасности. Анализ литературы, сделанный в 2001 г. А.С.Соколовым [2], позволяет говорить о том, что побочные эффекты, встречающиеся при терапии фенспиридом (диспептические расстройства, кожный зуд, сухость во рту) выражены незначительно и встречаются не чаще, чем при назначении плацебо. Дети хорошо переносят проводимую терапию, частота нежелательных реакций при монотерапии составила 0,12 % (аллергическая сыпь, тошнота, диарея) [27]. 28 случаев побочных эффектов (4,7 %) были обнаружены у 26 больных острым бронхитом (4,3 %): головокружение — 7, тошнота — 6, сонливость — 5, сердцебиение — 4, усталость — 2, боль в животе — 2, другие симптомы — 2. Только у 8 пациентов (1,3 %) терапия была прекращена через 7 дней из-за побочных реакций [28]. В мультицентровом исследовании больных ОРВИ серьезных нежелательных явлений было отмечено всего 2, что составило 0,17 % [26]. В Польше описаны 2 случая интоксикации у молодых женщин: ортостатическая гипотония с АД менее 105–115/70 мм рт. ст. в положении лежа и 70–80/40 мм рт. ст. в положении сидя, тахикардия 100–110 уд./мин (в положении сидя). Основная симптоматика была, вероятно, обусловлена ингибированием  $\alpha$ -адренорецепторов [63].

### Заключение

Проведенный анализ литературы и результаты собственных исследований показали, что фенспирид (Эреспал) является эффективным и безопасным

противовоспалительным препаратом с оригинальным комплексным механизмом действия. Это позволяет рекомендовать его для широкого применения в амбулаторной практике при лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта инфекционной и неинфекционной природы, а в условиях стационара — в составе комплексной терапии в качестве патогенетического средства.

### Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2003.
2. Соколов А.С. Фенспирид (эреспал) в лечении обструктивных болезней легких. Пульмонология 2001; 11 (1): 101–104.
3. Le Douarec J.C., Duhault J., Laubie M. Pharmacological study of phenethyl-8-oxa-1-diaza-3,8-spiro(4,5)decanone-2 hydrochloride or fenspiride (JP 428). *Arzneimittel-Forsch.* 1969; 19 (8): 1263–1271.
4. Duhault J., Le Douarec J.C., Mayeroff C. et al. Studies on the antiallergic and corticosecretory effects of 8-phenethyl-1-oxa-3,8-diaza-spiro(4,5)decan-2-one (fenspiride, JP 428). *Arzneimittel-Forsch.* 1972; 22 (11): 1947–1952.
5. Rognoni F., Marchini F., Piacenza G., Paracchini S. Effect of 8-N-phenethyl-1-oxa-2-oxo-3,8-diazaspiro(4,5)decane hydrochloride (decaspiride) on histamine receptors. *Boll. Chim. Farm.* 1978; 117 (7): 397–401.
6. Evrard Y., Lhoste F., Advenier C., Duhault J. Le fenspiride et le systeme bronchopulmonaire: nouvelle approche pharmacologique. *Sem. Hop.* 1986; 62 (19): 1375–1381.
7. Lima M.C.R., Hatmi M., Martins M.A. et al. Mediateurs de l'inflammation et antagonisme par le fenspiride de la pleurésie expérimentale chez le rat. *Rhinology* 1988; suppl. 4: 87–95.
8. Broillet A., White R., Ventrone R., Giessinger N. Efficacy of fenspiride in alleviating SO<sub>2</sub> induced chronic bronchitis in rats and allergic rhinitis in guinea pigs. *Rhinology* 1988; suppl. 4: 75–83.
9. Marchini F., Piacenza G., Pesce E. Mechanism of action of 8-N-phenethyl-1-oxa-2-oxo-3,8-diaza-(4,5)-spirodecane hydrochloride, a bronchodilator agent, on the isolated trachea of the guinea pig. *Boll. Chim. Farm.* 1978; 117 (10): 615–619.
10. Advenier C. Fenspiride and relaxation of tracheobronchial musculature. Mechanism of action. *Rhinology* 1988; suppl. 4: 67–74.
11. Lonchamp M., Evrard Y., Duhault J. Recent data on the pharmacology of fenspiride. *Rhinology* 1988; suppl. 4: 59–66.
12. Girard V., Naline E., Crambes O. et al. Pre- and postjunctional inhibitory effects of fenspiride on guinea-pig bronchi. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (5): 1015–1020.
13. De Castro C.M., Nahori M.A., Dumarey C.H. et al. Fenspiride: an anti-inflammatory drug with potential benefits in the treatment of endotoxemia. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 294 (2-3): 669–676.
14. Laude E.A., Bee D., Crambes O., Howard P. Antitussive and antibronchoconstriction actions of fenspiride in guinea-pigs. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (10): 1699–1704.

15. *Feray J.C., Mohammadi K., Taouil K. et al.* Fenspiride and membrane transduction signals in rat alveolar macrophages. *Biochem. Pharmacol.* 1997; 54 (2): 293–297.
16. *Mattsson C., Hellstrom S.* Inhibition of the development of myringosclerosis by local administration of fenspiride, an anti-inflammatory drug. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 1997; 254 (9–10): 425–429.
17. *Quartulli F., Pinelli E., Broue-Chabbert A. et al.* Fenspiride inhibits histamine-induced responses in a lung epithelial cell line. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 348 (2–3): 297–304.
18. *Cortijo J., Naline E., Ortiz J.L. et al.* Effects of fenspiride on human bronchial cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes: functional and biochemical study. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 341 (1): 79–86.
19. *Khawaja A.M., Liu Y.C., Rogers D.F.* Effect of fenspiride, a non-steroidal antiinflammatory agent, on neurogenic mucus secretion in ferret trachea in vitro. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1999; 12 (6): 363–368.
20. *Jankowski R.* ENT inflammation and importance of fenspiride. *Presse Med.* 2002; Spec. No 1: HS7–HS10.
21. *Melloni B.* Bronchial inflammation during chronic bronchitis, importance of fenspiride. *Presse Med.* 2002; Spec. No 1: HS11–HS15.
22. *Dumasia M.C., Houghton E., Hyde W. et al.* Detection of fenspiride and identification of in vivo metabolites in horse body fluids by capillary gas chromatography-mass spectrometry: administration, biotransformation and urinary excretion after a single oral dose. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2002; 767 (1): 131–144.
23. *Montes B., Catalan M., Rocas A. et al.* Single dose pharmacokinetics of fenspiride hydrochloride: phase I clinical trial. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 45 (2): 169–172.
24. *Bonnefoy J.* New use of Pneumorel in otorhinolaryngology. Value of its antiexudative action during tonsillectomies. *J. Fr. Otorhinolaryngol. Audiophonol. Chir. Maxillofac.* 1976; 25 (3): 275–276.
25. *Plusa T., Nawacka D.* Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections. *Pol. Merkuriusz. Lek.* 1998; 5 (30): 368–371.
26. *Козлов В.С., Шиленкова В.В., Чистякова О.Д.* Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний. *Consilium Medicum* 2003; 5 (10): [http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/03\\_10/566.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/03_10/566.shtml)
27. *Самсыгина Г.А. и др.* Результаты многоцентрового исследования эффективности фенспирида гидрохлорида (эреспала) при лечении острой респираторной инфекции у детей. *Педиатрия* 2002; 2: 81–85.
28. *Plusa T., Ochwat A.* Fenspiride in patients with acute bronchitis. *Pol. Merkuriusz. Lek.* 2005; 19 (109): 32–36.
29. *Дворецкий Л.И., Полевицков А.В., Соколов А.С.* Эффективность противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях у взрослых в амбулаторной практике: результаты программы "Эскулап". *Consilium Medicum* 2006; 6 (10): <http://www.consilium-medicum.com>
30. *Suenant G.* Efficacy of Pneumorel 80 mg (fenspiride) in the treatment of chronic sinusitis. Double-blind placebo-controlled study. *Rhinology* 1988; suppl. 4: 21–29.
31. *Zawisza E.* Efficacy and tolerance of fenspiride treatment in chronic sinusitis. Results of the Polish multicenter study. *Otolaryngol. Pol.* 2005; 59 (1): 141–145.
32. *Рязанцев С.В.* Рациональная антимикробная химиотерапия острых заболеваний верхних дыхательных путей. *Consilium Medicum* 2005; 7 (4): [http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/04\\_01/4.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/04_01/4.shtml)
33. *Анютин П.Г., Студеный М.Е.* Эреспал в комплексном лечении больных острым риносинуситом. *Вестн. оторинолар.* 2006; 2: 42–43.
34. *Sallebert L., Schutz D.* Value of Pneumorel 80 mg in the treatment of chronic otitis in adults. Multicentre study of 696 cases. *Rhinology* 1988; suppl. 4: 43–58.
35. *Левина Ю.В., Лучихин Л.А., Красюк А.А.* Эффективность эреспала при экссудативном среднем отите. *Вестн. оторинолар.* 2003; 4: 48–50.
36. *Zielnik-Jurkiewicz B., Jurkiewicz D.* Usefulness of fenspiride in the treatment of acute otitis media in children. *Pol. Merkuriusz. Lek.* 2005; 18 (108): 624–628.
37. *Янов Ю.К., Рязанцев С.В.* Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов. *Consilium Medicum* 2005; 7 (4): [http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05\\_04/290.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05_04/290.shtml)
38. *Cascella D., Raffi G.B., Caudarella R. et al.* Functional respiratory and blood gas analytical studies of the effects of fenspiride, in oral and intramuscular administration, in chronic bronchopneumopathic subjects. *Minerva. Med.* 1979; 70 (54): 3715–3719.
39. *De Labarthe B., Gosset X., Dourmap C. et al.* Activity and safety of fenspiride in bronchial hyperexudation. *Sem. Hop.* 1979; 55 (33–34): 1549–1552.
40. *Olivieri D., Blasi A., Pezza A.* A controlled clinical study of Pneumorel Retard tablets in the treatment of chronic bronchitis. *Sem. Hop.* 1979; 55(17–18): 931–934.
41. *Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al.* Effect of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients. *Eur. Respir. Rev.* 1991; 1 (2): 51–65.
42. *Lirsac B., Benezet O., Dansin E. et al.* Evaluation and symptomatic treatment of surinfectious exacerbations of COPD: preliminary study of antibiotic treatment combined with fenspiride (Pneumorel 80mg) versus placebo. *Rev. Pneumol. Clin.* 2000; 56 (1): 17–24.
43. *Коровина Н.А. и др.* Комплексная терапия обструктивного бронхита с применением фенспирида (эреспала) у детей раннего возраста. *Клин. фармакол. и тер.* 2001; 5: 1–4.
44. *Эрдес С.И.* Патогенетические основы применения и эффективность фенспирида в педиатрической практике. *Вопр. совр. педиатрии.* 2004; 3: 47–50.
45. *Безлепко А.В.* Опыт длительного применения фенспирида (Эреспала) при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. *Пульмонология* 2002; 3: 77–82.
46. *Кириченко А.А., Шабанова Т.М.* Опыт лечения фенспиридом больных хроническим обструктивным бронхитом. *Тер. арх.* 2002; 8: 52–55.
47. *Куницына Ю.Л., Шмелев Е.И.* Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2003; 2: 111–116.
48. *Волкова Л.И., Будкова А.А., Филонова Н.Н. и др.* Эффективность дополнительной противовоспалительной терапии эреспалом при хроническом обструктивном и необструктивном бронхите. *Тер. арх.* 2004; 76 (8): 51–56.
49. *Визель А.А., Визель И.Ю., Рюмина Е.С., Гурьева М.Э.* Оценка клинико-функционального состояния и качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких до и после комплексной медикаментоз-

- ной терапии в амбулаторных условиях. Пульмонология 2004; 1: 60–67.
50. Pirozynski M., Skucha W., Slominski M. et al. The efficacy of fenspiride on the number of exacerbations and the time of first exacerbation in patients with chronic bronchitis Pol. Merkuriusz Lek. 2005; 19 (110): 139–143.
  51. Добрых В.А., Мун И.Е. Влияние Спиривы и Эреспала на микродиспергационный транспорт секрета бронхов и течение хронической обструктивной болезни легких и внебольничной пневмонии. Пульмонология 2005; Прил.: Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания: 230, реф. № 851.
  52. Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Цой А.Н. и др. Эффективность фенспирида (Эреспала) у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2005; 5: 93–101.
  53. Чучалин А.Г., Шмелев Е.И., Овчаренко С.И. и др. Эффективность фенспирида у больных хронической обструктивной болезнью легких. Consilium Medicum 2005; 7 (10): [http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05\\_10/857.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05_10/857.shtml)
  54. Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких. Consilium Medicum 2005; 7 (4): [http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05\\_04/311.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/05_04/311.shtml)
  55. Федорова Т.А., Эккерт Н.В., Чернеховская Н.Е. и др. Возможности противовоспалительной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких. Клини. мед. 2005; 83 (7): 24–29.
  56. Дворецкий Л.И. Обострение хронического бронхита: алгоритм диагностики и схемы терапии. Инфекции и антимикроб. химиотерапия 2001; 1 (6): [http://www.consilium-medicum.com/media/infektion/01\\_06/183.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/infektion/01_06/183.shtml)
  57. Mihaltan F. Fenspiride a new alternative on the therapy of obstructive lung disease. Pneumologia 2003; 52 (2): 123–125.
  58. Лазебник Л.Б., Михайлова З.Ф. Хроническая обструктивная болезнь легких у пожилых. Consilium Medicum 2005; 7 (4): [http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/04\\_12/899.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/04_12/899.shtml)
  59. Трубников Г.В., Колодезная И.Л., Галактионова Л.П., Олейник С.И. Оксидативный статус в оценке эффективности лечения бронхиальной астмы с использованием Эреспала. Пульмонология 2002; прил.: 12-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: реф. XLV. 14.
  60. Овчаренко С.И., Чичкова Н.В., Грекова Е.Б. Бронхиальная астма в сочетании с аллергическим риносинуситом: оценка эффективности эреспала в комплексной терапии. Consilium medicum. 2006; 8(3): [http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/06\\_03/53.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/06_03/53.shtml)
  61. Лукьянов С.В., Серeda Е.В., Лукина О.Ф., Духанин А.С. Эффективность фенспирида при бронхиальной астме и хронических неспецифических инфекционно-воспалительных бронхолегочных заболеваниях у детей. Вопр. совр. педиатр. 2003; 2 (1): 14–18.
  62. Сиротко И.И., Детюченко В.П., Шмелева Т.Ю. Клинико-морфологические параллели в течение внебольничных пневмоний у лиц молодого возраста. Пульмонология 2005; прил.: Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания: 103, реф. № 357.
  63. Chodorowski Z., Sein Anand J., Korolkiewicz R. Acute intoxication with fenspiride. Przegl. Lek. 2004; 61 (4): 435–436.

Поступила 31.10.06  
 © Коллектив авторов, 2007  
**УДК 615.276**

С.Н.Авдеев

## Возможность уменьшения числа обострений у больных ХОБЛ при длительном приеме N-ацетилцистеина

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S.N.Avdееv

## Reduction of exacerbations of COPD under long-term administration of N-acetylcysteine

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности современного общества и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему, которая пока не имеет тенденции к улучшению [1].

По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ у мужчин старше 45 лет в странах Европы составляет от 8,4 % до 13,1 % [2–4]. Практически все популяционные исследования в развитых странах показали большую распространенность и смертность при ХОБЛ среди мужчин по сравнению с женщинами [5]. В период с 1990 по 1997 г. распространенность ХОБЛ среди мужчин увеличилась на 25 % и среди женщин — на 69 % [5]. Эти сведения отражают различную динамику среди мужчин и женщин распространенности наиболее важного фактора риска ХОБЛ — табакокурения. ХОБЛ является единственной болезнью, при которой смертность по-прежнему продолжает увеличиваться [6]. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4 % в структуре общей летальности [1].

### Обострения ХОБЛ

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ, частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания [1]. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью [7]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к более быстрому прогрессированию заболевания [8], к значимому снижению качества жизни больных [9] и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [7, 10]. Более того, тяжелое обострение заболевания, приводящее к острой дыхательной недостаточности, является основной причиной смерти больных ХОБЛ [11].

Именно поэтому предотвращение развития обострений является одной из важнейших задач ведения больных ХОБЛ [12]. К лекарственным средствам и вмешательствам с доказанным эффектом

снижения числа обострений у больных ХОБЛ относятся: вакцинация, физическая реабилитация, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), длительно действующие антихолинергические препараты, комбинированные препараты (иГКС плюс длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты) [13]. N-ацетилцистеин (Флуимуцил, *Zambon Group S.p.A.*, Италия) — препарат с антиоксидантными и муколитическими свойствами — также обладает способностью предотвращать развитие обострений у больных ХОБЛ [14].

### Оксидативный стресс при ХОБЛ

Основным источником оксидантов (свободных радикалов) является сигаретный дым — комплексная смесь, состоящая из более 4 700 химических компонентов. В 1 вдохе сигаретного дыма содержится 1 015 свободных радикалов, а в 1 г смолы табака — 1 018 свободных радикалов. Кроме того, курение сигарет увеличивает инфлюкс и активацию нейтрофилов и макрофагов, которые являются главным источником продукции эндогенных оксидантов [15]. Оксидативный стресс, т. е. выделение в воздухоносных путях непомерно большого количества свободных радикалов, обладает мощным повреждающим действием на все структурные компоненты легких, приводя к необратимым изменениям легочной паренхимы, дыхательных путей, сосудов легких [16]. Показано, что оксиданты приводят к снижению синтеза эластина и коллагена [17]. Кроме того, свободные радикалы нарушают структуру других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, таких как гиалуран. Демполимеризация протеогликанов легких снижает вязкость экстрацеллюлярного матрикса. Изменение структуры протеинов, вызванное оксидантами, приводит к нарушению иммунного ответа, контрактивных свойств гладкой мускулатуры бронхов, функции  $\beta$ -адренорецепторов, стимуляции выработки бронхиального секрета, активации тучных клеток, повышению проницаемости легочных сосудов, инактивации  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора секреторного лейкопротеазного ингибитора [18]. Наконец, оксидативный стресс активирует продукцию фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, ответственного за

**Таблица 1**  
**Основные маркеры повышения оксидативного стресса у больных ХОБЛ [18]**

Повышение уровней $H_2O_2$ в конденсате выдыхаемого воздуха
Повышение уровней 8-изопростана в конденсате выдыхаемого воздуха
Снижение антиоксидантной способности плазмы
Повышение уровней продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови
Повышение уровней выдыхаемого монооксида углерода (CO)
Высвобождение свободных радикалов из нейтрофилов и альвеолярных макрофагов периферической крови
Повышение уровней изопростана $F_{2t}$ -III в моче

повышение экспрессии генов, ответственных за синтез TNF- $\alpha$ , IL-8 и других провоспалительных протеинов, что приводит к усилению воспалительной реакции.

Важной частью оксидантной защиты является жидкость, покрывающая эпителий (ЖПЭ). Показано, что у курильщиков, по сравнению со здоровыми людьми, в ЖПЭ значительно снижены уровни витаминов С и Е, а острая экспозиция к табачному дыму приводит к выраженному снижению уровня глутатиона в ЖПЭ [15]. Таким образом, у больных ХОБЛ наблюдается не только повышение продукции свободных радикалов, но и истощение естественных факторов антиоксидантной защиты.

К настоящему времени накоплены достаточно обширные данные, свидетельствующие о повышении оксидативного стресса у больных ХОБЛ [19]. Основные биохимические маркеры, выявленные у пациентов ХОБЛ, представлены в табл. 1 [18].

Уровень маркеров оксидативного стресса у больных ХОБЛ значительно повышается в период обострения заболевания [20, 21].

### **N-ацетилцистеин: антиоксидантные и противовоспалительные свойства**

N-ацетилцистеин (NAC) обладает прямыми и непрямыми антиоксидантными свойствами. Прямые свойства NAC связаны со способностью его тиольных групп к взаимодействию с электрофильными группами свободных радикалов [22]. Данная реакция приводит к образованию конечного продукта — дисульфида NAC. Непрямые антиоксидантные свойства NAC связаны с его ролью как предшественника глутатиона (GSH). Глутатион является трипептидом, состоящим из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина. GSH является центральным фактором защиты против эндогенных токсичных агентов (продукты клеточного аэробного дыхания и метаболизма фагоцитов) и экзогенных токсичных агентов (оксид азота, оксид серы, другие компоненты сигаретного дыма, поллютантов). Сульфгидрильная группа цистеина нейтрализует данные агенты.

Глутатион выявляют в плазме крови и в эпителиальных клетках дыхательных путей [23], однако наивысшая концентрация GSH достигается в ЖПЭ, где концентрации глутатиона превосходят концентра-

ции в плазме в 100 раз [24]. Синтез GSH происходит в основном в печени и в легких. NAC выступает в роли предшественника GSH, так как он довольно легко проникает в клетки, где в результате реакции деацетилизации превращается в цистеин. В то же время назначение активного цистеина невозможно, так как L-цистеин не достигает клетки вследствие низкой кишечной абсорбции, плохой растворимости в воде и быстрого метаболизма в кишечнике [14]. Другие дериваты цистеина, в которых сульфгидрильные группы заблокированы (карбоксиметилцистеин), не являются предшественниками GSH.

NAC является одним из наиболее хорошо изученных антиоксидантных препаратов при ХОБЛ. Доказанные антиоксидантные эффекты NAC у больных ХОБЛ *in vitro* и *in vivo* представлены в табл. 2 [18].

В нескольких исследованиях было показано, что NAC приводит к уменьшению числа обострений ХОБЛ [18, 19]. Предполагается, что данный эффект является результатом способности NAC восстанавливать внутриклеточный пул GSH [19]. Кроме того, возможно, что и муколитический эффект NAC также играет определенную роль в предотвращении развития обострений [25].

В исследовании *F.J.van Overveld et al.* [26] сравнивались противовоспалительные эффекты препаратов иГКС и NAC. Двадцать больных ХОБЛ (средний объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>)  $1,69 \pm 0,98$  л) были включены в перекрестное исследование и получали в течение 10 нед. либо флутиказона пропионат 500 мкг 2 раза в сутки либо NAC 600 мг 1 раз в сутки. Терапия иГКС привела к повышению маркеров антиоксидантной активности сыворотки крови: глутатион-пероксидазы (от  $51,2 \pm 5,8$  до  $62,2 \pm 8,6$  ед/г Hb,  $p < 0,02$ ) и тролокс-эквивалентной антиоксидантной емкости (от  $1,44 \pm 0,05$  до  $1,52 \pm 0,06$  mM,  $p < 0,05$ ). Эффекты NAC были связа-

**Таблица 2**  
**Доказанные антиоксидантные эффекты NAC у больных ХОБЛ [18]**

<b>IN VITRO</b>
NAC уменьшает $H_2O_2$ -индуцированное повреждение эпителиальных клеток
NAC уменьшает повреждение различных клеток легких от курения
NAC предотвращает инактивацию $\alpha$ -1 ингибитора протеиназ
NAC уменьшает TNF- $\alpha$ повышенную NF- $\kappa$ B DNA связывающую активность
NAC уменьшает TNF- $\alpha$ индуцированную IL-8 генную экспрессию
<b>IN VIVO</b>
NAC является предшественником глутатиона и "ловушкой" свободных радикалов
NAC увеличивает концентрацию глутатиона в дыхательных путях
NAC снижает $O_2$ -продукцию нейтрофилами, альвеолярными макрофагами, фибробластами
NAC снижает в БАЛ курильщиков уровни лактоферрина, эозинофильного катионного протеина, уменьшает хемотактическую активность для нейтрофилов
NAC снижает в сыворотке курильщиков уровни миелопероксидазы, эластазы

ны с прямой противовоспалительной активностью: снижением эозинофильного катионного протеина в мокроте (от  $318 \pm 73$  до  $163 \pm 30$  нг/мл,  $p < 0,01$ ) и IL-8 в мокроте (от  $429 \pm 80$  до  $347 \pm 70$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). В другом исследовании *F.J. van Overveld et al.* [27] было показано, что терапия НАС 600 мг/с в течение 10 мес. приводит к уменьшению хемоаттрактивных свойств индуцированной мокроты у больных ХОБЛ. Так как главными хемоаттрактантами для нейтрофилов в мокроте являются IL-8 и LTB-4, можно предположить, что концентрация именно этих цитокинов снизилась под влиянием терапии НАС. В исследовании *A.Bhowmik et al.* [28] было показано, что частота обострений у больных ХОБЛ напрямую зависит от уровней цитокинов IL-6 и IL-8 в мокроте. Таким образом, способность НАС предотвращать развитие обострений может быть следствием их противовоспалительного эффекта. В свою очередь, противовоспалительные эффекты НАС могут быть опосредованы через их влияние на оксидативный стресс [19].

