

7. 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; 19: 217–224.
8. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kestel S. Improvements in inspiratory capacity with tiotropium in patients with COPD. *Ibid.* (suppl.): 3079.
9. Disse B., Raichl R., Speck G.A. et al. BA679BR, a novel anticholinergic bronchodilator. *Life Sci.* 1993; 52: 537–544.
10. Disse B., Speck G.A., Rominger K.L. et al. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Ibid.* 1999; 64: 457–464.
11. Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D. et al. A 6-month placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47–55.
12. ERS Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398–1420.
13. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (executive summary). Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2001.
14. Gross N.J., Skorodin M.S. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 421–425.
15. Haddad E.B., Mak J.C.W., Barnes P.J. Characterization of [³H]Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping. *Mol. Pharmacol.* 1994; 45: 899–907.
16. Joos G.F. Potential usefulness of inhibiting neural mechanisms in asthma. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2000; 55: 411–414.
17. Karpel J.P. Bronchodilator responses to anticholinergic and adrenergic agents in acute and stable COPD. *Chest* 1991; 99: 871–876.
18. LeDoux E.J., Morris J.F., Temple W.P. et al. Standard and double dose ipratropium bromide and combined ipratropium bromide and inhaled metaproterenol in COPD. *Ibid.* 1989; 95: 1013–1016.
19. Lefkowitz R.J., Hoffman B.B., Taylor P. Neurohumoral transmission: the autonomic and somatic motor nervous systems. In: Gilman A.G. et al. eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. Elmsford, NY: Pergamon Press, Inc.; 1990. 84–121.
20. 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; 161: 1136–1142.
21. Maesen F., Smeets J., Sledsens T. et al. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1506–1513.
22. O'Connor B.J., Towse L.J., Barnes P.J. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 876–880.
23. O'Donnel D.E., Helgo Magnussen H., Gerken F. et al. Mechanisms of improved exercise tolerance in COPD in response to tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (suppl.): 1826.
24. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. ATS statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: S77–S120.
25. Van Noord J.A., Bantje Th.A., Eland M.E. et al. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 289–294.
26. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.

Поступила 31.07.03

© ЛОПАТИН А.С., 2003

УДК [616.211+616.216]–002.28–092

А.С.Лопатин

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

Отделение оториноларингологии ЦКБ МЦ УД Президента РФ

Полипозный риносинусит (ПРС) — хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), характеризующееся образованием и рецидивирующим ростом полипов, состоящих преимущественно из отежной ткани, инфильтрированной эозинофилами. ПРС, также как аллергический ринит, нередко сочетается с бронхиальной астмой, непереносимостью препаратов пиразолонового ряда, муковисцидозом, что свидетельствует об общности патогенеза различных заболеваний дыхательной системы.

Результаты эпидемиологических исследований, изучавших распространенность ПРС, существенно отличаются друг от друга. Выборочное исследование, основанное на обращаемости, проведенное в Санкт-Петербурге, показало, что распространенность

ПРС среди населения составляет примерно 0,05%: от 1,3 до 13,1 на 10 000 населения в разных поликлиниках [1]. Эта цифра свидетельствует лишь о том, что результаты изучения обращаемости явно недооценивают истинную распространенность заболевания. Исследования в популяции, в частности проведенные D.Slobova [22], показали, что распространенность ПРС среди населения Чехословакии составляет 1,1%. Наши наблюдения, основанные на диспансерном обследовании 50 000 жителей Москвы с использованием передней и задней риноскопии, дали примерно такой же результат: полипы в полости носа были обнаружены у 1,02% обследованных.

Приведенные выше результаты касаются только клинически манифестированных форм заболевания. Реальная распространенность ПРС с учетом субкли-

нических форм значительно выше. Еще в 1892 г. *E.Zuckerhandl* [25] сообщал, что он обнаруживал полипы в ОНП при каждом 8-м вскрытии (12,5%). *P.L.Larsen* и *M.Tos* [13] исследовали аутопсийные назотомоидальные блоки, удаленные у 19 людей, умерших от сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний, и обнаружили полипы в решетчатом лабиринте у 5, т.е. более чем в четверти всех случаев. Бесспорно, ПРС представляет собой очень серьезную и нерешенную проблему в современной медицине. Пациенты с ПРС составляют 5% среди обращающихся в ЛОР-кабинеты поликлиник и 4% среди обращающихся к аллергологу [15].

