

tamin D receptor gene polymorphisms [Text]/Gong G. [et al.]/Osteoporosis Int.-1999.-Vol.9.-P.55-64.

5. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic SpI binding site in the collagen type I alpha I gene [Text]/S.F.Grant, D.M.Reid, G.Blake//Nat. Genet.-1996.-Vol.14, №2.-P.203-205.

6. Family history and risk of osteoporotic fracture [Text]/K.M.Fox, S.R.Cummings//Osteoporosis Int.-1998.-Vol.8, №6.-P.557-562.

7. Genetic and environmental correlation between bone formation and bone mineral density: A twin study [Text]/Harris S.S. [et al.]/Bone.-1998.-Vol.22.-P.141-145.

8. Functional effects of a polymorphism of collagen

(I) alpha 1 gene (COL1A1) in osteoporosis [Text]/Hobson E., [et al.]/J. Med. Genet.-1998.-Vol.35.-P.32-37.

9. Postmenopausal bone loss has only modest genetic influence: A longitudinal study of postmenopausal twins [Text]/Keen R.W. [et al.]/Bone.-1998.-Vol.23, №5.-P.274-276.

10. COL1A1 Sp1 polymorphism predicts perimenopausal and early postmenopausal spinal bone loss [Text]/MacDonald H.M. [et al.]/J. Bone Miner. Res.-2001.-Vol.16, №9.-P.1634-1641.

11. Genetic factors in osteoporosis [Text]/T.D.Spector, S.H.Ralston//Medicographia.-2004.-Vol.26, №3.-P.221-226.



УДК 616.248:616.21:616.12-008.331.1-07-08

В.П.Колосов, Т.И.Тюрикова, А.В.Колосов

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН

РЕЗЮМЕ

Обследовано 11 пациентов бронхиальной астмой (БА) с выраженными кардиореспираторными нарушениями в течение 12 месяцев с целью изучения отдаленных кардиопротекторных и вазопротекторных эффектов эналаприла малеата. Группу сравнения составили 12 пациентов БА с выраженными кардиореспираторными нарушениями, получавшие традиционное комплексное лечение. Динамика показателей, характеризующих легочную гемодинамику и функциональное состояние правого желудочка сердца, имела существенное значение в оценке достигнутых отдаленных положительных результатов лечения. Установлено, что использование пролонгированного курса (12 месяцев) лечения эналаприла малеатом в комплексной медикаментозной терапии у больных БА с выраженными кардиореспираторными нарушениями позволяет замедлить процессы ремоделирования правого желудочка сердца, существенно снизить давление в легочной артерии, улучшить внутрисердечную гемодинамику.

SUMMARY

V.P.Kolosov, T.I.Turikova, A.V.Kolosov

PROGNOSIS OF CARDIORESPIRATORY DISORDERS AND ENALAPRIL MALEATE TREATMENT EFFECTS FOR PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

11 patients with bronchial asthma (BA) with marked cardiorespiratory disorders have been examined for 12 months to study cardioprotective and vasoprotective effects of enalapril maleate. Control group comprised 12 patients BA with apparent cardiorespiratory disorders who received conventional treatment. Values characterizing lung hemodynamics and func-

tional state of the right ventricle played important role in assessing positive treatment results. It was found that treating BA patients with apparent cardiorespiratory disorders with enalapril maleate during 12 months allows slowing down remodeling processes of right ventricle, reducing lung artery pressure and improving intracardiac hemodynamics.

Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в 80-90-е годы, свидетельствуют о том, что бронхиальная астма (БА) вместе с сахарным диабетом, артериальной гипертензией стали самыми распространенными хроническими заболеваниями. В общей популяции БА превышает 5-7% [9]. Нарастает частота клинически тяжелых вариантов БА с развитием легочно-сердечной недостаточности и вследствие этого инвалидизации и летальности [8]. Среди всех случаев сердечной недостаточности – легочное сердце составляет 25% [2].