### Эффективность и безопасность НАС у больных ХОБЛ в клинических исследованиях

В нескольких достаточно продолжительных исследованиях было показано, что прием НАС позволяет улучшить клинические симптомы у больных ХОБЛ. В исследовании *A.V. Tattersall et al.* [29], включавшем 1 392 больных, прием НАС в дозе 600 мг/с в течение 2 мес. приводил к снижению вязкости мокроты у 80 % больных, улучшению внешнего вида мокроты — у 59 %, облегчению откашливания — у 74 % и уменьшению тяжести кашля — у 71 % больных. Положительное влияние НАС на основные симптомы ХОБЛ — кашель и одышку — было также продемонстрировано в других рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) (табл. 3) [30, 31]. По данным метаанализа *C.Stey et al.* [32] длительная терапия НАС приводила к значительному улучшению клинической картины у 26 из 100 больных, получавших данную терапию (число больных, которых необходимо пролечить для получения данного эффекта (*number needed to treat* — NNT) = 3,8).

Прием НАС обычно не сопровождается улучшением функциональных легочных показателей [33–39] (табл. 3). Однако в некоторых исследованиях во время приема НАС был замечен небольшой, но статистически значимый прирост ОФВ<sub>1</sub> [30, 31] и максимального экспираторного потока на уровне 50 % от форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ; табл. 3) [31]. В исследовании BRONCUS были впервые получены данные о способности НАС уменьшать легочную гиперинфляцию у больных ХОБЛ [34]. Терапия НАС в дозе 600 мг/с в течение 3 лет приводила к снижению функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких на 374 мл, в то время как на фоне плацебо данный параметр увеличился на 8 мл ( $p = 0,008$ ) [34]. У больных ХОБЛ с III стадией по GOLD различия по показателю ФОЕ оказались еще более впечатляющими: в группе терапии НАС данный параметр снизился на 509 мл, а в группе вырос на 254 мл ( $p = 0,010$ ).

Данные об улучшении качества жизни больных ХОБЛ на фоне приема НАС были получены в мультицентровом двойном слепом РКИ *N.C.Hansen et al.* [38], в котором в течение 26 нед. проводилось наблюдение за 59 больными ХОБЛ, принимавшими НАС в дозе 600 мг 2 раза в сутки и за 70 больными ХОБЛ, принимавшими плацебо. Одним из результатов данной работы оказалось значительное улучшение у больных группы НАС качества жизни по данным опросника GHQ (*General Health Questionnaire*) и 5 визуальных аналоговых шкал (общение с друзьями, семьей, свободное время и т. д.). В исследовании BRONCUS наибольшее улучшение качества жизни на фоне приема НАС было выявлено у подгруппы больных, не принимавших ИГКС: снижение числа баллов по шкале SGRQ на 11,23 баллов и на 7,02 баллов в группах НАС и плацебо соответственно (уменьшение баллов по шкале SGRQ означает улучшение качества жизни) [34].

*S.M.Gerrits et al.* [40], используя базу данных PHARMO, охватывающую более 450 тыс. человек из 8 городов Нидерландов, проанализировали влияние терапии НАС на число повторных госпитализаций больных ХОБЛ. Авторы включили в свой анализ

Таблица 3  
Эффекты НАС у больных ХОБЛ, показанные в клинических исследованиях

Исследование	Доза в сутки	Число больных	Длительность	ОФВ <sub>1</sub>	КЖ	Одышка	Обострения	Госпитализации	Побочные эффекты
<i>Botan, 1983</i>	400	259	6 мес.	–	–	–	↓	↓	нет
<i>Aylward, 1980</i>	600	248	2 мес.	↑	–	↓	–	–	23 %
<i>Decramer, 2004</i>	600	523	3 года	NS	NS	–	↓*	–	нет
<i>Pela, 1999</i>	600	169	6 мес.	↑	↓ кашель	–	↓	↓	NS
<i>Rasmussen, 1988</i>	600	116	6 мес.	–	–	–	↑ (NS)	↓	нет
<i>Parr, 1987</i>	600	526	6 мес.	–	–	–	NS	↓	нет
<i>Jackson, 1984</i>	600	121	3 мес.	–	–	–	–	–	нет
<i>Hansen, 1994</i>	1200	153	22 нед.	NS	↑	–	↑ (NS)	–	нет
<i>Koechlin, 2004</i>	1800	9	4 дня	–	–	–	–	–	нет

Примечание: NS — изменения не отличаются от плацебо, КЖ — качество жизни, \* — группа без ИГКС.

1 219 больных ХОБЛ старше 55 лет, которые были госпитализированы в период 1986–1998 гг., и после выписки получали различные дозы НАС. Среди больных, повторно госпитализированных в течение около 1 года, НАС получали 31,2 % пациентов, а среди больных, не нуждавшихся в госпитализации, — 40,5 % (относительный риск (ОР) 0,67 [95 % ДИ 0,53–0,85]), т. е. терапия НАС снизила число госпитализаций более чем на 30 %.

Практически во всех проведенных исследованиях было показано, что НАС в средних дозах около 600 мг/с *per os* не сопровождается развитием побочных эффектов и хорошо переносится больными, число побочных эффектов обычно сравнимо с плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме НАС являются диспепсические явления, изжога, диарея [30]. В метаанализе *C.Stey et al.* [32] число неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при терапии НАС составляло 10,2 %, а при терапии плацебо — 10,9 %, число больных, выбывших из исследований в связи с побочными эффектами, составляло 6,5 % при приеме НАС и 7,1 % — при приеме плацебо.

Что касается безопасности более высоких доз НАС, то есть данные о хорошей переносимости длительной терапии (в течение 12 мес.) НАС в дозе 1 800 мг/с больными с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) [41]. У больных ХОБЛ прием НАС в дозе 1 200 мг/с в течение 22 нед. также не сопровождался какими-либо нежелательными реакциями [38]. В исследовании *C.Koehlin et al.* [39] больные ХОБЛ в течение 4 дней принимали НАС в дозе 1 800 мг/с, и при этом не было отмечено никаких побочных реакций. В литературе есть данные о переносимости очень высоких доз НАС: 150 мг/кг веса *per os* (!) [42]. Такие дозы назначались здоровым добровольцам при тестировании толерантности к физическим нагрузкам, у ряда добровольцев были отмечены легкие побочные реакции после приема НАС в виде эритемы, потливости, диспепсических явлений. Длительность всех побочных реакций была небольшой — около 1 часа после приема препарата (продолжительность диспепсических явлений — до 4 часов) [42].

#### **Влияние НАС на число обострений ХОБЛ: данные метаанализов и исследования BRONCHUS**

Снижение числа обострений ХОБЛ на фоне длительной терапии НАС показано в, как минимум, 12 РКИ, включавших более 2 000 больных с хроническим бронхитом и ХОБЛ. Данные исследования были проанализированы в 3 независимых метаанализах [32, 43, 44].

В метаанализ *C.Stey et al.* [32] были включены 11 исследований ( $n = 2\,011$  больных с хроническим бронхитом и ХОБЛ), опубликованных в 1976–1994 гг., больные в данных исследованиях получали НАС в дозе 400–600 мг/с в течение 12–24 нед. В 9 из выбранных исследований было показано, что 351 из 723

(48,5 %) больных, получавших НАС, не имели обострений в период наблюдения по сравнению с 229 из 733 (31,2 %) больных, получавших плацебо (относительная польза 1,56 [95 % ДИ 1,37–1,77], NNT = 5,8 [95 % ДИ 4,5–8,1] больных).

В метаанализе *E.M.Grandjean et al.* [43] были проанализированы 9 РКИ (1 408 больных), в которых проводилось наблюдение за больными с хроническим бронхитом и ХОБЛ, принимавшими НАС в дозах 400–1200 мг/с или плацебо в течение 3–6 мес. Выводами метаанализа явилось заключение о положительном эффекте НАС по сравнению с плацебо: среднее различие между группами больных по влиянию на число обострений составило — 0,32 [95 % ДИ –0,50–0,18], т. е. снижение числа обострений на 23 % на фоне приема НАС по сравнению с плацебо.

Задачей метаанализа *P.Poole* и *P.Black* была оценка влияния муколитической терапии на число обострений, в данную работу были включены 23 РКИ, проведенных в 1976–1999 гг. (4 143 больных с хроническим бронхитом и ХОБЛ), из них 12 РКИ сравнивали эффекты НАС и плацебо [44]. Настоящее исследование подтвердило выводы 2 предыдущих метаанализов: на фоне активной терапии НАС общее число обострений значительно уменьшилось (среднее взвешенное различие — 0,07 в месяц [95 % ДИ 0,08–0,05],  $p < 0,0001$ ). Принимая во внимание, что среднее число обострений в группах контроля составляло 2,7 в год, общее снижение обострений на фоне терапии НАС — 29 %, NNT = 6 больных.

Наиболее длительным на сегодня является недавно опубликованное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование BRONCUS (*The Bronchitis Randomized On NAC Cost-Utility Study*), в котором изучалась эффективность терапии НАС у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения в течение 3 лет [34, 45]. В данное исследование были включены 523 больных ХОБЛ (средний возраст  $62 \pm 8$  лет, средний ОФВ<sub>1</sub>  $1,65 \pm 0,38$  л, общая доля больных ХОБЛ с III стадией по GOLD — 24–25 %), из них 256 больных принимали НАС 600 мг/с, а 267 больных — плацебо, при этом всем пациентам разрешали продолжать терапию, начатую до рандомизации (около 70 % больных принимали иГКС).

Число обострений на 1 больного за год не отличалось среди больных, принимавших НАС или плацебо ( $1,25 \pm 1,35$  vs  $1,31 \pm 1,39$ ; относительный риск (ОР) 0,99 [95 % ДИ 0,89–1,10],  $p = 0,85$ ). Однако среди больных, не принимавших иГКС ( $n = 155$ ), риск развития обострений был значительно ниже, чем у больных на фоне приема НАС, по сравнению с больными группы плацебо ( $0,96 \pm 1,36$  vs  $1,29 \pm 1,46$ ; ОР 0,79 [95 % ДИ 0,631–0,989],  $p = 0,040$ ). Таким образом, НАС приводил к уменьшению частоты развития обострений на 21 % у больных ХОБЛ, не получавших иГКС (табл. 4). Взаимодействие между НАС и иГКС было статистически значимым ( $p = 0,024$ ).

Влияние длительной терапии НАС на обострения ХОБЛ (исследование BRONCHUS [34])

	n	Число обострений (НАС)	Число обострений (плацебо)	Отношение риска [95 % ДИ]	p
Все больные	506	693	568	0,990 [0,889–1,101]	0,847
Принимавшие иГКС	361	563	471	1,059 [0,937–1,197]	0,359
Не принимавшие иГКС	155	130	187	0,790 [0,631–0,989]	0,040

Ежегодное снижение показателей ОФВ<sub>1</sub> оказалось сходным в группах НАС и плацебо ( $56 \pm 6$  и  $47 \pm 6$  мл/год соответственно). Динамика показателя ЖЕЛ также не отличалась между группами: снижение на  $60 \pm 12$  мл/год в каждой группе больных. При отдельном анализе пациентов с III стадией по GOLD, оказалось, что различия по показателю ОФВ<sub>1</sub> между сравниваемыми группами составили 94 мл на протяжении периода исследования ( $p = 0,036$ ), а по показателю ЖЕЛ — 187 мл ( $p = 0,024$ ).

#### Влияние НАС на число обострений ХОБЛ: данные метаанализа E.R.Sutherland et al. [46]

В метаанализ E.R.Sutherland et al. [46] были включены РКИ, в которых проводилось сравнение эффектов НАС и стандартной терапией у больных ХОБЛ, длительность исследований составляла не менее 3 мес. Целью метаанализа являлась проверка гипотезы о потенциале НАС снижать число обострений у больных ХОБЛ. Кроме того, перед данным метаанализом была поставлена задача проанализировать эффективность терапии НАС в зависимости от приема больными ХОБЛ других препаратов (в первую очередь, иГКС) и от статуса курения пациентов.

В итоге из 39 исследований было отобрано 8 РКИ, удовлетворявших всем предъявляемым требованиям, в которых, в совокупности, приняли участие 2 214 больных ХОБЛ [31, 33–35, 38, 47–49]. В табл. 5 представлена характеристика больных ХОБЛ, включенных в метаанализ. В целом, большинство больных имели возраст от 51 до 70 лет, ОФВ<sub>1</sub> от 29 до 81 %<sub>допж.</sub>, общая доля курильщиков составляла от 23 до 95 %. Длительность исследований варьировала от 5 мес. до 3 лет, дозы НАС, которые принимали больные ХОБЛ, — от 400 до 1 200 мг/с (табл. 5). В большинстве РКИ, включенных в метаанализ, критерии обострения ХОБЛ включали усиление кашля и по-

вышение "гнойности" мокроты, что в полной мере соответствует современному определению обострения ХОБЛ [12].

Совокупный анализ показал, что прием НАС приводит к снижению числа обострений ХОБЛ, в среднем, на 50 %. Отношения шансов (ОШ) возникновения обострений на фоне терапии НАС представлены в табл. 6. Суммарный эффект НАС, по данным метаанализа, составил: ОШ для возникновения  $\geq 1$  обострения в течение 6 мес. 0,49 [95 % ДИ 0,32–0,74],  $p = 0,001$  (см. рисунок). Минимальный эффект НАС на обострения был выявлен в исследовании BRONCHUS (ОШ 0,99) [34], максимальный — в исследовании Multicenter Study Group (ОШ 0,28) [49].

Всего из 1 820 больных ХОБЛ, завершивших исследование, 900 пациентов принимали НАС и 920 — плацебо. У больных группы НАС 509 (57 %) пациентов перенесли  $\geq 1$  обострения, и у 391 (43 %) пациентов не было обострений. У больных группы плацебо 657 (71 %) пациентов имели  $\geq 1$  обострения, и у 263 (29 %) не было отмечено обострений во время всего периода исследования. Таким образом, абсолютное снижение риска обострений при терапии НАС составило 0,14 (от 0,71 до 0,57), а NNT для предупреждения 1 обострения — 7.

В метаанализе не была установлена взаимосвязь между исходной функцией внешнего дыхания и эффективностью НАС — корреляция между ОФВ<sub>1</sub> и эффектами НАС была незначительной и статистически недостоверной ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,6$ ). Влияние фактора курения на эффективность НАС также была изучена в данной работе. С учетом того, что в 3 исследованиях, в которых более 50 % больных ХОБЛ были активными курильщиками, был показан протективный эффект НАС на развитие обострений (ОШ 0,36 [95 % ДИ 0,24–0,55],  $p < 0,001$ ) [33, 38, 49],

Таблица 5

Характеристика исследований, включенных в метаанализ [46]

Исследование	Число больных		Средний ОФВ <sub>1</sub>		Курильщики		Доза в сутки	Длительность
	Плацебо	НАС	Плацебо	НАС	Плацебо	НАС		
Boman et al.	132	127	80 %	81 %	83 %	80 %	200 мг × 2	6 мес.
BTS	96	85	31 %	29 %	26 %	28 %	200 мг × 3	5 мес.
Decramer	267	256	57 %	57 %	41 %	51 %	600 мг × 1	3 года
Grassi et al.	40	40	–	–	–	–	300 мг × 2	6 мес.
Hansen et al.	78	75	2,3 L	2,3 L	90 %	95 %	600 мг × 2	5,5 мес.
Multicenter Study Group	373	371	2,2 L	2,2 L	61 %	68 %	200 мг × 2	6 мес.
Pela et al.	84	85	59 %	57 %	23 %	34 %	600 мг × 1	6 мес.
Rasmussen et al.	57	59	–	–	–	–	300 мг × 2	6 мес.

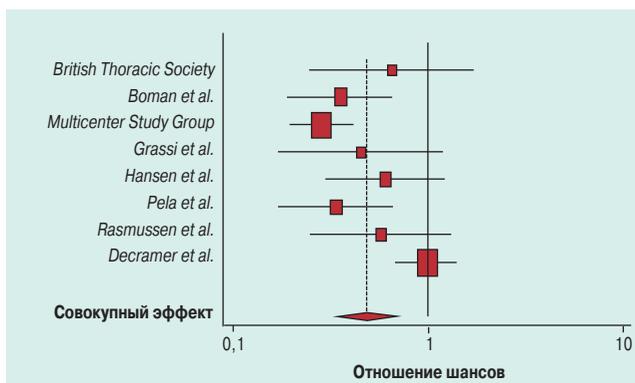


Рисунок. Суммарный эффект NAC на отношение шансов развития обострений у больных ХОБЛ [46]

можно сделать выводы, что продолжающееся курение не влияет на способность NAC предотвращать возникновение обострений ХОБЛ.

За исключением исследования BRONCHUS [34] и исследования *R. Pela et al.* [31], все анализируемые исследования были проведены до начала широкого использования иГКС у больных ХОБЛ. Для выяснения влияния иГКС на эффекты NAC был проведен дополнительный анализ, для которого из общей когорты больных были исключены больные из исследования *R. Pela et al.* [31] и больные из исследования BRONCHUS, принимавшие иГКС (около 70 % больных). Данный анализ показал, что среди больных, не принимающих иГКС, NAC приводит к более значимому снижению числа обострений (ОШ 0,42 [95 % 0,32–,54,  $p < 0,0001$ ]), чем было выявлено при анализе всех больных. Таким образом, можно сделать вывод, что совместный прием иГКС уменьшает протективный эффект NAC на развитие обострений ХОБЛ.

**Таблица 6**  
Влияние NAC на обострения ХОБЛ в исследованиях, включенных в метаанализ [46]

Исследование	Исходы	Больные		Отношение шансов [95% ДИ]
		Плацебо	NAC	
<i>Boman et al.</i>	нет обострений	20	39	0,36 [0,19–0,66]
	≥ 1 обострения	85	59	
BTS	нет обострений	8	11	0,65 [0,25–1,73]
	≥ 1 обострения	68	61	
<i>Decramer</i>	нет обострений	92	89	0,99 [0,69–1,42]
	≥ 1 обострения	175	167	
<i>Grassi et al.</i>	нет обострений	11	18	0,45 [0,17–1,20]
	≥ 1 обострения	23	17	
<i>Hansen et al.</i>	нет обострений	34	36	0,60 [0,30–1,22]
	≥ 1 обострения	36	23	
Multicenter Study Group	нет обострений	58	134	0,28 [0,20–0,41]
	≥ 1 обострения	183	120	
<i>Pela et al.</i>	нет обострений	17	37	0,34 [0,17–0,66]
	≥ 1 обострения	63	46	
<i>Rasmussen et al.</i>	нет обострений	23	28	0,57 [0,25–1,35]
	≥ 1 обострения	23	16	

## Перспективы использования NAC у больных ХОБЛ

Длительный прием NAC приводит к снижению числа обострений ХОБЛ. Лишь в одном из последних исследований данный эффект не был показан (BRONCHUS) [34], однако такая "неэффективность" NAC объясняется конкурентным приемом иГКС, который в свою очередь, приводит к уменьшению числа обострений [50]. Механизмы действия, благодаря которым NAC и иГКС приводят к уменьшению обострений, могут существенно различаться [26]. Необходимо подчеркнуть, что современные руководства рекомендуют использование иГКС больным ХОБЛ тяжелого течения (ОФВ<sub>1</sub> < 50 %) при наличии частых обострений (более 2 раз в год) [1]. NAC должен назначаться больным на более ранних этапах ХОБЛ, а также больным тяжелым ХОБЛ, которым по разным причинам терапия иГКС не показана.

Существует еще один аспект, влияющий на эффективность NAC — зависимость эффекта от дозы препарата (дозозависимый эффект). В исследовании *C.M. Gerrits et al.* [40] снижение числа госпитализаций больных ХОБЛ в стационар было отмечено только у больных, получавших NAC в дозах более 400 мг в сутки, и данный эффект увеличивался с повышением дозы NAC.

*M. Kasielski* и *D. Nowak* [51] в двойном слепом рандомизированном РКИ изучали влияние длительной терапии NAC на маркеры оксидативного стресса у больных ХОБЛ. В исследование были включены 44 больных ХОБЛ (средний ОФВ<sub>1</sub> ~ 60–70 %), из них 22 пациента в течение 1 года получали NAC в дозе 600 мг/с, а 22 пациента — плацебо. В первые 6 мес. терапии NAC маркеры оксидативного стресса (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) практически не менялись, однако только через 9 мес. терапии наблюдалось снижение H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в КВВ в 2,3 раза, а через 12 мес. — в 2,6 раз. В другом исследовании терапия 55 больных ХОБЛ (средний ОФВ<sub>1</sub> ~ 60 %) более высокими дозами NAC — 1 200 мг/с — привела к снижению H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в КВВ уже через 15 дней терапии [52], что свидетельствует в пользу дозозависимого влияния NAC на маркеры оксидативного стресса.

Экспериментальные исследования подтверждают, что общепринятая доза NAC 600 мг/с *per os* может быть недостаточна для подавления оксидативного стресса. Так, повышение уровня глутатиона в сыворотке крови у больных ХОБЛ было отмечено после приема NAC в дозе 1 800 мг/с в течение 5 дней, в то время как такой эффект не наблюдался у здоровых добровольцев при приеме NAC в дозе 600 мг/с [53, 54].

*A. Meyer et al.* [55] изучали эффективность NAC в дозах 600, 1 800 и 4 800 мг у восьми больных ИЛФ. NAC в дозе 1 800 мг приводил к значительному повышению глутатиона в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ; почти в 2 раза) и в ЖПЭ (в 2,5 раза), в то же время, увеличение дозы NAC до 4 800 мг

# 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-ацетиамидо-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 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 пачке.

**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.

не приводило к дальнейшему увеличению глютатиона. О безопасности и эффективности длительной терапии высокими дозами НАС свидетельствуют положительные данные, полученные при использовании НАС в дозе 1 800 мг/с в течение 1 года у больных ИЛФ [41].

Все эти данные свидетельствуют о том, что использование более высоких доз НАС (1 200–1 800 мг/с) может быть более эффективным, чем стандартные дозы (400–600 мг/с). Однако исследования, посвященные эффективности длительного приема (1 год и более) высоких доз НАС у больных ХОБЛ, пока не проводились.

К перспективным направлениям в терапии НАС можно отнести изменение пути доставки препарата и создание препаратов НАС с улучшенной биодоступностью. Ингаляционные формы НАС применялись у больных с муковисцидозом и ИЛФ [56, 57], препараты продемонстрировали высокую эффективность и хорошо переносились больными.

## Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2005. [www.goldcopd.org/](http://www.goldcopd.org/)
- Pena V.S., 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.
- Tzanakis N., Anagnostopoulou U., Filaditaki V. et al. COPD group of the Hellenic Thoracic Society: prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004; 125: 892–900.
- de Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al. European Community Respiratory Health Survey Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59: 120–125.
- Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 397–412.
- National Lung Health Education Program (NLHEP). Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases. *Chest* 1998; 113: 123S–163S.
- Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med.* 2006; 5: 343–349.
- Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
- Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 151: 1418–1422.
- Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449–1455.
- Senoff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J. A. M. A.* 1995; 274: 1852–1857.
- Celli B.R., MacNee W. and committee members of ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
- Scott S., Walker P., Calverley P.M.A. COPD exacerbations: Prevention. *Thorax* 2006; 61: 440–7.
- Чучалин А.Г., Соодаева С.К., Авдеев С.Н. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии заболеваний органов дыхания. М.: Zambon Group S.P.A.; 2004. 1–49.
- Morrison D., Rahman I., Lannan S., MacNee W. Epithelial permeability, inflammation, and oxidant stress in the air-spaces of smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 473–479.
- MacNee W., Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: S58–S65.
- Cantin A., Crystal R.G. Oxidants, antioxidants and the pathogenesis of emphysema. *Eur. J. Respir. Dis.* 1985; 139 (suppl.): 7–17.
- Dekhuijzen P.N.R. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 629–636.
- Sadowska A.M., Verbraecken J., Darquennes K., De Backer W.A. Role of N-acetylcysteine in the management of COPD. *Inter. J. COPD* 2006; 1: 1–10.
- Dekhuijzen P.N.R., Aben K.K.H., Dekker I. et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 813–816.
- Biernacki W.A., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax* 2003; 58: 294–298.
- Moldeus P., Cotgreave I.A., Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. *Respiration* 1986; 50: 31–42.
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine. 3rd ed. Oxford, England: Oxford University Press; 1999.
- van der Vliet A., O'Neill C.A., Cross C.E. et al. Determination of low-molecular-mass antioxidant concentrations in human respiratory tract lining fluids. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: L289–296.
- Verstraeten J.M. Mucolytic treatment in chronic obstructive pulmonary disease. Double-blind comparative clinical trial with N-acetylcysteine, bromhexine and placebo. *Acta Tuberc. Pneumol. Belg.* 1979; 70: 71–80.
- van Overveld F.J., Demkow U., Gorecka D. et al. New developments in the treatment of COPD: comparing the effects of inhaled corticosteroids and N-acetylcysteine. *J. Physiol. Pharmacol.* 2005; 56 (suppl. 4): 135–142.
- van Overveld F.J., Vermeire P.A., De Backer W.A. Induced sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) contains adhesion-promoting, therapy-sensitive factors. *Inflamm. Res.* 2000; 49: 8–13.
- Bhowmik A., Seemungal T.A.R., Sapsford R.J. et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114–20.
- Tattersall A.B., Bridgman K.M., Huitson A. Acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis — a study in general practice. *J. Int. Med. Res.* 1983; 11: 279–284.

30. *Aylward M., Maddock J., Dewland P.* Clinical evaluation of acetylcysteine in the treatment of patients with chronic obstructive bronchitis: a balanced double-blind trial with placebo control. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 111 (suppl.): 81–9.
31. *Pela R., Calcagni A.M., Subiaco S. et al.* N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration* 1999; 66: 495–500.
32. *Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al.* The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 253–262.
33. *Boman G., Backer U., Larsson S. et al.* Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur. J. Respir. Dis.* 1983; 64: 405–415.
34. *Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P.N. et al.* Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552–1560.
35. *Rasmussen J.B., Glennow C.* Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 351–355.
36. *Parr G.D., Huitson A.* Oral Fabrol (oral N-acetyl-cysteine) in chronic bronchitis. *Br. J. Dis. Chest* 1987; 81: 341–8.
37. *Jackson I.M., Barnes J., Cooksey P.* Efficacy and tolerability of oral acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis: a double-blind placebo controlled study. *J. Int. Med. Res.* 1984; 12: 198–206
38. *Hansen N.C., Skriver A., Brorsen-Riis L. et al.* Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir. Med.* 1994; 88: 531–535.
39. *Koechlin C., Couillard A., Simar D. et al.* Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 1022–1027.
40. *Gerrits C.M., Herings R.M.C., Leufkens H.G.M., Lammers J.W.J.* N-acetylcysteine reduce risk of re-hospitalization among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 795–798.
41. *Demedts M., Behr J., Buhl R. et al.* High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2229–2242.
42. *Matuszczak Y., Farid M., Jones J. et al.* Effects of N-acetylcysteine on glutathione oxidation and fatigue during hand-grip exercise. *Muscle Nerve* 2005; 32: 633–638.
43. *Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P.* Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther.* 2000; 22: 209–221.
44. *Poole P.J., Black P.N.* Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *B.M.J.* 2001; 322: 1271–1274.
45. *Decramer M., Dekhuijzen P.N.R., Troosters T. et al.* and the BRONCUS-trial Committee. The Bronchitis Randomized On NAC Cost-Utility Study (BRONCUS): hypothesis and design. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 329–336.
46. *Sutherland E.R., Crapo J.D., Bowler R.P.* N-Acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of COPD* 2006; 3: 195–202.
47. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985; 40: 832–835.
48. *Grassi C., Morandini G.C.* A controlled trial of intermittent oral acetylcysteine in the long-term treatment of chronic bronchitis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1976; 09: 393–396.
49. *Multicenter Study Group.* Long-term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. a double-blind controlled study. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 111 (suppl.): 93–108.
50. *Alsaedi A., Sin D.D., McAlister F.A.* The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am. J. Med.* 2002; 113: 59–65.
51. *Kasielski M., Nowak D.* Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2001; 95: 448–456.
52. *De Benedetto F., Aceto A., Formisano S. et al.* Long-term treatment with N-acetylcysteine (NAC) decreases hydrogen peroxide level in exhaled air of patients with moderate COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: A725.
53. *Bridgeman M.M., Marsden M., Selby C. et al.* Effect of N-acetyl cysteine on the concentrations of thiols in plasma, bronchoalveolar lavage fluid, and lung tissue. *Thorax* 1994; 49: 670–675
54. *MacNee W., Bridgeman M.M., Marsden M. et al.* The effects of N-acetylcysteine and glutathione on smoke-induced changes in lung phagocytes and epithelial cells. *Am. J. Med.* 1991; 91: 60S–66S.
55. *Meyer A., Buhl R., Kampf S., Magnussen H.* Intravenous Nacetylcysteine and lung glutathione of patients with pulmonary fibrosis and normals. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1055–1060.
56. *App E.M., Baran D., Dab I. et al.* Dose-finding and 24-h monitoring for efficacy and safety of aerosolized Nacystelyn in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 294–302.
57. *Tomioka H., Kuwata Y., Imanaka K. et al.* A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2005; 10: 449–55.

Поступила 30.01.07  
© Авдеев С.Н., 2007

УДК 616.24-036.12-085.27

## Симбикорт (будесонид / формотерол): одновременное применение в качестве базисной терапии и для купирования симптомов бронхиальной астмы

1 – ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

2 – ММА им. И.М.Сеченова, г. Москва

*A.G.Chuchalin, A.N.Tsoy, V.V.Arkipov*

## Symbicort (budesonide / formoterol) as a single inhaler for maintenance and reliever therapy of asthma

Появление ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) справедливо воспринимается как революция в фармакотерапии бронхиальной астмы (БА). Позднее оказалось возможным повысить эффективность иГКС, комбинируя их с длительно действующими  $\beta_2$ -адреностимуляторами (ДДБА). По данным исследования INSPIRE, сегодня 70 % больных БА в США и Западной Европе получают их вместе с ДДБА [1].

Однако опыт применения иГКС в сочетании с ДДБА не вполне оправдал ожидания практических врачей. По данным, полученным в ходе исследования INSPIRE [1], несмотря на широкое применение комбинированной терапии, лишь у 28 % больных достигнут хороший контроль над БА. В нашей стране иГКС и ДДБА применяются существенно менее интенсивно, поэтому доля больных с хорошим контролем над БА не превышает 4 %, а у 61 % больных отмечена хотя бы одна госпитализация по поводу обострений БА в течение последнего года [2].

Анализ ситуации показал, что существенное увеличение доз иГКС дает лишь незначительный дополнительный эффект. Например, выяснилось, что при назначении флутиказона в дозе 250–300 мкг/сут препарат проявляет до 90 % максимальной выраженности своего действия (метаанализ 8 исследований с участием 2 324 больных) [3]. Другой метаанализ (1 435 больных) [4] показал, что больные, которым будесонид назначался в дозе 200–400 мкг, имели 80 %, а при назначении в дозе 400–600 мкг — 90 % от уровня контроля над БА, достигаемого при использовании будесонида в суточной дозе 1600 мкг.

По сравнению с терапией только иГКС комбинация иГКС с ДДБА позволяет дополнительно увеличить число больных, у которых достигается хороший контроль над БА на 13–16 % (по исследованию GOAL — флутиказон / сальметерол по сравнению с флутиказоном [5], по исследованию FACET — будесонид / формотерол по сравнению с будесонидом 800 мкг [6]). Добавление ДДБА дает возможность сократить риск тяжелых обострений БА на 26 % [6],

однако даже это не позволяет решающим образом изменить качество лечения всех больных БА.

Традиционно иГКС назначаются больным БА в более или менее постоянной дозе. Новая (2006 г.) редакция "Глобальной инициативы для бронхиальной астмы" (GINA) рекомендует проводить коррекцию дозы ГКС, исходя из состояния больного, не чаще чем один раз в 3–4 мес. [7]. Между тем БА представляет собой заболевание с крайне варибельным течением: у 84 % опрошенных в ходе исследования INSPIRE [1] выраженность симптомов БА подвержена сезонным или ежемесячным вариациям, в том числе более 10 % больных говорят о еженедельных изменениях в течении заболевания.

Анализ данных клинических исследований показывает, что за период 4 месяцев от 30 % до 11 % больных имеют тяжелые (требующие госпитализации или назначения ГКС внутрь) обострения БА (минимальная частота обострений отмечалась при использовании высоких доз ингаляционных ГКС в сочетании с ДДБА) [8]. Кроме того, более легкие эпизоды ухудшения состояния отмечаются практически у всех больных с интервалом в 1–3 недели (в зависимости от характера терапии). Таким образом, за 3–4 месяца, в течение которых доза иГКС, согласно рекомендациям GINA, должна оставаться постоянной, часть больных отмечают обострения заболевания.

Итак, фиксированная доза иГКС время от времени становится недостаточной или же, напротив, избыточной относительно выраженности проявлений БА. Периодически возникающий дефицит противовоспалительной активности ГКС в свою очередь приводит к обострениям заболевания.

Большой интерес представляет анализ обострений БА, который проводился в ходе исследований FACET [6] и INSPIRE [1]. Оказалось, что от момента появления первых признаков (повышение потребности в ингаляциях бронхолитиков) до момента максимальной выраженности симптомов обострения проходит в среднем 5,1 сут. (рис. 1).



Рисунок. Динамика обострений БА [1,8] и "окно возможностей"  
Примечание: SABA —  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого действия, ПСВ — пиковая скорость выдоха.

С точки зрения фармакодинамики, обострение БА следует рассматривать как период дефицита противовоспалительной активности иГКС. Теоретически существует возможность предотвратить обострение БА за счет значительного увеличения дозы ингаляционных ГКС в первые дни ухудшения течения заболевания. Этот период получил образное название "окно возможностей". Как показало исследование INSPIRE [1], большинство больных при обострениях БА самостоятельно или по совету врача увеличивают объем использования ингаляционных ГКС примерно в 2 раза. Однако подобная тактика не способна предотвратить дальнейшее развитие обострения БА [9, 10] (уровень доказательности А [7]). С другой стороны, данные метаанализа свидетельствуют, что четырехкратное увеличение дозы иГКС позволяет купировать обострение БА столь же эффективно, как прием ГКС внутрь [11] (уровень доказательности А).

За последние несколько лет было выполнено 8 рандомизированных исследований, в ходе которых больных обучали самостоятельно увеличивать объем базисной терапии в ответ на ухудшение течения БА. Эти исследования показали, что подобная методика ("гибкое дозирование") имеет несомненные преимущества по сравнению с применением базисной терапии БА в фиксированной дозе [12–16]. Однако применять на практике "гибкое дозирование" может лишь часть больных БА, способных надежно усвоить и четко выполнять рекомендации, определяющие выбор дозы препарата. Кроме того, от пациентов требуется ежедневно фиксировать проявления заболевания, а врачи должны посвятить достаточное время обучению и контролю за их действиями.

Сделать потенциально эффективное гибкое дозирование Симбикорта удобным и интуитивно понятным для больного позволяет новая концепция SMART (*Symbicort Maintenance and Reliever Therapy*) [17] — применение Симбикорта одновременно и для поддерживающей терапии, и для купирования симптомов БА. Она заключается в том, что больной, полу-

чающий Симбикорт 160 / 4,5 мг в качестве базисной терапии (как правило, по одной ингаляции утром и вечером) вместо дополнительных ингаляций  $\beta_2$ -адреностимулятора короткого действия, по потребности использует Симбикорт. При ухудшении состояния потребность в бронхолитике короткого действия для купирования симптомов возрастает (это наиболее ранний признак обострения [1]), следовательно, заменив  $\beta_2$ -агонист короткого действия Симбикортом, больной не только эффективно купирует симптомы БА, но и восполняет дефицит ГКС, на фоне которого обычно развивается обострение. Число дополнительных ингаляций определяется состоянием пациента, но в целом за сутки больной не должен использовать Симбикорт 160 / 4,5 мкг чаще 12 раз.

С помощью SMART больной при необходимости может увеличить суточную дозу иГКС в несколько раз по сравнению с исходной. Концепция SMART не является методом терапии обострений БА, но позволяет предотвращать часть из них за счет эффективного и, самое главное, своевременного увеличения дозы ГКС в период, получивший название "окна возможностей". С другой стороны, после стабилизации состояния потребность в дополнительных ингаляциях исчезает, благодаря чему общая доза иГКС оказывается ниже, чем при назначении этих препаратов в фиксированной дозе.

Симбикорт идеально подходит для увеличения объема терапии при первых признаках ухудшения состояния. Входящий в его состав формотерол — единственный длительнодействующий  $\beta_2$ -адреностимулятор, бронхолитический эффект которого повышается по мере увеличения дозы [18]. Другой компонент Симбикорта, будесонид, также обладает выраженным дозозависимым эффектом в отношении показателей спирометрии [19], который реализуется уже в первые 1–4 часа после назначения препарата [20, 21]. В двух исследованиях будесонид в форме подачи Турбухалер, назначенный в суточной дозе 2 400 — 3 200 мкг при обострении БА, не уступал по всем показателям эффективности преднизолону (40 мг), который назначался больным внутрь [22, 23].

Является ли формотерол, входящий в состав Симбикорта, адекватной альтернативой сальбутамолу или другим  $\beta_2$ -адреностимуляторам короткого действия, обычно назначаемым "по потребности"? Положительный ответ на этот вопрос дают результаты исследования RELIEF [24], в ходе которого 18 124 больных были рандомизированы для приема формотерола 4,5 мкг или сальбутамола 200 мкг в режиме "по требованию". Было показано, что формотерол не только эффективно купирует симптомы БА, но также, по сравнению с сальбутамолом, на 14 % уменьшает число обострений БА ( $p < 0,001$ ). Кроме того, формотерол в режиме "по потребности" оказался столь же безопасным, как и сальбутамол. Другое исследование [25] показало, что формотерол в режиме "по потребности" эффективен и у тех больных, которые уже получают его в составе базисной терапии.

Симбикорт так же эффективно купирует симптомы БА. Например, исследование BOND [26] показало, что по выраженности и скорости развития бронхолитического эффекта при индуцированном метахолином бронхоспазме Симбикорт не отличается от сальбутамола. В другом исследовании (ESCORT [27]) больные с тяжелым обострением БА (средняя величина ОФВ<sub>1</sub> — 43 %<sub>долж.</sub>) получали Симбикорт Турбухалер (по 640 / 18 мкг два раза с интервалом 5 мин) или сальбутамола через спейсер (по 800 мкг с интервалом 5 мин). В первые 60 минут прирост ОФВ<sub>1</sub> в обеих группах происходил примерно одинаково, а позднее больные, получившие Симбикорт, имели лучшие показатели спирометрии. В первые 75–90 мин после ингаляции частота пульса у больных в группе сальбутамола повышалась по сравнению с исходной, а продолжительность интервала QTc — несколько увеличивалась. В группе Симбикорта число сердечных сокращений начинало снижаться сразу же после ингаляции, также не было зафиксировано и удлинение QT.

Бронхолитическое действие Симбикорта у больных с умеренной / тяжелой бронхообструкцией развивается быстрее, чем аналогичный эффект Серетид. Например, в исследовании ONSET-2 [28] значимое увеличение ОФВ<sub>1</sub> у больных, получавших Симбикорт, отмечалось в 3 раза быстрее, чем при использовании Серетид ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, Симбикорт может эффективно применяться для купирования симптомов БА, кроме того, в дозе 1280 / 36 мкг он безопаснее сальбутамо-

ла в дозе 1600 мкг. Но насколько эффективно отразится применение SMART на общем течении БА? Сегодня можно положительно ответить на этот вопрос, используя данные 6 крупных рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие 14 219 больных (табл. 1).

Как видно из табл. 1, исследования SMART охватывают больных с различной тяжестью БА. Поскольку предотвращение обострений БА является наиболее важной особенностью концепции SMART, в большинстве исследований в качестве конечной точки было выбрано время первого тяжелого обострения БА с момента рандомизации. Полученные результаты показывают, что использование SMART позволяет значительно отсрочить момент первого обострения и существенно сократить общее число обострений по сравнению с более высокими дозами иГКС, а также по сравнению с Симбикортом (табл. 2).

В целом SMART позволяет уменьшить число как легких, так и тяжелых обострений БА, повторных обострений БА, снизить количество симптомов заболевания (особенно в ночные часы) и обеспечить более высокие показатели спирометрии (табл. 3).

При этом больным, получавшим лечение в режиме SMART, требовались в среднем меньшие дозы иГКС, чем при альтернативных схемах лечения, что потенциально уменьшало риск нежелательных лекарственных реакций. Это позволило экспертам GINA сделать вывод о том, что "при использовании по потребности будесонида / формотерола оба компонента вносят свой вклад в повышение защиты от тяжелых

Таблица 1  
Исследования SMART

Название, продолжительность	Число больных	Тяжесть БА	Группа(-ы) сравнения	Конечная точка и основной результат
STEAM, 6 мес. [29]	697	Легкая и умеренная	Базисная терапия будесонидом (в дозе в 2 раза выше, чем в группе SMART) + SABA prn	Изменение величины ПСВ в утренние часы. Ср. прирост ПСВ в группе SMART — 34,5 л/мин, в контрольной группе — 9,5 л/мин ( $p < 0,001$ )
STEP, 12 мес. [30]	1 890	Умеренная (17 %) и тяжелая (83 %)	Базисная терапия будесонидом (в дозе в 2 раза выше, чем в группе SMART) + SABA prn	Время первого обострения БА. Снижение риска тяжелого обострения БА на 39 % ( $p < 0,001$ )
STAY, 12 мес. [31]	2 760	Умеренная и тяжелая	Базисная терапия Симбикортом + SABA prn. Базисная терапия будесонидом (в дозе в 4 раза выше, чем в группе SMART) + SABA prn	Время первого обострения БА. Снижение риска первого обострения БА на 45 % по сравнению с группами контроля ( $p < 0,001$ )
SMILE, 12 мес. [32]	3 394	Легкая, умеренная и тяжелая	Базисная терапия Симбикортом + тербуталин prn. Базисная терапия Симбикортом + формотерол prn	Время первого обострения БА. Снижение риска первого обострения на 27 % по сравнению с терапией Симбикортом + формотерол ( $p < 0,005$ ) и на 45 % по сравнению с терапией Симбикортом + тербуталином
COSMOS, 12 мес. [33]	2 143	Умеренная и тяжелая	Базисная терапия Серетидом (титрация суточной дозы от 200 / 100 до 1000 / 100 мкг) + SABA prn	Время первого обострения БА. Снижение риска первого обострения на 25 % [CI: 7–39%] ( $p = 0,01$ )
COMPASS, 6 мес. [34]	3 335	Легкая, умеренная и тяжелая	Базисная терапия Серетидом (500 / 100 мкг/сут) + SABA prn. Базисная терапия Симбикортом (в дозе в 2 раза выше, чем в группе SMART) + SABA prn	Время первого обострения. В группе SMART ср. время до первого обострения оказалось больше, чем в группах с терапией Симбикортом в фиксированной дозе ( $p = 0,023$ ) и группе Серетид ( $p = 0,0034$ ). Снижение общего числа обострений на 39 % по сравнению с Серетидом ( $p < 0,01$ ) и на 28 % по сравнению с Симбикортом в фиксированной дозе ( $p < 0,01$ )

Примечание: prn — по потребности, SABA —  $\beta_2$ -адреностимулятор короткого действия.

Таблица 2

Число больных, которых необходимо пролечить (NNT) с использованием SMART, чтобы предотвратить первое обострение БА, по сравнению с альтернативными вариантами базисной терапии в исследованиях STEAM, STAY и STEP

Группа сравнения (исследование)	NNT	Дополнительное снижение числа обострений на 100 больных в год
В 2 раза более высокая доза будесонида у больных с легким / умеренным течением БА (STEAM)	3,7	27
В 4 раза более высокая доза будесонида у больных с умеренным/тяжелым течением БА (STAY)	6,1	16
В 2 раза более высокая доза будесонида у больных с умеренным / тяжелым течением БА (STEP)	5,3	19
Симбикорт + SABA (STAY)	4,7	21

обострений у пациентов, получающих поддерживающую комбинированную терапию, а также обеспечивают улучшение контроля астмы при относительно низких дозах препаратов" [7].

Эксперты GINA считают, что SMART должна применяться в том случае, когда для достижения контроля над БА применения только лишь ИГКС недостаточно: "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). Насколько такой подход может быть осуществлен с помощью других комбинаций препаратов для контроля заболевания и для купирования симптомов, требует дальнейшего исследования" [7].

Использование высоких доз Симбикорта в коротких по продолжительности исследованиях оказалось вполне безопасным [27], однако существовали опасения, что больные, применяющие SMART, будут часто и подолгу использовать высокие дозы Симбикорта. Проведенные исследования показали, что подобные опасения не имеют оснований. Например, в исследованиях STAY, STEAM и STEP пациенты помимо назначенных им в качестве базис-

ной терапии 2 доз Симбикорта в день применяли дополнительно (для купирования симптомов) в среднем по 1,0; 1,03 и 0,91 ингаляции препарата соответственно. В исследовании SMILE среднее число дополнительных ингаляций составило 0,6 в день, никто из больных не применял Симбикорт более 8 раз в день, а в 90 % случаев число дополнительных ингаляций не превышало 3. В этом же исследовании больные, рандомизированные для приема тербуталина по требованию, использовали его примерно на 30 % чаще. Наконец, в исследованиях STAY, STEAM и STEP в среднем 59 % дней больные вообще не применяли дополнительные ингаляции Симбикорта. Однако при назначении SMART больные должны быть предупреждены о том, что значительное повышение дозы Симбикорта в течение нескольких последовательных дней является поводом для неотложного обращения к врачу.

Концепции SMART присущи и некоторые другие преимущества. Например, при традиционном использовании двух ингаляторов (ИГКС и  $\beta_2$ -адреностимулятор короткого действия) для терапии БА часть больных отказывается от приема ингаляционных ГКС, так как не ощущает непосредственного эффекта от их применения. Использование SMART позволяет решить эту проблему. Очевидно, что, как и любой другой подход к фармакотерапии БА, она не является оптимальной для всех без исключения

Таблица 3

Уменьшение числа отдельных проявлений БА при использовании SMART по сравнению с альтернативными вариантами базисной терапии в исследованиях STEAM, STAY и STEP

Группа сравнения (исследование)	SMART			
	дополнительное сокращение числа дней с симптомами легкого обострения БА в течение года	дополнительное сокращение числа ингаляций для купирования симптомов (ингаляции/нед.)	дополнительное сокращение числа ночей с пробуждениями от БА (число ночей/год)	дополнительное увеличение ПСВ в утренние часы (л/мин)
В 2 раза более высокая доза будесонида у больных с легким / умеренным течением БА (STEAM)	22*	2,4*	8**	25*
В 4 раза более высокая доза будесонида у больных с умеренным / тяжелым течением БА (STAY)	22*	3,2*	16*	17*
В 2 раза более высокая доза будесонида у больных с умеренным / тяжелым течением БА (STEP)	24*	3,1*	12*	20*
Симбикорт + SABA (STAY)	18*	1,5*	14*	8*

Примечание: \* —  $p < 0,001$ ; \*\* —  $p = 0,065$ .