Последнее 10-летие ознаменовалось интенсивными исследованиями патогенеза ПРС, поиском новых методов его нехирургического лечения, попытками создания международного консенсуса и стандартов лечения. В 1994 г. в журнале "*Rhinology*" было впервые опубликовано короткое коммюнике, в котором группа ведущих ученых из разных стран, проанализировав результаты исследований последних лет, заявила, что проблема ПРС должна рассматриваться скорее с терапевтических позиций, а не как заболевание, изначально требующее хирургического лечения [21]. Было высказано мнение о том, что дальнейший прогресс здесь, вероятно, будет связан с детальным изучением патогенеза и разработкой новых медикаментозных препаратов, а не с совершенствованием хирургической техники.

Первая консенсусная конференция по ПРС прошла в 2000 г. в Сиене (Италия), вторая — в мае 2002 г. в Загребе (Хорватия). На последней конференции было принято решение о создании международного общества, президентом которого был избран *Р.Младина*, а вице-президентом — *А.Лопатин*. Своими основными целями новое общество считает координацию дальнейших исследований по проблеме ПРС и проведение тематических конференций, конечным итогом которых будет создание международного консенсуса по проблеме ПРС и клинических рекомендаций по его лечению. Создание такого консенсуса является делом не самого ближайшего будущего, так как патогенез заболевания по-прежнему большей частью не понятен, а существующие средства медикаментозного лечения позволяют лишь приостанавливать рост полипов, удлинять промежутки между рецидивами, но не излечивают заболевание полностью, связанное с изменениями в иммунной системе и общей реактивности организма.

Общепринятым стало мнение о том, что лечение ПРС (за исключением солитарных полипов и тотального полипоза) следует начинать с медикаментозной терапии, а хирургическое вмешательство должно выполняться лишь при неэффективности консервативного лечения. Не исключено, что классические операции, сопровождающиеся радикальным удалением слизистой оболочки околоносовых пазух и носовых раковин, являются одним из факторов, способствующих постоянному рецидивированию

нию носовых полипов и прогрессированию бронхиальной астмы.

Современные гипотезы патогенеза ПРС

До сих пор нет единодушного согласия в вопросе, являются ли носовые полипы самостоятельной нозологической формой, т.е. состоянием, характерным лишь для слизистой оболочки носа и ОНП, или одним из проявлений системных, в частности аллергических, заболеваний: бронхиальной астмы, непереносимости аспирина, муковисцидоза, синдрома Картагенера и др. Можно с большой долей уверенности сказать, что крупные солитарные (например, антрохоанальные) полипы являются самостоятельным заболеванием, которое развивается в результате патологических условий в самих ОНП (рис.1). Такие условия могут возникнуть при наличии большого дополнительного соустья и гипервентиляции верхнечелюстной пазухи, которая способствует развитию в пазухе особой формы воспаления, характеризующегося мукоидной дегенерацией подслизистого слоя с образованием большого количества псевдокист. Результатом становится образование крупного полипа, состоящего из двух частей: кистозной, находящейся в пазухе, и солидной, расположенной в полости носа и носоглотке [2,8,14].

Противоположность солитарным полипам представляет собой распространенный, или диффузный, полипоз ОНП (рис.2), когда практически все пазухи заполнены утолщенной полипозной слизистой оболочкой и вязкой резиноподобной слизью. Это состояние, часто ассоциированное с бронхиальной астмой, безусловно, является проявлением не локальной, а системной патологии в организме, связанной с изменениями в иммунной системе и общей реактивности организма.

