

метформина на пролиферацию опухолевых клеток у женщин с гистологически подтвержденным раком молочной железы, которым планируется проведение хирургического лечения [3]. Оценка воздействия препарата на пролиферацию опухоли будет проводиться по индексу пролиферации Ki-67.

Таким образом, метформин и особенно его оригинальный препарат Глюкофаж — эффективное безопасное сахароснижающее средство, широко применяющееся при лечении СД2, имеют дополнительные экстрагликемические эффекты, характеризуются как прямым, так и непрямым антипролиферативным действием, снижающим частоту развития рака у пациентов с СД2.

В ближайшее время в клинической практике в России появится новая лекарственная форма — метформин пролонгированного действия Глюкофаж Лонг, имеющий клинически значимые преимущества перед обычными формами метформина. Инновационная технология производства позволила оптимизировать фармакокинетические параметры, сократить частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, обеспечить удобство применения — 1 раз в сутки. Однократный прием препарата Глюкофаж Лонг обеспечивает постоянное поддержание концентрации метформина в плазме крови и ровный сахароснижающий эффект на протяжении суток. Прием препарата 1 раз в день позволяет существенно повысить приверженность пациентов лечению.

Глюкофаж Лонг уже с успехом применяется в европейских странах и в США и включен в качестве стартовой терапии в клинические рекомендации ряда стран.

Литература

1. Васильев Д.А., Семенова Н.В., Берштейн Л.М. Сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и злокачественные образования: степень риска и меры воздействия // Российский онкол. журнал. — 2008; 3: 49–54.
2. Bowker S. Antidiabetic agents and cancer outcomes: are there differences between agents? PhD Thesis, Alberta Univ.-Edmonton, Canada, 2009. — 102 p.
3. Cazzaniga M., Bonanni B., Guerrieri-Gonzaga A. et al. Is it time to test metformin in breast clinical trials? // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2009; 18 (3): 701–705.
4. Currie C., Poole C., Gale E. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // Diabetologia. — 2009; 52 (9): 1766–1777.
5. Evans J., Donnelly L., Emslie-Smith A. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // BMJ. — 2005; 330 (7503): 1304–1305.
6. Gonzalez-Angulo A., Meric-Bernstam F. Metformin: a therapeutic opportunity in breast cancer // Clin. Cancer. Res. — 2010; 16 (6): 1695–1700.
7. Hemkens L., Grouven U., Bender R. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study // Diabetologia. — 2009; 52 (9): 1732–1744.
8. Hernandez-Diaz S., Adami H. Diabetes therapy and cancer risk: causal effects and other plausible explanations // Diabetologia. — 2010; 53 (5): 802–808.
9. Landman G., Kleefstra N., van Hateren K. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16 // Diabetes Care. — 2010; 33 (2): 322–326.
10. Liu B., Fan Z., Edgerton S. et al. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells // Cell Cycle. — 2009; 8: 2031–2040.
11. Pollak M., Russel-Jones D. Insulin analogues and cancer risk: cause for concern or cause célèbre? // Int. J. Clin. Pract. — 2010; 64 (5): 628–636.
12. Richardson L., Pollack L. Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer // Nature. Clin. Pract. Oncol. — 2005; 2: 48–53.
13. Shackelford D., Shaw R. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression // Nat. Rev. Cancer. — 2009; 9 (8): 563–575.
14. Smith U., Gale E. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? // Diabetologia. — 2009; 52 (9): 1699–1708.
15. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L. Diabetes and cancer // Endocr. Relat. Cancer. — 2009; 16 (4): 1103–1123.
16. Yang Y., Hennessey S., Lewis J. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients // Gastroenterology. — 2004; 127 (4): 1044–1050.

REDUCED RISK FOR MALIGNANCIES WHILE TAKING METFORMIN

T. Nikonova, Candidate of Medical Sciences

Endocrinology Research Center, Moscow

According to epidemiological findings, the risk for cancer of certain sites is increased in diabetes mellitus (DM). Multicenter trials have established that the use of metformin reduces the risk of malignancies in DM patients. The possible effects of metformin's antitumor activity are discussed.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cancer, metformin, Glucophage Long.