пациентов. В частности, не извлекают пользу из применения SMART больные с легким течением БА. Часть больных имеют склонность недооценивать свои симптомы или стараются не прибегать к лечению "пока можно терпеть". Особенности психологии пациента, в силу которых он склонен игнорировать симптомы заболевания, являются препятствием к назначению SMART. То же самое можно сказать о больных, склонных переоценивать свое состояние и использовать препараты для купирования симптомов чаще, чем это необходимо.

Концепция SMART была одобрена в странах Евросоюза лишь в 2006 г. Поэтому врачи не имеют еще достаточного опыта ее практического использования. Начинать SMART можно с базисной дозы Симбикорта 160 / 4,5 мкг по 1 ингаляции утром и вечером. В настоящее время не ясно, обладает ли более высокая стартовая доза Симбикорта какими-либо преимуществами для пациентов. В исследованиях пока еще не были строго определены показания к снижению поддерживающей дозы или к переводу больного на прием Симбикорта 1 раз в день. Однако несомненно, что SMART обладает высоким фармакотерапевтическим потенциалом и имеет большие перспективы. Одобрение SMART в РФ, полученное в 2007 г., дает возможность российским врачам сделать новый важный шаг в оптимизации терапии БА.

## Литература

1. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.-E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 13.
2. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.А. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2006; 2: 94–102.
3. Holt S., Suder A., Weatherall M. et al. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *Brit. Med. J.* 2001; 323: 1–8.
4. Masoli M., Holt S., Weatherall M., Beasley R. Dose-response relationship of inhaled budesonide in adult asthma: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 552–558.
5. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
6. Tattersfield A.E., Postma D.S., Barnes P.J. et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 594–599.
7. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published November 2006. <http://www.ginasthma.org/download.asp?intId=217>
8. Pauwels R., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337 (20): 1405.
9. Fitzgerald J.M., Becker A., Sears M.R. et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004; 59: 550–556.
10. Harrison T.W., Osborne J., Newton S. et al. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 271–275.
11. Reddel H.K., Barnes D.J. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (1): 182–199.
12. Fitzgerald M. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: A five-month multicentre Canadian study. *Can. Respir. J.* 2003; 10: 427–434.
13. Stallberg B., Olsson P., Jorgensen L.A., Lindarck N., Ekstrom T. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int. J. Clin. Pract.* 2003; 57 (8): 656–661.
14. Buhl R., Kardos P., Richter K. et al. The effect of adjustable dosing with budesonide/formoterol on health-related quality of life and asthma control compared with fixed dosing. *Cur. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (8): 1209?1220.
15. Serrier P., Roche N., Pello J.Y., Larguier J.S., Mezzi K. Control of asthma by treatment with inhaled corticosteroids and prolonged action beta 2-agonists in free or fixed combination. Results of the ALISE study. *Fr. Pres. Med.* 2003; 32 (11): 493–497.
16. 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.
17. Gibson P.G. Teaching old drugs new tricks: asthma therapy adjusted by patient perception or noninvasive markers. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 397–399.
18. Ringdal N. et al. *Respir. Med.* 1998; 92: 1017–1021.
19. Busse W.W. et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 457–463.
20. Vathenen A.S., Knox A.J., Wisniewski A., Tattersfield A.E. Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 1317–1321.
21. Le Merre C., Bengtsson T., Carlholm M., Ostinelli J. Effect on lung function and inflammatory markers of single doses of inhaled budesonide in asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: A352.
22. Fitzgerald J.M., Shragge D., Haddon J. et al. A randomized, controlled trial of high dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. *Can. Respir. J.* 2000; 7: 61–67.
23. Nana A., Youngchaiyud P., Charoenratanakul S. et al. High-dose inhaled budesonide may substitute for oral therapy after an acute asthma attack. *J. Asthma* 1998; 35: 647–655.
24. Pauwels R.A., Sears M.R., Campbell M. et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 787–794.
25. Ind P.W., Villasante C., Shiner R.J. et al. Safety of formoterol by Turbuhaler<sup>1</sup> as reliever medication compared with terbutaline in moderate asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 859–866.
26. Jonkers R.E., Bantje T.A., Aalbers R. Onset of relief of dyspnoea with budesonide/formoterol or salbutamol following methacholine-induced severe bronchoconstriction in adults with asthma: a double-blind, placebo-controlled study. *Respir. Res.* 2006; 7: 141.
27. Balanag V.M., Yunus F., Yang P.C., Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol

- in the treatment of acute asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19 (2): 139–147.
28. *van der Woude H.J., Boorsma M., Bergqvist P.B. et al.* Budesonide/formoterol in a single inhaler rapidly relieves methacholine-induced moderate-to-severe bronchoconstriction. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004; 17 (2): 89–95.
  29. *Rabe K.F., Pizzichini E., Bjorn Stallberg B. et al.* Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma. *Chest* 2006; 129: 246–256.
  30. *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.
  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. *Rabe K.F., Aienza T., Magyar P. et al.* Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368 (9537): 744–753.
  33. *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.
  34. *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.

Поступила 17.04.07  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.248-085.234

### Уважаемые коллеги!

Очередной XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания пройдет 2–5 октября 2007 года в г. Казани. Мы ожидаем, что в формировании научной программы Конгресса примут активное участие не только пульмонологи, но и фтизиатры, аллергологи, торакальные хирурги, педиатры, ЛОР-врачи, специалисты в области профессиональной патологии. Ожидается прибытие представительной международной делегации.



В рамках конгресса будут проведены школы для врачей, научные симпозиумы, круглые столы, интерактивные семинары. Планируется проведение постерной сессии и конкурса молодых ученых, победители которых получают именные стипендии Российского респираторного общества.

*Главный терапевт Минздравсоцразвития России,  
директор НИИ пульмонологии Росздрава,  
академик РАМН профессор А.Г. Чучалин*

Прием тезисов научной программы конгресса будет проводиться по 15 мая 2007 г. в электронной форме на сайте <http://www.ehealth.ru>.

Заявки на индивидуальные доклады, проведение симпозиумов, школ, круглых столов, участие в конкурсе молодых ученых и постерной сессии принимаются с 1 марта по 15 июня 2007 года по электронной почте [pulmo2007@mail.ru](mailto:pulmo2007@mail.ru) или факсу (495) 465-52-08.

Организационный взнос участника конгресса:

до 15 июня 2007 г. — 1500 руб.;

после 15 июня 2007 г. — 2000 руб.;

для членов Российского респираторного общества — 1000 руб.

Регистрацию участников конгресса и бронирование гостиниц в г. Казани осуществляет ООО "Сафари Клуб", г. Казань: [kongress-sfk@bk.ru](mailto:kongress-sfk@bk.ru), тел./факс: +7 (843) 526-54-15, 266-58-88.

## Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S.N.Avdееv

### COPD as a systemic disease

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности современного общества и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему, которая пока не имеет тенденции к улучшению [1]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ у мужчин старше 45 лет в странах Европы составляет от 8,4 до 13,1 % [2–4]. ХОБЛ является причиной значительной части визитов к врачу, обращений в отделение неотложной помощи и госпитализаций. ХОБЛ является единственной болезнью, при которой смертность продолжает увеличиваться. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4 % в структуре общей летальности [5].

Согласно рекомендациям Американского торакального общества и Европейского респираторного общества ХОБЛ определяется как заболевание, которое можно предупредить и лечить, характеризующееся не полностью обратимой бронхиальной обструкцией. Ограничение воздушного потока обычно прогрессирует и связано с абнормальным воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы, причем основной причиной является курение. Хотя ХОБЛ поражает легкие, она также приводит к значимым системным проявлениям [5].

В данном определении ХОБЛ появились новые положения: 1) заболевание можно предупредить и лечить; 2) заболевание связано с системными проявлениями. Механизмы, лежащие в основе данных системных проявлений, достаточно многообразны, пока изучены недостаточно, среди них важное место занимают: гипоксемия, курение, малоподвижный образ жизни и системное воспаление. К основным системным проявлениям ХОБЛ относятся: снижение питательного статуса, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, анемия и сердечно-сосудистые эффекты.

#### Системное воспаление при ХОБЛ

Системная воспалительная реакция или системное воспаление у больных ХОБЛ является относительно новой концепцией. Как подчеркивается в определе-

нии заболевания, ХОБЛ характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей [1, 5]. На ранних стадиях заболевания воспалительный процесс, который чаще всего вызывается ингаляцией табачного дыма, может быть обратим. Однако со временем воспаление дыхательных путей становится хроническим, персистирующим даже после прекращения курения [6]. Основным местом воспаления при ХОБЛ являются малые дыхательные пути [7], однако активное воспаление присутствует также и в крупных бронхах, и в легочной паренхиме, и в легочных сосудах [1]. Во многих исследованиях продемонстрировано наличие в легких высоких уровней провоспалительных цитокинов и других медиаторов [8]. Например, в индуцированной мокроте у больных ХОБЛ обнаруживают повышенные уровни IL-8 и TNF- $\alpha$  [9], которые еще больше возрастают во время обострения ХОБЛ [10]. Те же самые цитокины присутствуют в высоких концентрациях у больных ХОБЛ и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [11].

При ХОБЛ частой находкой является повышение уровня маркеров воспаления в периферической крови (С-реактивный протеин (CRP), фибриноген, лейкоциты, провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , хемокины IL-8) [12]. У больных ХОБЛ происходит повышение экспрессии адгезивных молекул нейтрофилов, усиление высвобождения нейтрофилов из костного мозга, а также нарушение функции нейтрофилов и их способности к деформации. Данные изменения приводят к повышению секвестрации нейтрофилов в микроциркуляторном русле легких [13].

Наличие системного воспаления у стабильных больных ХОБЛ было показано в метаанализе *W.Q.Gan et al.* [14], включавшем 14 исследований, посвященных изучению маркеров системного воспаления при ХОБЛ. В целом уровень провоспалительных цитокинов и других медиаторов у больных ХОБЛ значительно превышал показатели в группах сравнения: CRP — на 1,86 мг/л (95 % ДИ: 0,75–2,97 мг/л); фибриноген — на 0,37 г/л (95 % ДИ: 0,18–0,56 г/л); TNF- $\alpha$  — на 2,64 пг/мл (95 % ДИ: 0,44–5,72 пг/мл); лейкоциты крови — на  $0,88 \times 10^9$  клеток/л (95 % ДИ:  $0,36–1,40 \times 10^9$  клеток/л). Выраженность воспалительного ответа у больных ХОБЛ прогрессивно увеличивалась по мере прогресси-

вания заболевания (т. е. снижения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с — ОФВ<sub>1</sub>).

Точные механизмы системного воспаления при ХОБЛ изучены недостаточно. Предполагается, что взаимосвязь между местным (т. е. бронхолегочным) и системным воспалением осуществляется несколькими путями: 1) выход стресс-индуцированных цитокинов и свободных радикалов из бронхолегочной системы в системную циркуляцию; 2) активация лейкоцитов периферической крови или клеток-предшественников в костном мозге; 3) стимуляция костного мозга и печени провоспалительными медиаторами, высвобождаемыми воспалительными и структурными клетками [15]. Стимуляция данных органов приводит к еще большей продукции лейкоцитов, тромбоцитов, CRP и фибриногена [16].

### Маркеры системного воспаления и прогноз больных ХОБЛ

В ряде недавно опубликованных исследований было продемонстрировано, что высокие уровни маркеров системного воспаления у больных ХОБЛ могут быть связаны с более высокой летальностью больных, их более частыми госпитализациями в стационар и более быстрым прогрессированием заболевания.

*M. Dahl et al.* [17] изучали влияние системного воспаления на прогноз больных ХОБЛ. Исследование было основано на данных, полученных в ходе продолжающегося исследования *Copenhagen City Heart Study*, и включало 1 302 больных с бронхиальной обструкцией, наблюдение за которыми проводилось в течение 8 лет. Число госпитализаций и число смертей больных ХОБЛ было достоверно выше у пациентов с уровнем CRP > 3 мг/л по сравнению с больными с CRP < 3 мг/л (*log rank: p* = 0,001). После внесения в статистическую модель поправок на возраст, пол, ОФВ<sub>1</sub>, стаж курения, наличие ишемической болезни сердца (ИБС) отношения риска неблагоприятных событий у больных ХОБЛ по-прежнему зависели от исходных уровней CRP сыворотки крови (табл. 1). Абсолютный риск госпитализации и смерти в течение 10 лет у больных ХОБЛ с CRP более 3 мг/л были 54 % и 57 % соответственно. Таким образом, CRP сыворотки крови является сильным независимым предиктором смерти больных ХОБЛ.

В исследовании *S.F.P. Man et al.* [18] проводился анализ взаимосвязи между уровнями сывороточного CRP и сердечно-сосудистыми событиями у больных

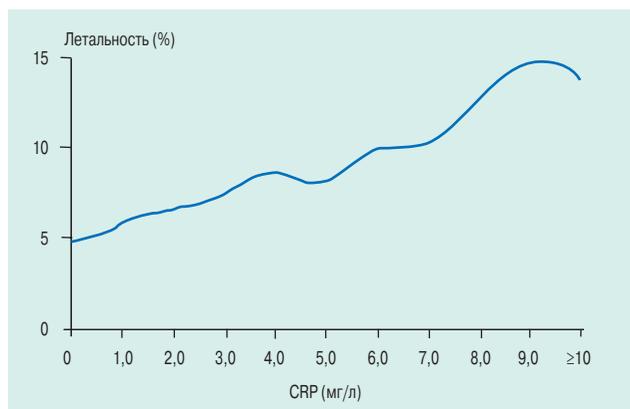


Рис. 1. Риск летальности от всех причин в зависимости от уровня CRP: исследование *Lung Health Study* [18]

ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения. Исследование включало 4 803 больных из базы данных *Lung Health Study*. По данным исследования, уровни CRP сыворотки крови были ассоциированы с летальностью от всех причин, сердечно-сосудистой летальностью и летальностью от рака легкого. Больные с наиболее высоким квинтилем CRP имели относительный риск (ОР) летальности от всех причин 1,79 (95 % ДИ 1,25–2,56) по сравнению с наиболее низким квинтилем CRP. Для сердечно-сосудистой летальности и летальности от рака легкого ОР составил 1,51 (95 % ДИ 1,21–1,95) и 1,85 (95 % ДИ 1,10–3,13) соответственно. Кроме того, высокие уровни CRP были ассоциированы с более быстрым ежегодным снижением ОФВ<sub>1</sub> (*p* < 0,001). Зависимость летальности больных ХОБЛ от уровней CRP представлена на рис. 1.

*G.C. Donaldson et al.* [19] продемонстрировали, что высокий уровень системного воспаления приводит к более быстрому снижению ОФВ<sub>1</sub>. В исследовании в течение 7,3 лет проводилось наблюдение за 148 больными ХОБЛ. Среднее ежегодное снижение ОФВ<sub>1</sub> составило 1,5 %<sub>долж.</sub>, что эквивалентно 40 мл/год. При этом у больных с исходно более высокой концентрацией фибриногена плазмы падение ОФВ<sub>1</sub> происходило на 0,40 %/год быстрее по сравнению с больными без повышения фибриногена (*p* = 0,014).

### Снижение питательного статуса

Снижение питательного статуса (кахексия) является частым спутником ХОБЛ [20]. "Необъяснимое" снижение массы тела встречается у 10-15 % больных с

Таблица 1  
Риск исходов ХОБЛ в зависимости от уровней CRP сыворотки крови [17]

Исходы ХОБЛ	Концентрации CRP > 3 мг/л vs ≤ 3 мг/л			
	События (n)	ОР общее	ОР (с поправкой на возраст)	ОР (с многими поправками)*
Госпитализации ХОБЛ	139	1,7 [1,2–2,4]	1,6 [1,2–2,34]	1,4 [1,0–2,0]
Смерти от ХОБЛ	58	2,7 [1,6–4,7]	2,75 [1,5–4,4]	2,2 [1,2–3,9]
Смерть от любых причин	329	1,8 [1,4–2,2]	1,7 [1,4–2,1]	1,4 [1,1–1,8]

Примечание: все данные представлены как отношение риска (95 % ДИ); \* — поправки на пол, возраст, ОФВ<sub>1</sub>, стаж курения, наличие ИБС.

легкими и среднетяжелыми стадиями ХОБЛ и у 50 % больных с крайне тяжелыми стадиями ХОБЛ (т. е. при наличии хронической гипоксемии) [20]. Основной причиной снижения веса больных является потеря мышечной массы, в то время как уменьшение жировой массы имеет меньшее значение [21]. Причины снижения веса больных изучены недостаточно. Считается, что недостаточное потребление пищи имеет относительно небольшое значение за исключением эпизодов обострения заболевания [22]. Важное значение имеет повышение базального метаболического уровня, т. е. повышенное "сжигание топлива" организмом больного [22]. Причиной повышенного базального метаболического уровня может быть повышение потребления кислорода ( $V'O_2$ ) дыхательными мышцами вследствие увеличения работы дыхания [23]. Однако и другие нереспираторные скелетные мышцы также характеризуются высоким  $V'O_2$  [24]. Среди причин высокого  $V'O_2$  обсуждается роль системного воспаления [25], гипоксии [26], некоторых лекарственных препаратов, которые часто принимают больные ХОБЛ ( $\beta_2$ -агонисты) [27].

Снижение массы тела у больных ХОБЛ является важным прогностическим фактором, независимым от других маркеров тяжести ХОБЛ, таких как  $ОФВ_1$  или  $PaO_2$  (рис. 2) [20, 28]. *A.M.Schols et al.* [20] показали, что прогноз больных ХОБЛ можно улучшить при условии коррекции массы тела. Кроме того, показана ассоциация низкого питательного статуса больных с низким качеством жизни [29] и сниженной толерантностью больных к физическим нагрузкам [30]. С учетом важности питательного статуса относительно недавно предложены новые методы для оценки тяжести больных ХОБЛ. Например, *B.R.Celli et al.* [31] предложили шкалу VODE, основанную не только на показателе  $ОФВ_1$ , но и на таких параметрах, как индекс массы тела (ИМТ), дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой, одышка (диспноэ;

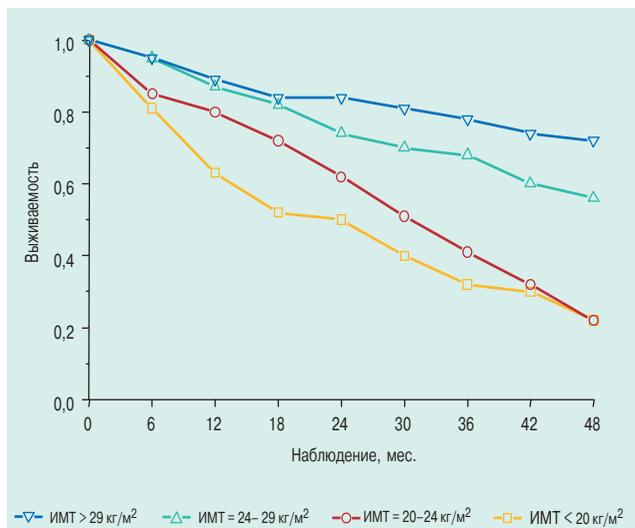


Рис. 2. Выживаемость больных ХОБЛ в зависимости от ИМТ [20]

Таблица 2  
Шкала оценки тяжести состояния больных ХОБЛ (VODE) [31]

Показатель	0	1	2	3
$ОФВ_1$ (% <sub>дож.</sub> )	> 65	50–65	35–49	< 35
Диспноэ MRC (баллы)	0–1	2	3	4
6-MWD (м)	> 350	250–349	150–249	< 149
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	> 21	< 21		

Примечание: MRC — оценка одышки по шкале MRC; 6-MWD — дистанция пути во время 6-минутного теста; BMI — индекс массы тела.

табл. 2). Каждый из этих показателей имеет большой прогностический вес. Наибольшее число баллов означает наихудший прогноз. Оценка больных при помощи шкалы VODE, по сравнению с  $ОФВ_1$ , позволяет лучше прогнозировать риск летальности больных ХОБЛ, в том числе летальности от респираторных причин [31].

### Дисфункция скелетных мышц

Дисфункция скелетных мышц (ДСМ) является частым событием у больных ХОБЛ, особенно у больных с преимущественно эмфизематозным вариантом ХОБЛ [32]. ДСМ характеризуется функциональными (снижение силы и выносливости мышц, изменение активности ферментных систем) и анатомическими (атрофия, нарушение соотношения миофибрилл) изменениями, которые приводят к снижению физической работоспособности больных ХОБЛ [12].

Традиционно считается, что главной причиной нарушения толерантности к физическим нагрузкам при ХОБЛ является развитие одышки, однако в ряде случаев больные ХОБЛ прекращают выполнение нагрузок вследствие развития утомления мышц ног, в основе чего лежит ДСМ [33]. ДСМ складывается из 2 различных феноменов: 1) атрофии мышц (митохондриальные нарушения, потеря сократительных белков) и 2) нарушения функции оставшейся мускулатуры (не подвергшейся атрофии) [34].

По данным ряда исследований, сила одной из наиболее мощных скелетных мышц организма — квадрицепса — у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения снижена примерно на 30 % [35, 36]. В исследовании *S.Bernard et al.* [37] проводилась оценка силы и поперечной площади мышц туловища (*pectoralis major* и *latissimus dorsi*) и квадрицепсов у больных ХОБЛ (возраст  $66 \pm 7$  лет,  $ОФВ_1$   $44 \pm 14$  %). Оказалось, что сила всех оцениваемых мышц у больных ХОБЛ была значительно снижена, причем изменения больше касались квадрицепсов — снижение силы на 28 % по сравнению с пациентами контрольной группы, в то время как снижение силы мышц туловища было более умеренным — на 15–16 % по сравнению с контролем. Поперечная площадь скелетных мышц у больных ХОБЛ была ниже, чем у пациентов группы сравнения, также примерно на 30 %.

Отличительным свойством ДСМ у больных ХОБЛ является значительное изменение соотноше-

ния сократительных миофибрилл: уменьшение доли миофибрилл I типа (медленных, оксидативных) и повышение доли миофибрилл IIb типа (быстрых, гликолитических) [38]. Уменьшение доли миофибрилл I типа в скелетных мышцах у больных ХОБЛ дает основание предполагать, что оксидативная способность мышц будет также снижена. Действительно, проведенные исследования демонстрируют снижение активности оксидативных энзимов (цитрат-синтазы, 3-гидроксиацил CoA дегидрогеназы и др.) и адаптивное повышение уровня гликолитических энзимов (фосфофруктокиназы, цитохромоксидазы) [39].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе ДСМ пока изучены недостаточно, ниже представлены причины ДСМ у больных ХОБЛ [12, 40]: малоподвижный образ жизни; системное воспаление; оксидативный стресс; низкий питательный статус; гипоксемия; гиперкапния; воспаление; лекарственные препараты (кортикостероиды); электролитные нарушения.