В течение длительного времени аллергия считалась, если не главным фактором в этиологии ПРС, то по крайней мере моментом, предрасполагающими к развитию этого заболевания. Рассматривалась связь между ПРС и различными вариантами аллер-

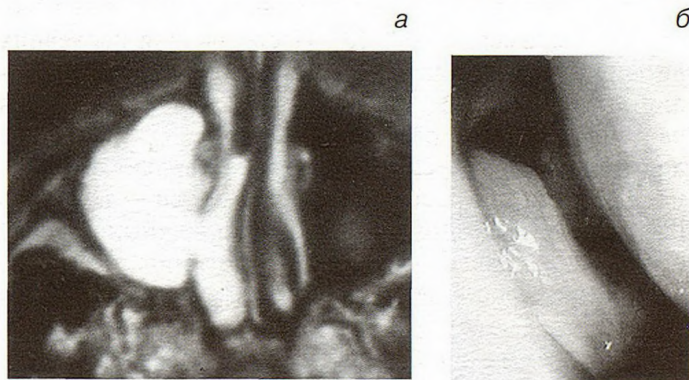


Рис.1. Антрохоанальный полип.

а — МРТ, режим T2, аксиальная проекция, видны антральная (расположенная в пазухе) часть полипа и сам полип, растущий в носоглотку; б — эндоскопия: ножка полипа, выходящая через дополнительное соустье левой верхнечелюстной пазухи.

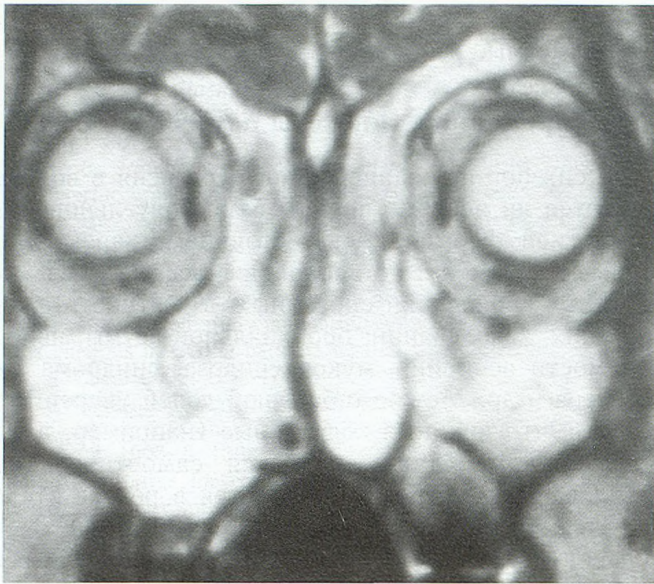


Рис.2. Диффузный полипоз — МРТ, режим T2, коронарная проекция: тотальное поражение всех ОНП.

гии, в частности с бактериальной сенсibilизацией. Действительно, кажется очевидным, что аллергия, вызывая выраженный и достаточно продолжительный отек в полости носа, может приводить к формированию полипов в узких полостях решетчатого лабиринта. Гистологические находки в ткани полипов и слизистой оболочке носа при аллергическом рините сходны: для обоих заболеваний характерны тканевая отек, клеточная инфильтрация, представленная преимущественно эозинофилами. В этой связи различные методы лечения аллергических заболеваний, такие как специфическая иммунотерапия и антигистаминные препараты, применялись с целью уменьшения и предупреждения роста полипов.

Однако этиологическую роль IgE-зависимой аллергии в развитии полипов носа до сих пор не удалось (и, вероятно, уже не удастся) достоверно доказать. Напротив, целый ряд эпидемиологических и клинических наблюдений продемонстрировали обратное. Распространенность аллергии к пыльце растений у больных ПРС и в общей популяции одинакова и составляет примерно 10% [9]. Исследования последних лет показали, что у больных поллинозом и ПРС полипы не растут быстрее во время сезона цветения растений [12]. В плане возможной связи между аллергическим ринитом и ПРС представляет интерес исследование, проведенное *D.Wong* и *J.Dolovich* [24], которые изучили результаты кожных проб у больных, направленных для полипотомии носа. При постановке проб с 14 ингаляционными и 5 пищевыми аллергенами положительная реакция хотя бы на один из тестируемых аллергенов была выявлена у 66% пациентов. Однако в контрольной группе, которую составили лица, направленные для других операций, 74% больных имели положительные реакции. Потребность в повторных полипотомиях у пациентов с положительными кожными пробами не выше, чем у

лиц без признаков атопии [9,24]. Исследования содержания аллергенспецифических IgE в ткани полипов дали пока противоречивые результаты, исследования на больших когортах больных не выявили в полипах этих маркеров I типа аллергии [17].