Основными причинами ранней инвалидизации и смертности при хронической обструктивной болезни легких считается дыхательная недостаточность и формирование хронического легочного сердца (ХЛС) с развитием декомпенсации правого желудочка (ПЖ), 2/3 больных умирают в течение 5 лет после появления признаков недостаточности кровообращения [5, 19]. Эти данные свидетельствуют о том, что БА для многих стран стала национальной проблемой, и ее медико-социальное значение будет возрастать.

В настоящее время главенствующая роль в патогенезе и прогрессировании хронической сердечной недостаточности отводится гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [4]. Рядом исследователей доказана существенная роль РААС в патогенезе легочной гипертензии (ЛГ), ХЛС, легочно-сердечной недостаточности у больных БА [7, 14].

Вопросы лечения ЛГ и легочно-сердечной недостаточности при ХНЗЛ до настоящего времени остаются дискуссионными. Внедрение в клиническую практику препаратов ингибирующих ангиотензин-превращающий фермент (ИАПФ), стало основным достижением 80-90-х годов. ИАПФ являются мощными нейрогуморальными модуляторами. Подавляя активность АПФ (или киназы II), эти препараты могут оказывать существенное влияние на активность целого ряда нейрогуморальных систем, деятельность которых нарушена при БА, и тем самым влиять на многие патофизиологические механизмы.

Современные представления о процессе морфофункциональной перестройки миокарда и сосудистой стенки, где ответственны за рост гладкомышечных клеток, развитие фиброза и гипертрофии повышенные уровни ангиотензина II (АП), т.е. повышение активности РААС [17], делают клинически перспективной идею длительной блокады действия РААС у больных с БА.

Основной целью настоящего исследования явилось изучение отдаленных вазопротекторных и кардиопротекторных эффектов использования эналаприла малеата у больных БА.

Объект и методы исследования

Работа основана на результатах обследования 23 больных БА. Диагностику БА, выделение ее форм, стадий, степени тяжести проводили с учетом критериев, разработанных А.Д.Адо, П.К.Булатовым (1969) и дополненных Г.Б.Федосеевым (1988), а также согласно рекомендациям Международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения бронхиальной астмы. Все пациенты получали базовую терапию, предусмотренную медико-экономическими стандартами лечения хронических обструктивных болезней легких.

У больных БА (опытная группа, n=11), длительность лечения составляла 12 месяцев (48 недель), в данную группу вошли 6 больных БА тяжелым течением и 5 больных БА средней степени тяжести. Группу сравнения (контрольную) составили 12 пациентов, из них 5 больных имели тяжелую форму заболевания и 7 – средней степени тяжести. В исследование с целью получения отдаленных результатов применения эналаприла малеата включали пациентов с выраженными кардиореспираторными осложнениями. В опытной группе пациенты на фоне традиционной терапии получали эналаприла малеат (ОАО “АЙ СИ ЭН Лексредства”, г. Курск, Россия) в суточной дозе 2,5-5 мг. Препарат назначали 1 раз в сутки. Стартовая доза эналаприла малеата составляла 1,25 мг. В группе сравнения применяли общепринятое традиционное лечение.

Для реализации данной цели нами применен метод комплексного ультразвукового исследования сердца, которое проводили в динамике через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев на аппарате “Acuson” 128×P/4 (США) в М-, В- и доплерографических режимах по стандартной методике с синхронной записью ЭКГ. Определяли следующие параметры: время правожелудочкового предизгнания (ВПЖ, мс); время ускорения легочного кровотока (ВУ, мс); время правожелудочкового изгна-

ния (ВПЖ, мс); индекс отношения времени правожелудочкового предизгнания к времени ускорения (ВПЖ/ВУ). На основании полученных результатов рассчитывали систолическое, среднее и диастолическое давление в легочной артерии (СДЛА, СрДЛА, ДДЛА, мм рт.ст.) по формулам M.Isobe et al. [13]. Диастолическую функцию правого желудочка (ПЖ) сердца оценивали методом импульсной доплероэхокардиографии (ИДКГ) при исследовании транстрикуспидальных потоков крови, определялись следующие параметры: максимальная скорость кровотока в фазу раннего диастолического наполнения правого желудочка (Е, м/с); максимальная скорость кровотока во время систолы правого предсердия в фазу позднего диастолического наполнения правого желудочка (А, м/с); отношение максимальных скоростей Е/А. Определяли линейный размер ПЖ в диастолу (КДР ПЖ, мм); измеряли толщину миокарда передней стенки ПЖ в диастолу (ТМ ПС ПЖд, мм).