КОНСТРИКТИВНЫЙ БРОНХИОЛИТ У БОЛЬНОЙ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

М. Шеянов, кандидат медицинских наук,

В. Сулимов, доктор медицинских наук, профессор

1 МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: msheyanov@mail.ru

Представленный случай демонстрирует сложности диагностики и особенности клинической картины многоуровневого поражения органов дыхания у больной ревматоидным артритом. Положительный эффект от терапии не подтверждает мнения о быстром прогрессировании и прогностической неблагоприятности констриктивного бронхиолита при данном заболевании.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, поражение легких, бронхиолит.

Бронхолегочные поражения у больных ревматоидным артритом (РА) в большинстве случаев представляют собой многоуровневый процесс. Обструктивное поражение нижних дыхательных путей (НДП) часто сопровождается симптомами вовлечения легочного интерстиция и(или) плевры и наоборот. Многоуровневые поражения органов дыхания формируют у больных РА своеобразную клиническую картину, в которой суммируются проявления отдельных вариантов бронхолегочных поражений. По этой причине при РА затруднительно выявить и описать индивидуальный «клинический образ» поражения различных отделов респираторного тракта.

Частое малосимптомное течение и неспецифичность клинических проявлений бронхолегочных поражений у больных РА выдвигают на передний план в их диагностике сочетание функциональных (исследование легочных потоков и объемов) и визуализирующих (компьютерная томография (КТ) легких) методов. Исследование легочной функции составляет основу диагностики бронхообструктивных заболеваний, и важность его регулярного проведения у больных РА очевидна в связи с высоким риском присоединения бронхиальной обструкции (БО). КТ легких, в свою очередь, является наиболее чувствительным из инструментальных методов диагностики поражений НДП и единственным неинвазивным методом выявления бронхиолита у больных РА. КТ легких также позволяет выявить сопутствующее вовлечение в процесс легочной паренхимы и предоставляет важную информацию для исключения или подтверждения других легочных заболеваний, которые потребуются включить в круг дифференциальной диагностики.

Особенности течения, диагностики и лечения многоуровневого поражения легких и НДП у больной РА демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Больная А., 45 лет, госпитализирована с жалобами на кашель со скудной слизисто-гноющей мокротой, одышку при умеренных физических нагрузках, заставляющую ходить медленнее других людей и останавливаться после подъема

по лестнице на 1 этаж, дискомфорт в левой половине грудной клетки, усиливающийся при дыхании и кашле, периодическое повышение температуры тела до 37,2°C, слабость, повышенную утомляемость.

Из анамнеза известно, что в течение последних 5 лет пациентка страдает серопозитивным ревматоидным полиартритом с преимущественным поражением мелких суставов кистей и стоп. При рентгеновском исследовании кистей и стоп выявлены изменения, соответствующие II рентгенологической стадии заболевания. Течение суставного синдрома – волнообразное. При обострениях неоднократно назначали различные болезньюмодифицирующие препараты (метотрексат, D-пеницилламин, препараты золота, лефлуномид), однако спустя непродолжительное время от начала терапии пациентка прекращала их прием в связи с развитием побочных эффектов. Продолжительность применения отдельных болезньюмодифицирующих средств не превышала 1 года. Последний базисный препарат (лефлуномид) более 12 мес назад отменен в связи с удовлетворительным самочувствием и опасениями побочного действия цитостатиков. На момент поступления в стационар клинические проявления полиартрита минимальны (DAS28=2,5), принимает только нестероидные противовоспалительные препараты.