С гистологической точки зрения типичный полип носа состоит из поврежденного, нередко метаплазированного эпителия, расположенного на утолщенной базальной мембране, и отечной стромы, содержащей небольшое количество желез и сосудов и практически лишенной нервных окончаний (рис.3,а). Строма типичного полипа содержит фибробласты, формирующие опорный каркас, псевдокисты и клеточные элементы, основными из которых являются эозинофилы (рис.3,б), расположенные вокруг сосудов, желез и непосредственно под покровным эпителием. Одна из популярных теорий патогенеза ПРС предполагает, что на ранней стадии образования полипа в результате повторных инфекций развивается хронический отек собственного слоя слизистой оболочки, вызванный нарушением внутриклеточного транспорта жидкости. На определенной стадии это приводит к разрыву базальной мембраны эпителия, пролапсу собственного слоя и образованию грануляционной ткани [23].

Эозинофилы играют ключевую роль в патогенезе ПРС, но нам пока неизвестно, каким именно образом эозинофильное воспаление приводит к образованию и росту полипов. Результаты исследований *S.Bachert* и соавт. [4,5] пролили свет на отдельные моменты формирования полипов. Они показали, что в ткани полипа повышено содержание интерлейкина-5 (IL-5), эотаксина, эозинофильного катионного белка (ЕСР) и альбумина. Гистоморфологический анализ ранней стадии формирования полипа показал, что на этой стадии эозинофилы образуют купол над областью слизистой оболочки, в которой затем формируется псевдокиста, заполненная жидкостью, богатой белками плазмы, в частности альбумином.

Что же "привлекает" эозинофилы в определенные зоны слизистой оболочки носа и каким образом рекрутированные сюда гранулоциты способствуют об-

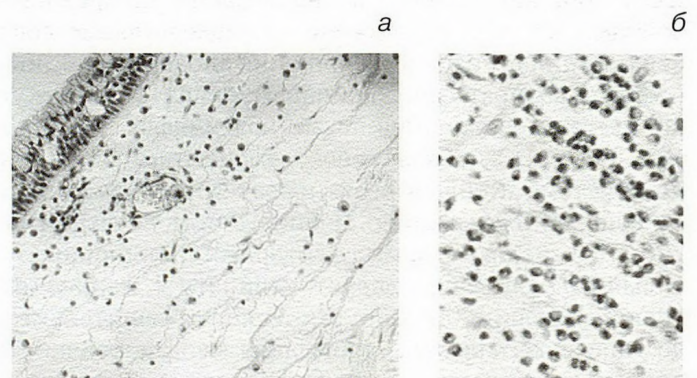


Рис.3. Типичные гистологические находки в слизистой оболочке при ПРС.

а — отек стромы, тканевые лакуны и псевдокисты; б — эозинофильная инфильтрация.

разованию полипов? Предполагают, что процесс рекрутирования эозинофилов может регулироваться цитокинами и хемокинами. Цитокины, продуцируемые Th₂-лимфоцитами: интерлейкины-3 и 5 (IL-3, IL-5) и колониестимулирующий фактор (GM-CSF) могут вызывать эозинофилию путем стимуляции пролиферации эозинофилов в костном мозге и их выхода в кровеносное русло, а также путем ингибирования их апоптоза. Недавние исследования дают основания предположить, что IL-5 и эотаксин являются ключевыми факторами в патогенезе ПРС, которые индуцируют процессы хоуминга эозинофилов, их миграции в ткани и дегрануляции [16].

