

Министерство Российской Федерации по делам гражданской обороны,  
Чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины  
имени А.М. Никифорова»

**ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТИОТРОПИУМ  
БРОМИДА (Spiriva)  
У УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ  
НА ЧАЭС, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

Методические рекомендации

Под редакцией профессора С.С. Алексанина

Санкт-Петербург  
2011

УДК [616.24-08 : 615.23] : 614.876 (477.41)

Автор: Комлев А.Д., кандидат мед. наук; Кузяев А.И., кандидат мед. наук;  
Колосова М.В., Маркова И.А.

Научный редактор:

Доктор мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ Алексанин С.С.

Рецензенты:

Академик РАМН член-корр. РАН доктор мед. наук профессор Ушаков И.Б.,  
Институт медико-биологических проблем РАН;

Кандидат мед. наук доцент Соболева Л.Г., ГБОУ ВПО «Северо-Западный  
государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
Минздравсоцразвития Российской Федерации

**Опыт длительного применения тиотропиум бромид (Spiriva) у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (методические рекомендации)/под ред. профессора С.С. Алексанина. – СПб.: «Политехника-сервис», 2011. – 20 с.**

Настоящие методические рекомендации подготовлены в соответствии с Программой совместной деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на 2006-2010 гг. при выполнении Государственного контракта 23/СБР от 2 июля 2009 г. «Практическое внедрение передовых и новейших медицинских технологий в диагностику и лечение участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС при соматических заболеваниях».

В методических рекомендациях представлены современные методы лечения хронической обструктивной болезни легких и необходимость применения современного М-холинолитика tiotropium bromide при реализации длительной базисной терапии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих ХОБЛ в период стабильного течения болезни.

Методические рекомендации предназначены для врачей и специалистов многопрофильных медицинских учреждений, осуществляющих диагностику, лечение и реабилитацию участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Они также могут использоваться в учебном процессе для подготовки клинических ординаторов и при повышении квалификации врачей.

© Алексанин С.С., 2011

© Комлев А.Д., Кузяев А.И., Колосова М.В.,  
Маркова И.А., 2011

© Федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Всероссийский центр  
экстренной и радиационной медицины им.  
А.М. Никифорова» МЧС России, 2011

ISBN 978-5-905687-10-5

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Формула метода.....	6
Описание метода.....	7
Алгоритм лечения хронической обструктивной болезни легких в период стабильного течения болезни у ликвидаторов последствий арии на ЧАЭС...	11
Эффективность метода .....	12
Заключение.....	17
Литература.....	18

## ВВЕДЕНИЕ

Наибольший положительный эффект, направленный на замедление прогрессирования ХОБЛ, снижение частоты обострений, дает непрерывная базисная терапия, при этом в большом перечне патогенетических методов воздействия ведущее место занимают М-холинолитики, из которых в настоящее время наиболее перспективным является tiotropium bromide (Спирива), обладающий не только бронхолитическим, но и противовоспалительным эффектом.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний дыхательной системы, она характеризуется постоянным прогрессированием функционально-морфологических изменений всех отделов дыхательной системы. Прогрессирование ХОБЛ прежде всего характеризуется клиническими проявлениями в виде усиления одышки, кашля, тахикардии и снижения толерантности к физической нагрузке, кроме того постепенно прогрессирует обструктивный синдром, снижается диффузионная способность легких, нарастают признаки легочного сердца, хроническая дыхательная недостаточность, снижается качество жизни, увеличивается частота обострений заболевания. Все это требует совершенствования базисной терапии при лечении больных ХОБЛ.

Несмотря на большие достижения в изучении предрасполагающих факторов, факторов риска, патогенеза и морфогенеза заболевания, возникающих осложнений, до настоящего времени остается невыясненной этиология заболевания. В связи с этим в период стабильного течения болезни ее лечение носит преимущественно патогенетический характер и включает в себя бронхолитическую, муколитическую терапию, лечение артериальной легочной гипертензии (легочного сердца), а также лечение различных осложнений.

В особом ряду в качестве патогенетической терапии в период стабильного течения заболевания стоят М-холинолитики. Парасимпатическая нервная система играет важную роль в автономном управлении состояния бронхов и, как полагают, является в значительной степени ответственной в поддержании бронхомоторного тонуса при ХОБЛ. Хотя антихолинергические средства использовались как бронходилаторы в течение столетия, побочные эффекты ограничили их терапевтическую ценность. Эти проблемы были в целом преодолены при разработке ipratropium bromide (атровента), чья структурная особенность ограничивала его поглощение слизистой бронхиального дерева, таким образом, были минимизированы побочные эффекты, общие для атропиноподобных лекарств. В течение прошлых двух десятилетий ipratropium bromide проявил

себя как эффективное бронхолитическое средство при ХОБЛ. В последующем был пройден другой важный этап разработки антихолинергических бронходилататоров и он был связан с открытием tiotropium bromide.