Параметры функции внешнего дыхания изучались в динамике с использованием аппарата “Ultrascreen” (Эрих Егер, Германия). Вентиляционная функция легких оценивалась по данным кривой “поток-объем” форсированного выдоха: форсированная жизненная емкость (ФЖЕЛ, л), жизненная емкость легких (ЖЕЛ, л), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁, л), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС, л/с), максимальная объемная скорость выдоха (л/с) на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (соответственно, МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅).

Для оценки отдаленных вазопротекторных и кардиопротекторных эффектов применения эналаприла малеата у больных БА были исследованы в динамике после курса лечения показатели легочной гемодинамики и функционального состояния ПЖ сердца. Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев.

Результаты исследований и их обсуждение

В результате проведенного математического анализа установлены коррелятивные взаимосвязи между показателями, характеризующими функциональное состояние кардиореспираторной системы и функциональную активность АП у больных БА. Это послужило основанием для изучения возможностей математического прогнозирования развития легочной гипертензии и хронического легочного сердца у больных БА.

С этой целью у 18 больных БА были изучены показатели легочной и внутрисердечной гемодинамики. Продолжительность наблюдения составила 1 год (динамическое наблюдение на 3, 6, 9, 12 месяцах). Первичной конечной точкой исследования было увеличение СДЛА в период ремиссии БА выше 30 мм рт.ст.

Все наблюдаемые больные БА разделились в течение 1 года наблюдения по величине СДЛА на две подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 8 человек, у которых СДЛА на протяжении всего периода наблюдения не превышало 30 мм рт.ст. и составило в среднем $22,36 \pm 2,23$ мм рт.ст. Во 2-ю подгруппу вошли 10 больных, у которых при повторных исследованиях зарегистрирована легочная гипертензия. Средний уровень СДЛА в этой подгруппе составил $33,76 \pm 1,51$ мм рт.ст. ($p < 0,001$).

Проведенный дискриминантный анализ исходно-

го состояния вентиляционной функции легких, гемодинамики легочного и внутрисердечных потоков, гормонального профиля (представленного АП) в выделенных подгруппах показал, что разделение больных осуществляется по формуле:

$$D=0,504 \cdot \text{ВПИ}+3,038 \cdot \text{ОФВ}_1-2,0 \cdot \text{АП},$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой 83,88. Появление легочной гипертензии в течение года прогнозируется при D меньше 83,88, а при D равной или больше граничного значения прогнозируется отсутствие легочной гипертензии. Вероятность ошибочной классификации у больных 1-й подгруппы составляет 10,9%, у 2-й подгруппы 18,6%. Вероятность различия выборок равна 99,7%.

Выведенное дискриминантное уравнение может служить математической моделью прогнозирования развития легочной гипертензии у больных БА по состоянию вентиляционной функции легких, представленной ОФВ_1 , функционального состояния ПЖ сердца, представленного ВПИ, функционирования нейроэндокринной системы, представленной АП, и явиться основой для дифференцированного вмешательства с целью профилактики легочной гипертензии.