За 7 мес до настоящего обращения отметила усиление суставного синдрома, без видимой причины появился кашель со скудной слизисто-гноющей мокротой, впервые отметила одышку при физических нагрузках бытового уровня. Температура тела повышалась до фебрильных значений. При обследовании в амбулаторных условиях исключена пневмония, выявлена БО. Состояние расценивалось как острый обструктивный бронхит. Назначены антибиотики (амоксциллин/клавуланат, ципрофлоксацин), муколитики (лазолван), ингаляционные бронхорасширяющие препараты (беродуал), однако существенного улучшения от терапии больная не отмечала, кашель и одышка сохранялись на прежнем уровне. В связи с недостаточной эффективностью указанных препаратов к лечению добавлены ингаляции будесонида (пульмикорт) и комбинированных бронхолитиков короткого действия (беродуал) через небулайзер, а в последующем – системные кортикостероиды (метилпреднизолон – 12 мг/сут). Несмотря на терапию, положительной динамики не отмечено. Сохранялся приступообразный кашель, продолжала отделяться в небольшом количестве мокрота, постепенно прогрессировала одышка. Со временем одышка стала существенно ограничивать физическую активность пациентки и вышла на первый план среди клинических проявлений болезни. За 3 дня до поступления в стационар пациентка отметила усиление кашля и повышение температуры тела до субфебрильных значений, в связи с чем обратилась за медицинской помощью и была госпитализирована для уточнения диагноза и лечения.

При осмотре – состояние средней тяжести, кожные покровы бледные, обычной влажности, отеков нет, доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены. Отмечены деформация пястнофаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей, плюснефаланговых и межфаланговых суставов стоп, небольшая ульнарная девиация кистей. Суставы безболезненны при пальпации, припухлости суставов не наблюдается. В легких дыхание жесткое, сухие и звучные среднепузырчатые крепитирующие хрипы в средних и базальных отделах, больше слева. Шум трения плевры не выслушивается. Перкуторно – легочный звук, зон притупления не обнаружено. Частота дыхания – 20 в минуту. Тоны сердца приглушены, рит-

мичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений – 74 в минуту. АД – 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный. Дизурических явлений нет.

В анализе крови: Hb – 148 г/л, эр. – $4,9 \cdot 10^{12}/л$, л. – $7,7 \cdot 10^9/л$, лейкоцитарная формула не изменена. СОЭ – 30 мм/ч. Биохимические показатели крови (сахар, креатинин, билирубин, aminotрансферазы, калий, натрий) – в пределах нормальных значений. PO_2 – 94 мм рт. ст., SaO_2 – 95% в состоянии покоя.

Функциональные показатели легких (после применения бронхолитика): общая емкость легких (ОЕЛ) – 3,66 л (79%), жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 1,89 л (63%), остаточный объем (ОО) – 1,77 л (112%), ОО/ОЕЛ – 48%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 1,62 л (55%), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) – 0,89 л (35%), ОФВ₁/ЖЕЛ – 47%,



Рис. 1. КТ легких больной А., 45 лет. Множественные участки снижения прозрачности легочной ткани без четких границ («мозаичная перфузия»), микроочаги, сетчатые тени, единичный субплевральный очаг, утолщение стенки бронхов, БЭ

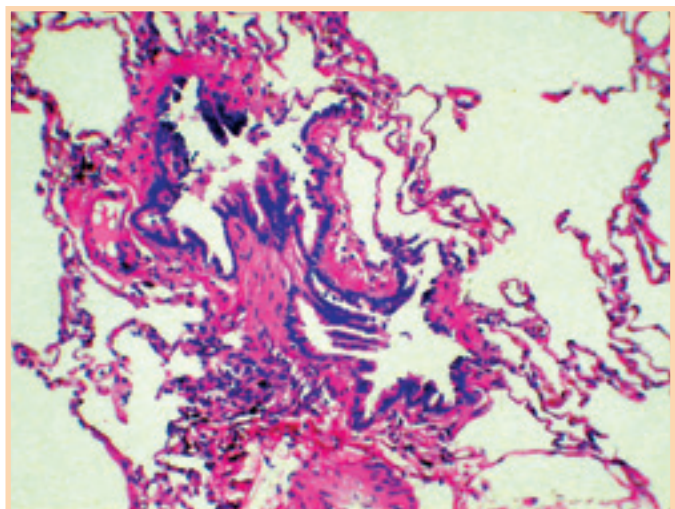


Рис. 2. Микроскопическая картина биоптата легочной ткани больной А., 45 лет. Деформация просвета бронхиол, полиповидные выросты из интрамуральной фиброзной ткани, склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация стенки бронхиол, инфильтрация в периваскулярной ткани

максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25–75% ЖЕЛ (МОС_{25–75%}) – 0,40 л/с (12%), диффузионная способность легких (DL_{CO}) – 5,93 ммоль/мин, кПа – 72%.