Tiotropium bromide (Spiriva, Ba679BR) – антихолинергическое средство нового поколения. Уникальная особенность tiotropium bromide – его длительная (до 24 часов) продолжительность действия, которая является, вероятно, следствием его медленной диссоциации от мускариновых рецепторов M<sub>3</sub>-типа, обнаруженных на гладкой мышце бронхов, что принципиально отличает его от других M-холинолитиков, в частности ipratropium bromide.

Tiotropium bromide обладает селективностью с преобладающим воздействием на M<sub>1</sub>- и M<sub>3</sub>-рецепторы, что обуславливает продолжительную блокаду холинергической бронхоконстрикции. При исследовании на человеческих бронхах tiotropium bromide продемонстрировал пролонгированную мускариновую блокаду.

Последующее его клиническое изучение было сосредоточено на оценке потенциала использования tiotropium bromide в качестве бронхолитического средства при лечении пациентов с ХОБЛ.

Исследование Littner M.R. и соавторов в 2000 г. показало, что превышение однократной суточной дозы препарата, используемой ингаляционно, более 18 µg не целесообразно, так как достоверно не увеличивает бронходилатационный эффект и экономически не целесообразно.

Исследование препарата на предмет безопасности практически не выявили у пациентов никаких значимых негативных эффектов (усталости, головной боли, диспепсических явлений, диареи, рвоты, обострения бронхита, усиления кашля, ринита, нарушений со стороны мочевыделительной системы, активации инфекции дыхательных путей, изменения биохимических показателей состояния жизненно важных функций, ЭКГ) за исключением появления у некоторых больных чувства сухости во рту.

Положительный терапевтический эффект от его применения наступает через 1 час после первой ингаляции tiotropium bromide и ежедневная спирометрия показала, что максимальный прирост объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV<sub>1</sub>) и устойчивое состояние бронходилатации достигается в течение первой недели после начала терапии препаратом.

В настоящее время нет сведений об эффективности влияния tiotropium bromide на важнейший показатель функции внешнего дыхания, а именно диффузионную способность легких.

Основной целью данных методических рекомендаций является внедрение в длительную базисную терапию у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих ХОБЛ, в период ремиссии современного M-холинолитика tiotropium bromide.

**Новизна.** Впервые на основании собственного клинического исследования была продемонстрирована необходимость длительного применения tiotropium bromide при реализации метода базисной терапии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих ХОБЛ в период стабильного течения болезни. В отдаленный период после участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС у ликвидаторов, страдающих ХОБЛ, наблюдается более высокая распространенность диффузных, интерстициальных пневмофиброзов по сравнению с контрольной группой. Сочетание эмфиземы легких и выраженного пневмофиброза у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих ХОБЛ, требует для оценки эффективности базисной терапии определения динамики диффузионной способности легких. Влияние tiotropium bromide на диффузионную способность легких ранее не проводилось не только у ликвидаторов, но и у больных ХОБЛ, не подвергавшихся воздействию радиации.

### **ФОРМУЛА МЕТОДА**

Включение tiotropium bromide в длительную базисную терапию хронической обструктивной болезни легких у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с целью улучшения клинического течения болезни и повышения качества жизни. С учетом некоторых морфологических и функциональных особенностей ХОБЛ у ликвидаторов последствий аварии включение в программу их динамического обследования проведения оценки диффузионной способности легких.

**Показание к применению метода.** Показанием для применения в комплексной базисной терапии tiotropium bromide является наличие ХОБЛ у участников ликвидации последствий аварии, доказанной на уровне современных методов диагностики, независимо от степени тяжести болезни, в стадии ее стабильного течения (ремиссии).

### **Материально-техническое обеспечение метода**

1. Диагностическое оборудование, предназначенное для диагностики хронической обструктивной болезни легких:
  - 1.1. Бодиплетизмография с фармакологической пробой (Master Screen Body/Diffusion. Viasys Healthcare GmbH. Германия);
  - 1.2. Диффузионный тест (Master Screen Body/Diffusion. Viasys Healthcare GmbH. Германия);
  - 1.3. Компьютерная томография легких с использованием pulmo-программы;
  - 1.4. Электрокардиография;
  - 1.5. Эхокардиография;
  - 1.6. Клинические анализы крови и мокроты;
  - 1.7. Оценка качества жизни по анкете SF-36;
  - 1.8. Пульсоксиметрия.

2. Для оценки влияния tiotropium bromide на показатели функции внешнего дыхания использовались:

2.1. Бодиплетизмография;

2.2. Диффузионный тест;

2.3. Оценка качества жизни по анкете SF-36.

## ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Диагноз ХОБЛ выставляется на основании жалоб, данных словесного и документального анамнеза, исключения с помощью доступных методов других заболеваний дыхательной системы, протекающих с необратимой или мало обратимой бронхиальной обструкцией (персистирующей бронхиальной астмы, первичной эмфиземы легких, муковисцидоза, поликистоза легких, активного туберкулеза с бронхообструктивным синдромом, бронхолегочных микозов, заболеваний щитовидной железы, прежде всего сопровождающихся гипотиреозом, заболеваний, относящихся к группе врожденных дисплазий соединительной ткани и т.д.). Помимо жалоб, данных анамнеза, результатов физикального обследования, проводится исследование клинических анализов крови и мокроты. С другой стороны, диагноз ХОБЛ подтверждался наличием у больного функционально-морфологических изменений, характерных для данного заболевания. Проводятся динамическая бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких.

Кроме показателей функции внешнего дыхания, получаемых при стандартной спирометрии, **бодиплетизмография** (аппарат Master Screen Body/Diffusion. Viasys Healthcare GmbH. Германия) позволяет оценить следующие важные дополнительные показатели: сопротивление дыхательных путей на вдохе и выдохе, общую емкость легких, остаточный объем легких, внутригрудной объем. То есть не только скоростные, но и важные объемные показатели, которые позволяют выявить наличие как обструктивных, так и рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания, их обратимость и выраженность после пробы с бронхолитиком, что в свою очередь является критерием оценки степени тяжести болезни и эффективности проводимой терапии.

### **Методика измерения диффузионной способности легких**

В связи с недостаточной информированностью практических врачей о диагностических возможностях метода исследования диффузионной способности легких приводим краткое описание метода его определения.

Для исследования диффузионной способности использовался прибор Master Screen Body/Diffusion (фирмы Viasys Healthcare GmbH, производства Германии) с программой измерения диффузионной способности легких методом одиночного вдоха  $DLCO_{SB}$ .

$DLCO$  измеряется в положении сидя. Пациент вначале дышит спокойно (не менее 3 дыхательных циклов), затем от уровня спокойного

выдоха полностью выдыхает воздух до уровня остаточного объема легких после этого быстро вдыхает дыхательную смесь, состоящую из 0.3 % угарного газа (CO), 9,5 % гелия (He), 21% кислорода, остальное азот. Пациент задерживает свое дыхание на 10 секунд, после чего открывается окклюзионный клапан и пациент полностью и быстро выдыхает. После того как начальная порция газа 750 отбрасывается, оставшийся газ, являющийся альвеолярной фракцией, собирается в герметичный мешок для анализа. Концентрации угарного газа и гелия измеряются быстродействующими газоанализаторами, и DLCO вычисляется по формуле Krogh:

$$DLCO_{SB} = \frac{V_A * 60}{T_{зд} * (P_b - P_{H_2O,sat})} * \ln \frac{F_A CO_0}{F_A CO_t},$$

где  $V_A$  – альвеолярный объем на уровне максимального вдоха, который рассчитывается по формуле:

$$V_A = (ЖЕЛвд - V_{мп}) * \frac{F_i He}{F_A He},$$

где ЖЕЛвд – жизненная емкость легких на вдохе;

$V_{мп}$  – сумма анатомического мертвого пространства и объема трубок прибора;

$F_i He$  – концентрация гелия во вдыхаемом воздухе;

$F_A He$  – концентрация гелия в альвеолярном воздухе;

$T_{зд}$  – время задержки дыхания;

$P_b$  – барометрическое давление;

$P_{H_2O,sat}$  – парциальное давление паров воды во вдыхаемом воздухе;

$F_A CO_0$  концентрация CO в альвеолах в начале задержки дыхания, которое в свою очередь рассчитывается по формуле:

$$F_A CO_0 = F_i CO * \frac{F_i He}{F_A He},$$

где  $F_A CO_t$  – альвеолярная концентрация CO, измеренная в конечной порции выдыхаемого воздуха после задержки дыхания. В настоящее время расчет DLCO на современной аппаратуре автоматизирован.

Второе измерение DLCO выполняется через 4 - 5 минут ожидания (время необходимое для элиминации из альвеол угарного газа вентилиацией при спокойном дыхании, но недостаточное для удаления угарного газа, связанного с гемоглобином). Последующие измерения DLCO могут выполняться до трех раз

Значения DLCO при каждом измерении не должны отличаться более, чем на 3 мл/(мин\*мм рт.ст.) или в пределах 10 % от самого высокого значения. По критериям Американского Торакального Общества (ATS),



DLCO рассчитывается как среднее значение, по крайней мере, двух лучших измерений DLCO.

