

amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*. — 2005. — № 366. — P. 895–906.

41. Stolz D., Pollak V., Chhajed P.N., Gysin C. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Bronchodilators for Bronchoscopy in Patients With COPD // *Chest*. — 2007. — № 131(3). — P. 765–772.

42. Varon J. The diagnosis and management of hypertensive crises // *Chest*. — 2000. — № 118. — P. 214–227.

43. Vaughan C.J., Delanty N. Hypertensive emergencies // *Lancet*. — 2000. — № 356. — P. 411–417.

44. Wadbo M., Lofdahl C.G., Larsson K. Effects of formoterol and ipratropium bromide in COPD: a 3-month placebo-controlled study // *Eur. Respir. J.* — 2002. — № 20. — P. 1138–1146.

Поступила 14.09.09.

616.233-002.2: 616.84085.2-092

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Екатерина Юрьевна Пронина, Александр Андреевич Визель

Кафедра фтизиопульмонологии (зав. — проф. А.А. Визель) Казанского государственного медицинского университета, e-mail: pronina5@rambler.ru

Реферат

Проведено сравнение эффективности разных вариантов комбинированного лечения больных хронической обструктивной болезнью легких средней тяжести в амбулаторных условиях. Все пациенты основной группы получали фенспирид, а также теofilлин и N-ацетилцистеин, группы сравнения — ингаляционные глюкокортикостероиды. Установлено, что использование фенспирида в сочетании с теofilлином и N-ацетилцистеином в стандартных дозах эффективно и сопоставимо со средними дозами ингаляционных глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: патогенетическое лечение хронической обструктивной болезни легких, фенспирид, теofilлин, N-ацетилцистеин.

Воспаление — ключевой элемент патогенеза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [4]. Возможности противовоспалительной терапии ХОБЛ в настоящее время ограничены. Экспертами по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ [4] была высказана мысль, что поиск лекарственных средств, способных подавлять хроническое воспаление дыхательных путей, — одно из приоритетных направлений исследований по проблеме ХОБЛ. Препаратами с выраженной и доказанной противовоспалительной актив-

THE PECULIARITIES OF PREPARING PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION FOR FIBER- OPTIC BRONCHOSCOPY

M.L. Steiner, A.V. Zhestkov, S.A. Blashentseva, A.V. Danilin,
A.Yu. Izotov

Summary

Bronchoscopy in patients with concomitant diseases, especially arterial hypertension, requires special premedication. In pulmonogenic hypertension pathogenetically justified is the use of inhaled bronchial spasmolytics (M-cholinolytics and β_2 -agonists) for premedication. In the case of arterial hypertension of other nature preparation for the fiber-optic bronchoscopy should include antihypertensive drugs with an early onset of action, which do not influence bronchial patency, ie, the slow calcium channel blockers, saluretics, central sympatholytics and peripheral mixed vasodilators.

Key words: fiber-optic bronchoscopy, arterial hypertension, premedication.

ностью являются кортикостероиды. Применение системных кортикостероидов ограничено высокой частотой серьезных побочных эффектов, и поэтому их использование рекомендуется в рамках терапии обострения ХОБЛ, где их эффективность доказана [3, 11]. Глобальная инициатива GOLD 2003–2006 гг. и стандарты по диагностике и лечению больных ХОБЛ рекомендуют длительное применение ингаляционных кортикостероидов лишь при тяжелых формах заболевания. Такие ограничения связаны с тем, что клинический эффект кортикостероидов при лечении ХОБЛ гораздо слабее, чем при бронхиальной астме [8, 12, 15].