Эозинофильное воспаление должно разрешаться после элиминации этих клеток из ткани путем их апоптоза — запрограммированной смерти. В этой ситуации IL-5 также играет важнейшую роль, регулируя процессы созревания, дифференцировки, активации и дегрануляции эозинофилов. Известно, что действие IL-5 на эозинофилы зависит от экспрессии трансмембранного рецептора IL-5. Исследования *C. Bachert и соавт.* [4] показали, что именно в ткани полипа, а не в слизистой оболочке носа здоровых лиц и больных аллергическим ринитом повышена экспрессия изомера трансмембранного рецептора IL-5, причем его активность в отличие от секретированной формы не подавляется воздействием кортикостероидов.

Таким образом, большинство полипов с гистологической точки зрения характеризуется эозинофильным воспалением, причинами которого являются либо повышенная миграция эозинофилов, либо удлинение срока их жизни в ткани, либо комбинация двух этих факторов.

Можно предположить, что клетки воспаления мигрируют в слизистую оболочку, чтобы фагоцитировать патогенные бактерии. Однако ключевые клетки в патогенезе ПРС (эозинофилы) обычно участвуют в защите организма человека от более крупных нефагоцитируемых микроорганизмов и паразитов. В этой связи внешне логичной и обоснованной выглядит грибковая теория патогенеза ПРС [19]. Исследования, проведенные в клинике *Мауо* (США) и позднее повторенные в Граце (Австрия), показали, что элементы мицелия грибов выявляются у подавляющего большинства больных хроническим риносинуситом и практически у всех здоровых лиц в контрольной группе (рис.4). У 96% больных хроническим риносинуситом в содержимом ОНП были выявлены эозинофилы, мигрирующие сюда из слизистой оболочки и образующие кластеры вокруг грибковых элементов. Иммунологические исследования подтвердили, что Т-лимфоциты больных хроническим риносинуситом в случае презентации грибковых аллергенов могут выделять определенные цитокины, которые способны рекрутировать (IL-13) и активировать (IL-5) эозинофилы.

Грибковая теория патогенеза ПРС, появившаяся в результате этих исследований, выглядит следующим образом. В отличие от Т-лимфоцитов здоровых лиц

Т-лимфоциты больных ПРС активируют эозинофилы и заставляют их мигрировать в слизь, содержащуюся в ОНП, где и в норме всегда присутствуют грибы, попадающие в пазухи в процессе нормального воздухообмена. Группы эозинофилов окружают и уничтожают грибковые элементы путем выделения содержащихся в их цитоплазме токсических белков: главного эозинофильного белка (*major basic protein — MBP*), катионного протеина эозинофилов (*eosinophil cationic protein — ECP*), эозинофильной пероксидазы и эозинофильного нейротоксина. В результате в просвете ОНП образуется очень густой муцин, содержащий большое количество этих токсичных белков, который и оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку, вызывая в ней хронический воспалительный процесс и рост полипов [10].

Выделяемый из гранул главный эозинофильный белок может действовать и на электролитный обмен эпителиальных клеток, блокируя натриевые насосы и усиливая выход ионов хлора из клетки. Развивающийся вследствие электролитных нарушений интерстициальный отек также способствует росту полипов. На этой стадии присоединяется еще один патогенетический фактор, способствующий росту полипов, а именно нарушения лимфооттока: сначала лимфостатический отек и затем лимфогенный склероз, которые можно рассматривать как разновидность элифантиаза, развивающегося в отечной слизистой оболочке носа и ОНП [7].

Бактериальное воспаление, больше не рассматривается как один из основных патогенетических механизмов ПРС. Так, сторонники грибковой теории считают, что бактерии могут проникать в поврежденную токсичными белками эозинофилов, утратившую свою интегральную целостность слизистую оболочку и вносить свой вклад в развитие рецидивов воспаления [20]. Что бактериальная сенсibilизация также может участвовать в развитии воспалительного процесса при ПРС подтверждается, в частности, результатами исследований *В.Ф.Филатова* и *С.В.Филатова* [3], выявивших положительные кожные пробы к одному бактериальному аллергену у 27,3%, а к нескольким — у 54,2% больных ПРС. Чаще всего на-