Для оценки отклонений DLCO от нормы используются должные величины этого показателя дыхания, полученные при обследовании здоровых лиц. Должные величины DLCO, как и других показателей дыхания, зависят от пола, возраста и роста, а также расы пациента.

Уравнений расчета должных величин DLCO, разработанных разными авторами много. Мы пользовались уравнениями расчета должных величин DLCO, рекомендованными ATS и ERS (*American Thoracic Society/European Respiratory Society (2005) Interpretive strategies for lung function tests. Eur Respir J 26:948–968*).

Для оценки изменений DLCO использовались градации отклонения от нормы DLCO, предложенные институтом пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова:

- норма > 81%;
- умеренные нарушения = 81-61%;
- значительные нарушения =60-51%;
- резкие нарушения <51%.

В клинической практике помимо общей величины DLCO используется ее отношение к альвеолярному объему (VA), определенному во время измерения диффузионной способности легких методом одного вдоха DLCO/VA.

Зависимость между DLCO и VA не линейна. Таким образом, более выраженное снижение DLCO, чем сокращения VA, отражают уменьшение легочного капиллярного объема, то есть выраженность эмфиземы легких. Сокращения DLCO, сопоставимые с сокращением VA, отражают легочные паренхиматозные проблемы.

Сокращения DLCO меньше, чем сокращения VA, отражают экстрапульмонарные проблемы, такие как ожирение, нервно-мышечные болезни, болезни плевры, а также резекцию легочной ткани. Поэтому определение показателя DLCO/VA предоставляет информацию о патофизиологии болезни, которая не может быть получена при оценке только изменений DLCO.

DLCO отражает максимальную способность системы внешнего дыхания к доставке кислорода из альвеолярного воздуха в смешанную венозную кровь, находящуюся в легочных капиллярах вентилируемой зоны легких. DLCO зависит от толщины и площади альвеолярно-капиллярной мембраны, доступной для диффузии, объема крови в легочных капиллярах и концентрации гемоглобина. Поэтому для точной оценки DLCO необходима коррекция по уровню гемоглобина.

## **Интерпретация изменений диффузионной способности легких при патологии**

Клиническое значение определения DLCO важно при диагностике заболеваний системы дыхания и оценке эффекта терапии. DLCO в разной степени снижается при острой и хронической патологии системы дыхания. В клинической практике исследование DLCO используется для дифференциальной диагностики обструктивных болезней легких, интерстициальных и сосудистых болезней легких. Так как величина DLCO зависит, прежде всего, от объема крови в легочных капиллярах, этот метод исследования дыхания позволяет оценить выраженность поражения легочной паренхимы вследствие развития эмфиземы и диффузного пневмосклероза у больных с обструктивными болезнями легких. Окклюзия ветвей легочной артерии при тромбозе или эмболии приводит к снижению DLCO. Большинство болезней легких приводят к снижению DLCO. Однако увеличение величины DLCO наблюдается при ряде заболеваний, при которых увеличивается или объем крови в легочных капиллярах (бронхиальная астма) или количество гемоглобина в легочных сосудах (полицитемия) или непосредственно в легочную ткань экстравазируются эритроциты (синдром Гудпасчера).

**Спиральная компьютерная томография** (с применением pulmo-программы, позволяющей оценить показатель Хаусфильда) в период ремиссии болезни выявляет эмфизему, буллезно-фиброзную трансформацию легочной паренхимы, локальные и диффузные пневмосклеротические изменения, а также другие локальные морфологические изменения.

Кроме того, обязательно проводится **ЭКГ-исследование и эхокардиография** с целью выявления гипертрофии и/или дилатации правых камер сердца, измерения величины артериального давления в системе легочной артерии с помощью доплеровской эхокардиографии (для оценки степени легочной артериальной гипертензии) и исключения заболеваний сердечно-сосудистой системы, часто сочетающихся с ХОБЛ.

Определяется сатурация крови кислородом ( $O_2$  sat%) с помощью **пульсоксиметрии** до и после физической нагрузки (**6-минутная шаговая проба**), которая позволяет объективно оценить степень дыхательной недостаточности, толерантность к физической нагрузке и ее динамику на фоне лечения.

По показаниям на 3-4-й стадии болезни оценивается **газовый состав артериальной крови** для решения вопроса о применении непрерывной кислородотерапии.

С целью дополнительного доказательства эффективности проводимой терапии у пациентов производится **оценка качества жизни с помощью анкеты SF-36**, оценивается частота обострений заболевания за год.

Поскольку в большинстве доступных исследований в качестве критерия объективной эффективности tiotropium bromide используется динамика FEV<sub>1</sub>

и индекс Тиффно, полученные в результате стандартной спирографии, более современным в качестве объективного критерия оценки влияния данного препарата на функциональные показатели дыхательной системы является использование показателей, полученных с помощью бодиплетизмографии и оценки диффузионной способности легких при задержке дыхания.

Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС, получающие в общей программе комплексного базисного лечения tiotropium bromide в виде порошковой ингаляции в дозе 18 мкг 1 раз в сутки, должны проходить поэтапное, динамическое обследование.

### **АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В ПЕРИОД СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС**

Учитывая относительно высокую стоимость постоянного применения tiotropium bromide (Спирива) и необходимость индивидуальной оценки его эффективности, рекомендуется:

1. Доказательная диагностика ХОБЛ на основании сбора жалоб, анамнеза, возраста, истории курения, с обязательной оценкой функциональных нарушений со стороны дыхательной системы (обязательное наличие необратимого или мало обратимого обструктивного синдрома, снижение диффузионной способности легких), с обязательной оценкой морфологического состояния дыхательной системы (наличие обструктивной эмфиземы легких, буллезно-фиброзной трансформации, степени диффузного пневмофиброза). Диагностика степени дыхательной недостаточности. Определение толерантности к физической нагрузке (6-минутная шаговая проба). При возможности – оценка качества жизни.

2. Назначение tiotropium bromide (Спирива) ингаляционно по 1 ингаляции в сутки в одно и то же время ежедневно в дозе 18 мкг.

3. Оценка влияния препарата на бронхиальную проходимость и диффузионную способность легких через 30 дней его применения.

Увеличение  $FVC_1$  (ОФВ<sub>1</sub>) и/или DLCO на 10 и более процентов от исходного уровня (Канаев Н.Н., Шик Л.Л. Руководство по клинической физиологии дыхания. Л. 1980) является объективным показателем целесообразности продолжения применения tiotropium bromide (Спирива) в качестве базисной терапии.

При отсутствии признаков уменьшения степени выраженности обструктивного синдрома (увеличение  $FVC_1$  (ОФВ<sub>1</sub>) менее чем на 10% от исходного уровня), отсутствии улучшения диффузионной способности легких (увеличение диффузионной способности легких (DLCO) менее чем на 10% от исходного уровня) и отсутствии улучшения степени дыхательной недостаточности (увеличения насыщения крови кислородом ( $SO_2$ ) – необходимо решать вопрос о целесообразности применения tiotropium bromide (Спирива) в базисной терапии ХОБЛ в дальнейшем.

4. Продолжение базисной терапии с использованием tiotropium bromide (Спирива) до 1-го года в случае его положительного влияния на показатели функции внешнего дыхания.

5. Через 360 дней от начала применения tiotropium bromide (Спирива) проводить контрольное исследование в виде спирографии (бодиплетизмографии) и диффузионного теста с оценкой влияния препарата на основные показатели функции внешнего дыхания. Снижение  $FVC_1$  ( $ОФВ_1$ ) и/или DLCO на 10 и более процентов указывает на индивидуальную неспособность tiotropium bromide (Спирива) препятствовать прогрессированию ХОБЛ.

Прогрессирование степени дыхательной недостаточности, ухудшение толерантности к физической нагрузке, увеличение или сохранение частоты обострений заболевания ставят дополнительные вопросы о целесообразности его применения. Отсутствие значимой как положительной, так и отрицательной динамики на фоне применения препарата со стороны показателей функции внешнего, толерантности к физической нагрузке, хронической дыхательной недостаточности, качества жизни, частоты обострений болезни говорит о его способности у конкретного больного тормозить прогрессирование ХОБЛ и является суммарным объективным критерием необходимости его применения при базисной терапии ХОБЛ.

В качестве критериев положительного результата длительно (до одного года) проводимого лечения наибольшей информативностью обладают такие показатели, как  $R_{ex}$  — сопротивление дыхательных путей на выдохе, которое должно снижаться не менее чем на  $0,10 \text{ кра} \cdot \text{s/l}$ , и показатели, характеризующие диффузионную способность легких (DLCO SB — общая диффузионная способность легких,  $DLCO/VA$  — удельная диффузионная способность легких (общая к альвеолярному объему),  $DLCO_c$  SB — общая диффузионная способность при коррекции к гемоглобину,  $DLCO_c/VA$  — удельная диффузионная способность при коррекции по гемоглобину), которые должны увеличиваться не менее чем на 10% от исходной величины.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА**

Если на ранних этапах ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в качестве основных вариантов радиационного поражения дыхательной системы у ликвидаторов наблюдались острые пневмониты (альвеолиты) и острые поражения бронхов (радиационные бронхиолиты), то на отдаленных этапах после участия в ликвидации аварии большинство исследователей обращают внимание на формирование у людей данной группы диффузных, интерстициальных пневмофиброзов и хронических фиброзирующих бронхиолитов, основными клиническими проявлениями которых является одышка, мало значимый кашель и клинические проявления хронического легочного сердца.