К перспективным средствам терапии ХОБЛ можно отнести фенспирид, действующий на различные звенья воспалительного процесса. Препарат замедляет транспорт ионов кальция внутрь клеток, подавляя таким образом выработку метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов и лейкотриенов), снижает активность фосфолипазы A2 [7, 9, 18, 20]. В результате уменьшается темп экссудации и отека в первой фазе воспаления,

а также за счет блокады хемотаксиса и высвобождения цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), подавляется переход воспалительного процесса в фазу пролиферации [5, 6, 7, 9, 18, 20]. Фенспирид проявляет антагонизм с медиаторами воспаления и аллергии (серотонином, гистамином, брадикинином) посредством блокады H_1 -рецепторов, оказывая тем самым противоотечное, спазмолитическое (в отношении гладкой мускулатуры бронхов) действие, снижает объем бронхиального секрета, не нарушая базальной секреции. Уменьшению объема выделяемой мокроты способствует ингибирующее влияние препарата на альфа-адренергические рецепторы, ответственные за секрецию вязкой слизи [7, 18]. Кроме того, имеются указания на снижение выработки свободных радикалов и подавляющее действие фенспирида на миграцию нейтрофилов [18].

Метилксантины более полувека известны в клинической практике в первую очередь как бронхорасширяющие препараты. Механизм их действия заключается в неспецифическом подавлении фосфодиэстеразы с повышением уровня внутриклеточного цАМФ в гладкой мускулатуре бронхов. Наибольший бронхолитический эффект метилксантинов достигается при назначении высоких доз, что чревато развитием токсических эффектов. В настоящее время активно исследуются другие, небронхолитические свойства препаратов этой группы. Установлено, что противовоспалительное действие теофиллина осуществляется посредством нескольких механизмов. Низкие дозы препарата потенцируют противовоспалительный эффект кортикостероидов, в первую очередь за счет активации гистон-деацетилазы-2. Таким образом открываются перспективы использования метилксантинов при стероидной резистентности у больных ХОБЛ [13, 14, 16]. Препарат может изменять экспрессию провоспалительных цитокинов путем подавления ФНО- α -индуцированной активации ядерного фактора транскрипции (NF- κ B) в тучных клетках [22]. Предотвращение разрушающего воздействия свободных радикалов на органы дыхания, а также повышение эффективности антиоксидантной системы, может рассматриваться

как еще один вариант патогенетической терапии ХОБЛ. Одним из таких препаратов является N-ацетилцистеин [10, 21], непосредственный антиоксидантный эффект которого связан со способностью его тиольных групп взаимодействовать с электрофильными группами свободных радикалов с образованием дисульфиата N-ацетилцистеина. Непрямой эффект связан с образованием из N-ацетилцистеина глутатиона — эффективного фактора защиты против эндогенных и экзогенных токсических агентов [1, 17, 19].

Цель работы — сравнение эффективности разных вариантов комбинированного лечения с использованием противовоспалительных препаратов различных фармакологических групп пациентов со стабильной ХОБЛ средней тяжести в амбулаторных условиях, с соблюдением правила исключения воздействия на пациентов профессиональных факторов [2].

Пациенты с ХОБЛ средней степени (51 чел.) в течение 3 месяцев получали консультативную помощь и комбинированное лечение. Ретроспективно они были подразделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, выраженности одышки, частоте и характеру кашля, частоте выделения мокроты, показателям функции внешнего дыхания и значениям CO_2 . Состояние всех пациентов на протяжении данного исследования оставалось стабильным.

Отличия между группами состояли в том, что все пациенты основной группы получали фенспирид в дозе 80 мг 3 раза в сутки в течение первого месяца и 80 мг 2 раза в сутки в течение последующих 2 месяцев. 29,2% больных был предписан пролонгированный теофиллин (400–600 мг в сутки внутрь). В основной группе частота назначения N-ацетилцистеина (600 мг в сутки) была достоверно выше, чем в группе сравнения (45,8% против 14,8%; $p < 0,05$). Ингаляционные кортикостероиды не были назначены ни одному пациенту этой группы. Всем пациентам группы сравнения в качестве противовоспалительного средства предписывались ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС): беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат в средней суточной дозе $798,15 \pm 86,42$ мкг (в пересчете на беклометазона дипропионат).