Каждая из данных причин вносит свой вклад в развитие ДСМ. Малоподвижный образ жизни является одним из наиболее важных факторов, ведущих к ДСМ. Физическая активность больных ХОБЛ чрезвычайно низка. По данным недавно опубликованного исследования *F.Pitta et al.* [41], больные ХОБЛ (возраст  $64 \pm 7$  лет, ОФВ<sub>1</sub>  $43 \pm 18$  %) в течение суток двигались лишь  $44 \pm 26$  мин, и, по сравнению с добровольцами своего возраста (возраст  $66 \pm 5$  лет), много меньше времени проводили в положении стоя, но значительно больше — в положении сидя и лежа. Общее время нагрузки больных ХОБЛ в данной работе хорошо коррелировало с силой скелетных мышц ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ), что говорит о существенной роли малоподвижного образа жизни в развитии ДСМ, т. е. налицо т. н. "атрофия от бездействия" [42].

Большое значение в генезе ДСМ при ХОБЛ имеет системное воспаление. Цитокины IL-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и IL-1 могут подавлять продукцию основного анаболического гормона — инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) [43]. Центральную роль в развитии скелетных миопатий играет TNF- $\alpha$ . В работе *M.Di Francia et al.* [44] уровень TNF- $\alpha$  у больных ХОБЛ с кахексией приблизительно в 10 раз превышал нормальные значения (70,2 pg/ml против 7,8 pg/ml;  $p < 0,001$ ), в то же время уровень TNF- $\alpha$  у больных ХОБЛ без кахексии не отличался от нормы (6,7 pg/ml; рис. 3). Влияние цитокина TNF- $\alpha$  на скелетную мускулатуру реализуется некоторыми "прямыми" эффектами — анорексия, изменение уровня циркулирующих гормонов и катаболических цитокинов, изменение чувствительности тканей к данным факторам [45]. Кроме того, TNF- $\alpha$  оказывает негативное действие на скелетные мышцы "непрямым" путем — посредством активации фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, который нарушает дифференцировку и восстановление мышеч-

ной ткани вследствие ингибирования экспрессии MyoD [46].

О значении гипоксемии в генезе ДСМ говорят результаты работ, выявивших тесную взаимосвязь между PaO<sub>2</sub> и долей миофибрилл I типа в широчайшей мышце [47]. Гипоксемия ингибирует синтез протеинов в скелетных мышцах, приводит к Ca<sup>2+</sup>-зависимому протеолизу миофибрилл [48].

Роль системных глюкокортикостероидов (ГКС) в развитии ДСМ хорошо известна. Для стероидных миопатий характерна слабость проксимальных групп мышц верхних и нижних конечностей. Описано 2 формы стероидных миопатий — острая, возникающая при приеме высоких доз ГКС в виде коротких курсов, и хроническая, более частая, возникающая при длительном приеме низких доз ГКС [49].

ДСМ у больных ХОБЛ имеет важные медицинские и социальные последствия. Доказано, что ДСМ является причиной низкой толерантности больных к физическим нагрузкам и низкой повседневной активности больных [50], снижения качества жизни больных [51], значительного повышения затрат ресурсов здравоохранения на лечение больных [52], а также снижения выживаемости больных [53].

## Остеопороз

Хорошо известно, что распространенность остеопороза довольно высока у больных ХОБЛ, принимающих системные стероиды и высокие дозы ингаляционных стероидов [54, 55]. Однако даже у больных ХОБЛ не принимавших ингаляционные или системные стероиды, частота развития остеопороза составляет около 50 %, что вдвое выше, чем среди лиц той же возрастной категории, но не страдающих ХОБЛ [56]. В исследовании *N.R.Jorgensen et al.* [57], включавшем 68 тяжелых больных ХОБЛ (средний ОФВ<sub>1</sub>  $33 \pm 14$  %), остеопению и остеопороз выявили у 68 % обследованных пациентов, причем прием стероидов не объяснял такую высокую распространенность снижения плотности костной ткани. *C.E.McEvoy et al.* [58]

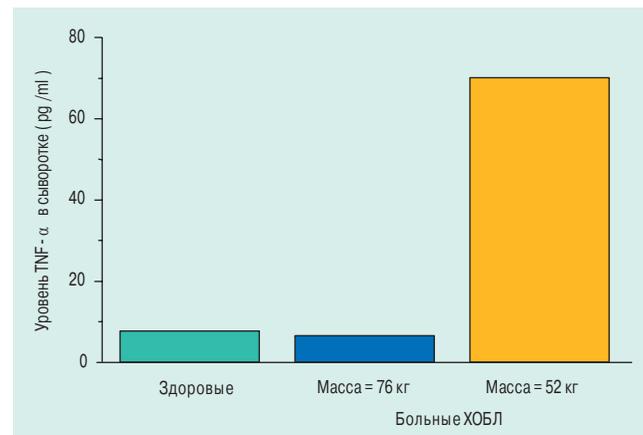


Рис. 3. Уровни TNF- $\alpha$  и масса тела у больных ХОБЛ [44]

обнаруживали переломы тел позвонков у 50 % пожилых больных ХОБЛ, никогда не принимавших никакие формы стероидов (средний возраст  $68 \pm 8$  лет, средний ОФВ<sub>1</sub>  $57 \pm 19$  %).

*D.D.Sin et al.* [59] проанализировали частоту развития остеопороза (снижение плотности костной ткани на величину более 2,5 стандартных отклонений (*SD*) от средней нормальной минеральной плотности кости) и остеопении (снижение плотности костной ткани на величину более 1 *SD*) у больных ХОБЛ — участников исследования *National Health and Nutrition Examination Survey III* (общее число участников — 9 502). Оказалось, что частота развития остеопении и остеопороза у больных ХОБЛ прогрессивно увеличивалась параллельно нарастанию тяжести бронхиальной обструкции. Наличие обструкции дыхательных путей повышало относительный риск остеопороза в 1,9 раз (95 % ДИ: 1,4–2,5), а наличие тяжелой обструкции (ОФВ<sub>1</sub> < 50 %) — в 2,4 раза (95 % ДИ: 1,3–4,4), причем поправки анализа с учетом возраста, курения, индекса массы тела, приема лекарственных препаратов (среди которых — системные и ингаляционные стероиды, эстрогены, бронходилататоры), не изменили результаты исследования.

Причины развития остеопении и остеопороза у больных ХОБЛ, кроме приема стероидов, могут включать: низкую физическую активность, курение, снижение уровня половых гормонов, гиперкапнию, снижение массы тела [60]. *C.E.Bolton et al.* [61] показали, что у больных ХОБЛ потеря нежировой массы тела и костной плотности идут параллельно друг другу и коррелируют с тяжестью заболевания, т. е. данные процессы по своей природе очень близки, а в их основе лежит разрушение белка в клеточном и экстраклеточном матриксе. У больных ХОБЛ с остеопенией были обнаружены повышенные уровни TNF- $\alpha$  в сыворотке. В экспериментальных работах *in vitro* было показано, что провоспалительные цитокины TNF- $\alpha$  и IL-6 могут стимулировать остеокласты и усиливать резорбцию костной ткани [62]. Таким образом, существуют основания предполагать роль системного воспаления в развитии остеопороза у больных ХОБЛ.

## Анемия

ХОБЛ традиционно рассматривается как одна из важнейших причин полицитемии, однако в ряде недавно выполненных исследований было показано, что анемия также нередко встречается у больных ХОБЛ. В работе *A.Chambellan et al.* [63] (*ANTADIR study*), основанной на изучении когорты больных ХОБЛ ( $n = 2\,524$ ), получавших длительную кислородотерапию в домашних условиях ( $n = 2\,524$ ), доля пациентов с анемией (Ht < 39 % у мужчин и < 36 % у женщин) составила 12,6 % среди мужчин и 8,2 % — среди женщин, а доля больных с полицитемией (Ht > 54 %) — лишь 8,4 %. В исследовании *M.John*

*et al.* [64], включавшем 101 больного ХОБЛ (средний ОФВ<sub>1</sub>  $37 \pm 2$  %), анемия была выявлена у 13 % больных.

В проспективном когортном исследовании *C.Cote et al.* [65] сравнивали клиническую значимость анемии и полицитемии у стабильных больных ХОБЛ ( $n = 683$ ), наблюдавшихся в клиниках ветеранов. Анемию определяли как снижение Hb < 13 г/дл, полицитемию — как повышение Hb  $\geq 17$  г/дл у мужчин и  $\geq 15$  г/дл у женщин. Анемия присутствовала у 116 пациентов (17 %), а полицитемия — у 40 больных ХОБЛ (6 %). Больные с анемией отличались от остальных больных ХОБЛ более выраженной одышкой (2,8 vs 2,6 баллов по шкале MRC;  $p = 0,04$ ), более низкими показателями дистанции ходьбы в 6-минутном тесте (265 vs 325 метров;  $p < 0,0001$ ) и более коротким периодом выживаемостью больных (49 vs 74 мес;  $p < 0,01$ ). В то же время больные с полицитемией отличались от больных без полицитемии только по индексу массы тела (28,2 vs 26,4 кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,02$ ), и сам факт наличия полицитемии не сопровождался ухудшением прогноза больных.

По своему генезу анемия у больных ХОБЛ относится к т. н. анемиям хронических заболеваний, т. е. основной ее причиной является системное воспаление [66]. Сывороточные цитокины и хемокины могут нарушать основные этапы гемопоэза, возможными механизмами анемии при ХОБЛ являются: укорочение времени жизни эритроцитов, нарушение мобилизации и утилизации железа, нарушение ответа костного мозга на эритропоэтин [66].

О важной роли системного воспаления в развитии анемии при ХОБЛ свидетельствует работа *M.John et al.* [64]. В данном исследовании уровни CRP и IL-6 у больных ХОБЛ были значительно выше, чем у больных контрольной группы, кроме того, уровень CRP был существенно повышен у больных ХОБЛ с анемией по сравнению с больными ХОБЛ без анемии (табл. 3). Интересной находкой явился факт, что сывороточный уровень эритропоэтина у больных с анемией в 3 раза превышал значения эритропоэтина у больных без анемии (табл. 3). Была выявлена обратная корреляция между уровнями гемоглобина и эритропоэтина, что свидетельствует о наличии резистентности к эритропоэтину, т. е. наличие характерной черты анемий хронических заболеваний. В данной работе не была выявлена взаимосвязь между анемией и массой тела больных, что может говорить о том, что механизмы развития анемии при

**Таблица 3**  
Сравнение показателей красной крови у больных ХОБЛ с анемией и без анемии [64]

Параметры	Больные ХОБЛ без анемии ( $n = 88$ )	Больные ХОБЛ с анемией ( $n = 13$ )	$p$
Гемоглобин, г/дл	$14,7 \pm 0,2$	$11,9 \pm 0,4$	< 0,0001
Эритроциты/пл	$4,85 \pm 0,05$	$4,09 \pm 0,11$	< 0,0001
CRP (Log), мг/дл	$-0,199 \pm 0,067$	$0,465 \pm 0,228$	< 0,001
Эритропоэтин, Е/л	$16,3 \pm 2,9$	$41,8 \pm 25,4$	< 0,05

ХОБЛ независимы от факторов питания. Кроме вос-  
паления, свой вклад в развитие анемии у больных  
ХОБЛ могут вносить сопутствующие заболевания  
(эрозии и язвы желудка), курение, прием некоторых  
лекарственных препаратов (теофиллин может сни-  
жать пролиферацию эритроцитов) [66].

Анемия у больных ХОБЛ может оказывать нега-  
тивное влияние на выживаемость больных. В иссле-  
довании ANTADIR была выявлена обратная ассоци-  
ация между уровнем гематокрита и выживаемостью  
больных ХОБЛ [63]. У больных с Ht < 35 % выжива-  
емость в течение 3 лет составляла лишь 24 % (95 %  
ДИ: 16–33 %), в то время как у больных с Ht ≥ 55 %  
трехлетняя выживаемость равнялась 70 % (95 % ДИ:  
63–76 %; рис. 4). В исследовании *B.R. Celli et al.* [31],  
включавшем 207 больных ХОБЛ, гематокрит также  
существенно различался среди больных, выживших  
и умерших в течение 4 лет наблюдения: 39 ± 4 % сре-  
ди больных группы плохого прогноза (12 % больных)  
и 42 ± 5 % — среди больных группы благоприятного  
прогноза (88 % больных).

### Сердечно-сосудистые эффекты

Большие эпидемиологические исследования проде-  
монстрировали, что ведущей причиной летальности  
больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения  
является не дыхательная недостаточность, как тра-  
диционно принято считать, а сердечно-сосудистые  
события [67, 68]. Сердечно-сосудистые заболевания  
обнаруживают не менее, чем у 50 % больных ХОБЛ  
[69]. Наличие ХОБЛ у больного повышает риск разви-  
тия сердечно-сосудистых заболеваний в 2–3 раза [16].

В многочисленных исследованиях показана ассо-  
циация между снижением показателя ОФВ<sub>1</sub> и повы-  
шенным риском сердечно-сосудистых событий.  
В исследовании *D.J. Hole et al.* [67], во время которо-  
го проводилось наблюдение за когортой больных бо-  
лее 15 тыс. человек в течение 15 лет, показатели  
ОФВ<sub>1</sub> ниже 73–75 % были ассоциированы с повы-

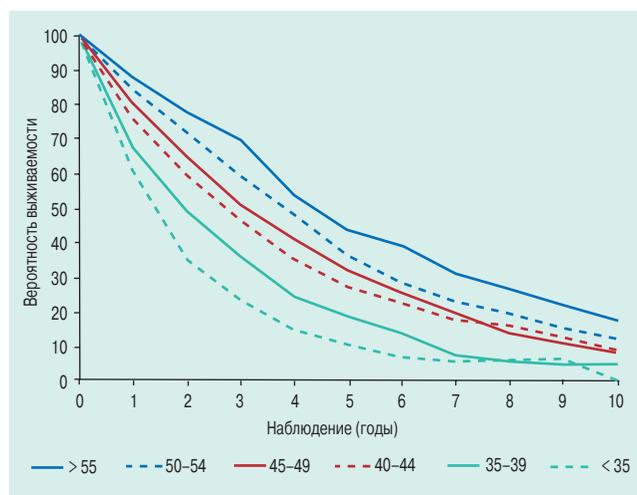


Рис. 4. Гематокрит как предиктор выживаемости больных ХОБЛ [63]

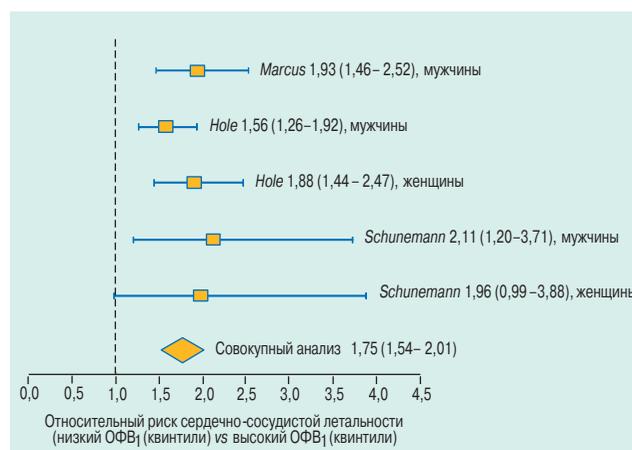


Рис. 5. Метаанализ: функция дыхания и риск сердечно-сосудистой смерти у больных ХОБЛ [67]

шением риска от ИБС на 26 % у мужчин и на 24 % — у женщин, причем низкий показатель ОФВ<sub>1</sub> оказы-  
вал влияние на сердечно-сосудистую летальность,  
независимо от статуса курения. Примечательно, что  
атрибутивный риск низкого ОФВ<sub>1</sub> в развитии ле-  
тальности от ИБС (24–26 %) был сравним с атрибу-  
тивным риском гиперхолестеринемии (21–25 %). По  
данным метаанализа 12 исследований ( $n = 83\ 880$ ),  
проведенного этими же авторами, снижение ОФВ<sub>1</sub>  
характеризовалось относительным риском сердеч-  
но-сосудистой летальности 1,75 (95 % ДИ:  
1,54–2,01; рис. 5) [69].

Скорость ежегодного снижения ОФВ<sub>1</sub> также  
является фактором риска сердечно-сосудистых  
событий. В исследовании *M.S. Tockman et al.* [70] мак-  
симальная скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> была ассоци-  
ирована с повышением риска сердечной летальности  
в 3–5 раз. В другом крупном исследовании, *Lung  
Health Study*, в котором проводилось наблюдение за  
5 887 больными ХОБЛ легкого и среднетяжелого те-  
чения в течение 5 лет, доля сердечно-сосудистых со-  
бытий в общей структуре летальности больных сос-  
ставляла 25 %, среди причин первой госпитализации  
больных — 42 %, второй госпитализации — 48 % [68].  
Частота госпитализаций больных ХОБЛ вследствие  
инфекций нижних дыхательных путей была в 3 раза  
меньше, чем частота госпитализаций вследствие  
сердечно-сосудистых событий. При снижении ОФВ<sub>1</sub>  
на каждые 10 % риск сердечно-сосудистой леталь-  
ности возрастал на 28 %, риск нефатальных коро-  
нарных событий — на 20 % (с учетом поправок на  
пол, возраст, курение и терапию). Все приведенные  
исследования достаточно убедительно свидетель-  
ствуют о важной роли ХОБЛ в сердечно-сосудистой  
заболеваемости и летальности.

В недавно опубликованном исследовании ARIC  
(*Atherosclerosis Risk in Communities*) представлены ре-  
зультаты о наличии обратной взаимосвязи между  
риском развития ишемических инсультов и легоч-  
ной функции [71]. Исследование включало 13 842  
человек и длилось в течение 13 лет, в эти сроки в

исследуемой когорте было зафиксировано 472 ишемических инсульта. Для индивидуумов белой расы риск развития ишемических событий в соответствии с квартилями ОФВ<sub>1</sub> составлял (от низких к высоким квартилям) 1,59; 1,52; 1,26 и 1,00; и для квартилей форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) — 1,56; 1,80; 1,09 и 1,00; все тренды  $p < 0,05$ ).

Причиной частой ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний может быть общий фактор риска — курение [72], а также прием некоторых лекарственных средств, повышающих симпатическую активность нервной системы ( $\beta_2$ -агонисты и др.) [73]. В настоящее время накапливается все больше и больше данных о том, что персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОБЛ, вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ [16]. D.D. Sin *et al.* [16] проанализировали карты 6 629 участников эпидемиологического исследования NHNES III. Вся когорта исследуемых лиц была разделена на 4 группы на основе их функции внешнего дыхания (ФВД; нет бронхиальной обструкции, легкая, среднетяжелая и тяжелая обструкция). Лица с тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ<sub>1</sub> < 50 %) в 2,18 раз чаще имели повышенные уровни CRP ( $\geq 2,2$  мг/л) и в 2,74 раза чаще — высокие уровни CRP ( $> 10$  мг/л) по сравнению с лицами без бронхиальной обструкции (с учетом поправки на возраст, пол, курение, индекс массы тела, сопутствующие заболевания). Похожие закономерности были выявлены и для других маркеров системного воспаления — сывороточного фибриногена, тромбоцитов, лейкоцитов. Кроме того, у участников исследования с тяжелой бронхиальной обструкцией в 2,1 раза чаще выявляли электрокардиографические признаки перенесенного инфаркта миокарда. Уровни сывороточного холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, аполипопротеинов AI и B существенно не отличались между группами участников исследования, что говорит о том, что, в основном, ХОБЛ не вносит изменения в липидный профиль больных. Таким образом, данное исследование подтвердило, что ХОБЛ — это системное заболевание, при котором существует хроническое, персистирующее системное воспаление даже при легких и среднетяжелых формах заболевания.

Хроническое персистирующее системное воспаление играет важную роль в патогенезе атеросклероза [74]. Например, CRP — белок активной фазы, который повышен при воспалительных процессах (в т. ч. при диабете, ожирении, ХОБЛ), может усиливать продукцию других цитокинов, активировать систему комплемента, стимулировать захват липопротеинов низкой плотности макрофагами, усиливать адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием, т. е. увеличивать воспалительный каскад [75]. Поэтому не удивительно, что CRP является мощным независимым фактором-предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности [76, 77].

Например, по данным *Framingham Study*, уровни CRP < 1 мг/л, 1–3 мг/л и  $\geq 3$  мг/л соответствовали низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых событий [78].

Совсем недавно были представлены первые данные о взаимосвязи маркеров системного воспаления и легочной гипертензии у больных ХОБЛ [79]. В относительно небольшой когорте больных ХОБЛ (43 пациента, средний возраст  $65,0 \pm 10,5$  лет) P.Joppa *et al.* обнаружили, что уровни CRP и TNF- $\alpha$  были существенно выше у больных с легочной гипертензией: 3,6 (медиана) vs 1,8 мг/мл и 4,2 vs 3,1 пкг/мл соответственно. При проведении множественного линейного регрессионного анализа оказалось, что лишь 2 фактора — PaO<sub>2</sub> и logCRP — являются независимыми предикторами повышения систолического давления в легочной артерии ( $R^2 = 0,373$ ).

### Другие системные проявления ХОБЛ

В качестве примера других системных проявлений ХОБЛ можно привести поражение нервной системы, язвенную болезнь желудка и сахарный диабет.

У больных ХОБЛ довольно часто встречаются латентные периферические нейропатии [80]. По данным J.A.Jarratt *et al.* [81], использовавших электрофизиологические и клинические методы исследования, частота выявления периферических нейропатий у больных ХОБЛ достигает 52 %, однако в большинстве случаев ( $2/3$ ) электрофизиологические изменения не сопровождаются клиническими данными, т. е. нейропатии являются "субклиническими" или латентными. N.Takabatake *et al.* [82] представили доказательства наличия дисфункции автономного контроля нервной системы у больных ХОБЛ с кахексией. Среди других неврологических проявлений ХОБЛ необходимо отметить высокий уровень депрессий среди больных ХОБЛ [83].

Давно известно, что язвенную болезнь желудка довольно часто встречается среди больных эмфиземой и хроническим бронхитом [84]. Также замечено, что среди больных с язвой желудка, как среди курящих, так и некурящих, показатели ОФВ<sub>1</sub> и жизненной емкости легких часто снижены [85]. A.Roussos *et al.* [86] продемонстрировали наличие антител к *Helicobacter pylori* у 77,8 % больных ХОБЛ (и 54 % в группе контроля), причем серопозитивность к *H.pylori* у больных ХОБЛ была ассоциирована с системной воспалительной реакцией.

Наконец, накапливается все больше и больше данных о возможной ассоциации ХОБЛ и сахарного диабета II типа. J.S.Rana *et al.* [87] на основании базы данных эпидемиологического исследования *Nurses' Health Study* показали, что у больных ХОБЛ относительный риск развития сахарного диабета повышен в 1,8 раза (95 % ДИ: 1,1–2,8). По данным когортного исследования *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), включавшего 11 479 участников, низкие показатели FVC были ассоциированы с

риском развития диабета — HR 1,6 (1,3–2,0) у мужчин и HR 1,7 (1,3–2,1) — у женщин [88]. Частую ассоциацию ХОБЛ и сахарного диабета можно объяснить с позиции системного воспаления. Согласно недавно полученным данным, наличие хронического системного воспаления и связанные с ним повышенные уровни TNF- $\alpha$ , IL-6 и CRP являются причиной развития инсулинорезистентности и сахарного диабета [89].

### Подходы к терапии ХОБЛ при наличии системных эффектов

Так как патогенез системных эффектов у больных ХОБЛ пока изучен недостаточно, специфической терапии, направленной против системных эффектов, пока не разработано. Однако на основе уже накопленных знаний можно давать определенные рекомендации. Например, с учетом того, что малоподвижный образ жизни (вследствие одышки) и гипоксемия играют важную роль в генезе системных проявлений ХОБЛ, то устранение этих факторов (оптимальная лекарственная терапия, респираторная реабилитация и кислородотерапия), безусловно, окажет благоприятный эффект на больного ХОБЛ. Кроме того, с учетом важной роли системного воспаления в патогенезе ряда системных проявлений при ХОБЛ, необходимо использование противовоспалительной терапии. К сожалению, на сегодня число противовоспалительных препаратов, используемых при ХОБЛ, ограничено и представлено преимущественно ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) [1].

