

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

1 – ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва;

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

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

Therapeutic efficacy of troventol in patients with occupational asthma or COPD

Summary

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

Резюме

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

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

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

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

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

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

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

Материалы и методы

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

Обследованные работники имели следующие профессии:

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

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

Нами были проведены следующие методы исследования:

- анкетный скрининг с использованием оригинальной анкеты;
- физикальное обследование;
- исследование показателей функции внешнего дыхания (ФВД), включавшее определение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и модифицированного индекса Тиффно, а также проведение пробы с бронходилататором;
- бронхопровокационный тест с метахолином (в дозах от 0,03 до 8 мг/мл) — альтернативный метод диагностики гиперреактивности бронхов, вызванной профессиональными поллютантами;
- пикфлоуметрия в течение 30 дней с целью определения коэффициента суточного разброса пиковой скорости выдоха (ПСВ);
- определение оксида азота выдыхаемого воздуха как маркера воспалительного процесса в дыхательных путях;
- определение уровня общего IgE крови с целью оценки степени сенсibilизации.

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

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

Пациентам было предложено вести дневники самонаблюдения по балльной шкале оценок клини-

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

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

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

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

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

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

Кроме того, проводилась оценка динамики лабораторных и функциональных показателей.

Результаты и обсуждение

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

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

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

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

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

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

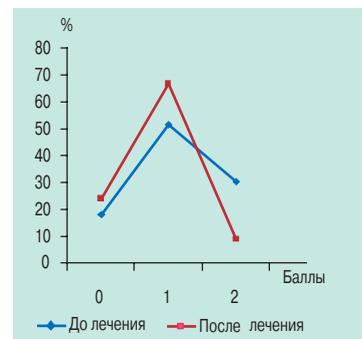


Рис. 2. Динамика одышки

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

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

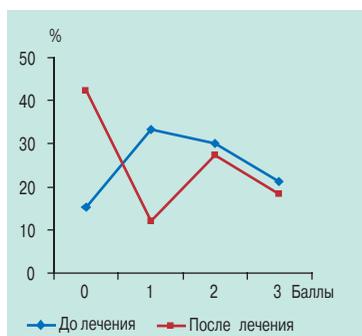


Рис. 1. Динамика кашля

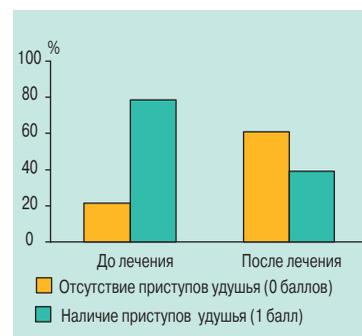


Рис. 3. Динамика приступов удушья

Таблица 2

Динамика аускультативной картины в легких в процессе лечения

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

Примечание: * — разница статистически достоверна.

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

Результаты физикального обследования.

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

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

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

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

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

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

Таблица 3

Динамика коэффициента суточного разброса ПСВ до и после лечения

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

Примечание: * — разница статистически достоверна.

Таблица 4

Динамика индекса Тиффно в процессе лечения

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

Примечание: * — разница статистически достоверна.

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

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

Таблица 6
Динамика показателя ОФВ₁ в зависимости от стажа работы до и после лечения тровентолом

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

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

При анализе зависимости ОФВ₁ от стажа работы до лечения было выявлено, что у пациентов, работающих на производстве до 14 лет, показатель составил



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

3–4 л, у работающих 15 и более лет — 2–3 л. После лечения тровентолом у рабочих со стажем работы до 9 лет ОФВ₁ увеличился до 4–5 л., у остальных — остался без изменений (табл. 6).

Для выявления скрытой бронхообструкции проводился провокационный тест с метахолином.

До лечения препаратом было замечено падение ОФВ₁ при возрастании концентрации метахолина (прямо пропорционально). После лечения выявлено уменьшение процента падения ОФВ₁ при увеличении концентрации метахолина (рис. 4).

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

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

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

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

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

Переносимость препарата

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

Таблица 7
Динамика уровня NO_{exh} в процессе лечения

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

Примечание: * — разница статистически достоверна.

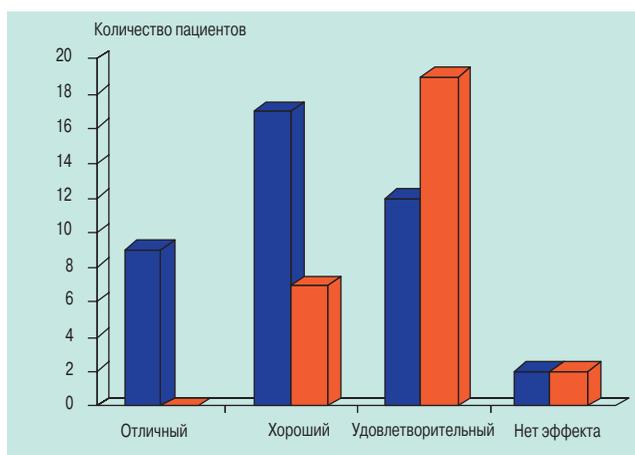


Рис. 5. Оценка эффективности терапии тровентолом

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

Заключение

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

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

Литература

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

Поступила 07.07.06
© Коллектив авторов, 2007
УДК [616.248+616.24-036.12]-085.23