Фибробронхоскопия: гортань, голосовые связки, трахея и карина – без особенностей. Бронхиальное дерево осмотрено до сегментарного уровня. Слизистая гиперемирована, отечна, сосудистый рисунок прослеживается на всем протяжении. Секрет – в большом количестве, диффузно распространен по бронхиальному дереву, слизисто-гнойный. Взят бронхоальвеолярный смыв. Шпоры и устья сегментарных бронхов не расширены, проходимы. Заключение: двусторонний диффузный катарально-гнойный эндобронхит II степени активности.

Патогистологическое исследование бронхоальвеолярного смыва: в смыве – клетки плоского эпителия, метаплазированный цилиндрический эпителий, лейкоциты – до 30 в поле зрения, макрофаги. Цитограмма: альвеолярные макрофаги – 22%, нейтрофилы – 77%, лимфоциты – 1%.

Бактериологическое исследование бронхоальвеолярного смыва: выделен *Stenotrophomonas maltophilia* в титре 10⁷ КОЕ в 1 мл, чувствительный к триметоприму и ципрофлоксацину.

КТ грудной клетки: во всех отделах легких – множественные участки снижения прозрачности легочной ткани без четких границ. Неоднородность рентгеновской плотности легочной ткани усиливается на выдохе (феномен «воздушной ловушки»). В различных отделах легких определяются множественные мелкие центрилобулярные очаги, структуры по типу «дерева с почками». В VI сегменте правого легкого – округлая тень с четкими контурами 4–8 мм в поперечнике, в X сегменте левого легкого – единичный субплевральный очаг 3–5 мм в поперечнике. Просветы бронхов свободны. Стенки бронхов утолщены. Во всех отделах легких, преимущественно в нижних долях, видны цилиндрические бронхоэктазы (БЭ). Лимфатические узлы средостения не увеличены. Аорта, легочный ствол и их ветви не расширены (рис. 1).

Операция видеоторакоскопической биопсии легкого: видеоторакоскопия, резекция I сегмента правого легкого под эндотрахеальным наркозом. В плевральной полости спаек нет. Ткань легкого уплотнена, ригидна. Лимфатические узлы средостения не увеличены. С помощью аппарата Эндоджиа выполнена резекция I сегмента правого легкого. Ушивание ран. Асептическая наклейка.

Патогистологическое исследование биоптатов легочной ткани: бронхиолы с деформированными просветами, некоторые заполнены вязкой слизью и имеют полиповидные выросты из фиброзной ткани. Стенки бронхиол склерозированы, инфильтрированы лимфогистиоцитарными элементами. Инфильтраты располагаются также в периваскулярной ткани по ходу лимфатических коллекторов. Явления обструктивной эмфиземы. В субплевральных отделах альвеолы заполнены белковой жидкостью. Заключение: хронический констриктивный бронхиолит (рис. 2).

Особенность случая заключалась в том, что поводом для обращения больной РА за медицинской помощью послужили патологические проявления со стороны органов дыхания при минимальной выраженности суставного синдрома. Сохранявшийся в течение нескольких месяцев кашель со слизисто-гнойной мокротой указывал на вероятное поражение НДП. Одышка и сухие хрипы в легких позволяли предполагать наличие БО. О возможном вовлечении в патологический процесс паренхимы легких – банальной пневмонии либо одним из вариантов РА-ассоциированного интерстициального поражения легких (РА-ИП) – сви-

детельствовало присутствие крепитирующих влажных хрипов, особенно в сочетании с кашлем и одышкой. Таким образом, общеклиническое исследование не оставляло сомнений в вовлечении в патологический процесс легких и(или) бронхиального дерева. Однако его характер требовал уточнения.