Фиброзирование — конечный результат процесса заживления поврежденных радиацией тканей и органов. Сущность фиброзирования заключается в разрастании соединительной ткани на месте повреждения,

причем соединительная ткань, как правило, бывает избыточно развита или замещает паренхиму лёгких.

В легких фиброз развивается не только при радиационном воздействии, но и в случае фиброзирующего альвеолита, пневмокониозов, хронической обструктивной болезни легких и может приводить к тяжелым нарушениям вентиляции и дыхательной недостаточности.

При сравнении особенностей ХОБЛ у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленные сроки после аварии с репрезентативной контрольной группой по полу, возрасту, степени тяжести заболевания в фазу ремиссии болезни, стажу курения выявлена значительно большая частота встречаемости и степени распространенности диффузного (возможно, пострadiационного) пневмофиброза. Сочетание двух форм морфологических изменений в легочной паренхиме у ликвидаторов, страдающих ХОБЛ, – обструктивной эмфиземы легких и распространенного диффузного пневмофиброза в сочетании с хроническим бронхиолитом, приводит у них к более выраженным нарушениям бронхиальной проходимости на уровне мелких бронхов и большей степени значимости нарушений диффузионной способности легких, по сравнению с контрольной группой. Более выраженные склеротические изменения бронхов сопровождаются у ликвидаторов меньшей частотой встречаемости гиперреактивности бронхиального дерева и меньшей обратимостью обструктивного синдрома в ответ на пробу с бронхолитиками ( $\beta_2$ -агонисты короткого действия). В связи с этим возникал вопрос о целесообразности использования tiotropium bromide (Спиривы) в комплексной базисной терапии ХОБЛ у ликвидаторов.

Наблюдалось 42 пациента (ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС), из них 39 страдали ХОБЛ I и II степени тяжести и 3 пациента - ХОБЛ III степенью тяжести (по классификации GOLD 2007 г.) в стадии стабильного течения болезни (ремиссии). Из общей группы больных мужчины составили 36 человек, женщины – 6 человек. Возраст больных был в пределах от 45 до 65 лет, а длительность клинических проявлений болезни составляла от 3 до 10 лет. Длительность лечения (постоянного или эпизодического) колебалась от 2 до 5 лет. При этом 50% больных в течение последнего года перед началом применения препарата tiotropium bromide в составе комплексной базисной терапии получали атровент (ipratropium bromide) по 1 ингаляции 4 раза в сутки. Ни один из больных не обследовался и не лечился с первого года клинического проявления болезни. У 8 из 42 больных (19%) с помощью фармакологической пробы выявлялись признаки гиперреактивности бронхиального дерева, и часть этих пациентов в первые годы заболевания лечилась по поводу бронхиальной астмы персистирующего течения. В контрольной группе частота гиперреактивности бронхиального дерева достигает 30-35%. Основной фактор риска, способствующий развитию ХОБЛ, табакокурение в контрольной группе и в группе ликвидаторов по своим характеристикам не имел различий.

С помощью бодиплетизмографии и исследования диффузионной способности легких оценивались следующие показатели: R<sub>ex</sub> — сопротивление дыхательных путей на выдохе, VC<sub>in</sub> — жизненная емкость легких, FVC — форсированная жизненная емкость, TLC — общая емкость легких, RV — остаточный объем легких, FEV<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду, отношение FEV<sub>1</sub>/FVC, PEF — пиковая объемная скорость, FEF 25, 50, 75 — мгновенная объемная скорость на уровне 25, 50, 75% FVC, MMEF 75/25 — средняя объемная скорость в интервале от 75 до 25% FVC, DLCO<sub>SB</sub> — общая диффузионная способность легких, DLCO/VA — удельная диффузионная способность легких (общая к альвеолярному объему), DLCO<sub>c</sub> SB — общая диффузионная способность легких при коррекции по гемоглобину, DLCO<sub>c</sub>/VA — удельная диффузионная способность легких при коррекции по гемоглобину.

Результаты исследования функциональных показателей дыхательной системы до и после лечения препаратом Спирива представлены в табл. 1. При этом проводилась оценка этих показателей в целом по всей выборке больных, не зависимо от степени тяжести и явлений гиперреактивности.