### иГКС

Как выяснилось относительно недавно, иГКС представляют определенный интерес как препараты, способные уменьшать выраженность системного воспаления при ХОБЛ.

*D.D.Sin et al.* [90] провели рандомизированное контролируемое исследование по изучению эффектов иГКС и оральных ГКС на системные маркеры воспаления у больных ХОБЛ. В исследование были включены 41 больной ХОБЛ с I и II стадиями по GOLD. После включения в исследование, в течение 4 нед. прекращалась терапия иГКС, которые большинство больных принимали до исследования, а затем больным на 2 нед. назначались либо ингаляционный флутиказон (500 мкг 2 р/с) или преднизолон per os (30 мг/с), или плацебо. После отмены иГКС уровень сывороточного CRP увеличился на 71 % (95 % ДИ: 16–152 %). Через 2 нед. после приема флутиказона уровень CRP снизился на 50 % (95 % ДИ: 9–73 %), в группе преднизолона уровень CRP снизился на 63 % (95 % ДИ: 29–81 %), прием плацебо не повлиял на уровень CRP. Ингаляционный флутиказон также достоверно снизил уровень IL-6 — на 26 % (95 % ДИ: 3–44 %; рис. 6). Таким образом, иГКС приводили к уменьшению выраженности системно-

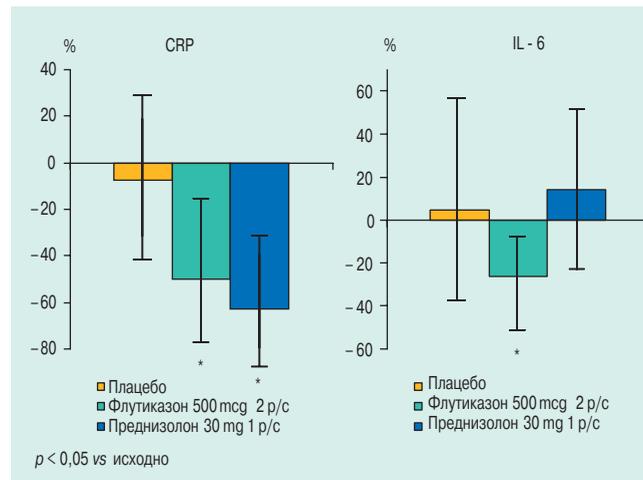


Рис. 6. Изменение уровня маркеров воспаления у больных ХОБЛ при терапии иГКС [59]

го воспаления при стабильном течении ХОБЛ. Была выявлена положительная корреляция между снижением уровней IL-6 и CRP, что дало возможность авторам исследования высказать гипотезу о том, что снижение сывороточного CRP опосредовано снижением продукции IL-6, что, в свою очередь, является результатом влияния иГКС на слизистую дыхательных путей [90].

Сходные результаты были получены в исследовании *V.M.Pinto-Plata et al.* [91], включавшем 88 больных ХОБЛ (средний ОФВ<sub>1</sub> 1,2 л) и 71 лицо контрольной группы. На момент исследования около 60 % больных ХОБЛ использовали иГКС. Уровень сывороточного CRP у больных ХОБЛ ( $5,03 \pm 1,51$  мг/л) был значительно выше, чем в группе контроля ( $2,24 \pm 1,04$  мг/л), причем у больных ХОБЛ, принимавших иГКС, уровень CRP был на 40 % ниже, по сравнению с пациентами ХОБЛ, не принимавшими иГКС.

В ретроспективном эпидемиологическом исследовании *L.Huiart et al.* [92] показали, что иГКС у больных ХОБЛ позволяют снизить риск развития инфаркта миокарда. Авторы изучили истории 371 пациентов ХОБЛ, принимавших иГКС, и сравнили их с данными 1 864 больных ХОБЛ, не принимавшими данные препараты. Оказалось, что прием иГКС приводит к снижению частоты развития инфаркта миокарда на 18 %, причем максимальный благоприятный эффект — снижение риска инфаркта миокарда на 32 % ( $p < 0,05$ ) — отмечено в группе больных, принимавших низкие дозы иГКС (50–200 мкг в перерасчете на беклометазон).

*C.G.Lofdahl et al.* [93] провели *post-hoc* анализ крупного исследования EUROSCOP, в котором в течение 3 лет проводилось сравнение эффективности терапии больных ХОБЛ ингаляционным будесонидом (593 больных) и плацебо (582 больных). Среди 1 175 больных у 49 в период проведения исследования были документированы 60 сердечно-сосудистых событий, включая стенокардию ( $n = 32$ ) и инфаркт миокарда ( $n = 23$ ). Оказалось, что большее число

сердечно-сосудистых событий достоверно чаще наблюдалось среди больных, принимавших плацебо (31 из 582 больных, или 5,3 %, по сравнению с 18 из 593 больных, или 3 %,  $p < 0,05$ ), т. е. иГКС, возможно, обладают протективным эффектом против развития сердечно-сосудистых событий.

### Статины

Довольно неожиданно хорошо изученные "нелегочные" препараты — статины — недавно привлекли внимание благодаря своей способности влиять на системные эффекты ХОБЛ.

Снижение летальности больных ХОБЛ на фоне приема статинов было показано в ретроспективном когортном исследовании *V.Soyseth et al.* [94], которые наблюдали за 854 больными ХОБЛ (средний возраст 70,8 лет) в течение 1,9 лет после развития обострения заболевания. Общая летальность больных на 1 тыс. человеко-лет составила 110 среди больных, получавших статины, и 191 — среди пациентов, их не получавших. После поправок на пол, возраст, стаж курения, функцию легких и сопутствующие заболевания, отношение риска для терапии статинами составило 0,57 (95 % ДИ 0,38–0,87,  $p = 0,009$ ). При учете приема больными иГКС ОР составило 0,75 (95 % ДИ 0,58–0,98) — при приеме только иГКС, 0,69 (95 % ДИ 0,36–1,3) — при приеме только статинов и 0,39 (95 % ДИ 0,22–0,67) — при приеме статинов и иГКС ( $p$ -trend  $< 0,001$ ). Таким образом, терапия статинами была ассоциирована с улучшением выживаемости больных ХОБЛ, а сочетанная терапия статинами и иГКС имела наибольший эффект.

В одной из работ было показано, что статины замедляют ежегодное снижение функциональных легочных показателей. В исследовании *W.G. Younis et al.* [95] в течение  $2,7 \pm 1,6$  лет проводилось сравнение динамики функциональных показателей у 485 больных с заболеваниями легких, принимавших (238 пациентов) и не принимавших статины (196 пациентов). Больные, принимавшие статины, по сравнению с группой контроля, характеризовались более медленным темпом снижения ОФВ<sub>1</sub> ( $0,012 \pm 0,21$  vs.  $0,088 \pm 0,19$  л/год,  $p = 0,0001$ ) и ФЖЕЛ ( $0,023 \pm 0,44$  vs.  $0,125 \pm 0,33$  л/год,  $p = 0,0001$ ). Благоприятный эффект статинов был выявлен как у больных с обструктивными ( $n = 319$ ), так и с рестриктивными заболеваниями легких ( $n = 99$ ), независимо от статуса курения. Использование статинов у больных с бронхиальной обструкцией приводило к снижению визитов в отделение неотложной помощи и госпитализации больных на 35 % ( $p = 0,02$ ).

Наиболее логичным объяснением эффектов статинов у больных ХОБЛ является их влияние на воспаление. В нескольких крупных исследованиях убедительно показано, что статины значительно снижают уровни СРР у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, независимо от уровня холестерина крови [77, 96, 97]. Кроме того, в экспериментальном исследовании на животных моделях

симвастатин подавлял воспалительный процесс, индуцированный сигаретным дымом [98].

### Новые препараты

Значение более специфических противовоспалительных препаратов нуждается в уточнении. Например, эффективность антител, направленных против TNF- $\alpha$  (*infliximab* и др.), показана при других хронических воспалительных заболеваниях (болезнь Крона, ревматоидный артрит), но практически нет данных, позволяющих судить о противовоспалительном действии этих препаратов у больных ХОБЛ [99]. Получены первые клинические данные о возможном использовании при ХОБЛ другого препарата — моноклональных антител, направленных против IL-8 [100]. Препарат хорошо переносился больными и позволил достоверно уменьшить диспноэ в основной группе.

### Заключение

Системные проявления являются важной составной частью ХОБЛ. К основным системным проявлениям ХОБЛ относятся: снижение питательного статуса, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, анемия и сердечно-сосудистые эффекты. Среди причин, ведущих к развитию системных эффектов, важное место занимает системное воспаление. Терапия ХОБЛ должна быть направлена не только на легочные нарушения, но и на коррекцию системных проявлений.

### Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2006. [www.goldcopd.org/](http://www.goldcopd.org/).
2. *Pena V.S., 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.
3. *Tzanakis N., Anagnostopoulou U., Filaditaki V. et al.* COPD group of the Hellenic Thoracic Society: prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004; 125: 892–900.
4. *de Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al.* European Community Respiratory Health Survey Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59: 120–125.
5. *Celli B.R., MacNee W., Agusti AG et al.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
6. *Hogg J.C., Macklem P.T., Thurlbeck W.M.* Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1968; 278: 1355–1360.
7. *Chung KF, Caramori G, Groneberg DA, et al.* Airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2004; 351: 1459–1461
8. *Chung K.F.* Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2001; suppl 34: 50s–59s.



Дерево в парке в Милуоки, штат Висконсин, июль 2007

## Серетид: изменяя приоритеты терапии ХОБЛ

### Инструкция по применению

В №011600/01 14.03.2006 (Мультидоз)  
В №011602/01 26.12.2004 (ДАО)  
**ПРИНАДЛЕЖАЮЩАЯ ФОРМА.** Гранулированный порошок для ингаляций 25/100 мг / доза, 25/100 мг / доза, 25/200 мг / доза, 50/100 доз, Мультидоз (длительный парентеральный препарат) 20/100 мг / доза, 10/200 мг / доза, 50/200 мг / доза, 80 мг.

**СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующее вещество: салметерола эволюфил, флутиказона пропаноат.  
Вспомогательные вещества: 1,1,1,3-тетрафторэтан (ДАФ), лактозы моногидрат (Мультидоза).  
**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Серетид содержит салметерол и флутиказона пропаноат, которые обладают разным механизмом действия. Салметерол увеличивает количество синтезируемого флутиказона пропаноата и способствует его высвобождению.

**ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Лечение хронической обструктивной болезни легких (включая бронхиты хронический и астму и эмфизему), когда традиционная терапия (включая ингаляционные кортикостероиды (ИКС), бронходилататоры и препараты на основе теофиллина) не обеспечивает достаточного действия в ИКС; пациенты, у которых терапия с помощью ИКС не позволяет достичь оптимального контроля симптомов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).  
**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИ.** Препарат Серетид принимают дважды в сутки. Для получения максимального эффекта препарат следует принимать регулярно, даже при отсутствии симптомов хронической обструктивной болезни легких только на протяжении времени. Кандидатуру пациента следует оценить перед тем, как начать прием Серетид, который содержит две флутиказона пропаноата, салметерола гидрохлорида таблетки для приема.

**ПРИМЕНЕНИЕ ДРОЖИ.** Длительный парентеральный препарат: Взрослым и детям 12 лет и старше два раза в сутки по 25 мг салметерола и 100 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки, или два раза в сутки по 25 мг салметерола и 200 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки. Дети 4-11 лет и старше два раза в сутки по 25 мг салметерола и 50 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки. Длительный парентеральный препарат (ДОП): для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет две таблетки 25 мг салметерола и 200 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки. **Мультидоза:** Взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше: одна таблетка 50 мг салметерола и 100 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки, или одна таблетка 50 мг салметерола и 200 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки, или две таблетки по 25 мг салметерола и 100 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки. Дети в возрасте 4-11 лет и старше: одна таблетка по 25 мг салметерола и 50 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки. Длительный парентеральный препарат (ДОП): для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет две таблетки 25 мг салметерола и 200 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки.

\* GSK data on file S/87/105, February 2007

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ГласоСмитКляйн"  
по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, этаж 5,  
Бизнес-Парк "Крылатское Холмы",  
телефон: (495) 777 89 08, факс: (495) 777 89 01

На правах рекламы

составляет две таблетки 25 мг салметерола и 200 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки. **Мультидоза:** Взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше: одна таблетка 50 мг салметерола и 100 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки, или одна таблетка 50 мг салметерола и 200 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки, или две таблетки по 25 мг салметерола и 100 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки. Дети в возрасте 4-11 лет и старше: одна таблетка по 25 мг салметерола и 50 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки. Длительный парентеральный препарат (ДОП): для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет две таблетки по 25 мг салметерола и 200 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки. Дети в возрасте 4-11 лет и старше: одна таблетка по 25 мг салметерола и 50 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки. Длительный парентеральный препарат (ДОП): для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет две таблетки 25 мг салметерола и 200 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЕ.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов, возраст до 4 лет.  
**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Серетид содержит салметерол и флутиказона пропаноат, поэтому следует ожидать, что он может вызвать побочные эффекты, характерные для отдельных ингредиентов. Нет данных в том, что из описанных побочных эффектов вызывает дополнительные побочные эффекты. Редко возникают тахикард, периферический отек, головная боль, повышение температуры и ощущение жжения в груди, периферический бронхит (в случае его возникновения следует немедленно прекратить использование лекарственного препарата). Серетид и три таблетки по 25 мг салметерола и 100 мг флутиказона пропаноата 2 раза в сутки.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ И ДИАТАЗИИ.** Серетид, предназначен для длительного лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и не для купирования приступов. Пациентам следует проконсультироваться с врачом, чтобы при возникновении приступов острой обструктивной болезни легких использовать препарат Серетид, который содержит две флутиказона пропаноата, салметерола гидрохлорида таблетки для приема. Следует избегать курения, употребления алкоголя и приема лекарственных средств, содержащих теофиллин, в течение периода лечения. Возможные побочные эффекты включают головную боль, головокружение, тахикардию, задержку дыхания у детей, тахипноэ, тахикардию.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ И ДИАТАЗИИ.** Серетид, предназначен для длительного лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и не для купирования приступов. Пациентам следует проконсультироваться с врачом, чтобы при возникновении приступов острой обструктивной болезни легких использовать препарат Серетид, который содержит две флутиказона пропаноата, салметерола гидрохлорида таблетки для приема. Следует избегать курения, употребления алкоголя и приема лекарственных средств, содержащих теофиллин, в течение периода лечения. Возможные побочные эффекты включают головную боль, головокружение, тахикардию, задержку дыхания у детей, тахипноэ, тахикардию.

9. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M., Barnes P.J. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 530–534.
10. Wedzicha J.A., Seemungal T.A., MacCallum P.K. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 210–215.
11. Kuschner W.G., D'Alessandro A., Wong H., Blanc P.D. Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1989–1994.
12. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 347–360.
13. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 429: 195–207.
14. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
15. Man S.F., McAlister F.A., Anthonisen N.R., Sin D.D. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: clinical applications. *J. A. M. A.* 2003; 290: 2313–2316.
16. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–1519.
17. Dahl M., Vestbo J., Lange P. et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 250–255.
18. Man S.F.P., Connett J.E., Anthonisen N.R. et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 849–853.
19. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Patel I.S. et al. Decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1995–2004.
20. Schols A.M., Slangen J., Volovics L., Wouters E.F.M. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1791–1797.
21. Schols A.M., Soeters P.B., Dingemans A.M.C. et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1151–1156.
22. Schols A.M. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6: 110–115.
23. Baarends E.M., Schols A.M.W.J., Slebos D.J. et al. Metabolic and ventilatory response pattern to arm elevation in patients with COPD and healthy age-matched subjects. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1345–1351.
24. Marrades R.M., Sala E., Roca J. et al. Skeletal muscle function during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: A913
25. Pouw E.M., Schols A.M., Deutz N.E.P., Wouters E.F.M. Plasma and muscle amino acid levels in relation to resting energy expenditure and inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 797–801.
26. Sridhar M.K. Why do patients with emphysema lose weight? *Lancet* 1995; 345: 1190–1191.
27. Amoroso P., Wilson S.R., Moxham J., Ponte J. Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate of normal subjects. *Thorax* 1993; 48: 882–885.
28. Landbo C., Prescott E., Lange P. et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1856–1861.
29. Shoup R., Dalsky G., Warner S. et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1576–1580.
30. Palange P., Forte S., Felli A. et al. Nutritional state and exercise tolerance in patients with COPD. *Chest* 1995; 107: 1206–1212.
31. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1005–1012.
32. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: S1–S40.
33. Killian K.J., Leblanc P., Martin D.H. et al. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 935–940.
34. Agusti A.G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 367–370.
35. Decramer M., Lacquet L.M., Fagard R., Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1994; 150: 11–16.
36. Gosselink R., Troosters T., Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 976–980.
37. Bernard S., LeBlanc P., Whittom F. et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 629–634.
38. Satta A., Migliori G.B., Spanevello A. et al. Fibre types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2853–2860.
39. Maltais F., Leblanc P., Jobin J., Casaburi R. Peripheral muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Rev. Mal. Respir.* 2002; 19: 444–453.
40. Decramer M., De Benedetto F., Del Ponte A., Marinari S. Systemic effects of COPD. *Respir. Med.* 2005; 99 (suppl. B): S3–S10.
41. Pitta F., Troosters T., Spruit M.A. et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 972–977.
42. Maltais F., Debigare R. Biology of muscle impairment in COPD. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2003; 59: 338–341.
43. Lazarus D.D., Moldawer L.L., Lowry S.F. Insulin-like growth factor-1 activity is inhibited by interleukin-1  $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interleukin-6. *Lymphokine Cytokine Res.* 1993; 12: 219–223.
44. Di Francia M., Barbier D., Mege J.L., Orehek J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1453–1455.
45. Sevenoaks M.J., Stockley R.A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and common inflammatory phenotype? *Respir. Res.* 2006, 7:70 doi: 10.1186/1465–9921.

46. Gordon E.S., Dressman G.H.A., Hoffman E.P. The genetics of muscle atrophy and growth: the impact and implications of polymorphisms in animals and humans. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2005; 37: 2064–2074.
47. Jakobsson P., Jorfeldt L., Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fibre types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 192–196.
48. Jagoe R.T., Engelen M.P. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; suppl. 46: 52s–63s.
49. Decramer M., de Bock V., Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153:1958–1964.
50. Saey D., Debigare R., Leblanc P. et al. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 425–430.
51. Decramer M., Gosselink R., Troosters T. et al. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 417–423.
52. Decramer M., De Benedetto F., Del Ponte A., Marinari S. Systemic effects of COPD. *Respir. Med.* 2005; 99: S3–S10.
53. Marquis K., Debigare R., Lacasse Y, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 809–813.
54. Renkema T.E., Schouten J.P., Koeter G.H., Postma D.S. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109: 1156–1162.
55. Lee T.A., Weiss K.B. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 855–859.
56. Katsura H., Kida K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest* 2002; 122: 1949–1955.
57. Jorgensen N.R., Schwarz P., Holme I. et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease – A cross sectional study. *Respir. Med.* 2007; 101: 177–185.
58. McEvoy C.E., Ensrud K.E., Bender E. et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 157: 704–709.
59. Sin D.D., Man J.P., Man P.S.F. The Risk of Osteoporosis in Caucasian Men and Women with Obstructive Airways Disease. *Am. J. Med.* 2003; 114: 10–14.
60. Ionescu A.A., Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (suppl. 46): 64s–75s.
61. Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M. et al. Associated loss of fat free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 1286–1293.
62. Manolagas S.C. Role of cytokines in bone resorption. *Bone* 1995; 17 (2, suppl.): 63S–67S.
63. Chambellan A., Chailleux E., Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; 128: 1201–1208.
64. John M., Hoernig S., Doehner W. et al. Anemia and Inflammation in COPD. *Chest* 2005; 127: 825–829.
65. Cote C., Zilberberg M.D., Mody S.H. et al. Hemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *ERJ Express*. Published on January 24, 2007 as doi: 10.1183/09031936.00137106.
66. Similowski T., Agust A., MacNee W., Schonhofer B. The potential impact of anaemia disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 390–396.
67. Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 711–775.
68. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 333–339.
69. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127: 1952–1959.
70. Tockman M.S., Pearson J.D., Fleg J.L. et al. Rapid decline in FEV<sub>1</sub>: a new risk factor for coronary heart disease mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 390–398.
71. Hozawa A., Billings J.L., Shahar E. et al. Lung function and ischemic stroke incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Chest* 2006; 130: 1642–1649.
72. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>: the Lung Health Study. *J. A. M. A.* 1994; 272: 1497–1505.
73. Heindl S., Lehnert M., Criege C.P. et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 597–601.
74. Ridker P.M., Morrow D.A. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiol. Clin.* 2003; 21: 315–325.
75. Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890–1896.
76. Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *Br. Med. J.* 2000; 321: 199–204.
77. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230–235.
78. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397.
79. Joppa P., Petrasova D., Stancak B., Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 326–333.
80. Suggett A.J., Jarratt J.A., Proctor A., Howard P. Almitrine and peripheral neuropathy. *Lancet* 1985; 2: 830–831.
81. Jarratt J.A., Morgan C.N., Twomey J.A. et al. Neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre electrophysiological and clinical study. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 517–524.
82. Takabatake N., Nakamura H., Minamihaba O. et al. A novel pathophysiologic phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1314–1319.

83. *Wagena E.J., Huibers M.J.H., van Schayck C.P.* Anti-depressants in the treatment of patients with COPD: possible associations between smoking cigarettes, COPD and depression. *Thorax* 2001; 56: 587–588.
84. *Arora O.P., Kapoor C.P., Sobti P.* Study of gastroduodenal abnormalities in chronic bronchitis and emphysema. *Am. J. Gastroenterol.* 1968; 50: 289–296.
85. *Kellow J.E., Tao Z., Piper D.W.* Ventilatory function in chronic peptic ulcer. *Gastroenterology* 1986; 91: 590–595.
86. *Roussos A., Philippou N., Krietsipi V. et al.* Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2005; 99: 279–284.
87. *Rana J.S., Mittleman M.A., Sheikh J. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabet. Care* 2004; 27: 2478–2484.
88. *Yeh H.-C., Punjabi N.M., Wang N.-Y. et al.* Vital capacity as a predictor of incident type 2 diabetes. The atherosclerosis risk in communities study. *Diabet. Care* 2005; 28: 1472–1479.
89. *Wellen K.E., Hotamisligil G.S.* Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1111–1119.
90. *Sin D.D., Lacy P., York E., Man S.F.P.* Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 760–765.
91. *Pinto-Plata V.M., Mullerova H., Toso J.F. et al.* C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61: 23–28.
92. *Huiart L., Ernst P., Ranouil X. et al.* Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 634–639.
93. *Lofdahl C.G., Postma D., Pride N. et al.* Does inhaled budesonide protect against cardio-ischemic events in mild-moderate COPD: a post-hoc evaluation of the EUROSCOP study. In: European Respiratory Society conference: Abstract. Copenhagen; 2005. Abstr. № 255621.
94. *Soyseth V., Brekke P.H., Smith P., Omland T.* Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 279–283.
95. *Younis W.G., Chbeir E.A., Daher N.N. et al.* Statins protect smokers from lung disease. *Chest* 2006; 139 (Annual meeting abstracts): 180S.
96. *Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. et al.* Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1959–1965.
97. *Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. et al.* C-Reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 20–28.
98. *Hattotuwa K.L., Gzycki M.J., Ansari T.W. et al.* The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. A double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1592–1596.
99. *van der Vaart H., Koeter G.H., Postma D.S. et al.* First study of infliximab treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 465–469.
100. *Mahler D.A., Huang S., Tabrizi M., Bell G.M.* Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD: a pilot study. *Chest* 2004; 126: 926–934.