При КТ выявлены признаки многоуровневого поражения легких и нижних дыхательных путей. Утолщение стенок бронхов и формирование множественных БЭ указывало на поражение проксимальных отделов бронхиального дерева. При КТ также выявлены прямые (центрилобулярные очаги, структуры типа «дерева с почками») и косвенные («мозаичная перфузия», «воздушные ловушки») признаки бронхиолита, что свидетельствовало о диффузном характере поражения бронхиального дерева – от проксимальных бронхов до бронхиол. В функциональном отношении поражение НДП сопровождалось формированием тяжелой малообратимой БО. Об этом свидетельствовало выраженное снижение индекса ОФВ₁/ЖЕЛ и скоростных показателей выдоха (ОФВ₁, МОС_{25–75%}) по отношению к нижней границе нормы для этих величин. На воспалительную природу поражения НДП предварительно указывали данные фибробронхоскопии (катарально-гнойный эндобронхит). В дальнейшем воспалительно-склеротическая природа данного поражения была подтверждена при исследовании биоптатов легочной ткани обнаружением в стенках мелких бронхов лимфогистиоцитарной инфильтрации и разрастания фиброзной ткани. Микроскопическая картина биоптатов соответствовала картине констриктивного бронхиолита – одного из частых вариантов поражения бронхиол при РА. Поскольку микроскопические признаки инфекционного поражения легочной паренхимы и дистальных отделов бронхиального дерева отсутствовали, можно было с большой вероятностью предполагать первично иммунный характер вовлечения в патологический процесс НДП. Безусловно, инфекционно-воспалительный процесс в проксимальных отделах бронхиального дерева также имел место. Об этом свидетельствовала высокая степень бактериальной контаминации бронхиального секрета. Развитию бронхиальной инфекции не могло не способствовать формирование БЭ. Однако наиболее вероятным представляется вторичный характер инфекционного воспаления, развившегося после колонизации БЭ микроорганизмами рода *Enterobacteriaceae*.

Таким образом, на основании всей совокупности клинических данных (сочетание характерных жалоб, данных непосредственного и функционального исследования, эндоскопии, КТ и исследования биоптатов легочной ткани) можно было с уверенностью говорить о наличии у больной РА тяжелого обструктивного деформирующего панбронхита с формированием БЭ. Результаты эндоскопического исследования верхних дыхательных путей (признаки катарального фаринголарингита) свидетельствовали о том, что последние также вовлечены в патологический процесс. Фактически у больной имело место тотальное воспалительное поражение дыхательного тракта от носоглотки до бронхиол.

Ряд особенностей клинической картины поражения органов дыхания (прогрессирующая одышка, влажные хрипы в легких) позволял предположить сопутствующее вовлечение в процесс легочной паренхимы. При КТ легких банальная внебольничная пневмония как причина ука-

занных изменений была исключена. Однако о возможном наличии субклинического РА-ИП свидетельствовали незначительное снижение диффузионной способности легких (уровень DL_{CO} составил 5,93 единицы – 72% при нижней границе нормы 6,32 единицы) и неспецифические изменения на КТ, требующие дифференциальной диагностики между бронхиолитом и собственно РА-ИП (неоднородность рентгеновской плотности легочной ткани, умеренно выраженные линейные и сетчатые тени).

Важную роль в уточнении природы указанных изменений сыграли результаты исследования легочной функции. У больной выявлено существенное снижение ЖЕЛ (63% от должной величины) при нормальном ОО легких и тенденции к увеличению индекса ОО/ОЕЛ (48% при нижней границе нормы в 44%). ОЕЛ находилась на нижней границе нормы – 3,66 л (79%) при значении 3,65 л для 5-го перцентиля должной величины. Поскольку ОЕЛ формально не была снижена, оснований для уверенной диагностики рестриктивного компонента дыхательных расстройств и явного РА-ИП не имелось. Однако совокупность клинических данных все же позволяла говорить о субклиническом вовлечении в патологический процесс легочного интерстиция. При исследовании биоптатов легочной ткани выявлена лимфогистиоцитарная инфильтрация периваскулярных интерстициальных пространств, что может быть расценено как минимальные проявления преимущественно клеточного варианта неспецифической интерстициальной пневмонии.