С этой целью у 27 больных БА, имевших первоначально нормальные показатели давления в легочной артерии, мы с помощью решения дискриминантного уравнения прогнозировали появление легочной гипертензии. Для оценки отдаленных эффектов применения эналаприла малеата у больных БА показатели гемодинамики и сократительной способности правого желудочка сердца были исследованы в динамике на 1, 3, 6, 9, 12-м месяцах. Продолжительность наблюдения составила 1 год. Первичной конечной точкой исследования было появление легочной гипертензии больше 30 мм рт.ст. Исследование показало, что применение эналаприла малеата у больных БА приводит к достоверному уменьшению частоты появления легочной гипертензии. Так, при индивидуальной оценке, легочная гипертензия зарегистрирована у 2 из 14 больных в опытной группе (на фоне традиционной терапии в течение года применяли эналаприла малеат в средней дозе 2,5 мг/сут) и у 7 из 13 в контрольной группе (данная категория больных получала в течение года стандартную терапию) ($\chi^2=4,75$, $p<0,05$). Отмеченный клинический эффект, по всей видимости, связан с уменьшением активности А П.

С целью прогнозирования ХЛС были изучены показатели, характеризующие функциональное состояние ПЖ сердца, у 18 больных БА. Продолжительность наблюдения составила 1 год. Первичной конечной точкой исследования было увеличение толщины миокарда передней стенки ПЖ сердца в диастолу до 5 мм (0,5 см) и больше.

Все наблюдаемые больные БА были разделены в течение 1 года наблюдения по величине толщины миокарда передней стенки ПЖ сердца. В 1-ю подгруппу объединены больные БА (12 человек), у которых толщина миокарда передней стенки ПЖ сердца в диастолу на протяжении всего периода наблюдения была менее 5 мм (0,5 см). Средний показатель толщины миокарда передней стенки ПЖ в диастолу в 1-й подгруппе – $3,8 \pm 0,1$ мм. Во 2-ю подгруппу вошли 6 больных БА, у которых при повторных исследовани-

ях (через 11-12 месяцев) зарегистрировано увеличение толщины миокарда передней стенки ПЖ сердца в диастолу до 5 мм и больше, при этом средний показатель составил $5,1 \pm 0,5$ мм ($p<0,01$).

Проведенный дискриминантный анализ исходного состояния функции внешнего дыхания и легочной, внутрисердечной гемодинамики в выделенных подгруппах показал, что разделение больных осуществляется по формуле:

$$D=4,615 \cdot E/A+2,055 \cdot \text{ОФВ}_1-0,013 \cdot \text{СДЛА},$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой 10,98. Появление хронического легочного сердца в течение года прогнозируется при величине D меньше граничного значения, а при D больше или равной 10,98 прогнозируется отсутствие хронического легочного сердца. Вероятность ошибочной классификации у больных 1-й подгруппы составляет 11,3%, у 2-й подгруппы 18,9%. Вероятность различия выборок равна 98,9%.

Данное дискриминантное уравнение может служить математической моделью прогнозирования развития ХЛС у больных БА по состоянию вентиляционной функции легких, представленной ОФВ_1 , и легочной внутрисердечной гемодинамики, представленной СДЛА, соотношением максимальных скоростей трансструспидального потока в диастолу и явится основой для дифференцированного вмешательства с целью профилактики ХЛС.

Динамика показателей, характеризующих легочную гемодинамику и функциональное состояние ПЖ сердца, имела существенное значение в оценке достигнутых отдаленных положительных результатов лечения. Сравнительный анализ влияния длительного курса лечения (12 месяцев) эналаприла малеатом, по сравнению с комплексной традиционной терапией, на легочную и внутрисердечную гемодинамику ПЖ сердца показал следующее (табл. 1). Применение эналаприла малеата у лиц со стабильной легочной гипертензией, по сравнению с контролем, сопровождалось более выраженной положительной динамикой изучаемых показателей. Так, в среднем, в опытной группе, в отличие от контрольной, уменьшилась легочная гипертензия, об этом свидетельствовало достоверное уменьшение величины СДЛА до $24,2 \pm 1,45$, СрДЛА – $14,9 \pm 0,96$, ДДЛА – $9,4 \pm 0,63$ мм рт.ст ($p<0,01$). В основной группе больных заметно улучшилась, по сравнению с контролем, систолидиастолическая функция ПЖ сердца. Существенно уменьшилось соотношение ВПП/ВУ до $0,74 \pm 0,03$ ($p<0,01$).