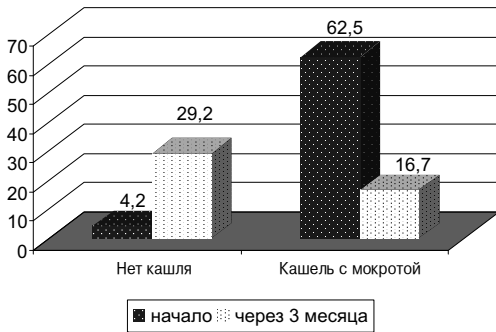


Рис. 1. Основная группа: частота клинических симптомов в начале наблюдения и через 3 месяца (%).

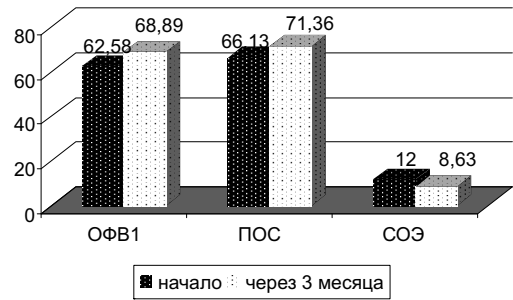


Рис. 2. Основная группа: значения показатели функции внешнего дыхания (% д.в., $M \pm m$) и CO_2 (мм/ч, $M \pm m$) в начале наблюдения и через 3 месяца.

Показатели клинико-функционального состояния пациентов в начале наблюдения и через 3 месяца

Параметры	Основная группа (n=24)			Группа сравнения (n=27)			$p_{1,2}$ (через 3 мес)
	в начале	через 3 месяца	p_1	в начале	через 3 месяца	p_2	
Отсутствие одышки, абс./%	7/29,2	13/54,1	$>0,1$	3/11,1	9/33,3	0,05	$>0,1$
Легкая её степень, абс./%	10/41,6	7/29,2	$>0,1$	10/37,0	9/33,3	$>0,1$	$>0,1$
Средняя, абс./%	7/29,2	4/16,7	$>0,1$	13/48,1	9/33,3	$>0,1$	$>0,1$
Тяжелая, абс./%	0	0	-	1/3,7	0/0,0	$>0,1$	$>0,1$
Отсутствие кашля, абс./%	1/4,2	7/29,2	$<0,05$	3/11,1	10/37,0	$<0,05$	$>0,1$
Сухой кашель, абс./%	8/33,3	13/54,1	$>0,1$	6/22,2	5/18,5	$>0,1$	$<0,05$
Кашель с мокротой, абс./%	15/62,5	4/16,7	$<0,01$	18/66,7	12/44,4	$>0,1$	$<0,05$
ФЖЕЛ, % д.в., $M \pm m$	85,04 $\pm$ 2,38	85,05 $\pm$ 4,37	$>0,1$	82,05 $\pm$ 3,00	88,47 $\pm$ 3,81	$>0,1$	$>0,1$
ОФВ1, % д.в., $M \pm m$	62,58 $\pm$ 1,28	68,89 $\pm$ 2,10	$<0,05$	62,87 $\pm$ 2,15	68,58 $\pm$ 3,61	$>0,1$	$>0,1$
ОФВ1/ФЖЕЛ, %, $M \pm m$	66,89 $\pm$ 2,45	68,26 $\pm$ 2,66	$>0,1$	61,57 $\pm$ 2,02	61,88 $\pm$ 2,23	$>0,1$	0,05
ПОС, % д.в., $M \pm m$	66,13 $\pm$ 2,96	71,36 $\pm$ 2,93	$<0,05$	72,76 $\pm$ 3,08	78,46 $\pm$ 4,04	$>0,1$	$>0,1$
МОС25, % д.в., $M \pm m$	43,15 $\pm$ 4,29	46,84 $\pm$ 4,22	$>0,1$	45,87 $\pm$ 3,45	50,14 $\pm$ 4,35	$>0,1$	$>0,1$
МОС50, % д.в., $M \pm m$	31,16 $\pm$ 2,99	33,69 $\pm$ 3,38	$>0,1$	29,88 $\pm$ 1,95	32,61 $\pm$ 2,84	$>0,1$	$>0,1$
МОС75, % д.в., $M \pm m$	23,86 $\pm$ 1,82	27,27 $\pm$ 2,51	$>0,1$	25,38 $\pm$ 1,96	25,29 $\pm$ 2,54	$>0,1$	$>0,1$
СОЭ(n=24), мм/ч, $M \pm m$	12 $\pm$ 2,02	8,63 $\pm$ 1,58	$<0,001$	14,33 $\pm$ 2,64	13 $\pm$ 2,96	$>0,1$	$>0,1$