Настоящий клинический случай наглядно демонстрирует сложности, с которыми приходится встречаться при формулировке диагноза у пациентов, страдающих системными заболеваниями соединительной ткани и имеющих многоуровневые поражения органов дыхания (поражение крупных бронхов, бронхиолит и ту или иную степень вовлечения в патологический процесс легочного интерстиция), клинические признаки которых в значительной степени перекрываются и часто носят субклинический характер.

Пациентка также предъявляла жалобы на ощущение дискомфорта в грудной клетке «плеврального» характера. Четких признаков поражения плевры при непосредственном обследовании и КТ легких выявить не удалось. Однако экссудативные изменения в субплевральных слоях легочной ткани (заполнение альвеол белоксодержащим экссудатом), а также обнаружение морфологических изменений легочной ткани в зонах, непосредственно прилегающих к висцеральной плевре (субплевральные очаги), могут указывать на вполне объективный характер «плевральных» жалоб. На основании сказанного представляется возможным говорить о наличии у пациентки сухого ревматоидного плеврита.

Таким образом, на рассмотренном примере четко проявляется взаимодействие основных методов диагностики легочных поражений у больных РА: от клиники, позволяющей предположить тот или иной характер нарушений, к совокупности морфологических (КТ) и функциональных данных. Последние взаимно дополняют друг

друга, позволяя выявить, дифференцировать, оценить тяжесть и клиническое значение различных вариантов поражения легких и НДП. При этом совокупность указанных методов диагностики дает возможность уточнить диагноз даже при многоуровневых поражениях органов дыхания, не редких у больных РА. Высокая информативность комплексной клинической диагностики и в первую очередь – сочетания КТ и функциональных методов подтверждается результатами морфологического исследования биоптатов легочной ткани. У больной А. картина изменений легочной ткани и дистальных отделов бронхов полностью соответствовала диагнозу, установленному с помощью комплексного неинвазивного обследования. Клинический диагноз в данном случае может быть сформулирован следующим образом: РА – серопозитивный полиартрит II рентгенологической стадии с минимальной активностью, функциональная недостаточность 0 степени, сочетанное ревматоидное поражение органов дыхания – тотальный обструктивный бронхит с формированием БЭ, констриктивный бронхиолит, сухой плеврит, дыхательная недостаточность II стадии.

С учетом наличия у больной морфологически подтвержденного констриктивного бронхиолита с прогрессирующим нарушением легочной вентиляции и развитием дыхательной недостаточности начата комбинированная иммуносупрессивная терапия по схеме: азатиоприн (100 мг/сут)+метилпреднизолон (12 мг/сут)+будесонид (1000 мкг/сут) через небулайзер. На фоне лечения у больной уменьшилась одышка, практически прекратились кашель и отделение мокроты. При контрольном обследовании через год состояние – без отрицательной динамики, отмечает одышку при умеренных физических нагрузках, кашель и отделение мокроты беспокоят эпизодически, выражены значительно меньше, чем до начала лечения. Функциональные показатели легких – без отрицательной динамики по сравнению с первичным обследованием (ЖЕЛ – 64%, ОФВ₁ – 35%, МОС_{25–75%} – 10%).

Таким образом, у наблюдавшейся нами пациентки на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии удалось уменьшить выраженность субъективных проявлений сочетанного ревматоидного поражения органов дыхания и остановить снижение функциональных показателей легких, что не позволяет согласиться с бытующими представлениями об однозначно неблагоприятном, быстропрогрессирующем течении РА-ассоциированного констриктивного бронхиолита.

CONSTRICTIVE BRONCHIOLITIS IN A FEMALE PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

*M. Sheyanov, Candidate of Medical Sciences; Professor V. Sulimov, MD
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

The described case demonstrates difficulties in the diagnosis of multilevel lesion of respiratory organs and the specific features of its clinical picture in a female patient with rheumatoid arthritis. The positive therapeutic effect fails to confirm the opinion on the rapid progression and unfavorable prognosis of constrictive bronchiolitis in this disease.

Key words: rheumatoid arthritis, lung lesion, bronchiolitis.