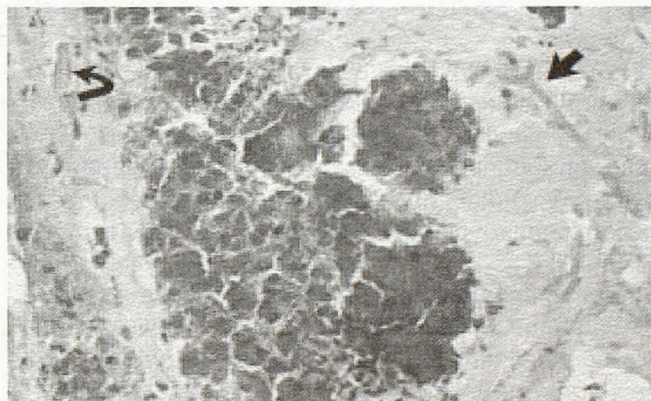


Рис.4. Грибковые элементы (указаны стрелками) в секрете ОНП.

блюдалась сенсбилизация к стафилококковому и стрептококковому антигенам. Недавние исследования *S. Bachert и соавт.* [6] установили повышенное содержание специфического IgE к золотистому стафилококку в ткани полипов носа. Предполагают, что энтеротоксин золотистого стафилококка может играть роль суперантигена, который вызывает бурный рост полипов и как один из вариантов развитие сопутствующей бронхиальной астмы. Этиологическую роль бактерий подтверждает и существование так называемых нейтрофильных полипов или полипозно-гнойной формы хронического синусита. Бактериальное воспаление может развиваться не только в слизистой оболочке, но и вовлекать подлежащие периост и кость, что становится еще одним фактором, способствующим персистенции заболевания и пролиферативным изменениям. Экспериментальные исследования *J.R. Perloff и соавт.* [18] подтвердили возможность поражения костной ткани и появления очагов периостита и остита при хроническом воспалительном процессе в ОНП.

Еще один патогенетический механизм ПРС, интенсивно изучаемый в последние годы, — нарушение метаболизма арахидоновой кислоты. Классическая клиническая картина аспириновой триады подразумевает наличие бронхиальной астмы в комбинации с эозинофильным ринитом или ПРС, проявления которой резко усиливаются после приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПП). Известно, что НПП могут вмешиваться в метаболизм эйкозаноидов, ингибируя циклооксигеназу, которая катализирует расщепление арахидоновой кислоты до простагландинов и тромбоксанов. Ингибирование циклооксигеназы ведет к активизации альтернативного пути метаболизма арахидоновой кислоты, которая превращается в лейкотриены под воздействием 5-липоксигеназы. Продуктами липоксигеназного пути распада арахидоновой кислоты являются лейкотриены LTC₄, LTD₄, LTE₄ и др., которые являются мощными провоспалительными медиаторами, в сотни и тысячи раз более активными, чем гистамин и простагландины. Лейкотриены способны стимулировать миграцию эозинофилов в слизистую оболочку дыхательных путей, вызывать бронхоконстрикцию и усиливать секрецию слизи.

Исследования, проведенные *J. Gosepath и соавт.* [11], показали, что существует множество скрытых и субклинических форм непереносимости НПП, которые не проявляются развернутой классической картиной аспириновой триады. Так, лабораторное исследование соотношения содержания простагландина E₂ и пептидолейкотриенов в венозной крови (так называемый PGE₂/pLT-индекс) выявило нарушение метаболизма арахидоновой кислоты примерно у 80% с первичным и более чем у 90% с рецидивирующим ПРС. Основанная на этих исследованиях гипотеза утверждает, что большинство больных ПРС имеют скрытую непереносимость НПП, хотя она и не манифестирует в развернутую клиническую картину, на-

пример из-за того, что эти пациенты избегают приема аспирина. Однако полностью исключить прием НПП невозможно, так как эти вещества содержатся во многих фруктах и овощах (апельсины, виноград, клубника, малина, огурцы, помидоры, смородина, яблоки и др.), некоторых пищевых красителях и консервантах. Постоянное попадание в организм большого различных доз НПП с пищей вызывает рецидивы эозинофильного воспаления в слизистой оболочке верхних дыхательных путей и приводит к росту аспириноиндуцированных полипов.