Таблица 1

Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в результате 12-месячного применения tiotropium bromide (Спирива)

Показатели ФВД и диффузионной способности легких	Общая группа (n = 42) M ± m			
	До лечения	После лечения	Разница в % от должной величины	Разница в % от исходной величины
R <sub>EX</sub> кра*s/l	0,76±0,5	0,56±0,4 <sup>+</sup>	-20 кра*s/l	-26,4 <sup>+</sup>
TLC %	111,6±27	103,5±21 <sup>+</sup>	-8,1	-8,3 <sup>+</sup>
VC <sub>in</sub> %	76,7±19	72,5±19	-4,2	-5,5
FVC %	73,6±17	76,2±14	+2,6	+3,5
RV %	198,0±60	174,0±41	-24,0	-12,2
FEV <sub>1</sub> %	50,1±16	54,2±14	+5,1	+8,1
FEV <sub>1</sub> /FVC	54,0±15	59,0±12	+5,0	+9,2
PEF %	39,7±16	43,6±13	+3,9	+9,8
FEV 25 %	26,0±17	30,0±15	+4,0	+15,3
FEV 50 %	18,7±12	22,0±14	+2,3	+17,6
FEV 75 %	20,7±14	25,7±11	+5,0	+24,1
MMEF 75/25 %	21,5±14	24,4±12	+2,9	+13,4
DLCO <sub>SB</sub> %	55,0±17	66,0±17 <sup>+</sup>	+11,0	+18,3 <sup>+</sup>
DLCO/VA%	57,1±16	65,2±13 <sup>+</sup>	+8,1	+13,0 <sup>+</sup>
DLCO <sub>c</sub> SB %	54,9±18	65,8±16 <sup>+</sup>	+10,8	+18,1 <sup>+</sup>
DLCO <sub>c</sub> /VA %	58,5±17	64,4±15 <sup>+</sup>	+5,9	+9,2 <sup>+</sup>
O <sub>2</sub> sat %	95,0±2,0	97,0±1,0 <sup>+</sup>	+2,0	+2,1 <sup>+</sup>
O <sub>2</sub> sat % после физической нагрузки	92,0±1,0	95,0±2,0 <sup>+</sup>	+3,0	+3,2 <sup>+</sup>

Как видно из представленной табл. 1, в общей группе больных ликвидаторов все показатели, характеризующие функциональную способность легких, имели умеренную динамику после лечения ХОБЛ в течение 1 года с использованием tiotropium bromide (Спирива). Основные из них, принятые повсеместно в практической пульмонологии: FEV<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за 1 секунду) увеличился только на 5,1% от должной величины и на 8,1% от исходного уровня показателя до начала применения препарата, а отношение FEV<sub>1</sub>/FVC на 5,0% и 9,2% соответственно.

При этом, несмотря на положительную тенденцию к улучшению показателей, характеризующих бронхиальную проходимость, достоверности их различий за 1 год лечения не выявлено. Трактовка этих результатов, прежде всего, позволяет утверждать, что длительное базисное применение препарата tiotropium bromide (Спирива) несколько улучшает бронхиальную проходимость, а, прежде всего, тормозит или даже подавляет прогрессирование обструктивного синдрома, одного из ведущих патогенетических звеньев ХОБЛ, который ухудшается на 60-80 мл при динамической оценке объема форсированного выдоха за 1 с при не корригируемом течении ХОБЛ. Эти результаты несколько отличаются от полученных данных после 3-месячного применения Спирива, где FEV<sub>1</sub> и индекс Тиффно достоверно увеличивались. В то же время в среднем по группе, несмотря на достоверное отсутствие положительной динамики показателей ФВД, полученных с помощью бодиплетизмографии, такие показатели как R<sub>ex</sub> и TLC, достоверно уменьшались на 26,4% и 8,3% от исходного уровня, то есть уменьшалось сопротивление дыхательных путей на выдохе и общая емкость легких, что можно трактовать как улучшение общей механики дыхания, так как R<sub>ex</sub> является наиболее чувствительным показателем, характеризующим бронхиальную проходимость.

Оценка динамики диффузионной способности легких и сатурации крови кислородом (см. таб. № 1) в ответ на длительное применение Спирива у больных ХОБЛ выявила достоверное увеличение DLCO SB на 11,0% от должной величины и на 18,3% от исходного уровня. Так же достоверно увеличивалась удельная диффузионная способность легких и при коррекции ее по гемоглобину, что тесно коррелирует с показателями, характеризующими дыхательную недостаточность, уменьшающуюся под влиянием данного препарата. Данный факт, по-видимому, обусловлен противовоспалительным действием tiotropium bromide, реализуемым через альвеолярные макрофаги, хемотаксическую активность нейтрофилов, процессы подавления высвобождения провоспалительных факторов клетками воспаления.

Таким образом, длительное применение tiotropium bromide не только подавляет прогрессирование обструктивного синдрома при ХОБЛ у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, но и достоверно улучшает диффузионно-перфузионные отношения, что приводит к уменьшению степени гипоксемии. Все это влияет на качество жизни больных, которое

оценивалось нами в динамике (как уже указывалось выше) с помощью тестирования по анкете SF-36 в баллах. Результаты оценки качества жизни приведены в табл. 2.