Получено более выраженное и статистически достоверное увеличение времени правожелудочкового изгнания в опытной группе, в сравнении с контролем (соответственно: $319,1 \pm 18,4$ мс, (35,4%, $p<0,01$); $301,4 \pm 28,9$ мс, (23,4%, $p<0,05$). У больных опытной группы после курса лечения имелась тенденция к уменьшению показателя ВПП с $100,0 \pm 5,9$ до $90,5 \pm 2,6$ мс (9,5%), тогда как в группе сравнения, напротив, имелась тенденция к увеличению данного показателя – с $99,7 \pm 6,8$ до $102,7 \pm 5,1$ мс (3,0%). При этом имелось его достоверное различие между группами после лечения ($p_1<0,05$). ВУ достоверно не изменился в обеих группах, но необходимо отметить более высо-

Таблица 1

Влияние длительного курса лечения эналаприла малеатом на показатели легочной и внутрисердечной гемодинамики у больных БА

Показатели	Группы больных БА				
	опытная	p	контрольная	p	p ₁
ТМ ПС ПЖД, мм	<u>5,4±0,38</u> 5,3±0,28	>0,05	<u>5,3±0,44</u> 5,8±0,40	>0,05	>0,05
КДР, мм	<u>28,05±1,14</u> 26,4±1,06	<0,05	<u>28,8±2,12</u> 28,3±1,46	>0,05	>0,05
ВПП, мс	<u>100,0±5,9</u> 90,5±2,6	>0,05	<u>99,7±6,8</u> 102,7±5,1	>0,05	<0,05
ВУ, мс	<u>105,2±5,02</u> 122,8±9,7	>0,05	<u>104,8±4,6</u> 110,3±4,7	>0,05	>0,05
ВПИ, мс	<u>235,7±12,6</u> 319,1±18,4	<0,01	<u>244,3±20,9</u> 301,4±28,9	<0,05	>0,05
ВПП/ВУ	<u>0,95±0,04</u> 0,74±0,03	<0,01	<u>0,95±0,06</u> 0,94±0,04	>0,05	<0,01
СДЛА, мм рт.ст.	<u>34,4±2,0</u> 24,2±1,45	<0,001	<u>34,5±2,99</u> 33,4±2,01	>0,05	<0,01
СрДЛА, мм рт.ст.	<u>21,4±1,33</u> 14,9±0,96	<0,01	<u>21,6±1,93</u> 21,3±1,33	>0,05	<0,01
ДДЛА, мм рт.ст.	<u>14,2±1,02</u> 9,4±0,63	<0,01	<u>14,4±1,43</u> 14,02±0,98	>0,05	<0,01
Е/А	<u>0,87±0,04</u> 1,17±0,07	<0,01	<u>0,93±0,04</u> 0,94±0,05	>0,05	<0,05

Примечание: здесь и далее в числителе – показатели до лечения; в знаменателе – после лечения; p – уровень значимости различий между данными знаменателя и числителя; p₁ – уровень значимости различий между опытной и контрольной группой после лечения.

кий прирост, в среднем, в опытной группе (соответственно, 16,7 и 5,2%).

Основной показатель диастолической дисфункции – правожелудочковые скоростные соотношения транс-трикуспидальных потоков крови, измеряемые коэффициентом Е/А. За период наблюдения в контрольной группе (базовая терапия) данный показатель оставался без динамики, в то время как в основной группе произошел его прирост с 0,87±0,04 до 1,17±0,07 мс (p<0,01). Таким образом, в опытной группе, в отличие от группы сравнения, имелось достоверное улучшение диастолической функции ПЖ сердца.

Кардиопротективное действие эналаприла малеата заключалось в предотвращении дальнейшего прогрессирования гипертрофии ПЖ. Так, в опытной группе на фоне лечения эналаприла малеатом, в среднем, не происходило дальнейшего увеличения толщины миокарда передней стенки ПЖ, имелась некоторая тенденция к уменьшению данного показателя (на 2,0%), тогда как в контрольной группе имела место тенденция к дальнейшему увеличению толщины миокарда передней стенки ПЖ – с 5,3±0,44 до 5,8±0,40 мм (на 9,4%).