Исследования последних лет пролили свет на некоторые неизвестные ранее механизмы патогенеза ПРС и инициировали появление новых методов хирургического лечения этого заболевания. К сожалению, большинство этих методов находится пока в стадии разработки, и их эффективность требует подтверждения в контролируемых клинических испытаниях. С позиций современных взглядов на патогенез ПРС оптимальной лечебной тактикой при этом заболевании является рациональное сочетание щадящих хирургических вмешательств с длительными курсами лечения топическими кортикостероидными препаратами, а при некоторых формах полипоза — с противогрибковой и противовоспалительной терапией, десенситизацией к аспирину и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ланцов А.А., Рязанцев С.В., Цецарский Б.М., Кошель В.И. Эпидемиология полипозных риносинуситов. СПб; 1999. 6–17.
2. Пискунов С.З., Барсуков В.С., Завьялов Ф.Н. и др. К вопросу о патогенезе и морфогенезе антрохоанальных полипов. Рос. ринол. 1997; 3: 22–27.
3. Филатов В.Ф., Филатов С.В. Полипозный этмоидит. Вестн. оторинолар. 1999; 2: 11–14.
4. Bachert C., Wagenmann M., Rudack C. et al. The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. Allergy. 1998; 53: 2–13.
5. Bachert C., Gevaert P., Van Cauwenberge P. Nasal polyposis — a new concept on the formation of polyps. ACI Int. 1999; 11 (4): 130–135.
6. Bachert C., Gevaert P., Van Cauwenberge P. Staphylococcus aureus and nasal polyposis. Рос. ринол. 2001; 2: 57–58.
7. Выкова В.Р. How and why nasal polyps grow: Opinion of pathologists. Am. J. Rhinol. 2000; (Special Issue: Abstracts of IX Congress of International rhinologic society, Washington DC, USA, Sept. 20–23, 2000): A105.
8. Chung S.K., Chang B.C., Dhong H.J. Surgical, radiologic and histologic findings of the antrochoanal polyp. Am. J. Rhinol. 2002; 16: 71–76.
9. Drake-Lee A.B. Nasal polyps. In: Mackay I., ed. Rhinitis: mechanisms and management. London; New-York: Royal Society of Medicine; 1989. 141–152.
10. Ferguson B.J. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: A distinct clinicopathological entity. Laryngoscope 2000; 110 (5, p-t 1): 799–813.
11. Gosepath J., Hoffmann F., Schaefer D. et al. Aspirin intolerance in patients with chronic sinusitis. ORL 1999; 61: 146–150.
12. Keith P.K., Conway M., Evans S. et al. Nasal polyps: Effects of seasonal allergen exposure. J. Allergy Clin. Immunol. 1994; 93 (3): 567–574.
13. Larsen P.L., Tos M. Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed naso-ethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material. Rhinology 1995; 33: 185–188.
14. Lopatin A.S., Выкова В.Р., Пискунов Г.З. Choanal polyps: one entity, one surgical approach? Ibid. 1997; 35 (2): 79–83.