Поступила 14.02.07  
 © Авдеев С.Н., 2007  
 УДК 616.24-036.12

Ю.А.Лошилов

## Патологическая анатомия пневмокониоза

ГУ НИИ медицины труда РАМН, г. Москва

Yu.A.Loshchilov

### Pathological anatomy of pneumoconiosis

Патологическая анатомия пневмокониоза определяется прежде всего изменениями со стороны органов дыхания и кровообращения. В легких пыль вызывает хроническое воспаление — пневмонит.

Интенсивность и характер этого воспаления зависят от физико-химических свойств пыли и от величины пылевой нагрузки. Основным результатом морфологических нарушений при пневмокониозе является пневмофиброз, который приводит к формированию легочного сердца.

И.В.Давыдовский [1] среди пневмокониозов выделял две наиболее часто встречающиеся формы: антракоз и силикоз. В настоящее время продолжает сохраняться традиция называть пневмокониоз по виду ингалированной пыли: силикоз, асбестоз, талькоз, силикатоз, антракоз, сидероз, алюминоз, бериллиоз и т. д. Однако эта традиция уже давно требует пересмотра.

На секции умерших от пневмокониоза обращают на себя внимание прежде всего признаки эмфиземы легких и легочное сердце. При работе с пылью асбеста на пальцах рук и ног, ладонях и подошвах возникают асбестовые бородавки. Соединения бериллия приводят к изъязвлению кожи в виде так называемых "птичьих глазков".

Плевральные полости умерших обычно облитерированы плотными спайками. Под утолщенной, склерозированной висцеральной плеврой заметно отложение пыли.

Характерен при пневмокониозе и внешний вид легких. Они увеличены в объеме, очень плотные, тяжелые, маловоздушные. При разрезании слышится хруст. Поверхность разрезов сухая, серого цвета. Резко выражен диффузный межучучный склероз.

При силикозе ткань легких усеяна мелкими узелками и крупными узлами серого или черного цвета. Микроскопически эти узелки имеют характерное слоистое, концентрическое расположение пучков коллагена.

У шахтеров угольных шахт легкие сплошного черного цвета, однако благодаря эмфиземе нижние доли бывают более светлыми. В крупных склеротических узлах могут возникать некрозы. Это так называемая "чахотка рудокопов". При силикозе появляются силикотические каверны.

На окраску легких принципиально влияет цвет ингалированной пыли. Окислы железа придают

желтовато-буро-красный цвет (красный сидероз), а соединения закиси железа — черный цвет (черный сидероз). Пыль алюминия придает легким аспидно-серый цвет с металлическим блеском. Соединения олова приводят к буровато-аспидному цвету, соединения хрома — к темно-бурому. Вольфрамово-молибденовая руда окрашивает ткань легких в серовато-зеленый, оливковый цвет.

Эмфизема легких при пневмокониозе наблюдается постоянно, чаще являясь буллезной. При силикозе и асбестозе эмфизема чаще захватывает верхние отделы легких, а при антракозе и алюминозе — нижние.

В бронхах формируются тяжелые склеротические изменения. Их просветы сужены, стенки резко утолщены; повсеместна бронхоэктазия. Бронхиты чаще имеют катаральный, катарально-десквамативный и склерозирующий характер.

При исследовании умерших от пневмокониоза необходимо уделять внимание лимфатическим узлам не только грудной полости, но лимфоузлам других отделов. Нередко в процесс вовлекаются шейные и брюшные лимфоузлы. Склероз приводит к полному нарушению строения лимфоузла. При этом скопившаяся в них пыль окрашивает орган в характерный для нее цвет.

Как считает П.П.Движков [2], легочное сердце формируется у умерших от пневмокониоза в 80 % случаев. Толщина миокарда правого желудочка достигает при этом 1-1,5 см.

В настоящее время основной причиной смерти от пневмокониоза по-прежнему остается сердечно-легочная недостаточность. Однако в клинике профессиональных заболеваний анатомический профиль болезни меняется. Становится очевидным патоморфоз заболевания. Сегодня при силикозе преобладает не тяжелая узловатая форма 50-х гг., послевоенных лет, — на смену ей пришла текущая более доброкачественно диффузно-склеротическая форма.

Меняются и методы диагностики профессиональных заболеваний. Так, общеклиническое обследование и лечение пациентов в клинике НИИ медицины труда РАМН давно включает по медицинским показаниям методы клинической морфологии.

В общей сложности за последние десятилетия морфологическое исследование биоптатов легких у лиц с профессиональной патологией органов дыхания было проведено более чем у 1,5 тыс. пациентов.

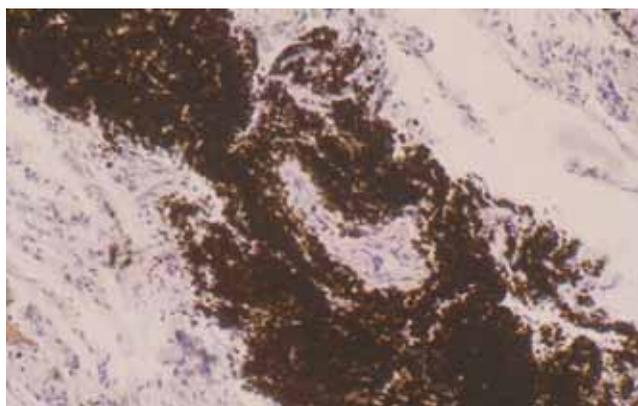


Рис. 1. Правое легкое. Трансбронхиальная биопсия из В2. Воздействие асбестосодержащей пыли — 21 год. "Асбестовое тельце" в альвеолярной области легкого. Окраска гематоксилином и эозином; × 400

Это позволило проанализировать методами световой и электронной микроскопии около 5 тыс. биоптатов слизистой оболочки бронхов и респираторных отделов легких.

Систематическое исследование биопсийного материала разработанными нами методами [3] показало, что структурные маркеры нозологических форм все чаще теряют специфичность.

Например, асбестовые тельца обнаружены при талькозе, воздействии двуоксида титана, шлаковой пыли, слюдяной пыли, пыли графита, пыли алюминия (рис. 1). Это же произошло и с конхоидальными структурами при бериллиозе (рис. 2). Они обнаружены при самых различных нозологических формах, связанных с формированием эпителиоидноклеточных гранулем. Даже так называемый силикотический узелок теряет специфическую значимость, поскольку на стадии гиалиноза он практически не отличается от облитерированных бронхиол при хроническом бронхиолите различной этиологии.

Прижизненное изучение биоптатов у больных от воздействия различных видов промышленной пыли показало, что этиологическое многообразие пневмокониоза не находит убедительного морфологического подкрепления. Структурно пневмокониоз проявляется себя в 2 формах: интерстициальной и

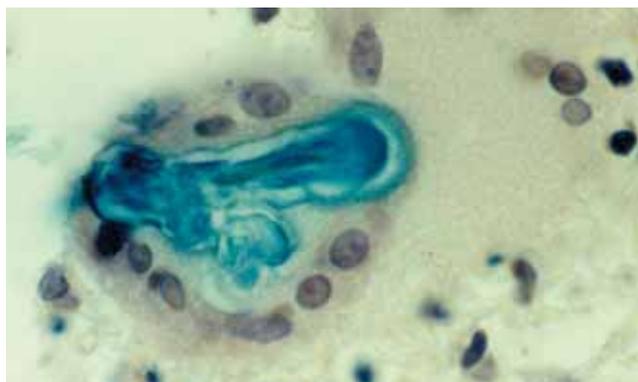


Рис. 2. Правое легкое. Трансбронхиальная биопсия из В2. Воздействие соединений, содержащих бериллий, — 15 лет. "Конхоидальная" структура в альвеолярной области легкого. Окраска по Перлсу; × 400

интерстициально-гранулематозной. Тканевые нарушения в обеих формах складываются из довольно однотипных изменений. Степень их выраженности зависит, главным образом, от характера пылевой нагрузки. При этом в слизистой оболочке бронхов развивается хронический эндобронхит, а в респираторных отделах развивается серозно-десквамативный альвеолит, которому предшествует альвеолярный липопротеиноз. Альвеолит завершается десквамативно-инфильтрационной обтурацией альвеол и бронхиол, что вызывает формирование кониотического лимфангита (рис. 3).

Уместно подчеркнуть, что первыми в патологический процесс вовлекаются лимфатические сосуды вокруг посткапиллярных венул легочных долек. Именно это является центральным звеном в формировании пылевой патологии легких. В дальнейшем процесс приобретает прогрессирующий характер и ведет к диффузному пневмофиброзу.

Длительное присутствие пыли вовлекает в патологический процесс все новые участки органа, поэтому одновременно в разных местах кониотические изменения находятся на разных стадиях морфологического развития. Если это представить в виде последовательно сменяющихся тканевых изменений, что было нами подтверждено в эксперименте, то в развитии пневмокониоза следует выделить 4 гистологические стадии: 1-я стадия альвеолярного липопротеиноза, 2-я стадия серозно-десквамативного альвеолита с формированием катарального эндобронхита, 3-я стадия кониотического лимфангита с возможным формированием гранулематозного воспаления и 4-я стадия кониотического пневмосклероза с прогрессированием склерозирующего эндобронхита.

Учитывая внутриорганную гетерогенность морфогенеза, стадии тканевых изменений нельзя отождествлять с клинической стадийностью и клинической картиной болезни.

Кроме отмеченного выше в развитии любой формы и вида пневмокониоза следует выделить два морфологических периода — период воспалительно-дистрофических нарушений и период продуктивно-

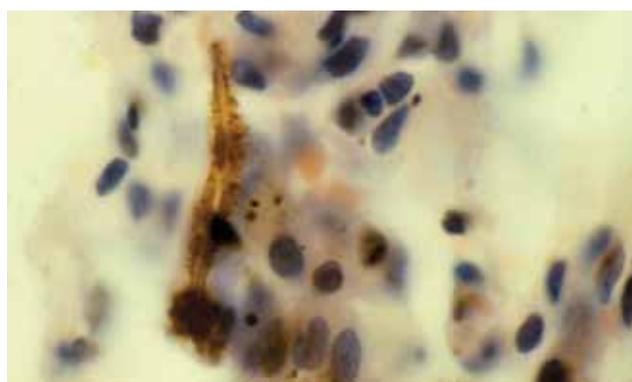


Рис. 3. Правое легкое. Трансбронхиальная биопсия из В2. Кониотический лимфангит у промышленного рабочего, контактировавшего со сварочным аэрозолем 17 лет. Окраска гематоксилином и эозином; × 400

склеротических изменений. Первый период длится до тех пор, пока в тканевых нарушениях преобладают первые три стадии морфогенеза заболевания: альвеолярный липопротеиноз, серозно-десквамативный альвеолит и кониотический лимфангит. Им более всего присущи черты воспалительного характера. Заканчивается первый период стадией кониотического лимфангита, который является многокомпонентным. Так при воздействии кварцсодержащей пыли в зонах лимфангита могут формироваться зрелые макрофагальные гранулемы. Первый период формирует предпосылки периода продуктивно-склеротических изменений.

Главной чертой 2-го периода становится прогрессирующее развитие соединительной ткани во всех структурах легочных долек. При этом фибропластические изменения при пылевой патологии развиваются в русле трех основных процессов: взаимодействие пылевой частицы и макрофага, хронизации воспаления при длительном запылении и персистенции пыли, кониотического лимфангита, являющегося причиной очаговой ишемии легочной ткани. Во 2-й период проявляется все многообразие рентгенологической симптоматики пневмокониоза.

Целесообразность выделения двух морфологических периодов в развитии пневмокониоза продиктована новым взглядом на морфогенез пылевой патологии легких. В основе его лежит принцип единства патологических нарушений при различных видах пылевого воздействия.

Итак, при длительном ингалировании промышленного аэрозоля в легких развивается хроническое воспаление, которое можно охарактеризовать как диффузный пневмонит.

Однако при наличии в составе промаэрозоля веществ сенсибилизирующего характера, в первую очередь металлов-аллергенов, морфогенез может приобретать иное направление. Так происходит при воздействии на легкие соединений бериллия. В легких развивается гиперчувствительный пневмонит с формированием эпителиоидноклеточного гранулематоза. В этом случае пылевая нагрузка на органы дыхания может быть весьма незначительной. Развитие морфогенеза в этом направлении встречается и при различных других заболеваниях легких. Например, при экзогенном аллергическом альвеолите, бериллиозе, саркоидозе и т. д.

В завершении следует отметить, что наиболее известная форма пылевой патологии — силикоз — не укладывается в русла названных выше двух видов морфогенеза. Силикозу обычно изначально присущи черты как пневмокониоза, так и гранулематозного воспаления. Однако гранулемы при силикозе зрелые, макрофагальные с высоким уровнем активности клеток. При "чистом" силикозе, без осложнения туберкулезом, трансформации макрофагальных гранул в эпителиоидноклеточные не происходит. Это вынуждает выделить патогистологические изменения при силикозе в особый вид морфогенеза пылевых заболеваний легких.

## Литература

1. *Давыдовский И.В.* Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. М.: Медгиз; 1958; т. 2: 692.
2. *Движков П.П.* Пневмокониозы (этиология, патологическая анатомия, патогенез). М.: Медицина, 1965. 424.
3. *Лощилев Ю.А., Трусов О.А., Мишнев О.Д.* Критерии прижизненной диагностики пневмокониозов. М.; 1999. 22.

Поступила 10.10.06  
© Лощилев Ю.А., 2007  
УДК 616.24-003.661-091

# ФЛОРАЦИД® (Отечественные лекарства, Холдинг) Левофлоксацин

**Форма выпуска:** Таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг и 500 мг

## **Антибактериальный спектр:**

Большинство клинически значимых грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе атипичных (подробный список чувствительных микроорганизмов смотрите в полном тексте инструкции по применению).

## **Показания**

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами:

- Острый синусит
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит)
- Инфекции кожных покровов и мягких тканей
- Обострение хронического бронхита
- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей
- Внебольничная пневмония
- Простатит
- Септицемия / бактериемия, связанные с указанными выше показаниями
- Интраабдоминальная инфекция

## **Противопоказания**

- гиперчувствительность к левифлоксацину или к другим хинолонам;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет);
- поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами;
- эпилепсия;
- беременность и период лактации.

## **Способ применения и дозы:** Дозы Флорацида® определяются характером и тяжестью

инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Флорацид® в таблетках принимают внутрь один или два раза в день.

Таблетки следует принимать до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана).

**Синусит:** по 500 мг 1 раз в день 10–14 дней;

**Обострение хронического бронхита:** по 250 мг или 500 мг 1 раз в день 7–10 дней;

**Внебольничная пневмония:** по 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней;

**Неосложненные инфекции мочевыводящих путей:** по 250 мг 1 раз в день 3 дня;

**Простатит:** по 500 мг 1 раз в день 28 дней;

**Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит:** по 250 мг 1 раз в день 7–10 дней;

**Инфекции кожи и мягких тканей:** по 250 мг 1 раз в день или 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней;

**Септицемия / бактериемия:** по 250 мг или по 500 мг 1–2 раза в день 10–14 дней;

**Интраабдоминальная инфекция:** по 250 мг или 500 мг 1 раз в день 7–14 дней (в комбинации с антимикробными препаратами действующими на анаэробную флору)

## **Побочные действия:**

Левифлоксацин в целом переносится хорошо. Возможны зуд, покраснение кожи, тошнота, диарея, потеря аппетита, рвота, боли в животе, головная боль, головокружение, повышение активности ферментов печени, увеличение числа эозинофилов, уменьшение числа лейкоцитов.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:**

Действие левифлоксацина ослабляется при одновременном приеме с сульфатом, магний- или алюминийсодержащих антацидных средств, солей железа.

Принимать не менее, чем за 2 часа до или через 2 часа после приема этих средств.

При одновременном приеме антагонистов витамина К необходим контроль за свертывающей системой крови.

Прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий. При одновременном применении циметидина, пробеницида проводить лечение с осторожностью.

**Разделы:** Фармакологические свойства, Фармакокинетика, Особые указания, Меры предосторожности и полный список побочных действий – см. в инструкции по применению препарата.

# Флорацид®

левофлоксацин

Препарат  
Стратегического  
Назначения



Большая «Восьмерка»

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



ООО «Финлекс» является  
119032, Москва, ул. Геникина, д. 18, кат. 2  
Тел.: (495) 933 6080, 933 1268. Факс: (495) 933 6081  
ИЗ ГРУППЫ ЛЕКСИИ

5022 02/10000 01 100

Е.А.Сорокина<sup>1</sup>, А.Л.Черняев<sup>2</sup>, О.Д.Захаров<sup>1</sup>, М.В.Самсонова<sup>2</sup>

## Поражение легких при сочетанной химио- и рентгено-терапии лимфомы

1 – Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, г. Москва

2 – ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

*E.A.Sorokina, A.L.Chernyaev, O.D.Zakharov, M.V.Samsonova*

## Lung injury after combined chemotherapy and radiotherapy due to lymphoma

Широкое внедрение в практику курсов химио- и рентгенотерапии в лечении онкологических больных привело к значительным успехам, однако их использование довольно часто приводит к развитию патологии органов дыхания.

Реакция легких при лечении химиопрепаратами (цитостатиками) выявляется в 10–20 % наблюдений [1]. По данным *W.M.Turner, J.B.Milsten* [2], частота поражения легких в условиях стационара колеблется от 2,9 до 6,2 %, при этом легочная патология является причиной смерти в 0,31 % наблюдений. Радиационный пневмонит после лечения возникает в 5–20 % наблюдений [3, 4]. Впервые радиационное поражение легких во время лечения описано *T.A.Groover et al.* [5] в 1922 г. В 1925 г. *W.A.Ewans, T.Zencutia* [6] описали острый радиационный пневмонит с исходом в фиброз после рентгеновского облучения. У различных пациентов существует индивидуальная чувствительность к воздействию рентгенотерапии, поэтому изменения в легких напрямую не зависят от дозы облучения. У различных пациентов существует индивидуальная чувствительность к воздействию рентгенотерапии, однако сообщается, что у 5 % больных частота развития радиационного пневмонита повышается при увеличении дозы облучения на легкие свыше 820 рад, а повышение дозы от 930 до 1 100 рад приводит к увеличению частоты радиационного пневмонита до 50–90 % [7].

Кроме того, известно, что высокие дозы химиопрепаратов, в частности циклофосфида, вызывают повреждение легких, сходное с таковыми при рентгеновском воздействии, а также приводят к усугублению радиационного фиброза легких [8, 9].

Известно, что повреждение легких при обоих вариантах лечения или при их сочетании в 90 % клинических наблюдений возникает через 1–7 мес. и развивается в течении 6 мес. и более.

В основе повреждения легких при сочетанной терапии лежит цитотоксический эффект с повреждением макромолекул либо напрямую, либо за счет выработки свободных радикалов, при этом происходит повреждение мембран клеток или фрагментация

ДНК или соединительной ткани, в частности такого матрикса макромолекул, как эластин. Такое воздействие может приводить к прямой гибели клеток. Поврежденные клетки осуществляют регуляцию множества генов, влияющих на рост, метаболизм и пролиферацию клеток [10].

При воздействии радиации и в результате действия цитостатиков при повреждении легких возникают схожие клинические симптомы в виде одышки разной степени выраженности и прогрессирования, непродуктивного и продуктивного кашля со скудной светлой мокротой, повышения температуры тела, снижения толерантности к физической нагрузке, появления признаков отека легких или острого респираторного дистресс-синдрома взрослых (ОРДС) [11].

При рентгенологическом исследовании легких в ранний период повреждения появляются инфильтраты разной степени выраженности и распространенности. Такие изменения могут возникать только в одном легком или развиваться с обеих сторон. По мере развития фиброзных изменений появляются рентгенологические признаки, соответствующие интерстициальному фиброзу в легких. По данным *N.J.Gross* [4], рентгенологические изменения выявляются только в 50 % наблюдений. При компьютерной томографии (КТ) острое повреждение легких при сочетанной терапии обнаружено в 23,5 % случаев [12].

При гистологическом исследовании легких на аутопсии и при взятии открытой биопсии легких в ранние сроки после комбинированной химио- и рентгенотерапии выявляются признаки диффузного альвеолярного повреждения, бронхоспазма, кровоизлияний, клеточной атипии альвеолярного эпителия, некротического бронхита и бронхиолита, гиперплазии альвеолоцитов 2-го типа, признаки эндотелиальной дисфункции. На более поздних сроках после воздействия появляются фибро- и миофибробласты, развиваются фиброзные изменения по типу неспецифической и обычной интерстициальной пневмонии, облитерирующего бронхиолита с организуемой пневмонией [13].

Непосредственной причиной смерти таких больных является острая или хроническая дыхательная недостаточность.

Учитывая приведенные выше данные, мы предлагаем собственное практическое наблюдение больной с диффузной лимфомой с ранним повреждением легких после комбинированной химио- и рентгенотерапии.

Пациентка Ж., 18 лет, находилась на лечении в РОНЦ им. Н.Н.Блохина с 16.05.05 по 6.06.05 с диагнозом: лимфома с поражением средостения, перикарда, печени и правой почки, установленная при цитологическом исследовании пунктата очага лимфомы в печени от 20.05.05.

В марте 2005 г. у пациентки появился отек шеи и лица, и она была госпитализирована в терапевтическое отделение Рославльской ЦРБ с диагнозом аллергическая реакция по типу отеку Квинке. Проводилась медикаментозная терапия: преднизолон 30 мг, 3 раза в сут. внутримышечно с 05.03.05 по 09.03.05 и по 120 мг в/в с 11.03.05 по 21.03.05, 10%-ный хлористый кальций 10,0 мл в/в, супрастин 2,0 мл 2 раза внутримышечно, диазолин 1 драже 3 раза в сут. 19.03.05 отек увеличился, в этот же день на рентгенограмме органов грудной клетки было выявлено объемное образование средостения. 21.04.05 из левой плевральной полости удалено 300 мл прозрачной жидкости, 3.05.05 — 500 мл жидкости. Для дальнейшего обследования больная была переведена в областную больницу г. Смоленска, где на основании лабораторных и инструментальных данных поставлен диагноз: злокачественная опухоль переднего средостения, стеноз трахеи, синдром верхней полой вены. Попытка морфологической верификации оказалась безуспешной. Состояние больной прогрессивно ухудшалось, присоединилась асфиксия. Больная получала кислород через маску. 24.03.05 на консилиуме решено проводить паллиативное лучевое лечение. С 24.03.05 по 20.04.05 был проведен курс  $\gamma$ -терапии со стернального и вертебрального полей, размер поля облучения —  $13 \times 18$  см. Разовая доза облучения составляла 2 Гр (200 рад), суммарная доза облучения — 40 Гр (4 000 рад). Одновременно больная получала гормонотерапию кортикостероидами. При рентгенологическом исследовании (28.04.05) — картина правосторонней среднедолевой пневмонии. Проведена антибактериальная и дезинтоксикационная терапия. На рентгенограмме 03.05.06 — массивная инфильтрация легких, жидкость в правой плевральной полости, 11.05.06 — инфильтраты в правом легком. 13.05.06 состояние больной резко ухудшилось, температура тела повысилась до  $40^\circ\text{C}$  с незначительным противоопухолевым эффектом. В последний день лучевой терапии состояние больной резко ухудшилось, произошло повышение температуры тела до  $40^\circ\text{C}$ . 16.05.05 больная переведена в РОНЦ.

При поступлении состояние тяжелое, жалобы на одышку в покое (частота дыхания — 32/мин), выраженную слабость, повышение температуры тела до  $38,5^\circ\text{C}$ . При осмотре отмечен акроцианоз, цианоз верхней половины туловища.

В легких слева дыхание жесткое, проводится во все отделы. Справа дыхание резко ослаблено, выслушиваются множественные хрипы. Границы сердца резко смещены вправо. АД — 110/90, ЧСС 120 в мин. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются, физиологические отправления в норме.