Примечание. p_1 – между показателями в начале исследования и через 3 месяца в основной группе, p_2 – в начале исследования и через 3 месяца в группе сравнения, $p_{1,2}$ – в основной группе и группе сравнения через 3 месяца.

Теofilлин и фенспирид пациенты этой группы не получали. Других отличий в терапии между группами не было. Сравнение групп проводили в начале и через 3 месяца от начала исследования. Клинико-функциональное состояние пациентов оценивали по следующим признакам: выраженность одышки (по шкале MRC – Medical Research Council Dyspnea Scale), характер кашля (0 – нет кашля; 1 – сухой кашель; 2 – кашель с выделением мокроты), характер отделяемой мокроты (1 – слизистая; 2 – гнойная), динамика показателей функции внешнего дыхания (в т.ч. ОФВ₁). Статистическую обработку производили в среде Windows XP (Excel 2000) с расчетом средних ве-

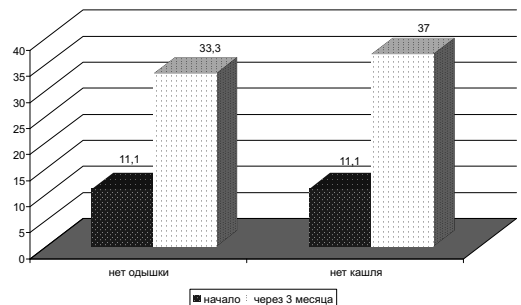


Рис. 3. Группа сравнения: частота клинических симптомов в начале наблюдения и через 3 месяца (%).

личин, ошибки средней, критерия Стьюдента (t) для связанных и несвязанных вариантов, а также для сравнения частот двух явлений. Достоверность полу-

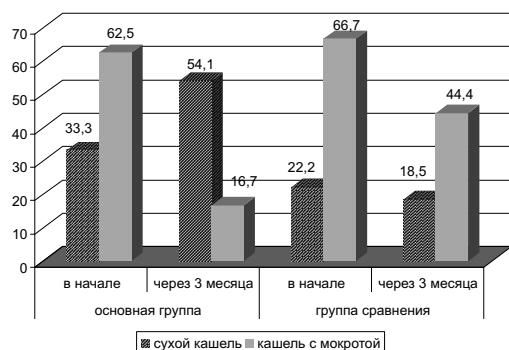


Рис. 4. Динамика частоты сухого кашля и кашля с мокротой (%).

ченных результатов соответствует уровню $t > 2$ и $p < 0,05$.