15. *Maran G.D., Lund V.J.* Clinical rhinology. Stuttgart; New-York: Thieme; 1990. 94–98.
16. *Mould A.W., Matthaei K.I., Young I.G., Foster P.S.* Relationship between interleukin-5 and eotaxin in regulating blood and tissue eosinophilia in mice. *Clin. Invest.* 1997; 99: 1064–1071.
17. *Perkins J.A., Blakeslee D.B., Andrade B.* Nasal polyps: A manifestation of allergy. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1989; 101: 641–645.
18. *Perloff J.R., Gannon F.H., Bolger W.E.* Bone involvement in sinusitis: An apparent pathway for the spread of disease. *Laryngoscope* 2000; 110 (12): 2095–2099.
19. *Ponikau J.U., Sherris D.A., Kern E.B. et al.* The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74: 87–884.
20. *Ponikau J.U.* Chronic rhinosinusitis: The war of the immune system against the fungi. In: Mladina R., ed. *Nasal polyposis.* Zagreb; 2002. 74–76.
21. Position statement on nasal polyps. *Rhinology* 1994; 32(3): 126.
22. *Stolbova D.* Dedicna slozka v etiologii nosnich polypu. *Csl. Otolaryngol.* 1982; 15 (3/4): 211–217.
23. *Tos M., Morgensen C.* Pathogenesis of nasal polyps. *Rhinology.* 1977; 15: 87–95.
24. *Wong D., Dolovich J.* Blood eosinophilia and nasal polyps. *Am. J. Rhinol.* 1992; 6: 195–198.
25. *Zuckerhandl E.* Normale und pathologische Anatomie der Nasenhohle und ihrer pneumatischen Anhangе.— Wien: Wilhelm Braumuller; 1892.

Поступила 27.11.02

© КАЛМАНОВА Е.Н., АЙСАНОВ З.Р., 2003

УДК 616.24–036.12–085.23

Е.Н.Калманова, З.Р.Айсанов

ФОРАДИЛ В ТЕРАПИИ ХОБЛ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

История применения стимуляторов β_2 -адренергических рецепторов в лечении обструктивных легочных заболеваний насчитывает несколько десятилетий. Естественная эволюция препаратов этого класса привела к тому, что появились длительно действующие β_2 -агонисты, обладающие большей продолжительностью действия, свободные от недостатков, которые присущи препаратам короткого действия, и с доказанным противовоспалительным и протективным действием на дыхательные пути.

На сегодняшнем фармацевтическом рынке представлены два основных препарата, классифицируемых как пролонгированные β_2 -агонисты: формотерола фумарат и сальметерола ксинафоат. Формотерол в свою очередь существует в двух лекарственных формах (средствах доставки): турбухалер (оксис) и аэролайзер (форадил).

Известно, что аэролайзер, являясь устройством с низким сопротивлением, имеет определенные преимущества перед другими ингаляторами с более высоким сопротивлением. При проведении сравнительного исследования с одним из лучших на сегодняшний день средств доставки турбухалером была показана одинаковая клиническая эффективность этих двух форм, однако аэролайзер был признан пациентами как более легкий и удобный в обращении, что отражалось на комплаентности пациентов, т.е. готовности следовать врачебным рекомендациям [15,25].

Фармакологические различия формотерола и другого пролонгированного β_2 -агониста сальметерола, как и принадлежность их к различным химическим классам, хорошо известны: формотерол является де-

риватом фенилэтанолamina, в то время как сальметерол — это салигенин, структурно напоминающий сальбутамол. Эта разница в химической структуре обуславливает существенные различия во взаимодействии с рецепторами и в биофизических свойствах и в конечном итоге определяет клинический профиль этих двух препаратов.

Порошок формотерола фумарата для ингаляций был впервые представлен на рынок в лекарственной форме "Форадил" в 1990 г. в Швейцарии [15,25]. Эта форма одобрена регулирующими инстанциями многих стран, в частности FDA (*Food and Drug Administration*) в США, как препарат для поддерживающей терапии пациентов ХОБЛ в форме сухого порошкового ингалятора "Форадил аэролайзер" ("Новартис Фарма", Швейцария) в дозе 12 мкг 2 раза в день. Несмотря на то что формотерол классифицируется как длительно действующий бронходилататор из группы β_2 -агонистов, он обладает быстрым началом действия, сопоставимым с коротко действующими препаратами и более широким спектром терапевтического применения по сравнению с другими β_2 -агонистами.

Форадил при ХОБЛ: обоснование применения

Эффективность формотерола при ХОБЛ помимо бронходилатации, обусловленной релаксацией гладкой мускулатуры в результате взаимодействия с β_2 -адренорецепторами, объясняется способностью оказывать и целый ряд других эффектов, таких как угнетение пролиферации гладкомышечных клеток, снижение высвобождения воспалительных медиато-