КТ грудной клетки от 16.05.05: в переднем верхнем средостении — опухоль мягкотканной структуры размерами  $4,5 \times 9,2$  см в поперечнике. Опухоль сдавливает верхнюю полую вену, распространяется до перикарда, инфильтрирует его. Листки перикарда неравномерно утолщены. Правое легкое сдавлено. Пройодимость бронхов не нарушена. Отмечается диффузная, возможно, воспалительная инфильтрация легочной ткани (рис. 1).

Рентгенография грудной клетки от 27.05.05: правое легкое уменьшено в размере и неравномерно уплотнено. Органы средостения смещены вправо. Просветы трахеи и крупных бронхов прослеживаются. Верхние отделы средостения расширены преимущественно влево за счет массивного образования средостения. Левое легкое без явных очаговых изменений. Изменения в правом легком, скорее всего, обусловлены пневмонитом с элементами фиброза и инфильтрацией, объемным уменьшением правого легкого.



Рис. 1. КТ от 16.05.05: а) опухоль переднего средостения, структуры средостения не дифференцируются; б) смещение средостения вправо с уменьшением размеров легкого с выраженными изменениями по типу фиброзных (симптом консолидации легкого), жидкость в левой плевральной полости

УЗИ периферических лимфоузлов и брюшной полости от 18.05.05: с двух сторон тромбоз яремных вен, тромбоз подключичных вен (без признаков rekanализации). В переднем средостении — солидной структуры образование  $7,3 \times 5,6 \times 3,0$ . Периферически лимфоузлы не определяются. Печень не увеличена, в VI сегменте 2 узла  $0,6$  и  $1,2 \times 1,1$  см. Селезенка не увеличена. Забрюшинные лимфоузлы не определяются.

ЭХО-КГ от 16.05.05: ЭХО-локация сердца справа. Аорта и камеры не расширены. Миокард не утолщен. В полости перикарда — небольшое количество жидкости. Признаки легочной гипертензии.

Трепанобиопсия костного мозга от 17.05.05: костный мозг гипоклеточный с преобладанием жировой ткани. Присутствуют все ростки кроветворения.

Миелограмма от 27.05.05: бластные клетки 0,6 % при клеточности 83 тыс. Лимфоидный росток — 2,6 %.

Пункция опухоли средостения от 18.05.05 неинформативна. 20.05.05 выполнена пункция очага в печени. Цитогистологическое заключение: лимфома.

С 18.05.05 проводится гормонотерапия по 24 мг дексаметазона в сут., антибактериальная терапия. На этом фоне отмечается нормализация температуры. Однако одышка продолжала усиливаться, стали нарастать отеки верхней половины туловища, сатурация артериальной крови кислородом на воздухе — 89 %.

27.05.05 по витальным показаниям проведена химиотерапия по схеме АСОР: доксирубицин — 80 мг, винкристин — 2 мг, циклофосфан — 1 200 мг.

Продолжен прием преднизолона по 70 мг *per os* в сут.

Изменения в состоянии не отмечено.

6.06.05 состояние больной резко ухудшилось, еще более нарасла одышка, сатурация на кислороде — 70 %. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности переведена в отделение реанимации. Начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ), масштабная антибактериальная, противогрибковая терапия. Несмотря на проводимую терапию, состояние больной прогрессивно ухудшалось, нарастали явления сердечно-легочной недостаточности. 15.06.05 констатирована смерть больной.

**Заключительный диагноз.** Основное заболевание. Злокачественная опухоль переднего верхнего средостения (цитологически — лимфома) с поражением печени. Состояние после лучевой терапии на область средостения и химиотерапии по схеме АСОР. Синдром компрессии верхней полой вены.

**Осложнения.** Постлучевой пневмонит с исходом в фиброз. Плеврит. Пневмония. Тромбоз яремной и подключичной вен с обеих сторон. Эрозивный гастрит. Грибковый стоматит. ИВЛ. Катетер в левой бедренной артерии.

На аутопсии труп молодой женщины нормального телосложения, удовлетворительного питания. В левой плевральной полости 550 мл красноватой прозрачной жидкости. В верхней части перед-

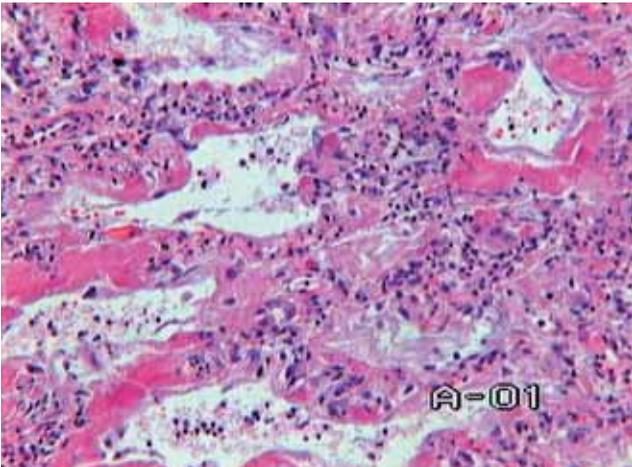


Рис. 2. Гиалиновые мембраны по контуры альвеол, интерстициальное воспаление. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

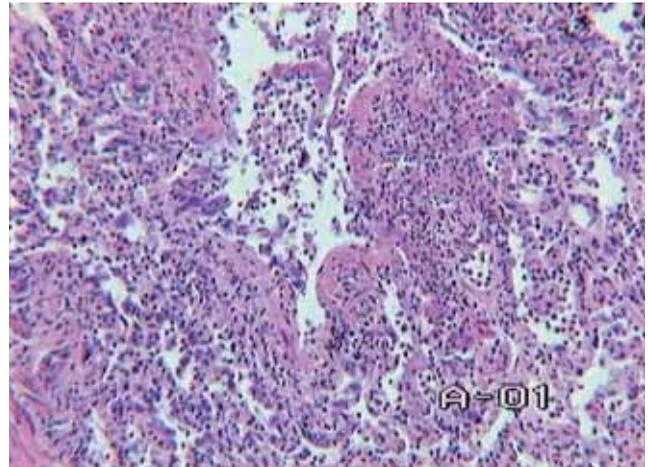


Рис. 5. Некротизирующий бронхит с бронхопневмонией. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

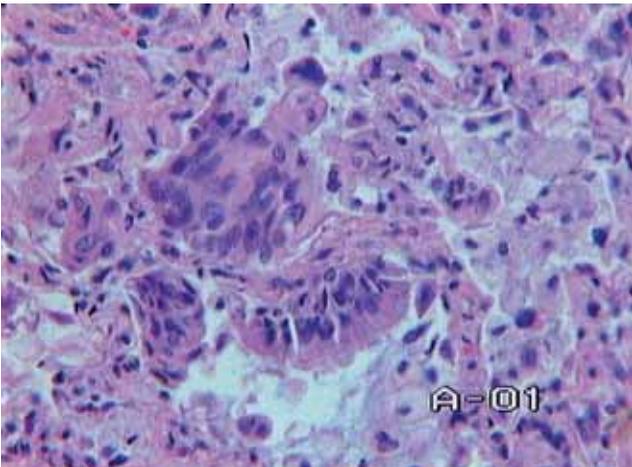


Рис. 3. Метаплазия альвеолярного эпителия, гигантская многоядерная клетка, интерстициальное воспаление. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$

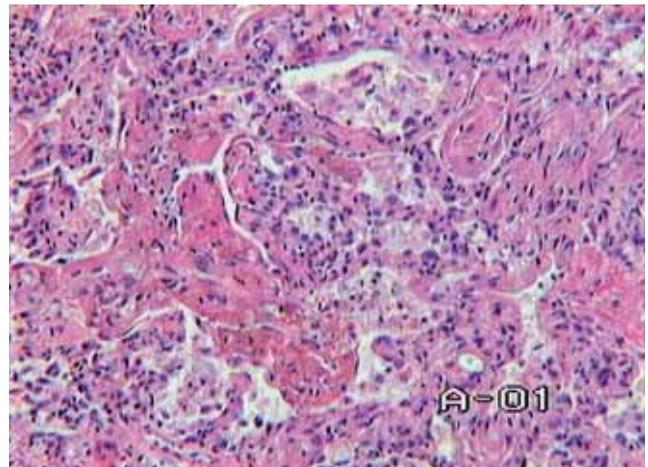


Рис. 6. Очаги организирующей пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

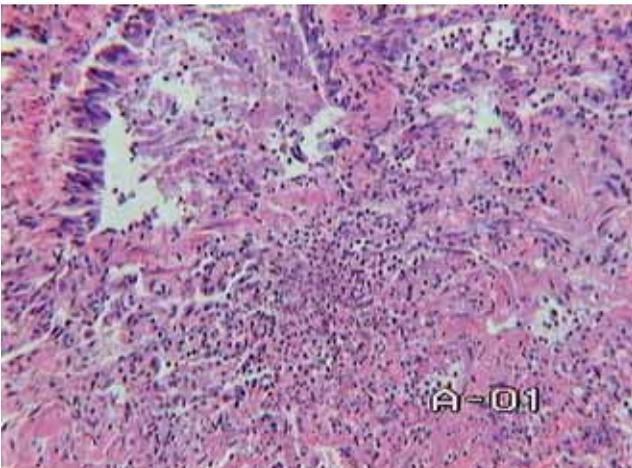


Рис. 4. Участок бронхопневмонии. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

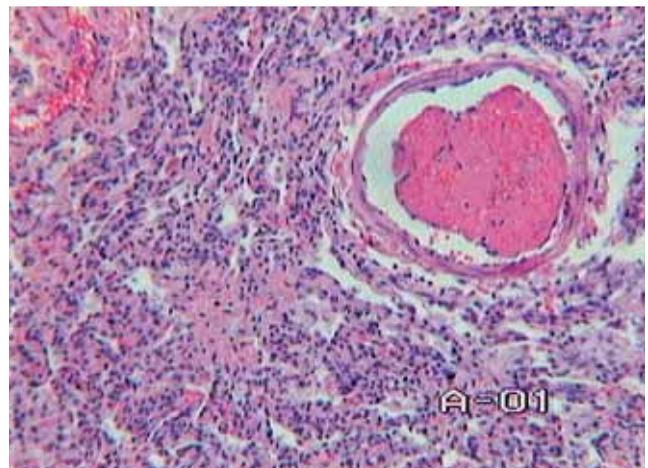


Рис. 7. Обтурирующий тромб с просвете ветви легочной артерии с перифокальным интерстициальным воспалением. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

него средостения мягкотканная сероватая опухоль размерами  $3 \times 6 \times 3$  см, которая сдавливает верхнюю полую вену, суживая ее до 1 см в диаметре с тромботическими массами в просвете, и распространяется на перикард, и прорастает его, из-за чего стенка перикарда неравномерно утолщена до 0,9 см. Опухоль также частично сдавливает и подрастает к правому легкому. На разрезе опухоль

грязно-серого цвета. В просвете яремных и подключичных вен — серо-красные обтурирующие тромбы. Лимфоузлы средостения, парааортальные и паратрахеальные — размерами до 2 см в диаметре, на разрезе — серо-розовые, эластичные. Печень обычного вида, уплотнена, с гладкой поверхностью. В толще правой доли два округлых узла размерами  $0,6 \times 0,6 \times 0,6$  см и  $1,2 \times 1,1 \times 1,1$  см.

Костный мозг грудины серо-красный, бедренной кости — желтый. В слизистой желудка, тонкой и толстой кишках — множественные точечные эрозии, умеренное количество буро-красной крови в просвете тонкой кишки. Обтурирующий темно-красный тромб в селезеночной артерии в области ворот длиной 2,5 см. Геморрагический инфаркт селезенки 2 × 1,5 × 1,5 см треугольной формы. В правой почке 2 очага бело-желтого цвета диаметром по 0,5 см.

Отек головного мозга с вклиниванием в большое затылочное отверстие.

Выраженная дистрофия внутренних органов.

В просвете трахеи и бронхов — желтоватая, полужидкая мокрота, слизистая — серо-розовая.

Правое легкое поджато к корню, масса его — 250 г с поверхности синюшно-красного цвета, плотное, безвоздушное, на разрезе — серо-розовое, пестрого вида. В верхней доле — булла диаметром 8 см, заполненная красноватой жидкостью. Левое легкое массой 550 г, плотной эластической консистенции, безвоздушное, на разрезе сероватого цвета, мелкоячеистого вида. С поверхности разреза легких стекает серо-красная жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани.

При гистологическом исследовании конгломерата переднего средостения все поля зрения захватывает зона некроза.

При гистологическом исследовании легких обнаружилось, что ткань деформирована за счет утолщения стенок альвеол, со слабой лимфоидной инфильтрацией их. Множество гиалиновых мембран в значительной части альвеол повторяют контуры альвеол (рис. 2), очаговая пролиферация альвеолоцитов 2-го типа, в части альвеол — пенистые макрофаги. В части альвеол — плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия (рис. 3). В единичных перибронхиолярных альвеолах — скопление лейкоцитов по типу бронхопневмонии (рис. 4). Десквамация эпителия бронхиол в просветы и скопления детрита с лейкоцитами, очаговая лейкоцитарная инфильтрация стенок бронхиол с некрозом эпителия — некротический бронхолит (рис. 5). Скопление фибрина в части просветов альвеол и бронхиол, участки дистелектаза с пропитыванием стенок альвеол фибрином, небольшие очаговые разрастания грануляционной ткани в альвеолах при наличии организованного фибрина в просветах альвеол (рис. 6). Обтурирующие фибриновые тромбы в части капилляров и артериол (рис. 7).

При окраске пикрофуксином и фукселином фиброза стенок альвеол не обнаружено.

В печени и почках — гистологическая картина крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Тип лимфомы установлен при иммуногистохимическом исследовании.

Патологоанатомический диагноз после гистологического исследования:

*Основное заболевание.* Крупноклеточная В-клеточная лимфома с поражением печени, почек, переднего средостения и сдавлением верхней полой вены. Рентгенотерапия (суммарная доза облучения — 4 000 рад), химиотерапия.

*Осложнения:* обтурирующие тромбы обеих яремных и подключичных вен. Отек лица и верхних конечностей. Тромбогеморрагический синдром. Множественные эрозии желудочно-кишечного тракта с состоявшимся кровотечением (кровь в просвете тонкой кишки). Обтурирующий тромб селезеночной артерии и инфаркт селезенки. Двустороннее поражение легких по типу диффузного альвеолярного повреждения (подострая фаза), некротического бронхолита, очаговой бронхопневмонии. Левосторонний гидроторакс — 550 мл. Дистрофия паренхиматозных органов. Отек головного мозга.

Непосредственная причина смерти — острая дыхательная недостаточность.

## Заключение

Особенностью представленного наблюдения является то, что диффузное альвеолярное повреждение развилось у больной с лимфомой при проведении рентгенотерапии в ранние сроки после лучевой нагрузки на легкие и в сочетании с химиотерапией.

## Литература

1. *Davis D.M., ed.* Textbook of adverse drug reactions. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1985. 1-38.
2. *Turner W.M., Milstein J.B.* Frug induced disease. In: *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach.* 1st ed. New York: Elsevier; 1989. 60-67.
3. *Gross N.J.* Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann. Intern. Med.* 1977; 86: 81-92.
4. *Gross N.J.* The pathogenesis of radiation — induced lung damage. *Lung.* 1981; 159: 115-125.
5. *Groover T.A., Christie A.C., Merritt E.A.* Observation on the use of the copper filter in the roengen treatment of deep-seated malignancies. *South Med. J.* 1922; 15: 440-444.
6. *Evans W.A., Lemcutia T.* Intrathoracic changes induced by heavy radiation. *Am. J. Roentgenol.* 1925; 13: 206-220.
7. *Van Dyk J., Keane T.J., Kan S. et al.* Radiation pneumonitis following large single dose irradiation: A re-evaluation based on absolute dose to the lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981; 7: 461-467.
8. *Ginsberg S.J., Comis R.L.* The pulmonary toxicity of anti-neoplastic agents. *Semin. Oncol.* 1982; 9: 34-51.
9. *Twohig K.J., Matthay R.A.* Pulmonary effects of cytotoxic agents other than bleomycin. *Clin. Chest Med.* 1990; 11: 31-54.
10. *Fornace A.J. Jr., Nebert D.W., Hollander M.C. et al.* Mammalian genes coordinately regulated by growth arrest signals and DNA-damaging agents. *Mol. Cell. Biol.* 1989; 9: 4196-4203.
11. *De Greve M., Warson F., Delen D., Storme G.* Fatal pulmonary toxicity by the association of radiotherapy and medroxyprogesterone acetate. *Cancer (Philad.)* 1985; 56: 2434-2438.
12. *Ikezoe J., Morimoto S., Takashima S. et al.* Acute radiation-induced pulmonary injury: Computed tomography evaluation. *Semin. Ultrasound CT MR* 1990; 11: 409-416.
13. *Katzenstein A.-L.A.* Katzenstein and Askins surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 3rd ed. (Series Major problems in pathology. Vol. 13). Philadelphia: W.B. Saunders company; 1997. 29-31.

Поступила 31.02.06

© Коллектив авторов, 2007

УДК [616-006.441-085.849.114-059:615.277.3]-06:616.24-07

## Порханов Владимир Алексеевич К 60-летию со дня рождения

### Porkhanov Vladimir A. To the 60th birthday



Владимир Алексеевич Порханов родился 25 апреля 1947 г. в г. Краснодаре. Окончив Кубанский медицинский институт, 40 лет своей трудовой деятельности он посвятил торакальной хирургии, прооперировав за это время более 18 тысяч пациентов. С 1989 г. он руководил торакальным отделением Краснодарского муниципального лечебно-диагностического объединения, а в 2002 г. был назначен главным врачом вновь созданного учреждения здравоохранения Краснодарского края "Краевая клиническая больница № 4 — Центр грудной хирургии". За короткий срок объемы медицинской помощи возросли в 2 раза, из различных регионов России были приглашены ведущие специалисты в области нейрохирургии, травматологии и ортопедии, урологии, микрохирургии. В.А.Порханов создал свою школу, подготовив более 20 квалифицированных торакальных хирургов. Теперь возглавляемая им больница выполняет в 50, а по некоторым направлениям — в 600 раз больше кардиохирургических манипуляций и операций, чем ранее.

В 1986 г. В.А.Порханов защитил кандидатскую, а в 1997 г. — докторскую диссертацию в области малоинвазивной легочной хирургии. Приоритетные направления его работы — усовершенствование техники операций при распространенном раке, вопросы стадирования и ранней диагностики рака легкого, эндоскопическое

лечение патологии трахеи, плевры и легких, симультанные операции на сердце, крупных сосудах, позвоночнике и легком, трахее и ее бифуркации, при воспалительных заболеваниях плевры и легкого, в том числе туберкулезной этиологии, вопросы организации помощи больным с легочной патологией. Одним из первых в России В.А.Порханов начал выполнять одномоментные двусторонние резекции при различной легочной патологии как из стернотомного доступа, так и видеоэндоскопические, а также операции уменьшения объема легких, им модифицирована методика хирургического лечения бронхиальных свищей из трансстернального доступа. Под его руководством была создана система диагностики и отбора легочных пациентов.

В.А.Порханов автор более 150 печатных работ. С 1997 г. он возглавляет кафедру онкологии Кубанского государственного медицинского университета. Под его научным руководством защищено 8 кандидатских диссертаций, готовятся к защите 2 кандидатские и 4 докторские диссертации. В 2003 г. удостоен почетного звания "Заслуженный деятель науки Кубани".

С 1993 г. В.А.Порханов является заслуженным врачом Российской Федерации, человеком года по онкологии и торакальной хирургии (1998 г. и 1999 г.), удостоен первой национальной премии в области медицины "Призвание" в номинации "За уникальную операцию, спасшую жизнь больного", награжден орденами и медалями. В 2002 г. В.А.Порханов В 2004 г. избран действительным членом Российской академии естественных наук.

В.А.Порханов — член Международного общества торакальных хирургов, Европейского общества торакальной хирургии, Европейского общества кардио-торакальной хирургии, Европейского респираторного сообщества, проблемной комиссии "Торакальная хирургия" Российской академии медицинских наук, Международной ассоциации по изучению лечения рака легкого, диссертационного совета КГМА по хирургическим специальностям.

Весь коллектив больницы, его многочисленные друзья искренне поздравляют юбиляра с днем рождения и желают крепкого здоровья и профессионального долголетия.

*Редколлегия журнала "Пульмонология" присоединяется к поздравлениям и искренне желает юбиляру крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.*



*ERS* уделяет большое внимание образовательным инициативам, одна из них связана с активным обучением клиницистов имидж-диагностике. В некоторых странах, в частности в Германии, среди врачей отмечается тенденция к объединению специальностей клинической пульмонологии и имидж-диагностики.

Одна из школ, которая в настоящее время проводится *ERS*, как раз посвящена подготовке врачей по вопросам, связанным с ролью и значением имидж-диагностики лиц с различными заболеваниями органов дыхания. Это исследование большой группы легочных заболеваний, диагностический алгоритм которого выглядит следующим образом: стандартное выполнение компьютерной томографии высоких разрешений (КТВР), определение сути болезни и ее диагностика. Очень важным этапом является корреляция между легочной функцией и данными, полученными с помощью рентгено-морфологических исследований, когда устанавливается активность процесса и обсуждается прогноз. В более сложных случаях ставится вопрос о проведении биопсии легких, но только после того, как будут тщательно применены методы ИД. Выполняется биопсия трансторакальная, биопсия, которую можно провести через бронхоскоп, и т. д. — это уже следующий этап ведения больных.

Нужно сказать, что КТВР имеет существенное преимущество перед рутинной радиографией. Так, посредством обычных рентгенологических мето-

дов исследования диффузные интерстициальные легочные заболевания выявляются только в 10–16 % случаев; 30–50 % больных, страдающих бронхоэктазией, тоже имеют нормальные показатели рентгенограммы; у 20 % больных с эмфиземой и 10 % пациентов с иммуноскомпрометированными (связанными со СПИДом и т. д.) заболеваниями показатели обычной рентгенографии также нормальные. Поэтому КТВР сегодня относится к числу методов, которые значительно повышают качество проведения диагностики при заболеваниях органов дыхания. С ее внедрением резко изменились наши представления о роли бронхоэктазии у пациентов, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания. В последние годы эта проблема постепенно сошла на нет и мало обсуждалась, но в настоящий момент она вновь становится клинически актуальной, особенно при частых обострениях ХОБЛ, и здесь вновь большое значение приобретает КТВР.

Подводя итог, следует отметить, что чувствительность рентгенологических методов исследований составляет не больше 80 %, а у КТВР она повышается до 94 % — это значительное преимущество. Специфичность обычных рентгенологических методов исследования находится в пределах 82 %, в то время как у КТВР — 96 %, то есть сегодня методы ИД с внедрением КТВР для пульмонологии имеют принципиальное значение. К заболеваниям, безусловно требующим проведения КТВР, относятся: идиопатический легочный фиброз; ревматоидный полиартрит; склеродерма; повреждения легких, вызванные назначением лекарственных препаратов; повреждения легких, связанные с депонированием нитей асбеста; лимфангит у лиц, переносящих карциному; гематологические метастазы; туберкулез; инфекции дыхательных путей у иммуноскомпрометированных больных; септические эмболы; гистиоцитоз X; лимфангиолейомиоматоз; эмфизема и бронхиолит. Использование КТВР выводит респираторную медицину на качественно иной уровень.

на правах рекламы

**АстраЗенека** 

Регистрационный номер: ПМ 012187/01  
Препарат может иметь противопоказания и побочные эффекты.  
Перед назначением проконсультируйтесь с врачом и внимательно изучите инструкцию по медицинскому применению препарата.  
Для получения дополнительной информации и при заказе обращайтесь в государственную компанию:  
119034, Москва, ул. Вавилова, д.54, стр.5. Тел.: +7 495 738 0200. Факс: +7 495 795 0099