Через 3 месяца все пациенты основной группы достигли стабильного состояния: достоверно снизилась частота кашля ($p < 0,05$) и выделения мокроты ($p < 0,01$); увеличились значения ОФВ₁ ($p = 0,017$) и ПОС ($p < 0,05$); достоверно уменьшились средние значения СОЭ ($p < 0,001$). Сравнительные данные представлены на рис. 1–2 и в табл. 1. В группе сравнения через 3 месяца от начала терапии отмечалось уменьшение числа пациентов с жалобами на одышку при нагрузке ($p = 0,05$) и кашель ($p < 0,05$). Изменения показателей функции внешнего дыхания и СОЭ были статистически недостоверны (рис. 3). При сравнении групп через 3 месяца обнаружались достоверные различия в нескольких показателях (рис. 4): в основной группе оказалось больше пациентов с сухим кашлем (54,2% против 18,5%; $p < 0,05$) и меньше с мокротой при кашле (16,7% против 44,4%; $p < 0,05$).

Таким образом, комбинированная терапия больных стабильной ХОБЛ средней тяжести с использованием фенспирида в сочетании с теофиллином и N-ацетилцистеином в стандартных дозах в амбулаторных условиях достоверно улучшает клинико-функциональное состояние не только сопоставимой по эффективности с применением средних доз ИГКС (800 мкг/сут в пересчете на беклометазона дипропионат), но и превосходит последние в степени воздействия на образование мокроты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких. — М.: Атмосфера, 2006. — 120 с.
2. Амиров Н.Х., Мазитов Н.Н., Берхеева З.М., Хамидов Р.Ф.

Результаты длительного проспективного наблюдения больных с хроническими профессиональными бронхитами // Казанский мед. ж. — 2009. — Т. 90. — № 4. — С. 513–518.

3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD): Пересмотр 2003 г. / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2003. — 96 с.

4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD): Пересмотр 2006 г. / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2007. — 96 с.

5. Жданов В.Ф. О противовоспалительном лечении хронических бронхитов // Пульмонология. — 2002. — № 5. — С. 102–107.

6. Лазебник Л.Б., Михайлова З.Ф. Хроническая обструктивная болезнь легких у пожилых // Consilium medicum. — 2004. — Т. 7. — № 12. — С. 899–903.

7. Свистушкин В.М., Никуфорова Г.Н. Эсперал в клинической практике // Consilium-medicum. — 2001. — Т. 1. — № 6. — С. 35–42.

8. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. — 2004. — № 5. — С. 112–118.

9. Соколов А.С. Фенспирид (эсперал) в лечении обструктивных заболеваний легких // Пульмонология. — 2001. — № 1. — С. 101–104.

10. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ // Атмосфера (пульмонология и аллергология). — 2002. — № 1 (4). — С. 24–25.

11. Стандарты диагностики и лечения больных хронической обструктивной болезнью легких (ATS/ERS, пересмотр 2004 г.) / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2005. — 96 с.

12. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. — М., 2003. — 112 с.

13. Barnes P., Kazuhiro I., Adcock I. M. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase // Lancet. — 2004. — Vol. 363. — P. 731–733.

14. Barnes P. J. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2005. — Vol. 2. — № 4. — P. 334–339.

15. Barnes P. J. How corticosteroids control inflammation // Pharmacol. — 2006. — Vol. 148. — № 3. — P. 245–254.

16. Boswell-Smith V., Cazzola M., Page C. P. Are phosphodiesterase 4 inhibitors just more theophylline? // J. Allergy Clin. Immunol. — 2006. — Vol. 117. — № 6. — P. 1237–1243.

17. Jankowska R., Passowicz-Muszyńska E., Medralla W., Banaś T. The influence of n-acetylcysteine on chemiluminescence of granulocytes in peripheral blood of patients with chronic bronchitis // Pneumonol. Alergol. Pol. — 1993. — Vol. 61. — № 11–12. — P. 586–591.

18. Jankowski R. ENT inflammation and importance of fenspiride // Presse Med. — 2002. — Spec. № 1. — HS7–10.

19. Lukas R., Schörling B., Schultze-Werninghaus G. et al. Antioxidant treatment with N-acetylcysteine and vitamin C in patients with chronic bronchitis // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2005. — Vol. 130. — № 11. — P. 563–567.