Таблица 2

Качество жизни больных ХОБЛ до и после лечения препаратом Спирива

Показатель	До лечения (n = 42)	После лечения (n = 42)
Физическая активность	21,0 ± 1,02	24,0 ± 0,95 <sup>+</sup>
Ролевая адаптация, связанная с физической активностью	4,7 ± 0,36	5,9 ± 0,43 <sup>+</sup>
Общее физическое здоровье	16,06 ± 0,4	17,9 ± 0,58 <sup>+</sup>
Жизнеспособность	16,6 ± 0,44	17,8 ± 0,58
Социальная активность	5,4 ± 0,37	6,1 ± 0,36
Психическое здоровье	20,7 ± 0,44	21,9 ± 0,5

Как видно из табл. 2, на фоне лечения препаратом Спирива у больных ликвидаторов аварии на ЧАЭС достоверно повышаются физическая активность, ролевая адаптация, связанная с физической активностью и общее физическое здоровье, что проявляется повышением толерантности к физической нагрузке. Мы не получили достоверных изменений показателей, характеризующих улучшение психического здоровья пациентов, но тем не менее у них отмечалась положительная тенденция к повышению жизнеспособности и социальной активности. Полученные результаты по влиянию препарата Спирива на качество жизни, согласуются с литературными данными.

Частота обострений ХОБЛ за 1 год, является одним из наиболее важных показателей течения болезни. До применения tiotropium bromide частота обострений в среднем по группе составляла 2,7 эпизодов, которые в 85% случаев возникали на фоне острой респираторной вирусной инфекции. За годичный период применения этого препарата частота обострений уменьшилась до 1,4 эпизода, при этом необходимость в госпитализации в период обострения заболевания уменьшилась в 3 раза.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное применение tiotropium bromide (Спирива) у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС при базисной терапии ХОБЛ приводит к:

1. торможению, а, возможно, и подавлению прогрессирования обструктивного синдрома и, следовательно, прогрессирования степени тяжести ХОБЛ вследствие улучшения общей механики дыхания;
2. достоверному улучшению диффузионной способности легких у ликвидаторов, страдающих ХОБЛ, что уменьшает проявления хронической дыхательной недостаточности (этот факт впервые выявлен и не описан в мировой литературе);

Кроме того:

3. применение tiotropium bromide (Спиривы) ведет к улучшению качества жизни ликвидаторов, что, прежде всего, проявляется в улучшении общего физического здоровья и повышении толерантности к физической нагрузке;

4. на фоне постоянного приема tiotropium bromide значительно уменьшается количество обострений ХОБЛ в течение года и снижается необходимость в стационарном лечении;

5. для оценки эффективности использования tiotropium bromide необходимы современные, высокотехнологичные методы исследования функции внешнего дыхания, такие как бодиплетизмография и диффузионный тест.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Авдеев С.Н.* Роль тиотропия в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких: новые данные. – *Consilium medicum.* – 2004. – Т. 6, №10. С.745-750.
2. *Канаев Н.Н., Шук Л.Л.* Руководство по клинической физиологии дыхания. –Л., 1980.
3. *Синопальников А.И.* Тиотропиум-бромид – новый антихолинергический препарат длительного действия // *Российский медицинский журнал.* – 2003. – Т.11, № 22. – С.30-36.
4. *Barnes P.J., Belvisi M.G., Mak J.C.W. et al.* Tiotropium bromide (Ba 679 Br), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease // *Life Sci.* – 1995. – Vol.56. – P.853-859.
5. *Casaburi R., Briggs D.Jr., Donohue J. et al.* The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial // *Chest.* – 2000. – Vol.118. – P.1294–1302.
6. *Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al.* A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol.19 – P.217-224.
7. *Chapman K.R.* The role of anticholinergic bronchodilators in adult asthma and COPD // *Lung.* – 1990. – Vol.168. – P.295-303.
8. *Disse B., Reichl R., Speck G. et al.* Ba 679 Br, a novel anticholinergic bronchodilator: predicted and clinical aspects // *Life Sci.* – 1993. – Vol.52. – P.537-544.
9. *Kerstjens H.A.M., Bantje T.A., Luursema P.B. et al.* Tiotropium maintenance therapy and the additive effects of a single dose of ipratropium bromide or fenoterol in patients with COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol.169. – P.A519.
10. *Littner M.R., Ilowite J.S., Tashkin D.P. et al.* Long-Acting Bronchodilation with Once-Daily Dosing of Tiotropium (Spiriva) in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol.161. – P.1136 - 1142.
11. *Van Noord J.A., Aumann J., Janssens E. et al.* Tiotropium maintenance therapy in patients with COPD and the 24-h spirometric benefit of adding once or twice daily formoterol during 2-week treatment periods // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol.167. – P.A95.