20. Melloni B. Bronchial inflammation during chronic

bronchitis, importance of fenspiride // Presse Med. — 2002. — Spec. №1. — P.11–15.

21. Rahman I., Adcock I. M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28. — № 1. — P. 219–242.

22. Umeda M., Ichiyama T., Hasegawa S. et al. Theophylline inhibits NF-kappaB activation in human peripheral blood mononuclear cells // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2002. — Vol. 128. — № 2. — P. 130–135.

23. Van Overveld F. J., Demkow U., Gyrecka D. et al. Differences in responses upon corticosteroid therapy between smoking and non-smoking patients with COPD // J. Physiol. Pharmacol. — 2006. — Vol. 57, Suppl. 4. — P. 273–282.

Поступила 22.09.09.

УДК 616.248.056.3:07 (0.053.6)

ОЦЕНКА БРОНХИАЛЬНОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПОДРОСТКОВ И ЮНОШЕЙ-ПРИЗЫВНИКОВ

*Олеся Валерьевна Скороходкина, Вера Николаевна Цибулькина,
Алексей Владимирович Лунцов*

*Кафедра клинической иммунологии с аллергологией (зав. — проф. В.Н. Цибулькина)
Казанского государственного медицинского университета, Республиканская клиническая больница
(главрач — М.В. Кормачев) МЗ РТ, г. Казань, e-mail: lountsov@rambler.ru*

Реферат

Проведен анализ результатов обследования 343 подростков и юношей, направленных военкоматами с целью уточнения диагноза бронхиальной астмы. Дана оценка информационной значимости тестов на выявление бронхиальной гиперреактивности (пробы с физической нагрузкой, ингаляционные тесты с гистамином и гипертоническим раствором хлорида натрия) с определением их места в алгоритме диагностики бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, бронхиальная гиперреактивность, бронхомоторные тесты, лица призывного возраста.

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, которым, по данным различных авторов, страдают от 5 до 10% детей. Алгоритм диагностики и лечения БА регламентирован современными международными и российскими документами по этой патологии. Тем не менее даже у больных с характерным анамнезом диагностика БА оказывается затруднительной при отсутствии объективных признаков нарушения бронхиальной проходимости и нормальных показателях функции внешнего дыхания (ФВД). Подобная картина нередко наблюдается

ON THE PATHOGENIC THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

E.Yu. Pronina, A.A. Vizek

Summary

Currently an active search of drugs that suppress the inflammatory process in chronic obstructive pulmonary disease is being done. Conducted was a comparison of the effectiveness of different variants of combined treatment of patients with moderately severe chronic obstructive pulmonary disease in the outpatient setting. All patients in the main group received fenspirid, as well as theophylline and N-acetylcysteine; the comparison group received inhaled glucocorticosteroids. It was found that the use of fenspirid combined with theophylline and N-acetylcysteine of standard doses was effective and comparable with the average doses of inhaled glucocorticosteroids.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, fenspirid, theophylline, N-acetylcysteine.

при интермиттирующей или персистирующей легкой форме БА [2, 6].

Особую социальную значимость имеет проблема диагностики БА в подростковом и юношеском возрасте, что связано с медицинским освидетельствованием призывников. Известно, что в этом возрастном периоде преобладают легкие формы заболевания, сопровождающиеся частыми и длительными ремиссиями, что осложняет своевременную постановку диагноза БА [2]. При верификации диагноза у больных этой категории особое значение приобретают методики выявления синдрома бронхиальной гиперреактивности [6].

В соответствии с современными представлениями неспецифическую бронхиальную гиперреактивность (БГР) оценивают прямым или непрямым путем [3, 4]. Общепринятыми «прямыми» методами выявления БГР являются провокационные тесты с гистамином или метахолином, реакция на которые оценивается по выраженности бронхоспазма, возникающего в ответ на ингаляции названных препаратов, непосредственно действующи-