При индивидуальной оценке полученных отдаленных результатов, применение эналаприла малеата у больных БА в опытной группе позволило более значительно уменьшить число больных, имеющих легочную гипертензию, чем в контроле, соответственно, легочная гипертензия регистрировалась у 3-х из 11-ти (27,3%) и у 8-и из 12-ти (66,7%) обследованных лиц ($\chi^2=3,87$, p<0,05).

Таким образом, включение эналаприла малеата в

комплексную терапию БА по сравнению с традиционным лечением, сопровождалось более существенным положительным клиническим эффектом.

В результате проведенного лечения с использованием эналаприла малеата в основной группе в отличие от контрольной, наблюдалась более выраженная положительная динамика некоторых показателей функции внешнего дыхания (табл. 2). В опытной группе отмечен достоверный прирост (p<0,05) ОФВ₁, ФЖЕЛ, ЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, ПОС. В контрольной группе достоверно (p<0,05) улучшились только показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ПОС.

Эффективность эналаприла малеата при длительном его применении обусловлена триггерным механизмом действия ИАПФ, включающим постепенное воздействие на все нейрогуморальные звенья патогенеза кардиореспираторных нарушений при БА.

По данным литературы, в экспериментальных условиях показано, что как ИАПФ, так и блокаторы рецепторов ангиотензина II при профилактическом назначении предотвращают развитие у крыс легочной гипертонии при хронической гипоксии, а также приводят к уменьшению гипертрофии средней оболочки легочных сосудов. Имеются сообщения, что вазопротективные и антипролиферативные эффекты ИАПФ обнаруживаются при назначении их в дозах, которые не влияют или мало влияют на системное АД [11].

Отдаленные результаты применения нами относительно низких доз эналаприла малеата (2,5 мг/сут) у больных на ранних стадиях БА, без признаков легочной гипертензии по истечении 1 года показали

Таблица 2

Влияние длительного курса лечения эналаприла малеатом на динамику показателей функции внешнего дыхания у больных БА

Показатели	Группы больных БА				
	опытная	p	контрольная	p	p ₁
ОФВ ₁ , л	<u>1,48±0,21</u> 2,12±0,30	<0,05	<u>1,43±0,12</u> 1,79±0,18	>0,05	>0,05
ФЖЕЛ, л	<u>2,48±0,33</u> 3,25±0,34	<0,05	<u>2,63±0,23</u> 3,01±0,28	<0,05	>0,05
ЖЕЛ, л	<u>2,88±0,29</u> 3,42±0,37	<0,05	<u>2,80±0,19</u> 3,07±0,24	<0,05	>0,05
МОС ₂₅ , л/с	<u>1,86±0,30</u> 3,28±0,60	<0,05	<u>1,82±0,23</u> 2,69±0,46	>0,05	>0,05
МОС ₅₀ , л/с	<u>1,03±0,21</u> 1,78±0,37	<0,05	<u>0,89±0,14</u> 1,37±0,25	>0,05	>0,05
МОС ₇₅ , л/с	<u>0,44±0,09</u> 0,82±0,20	<0,05	<u>0,43±0,11</u> 0,61±0,09	>0,05	>0,05
ПОС, л/с	<u>3,40±0,42</u> 5,08±0,52	<0,01	<u>3,26±0,49</u> 4,53±0,52	<0,05	>0,05

достоверное уменьшение частоты появления легочной гипертензии ($\chi^2=4,75, p<0,05$).

Учитывая, что в основу общепринятого понятия «легочное сердце» положено именно наличие гипертрофии миокарда ПЖ, точное определение толщины миокарда ПЖ у пульмонологических пациентов имеет особое значение. Проведенный нами дискриминантный анализ свидетельствовал о существующей связи между гипертрофией передней стенки ПЖ сердца и легочной гемодинамикой (СДЛА), вентиляционной функцией легких (ОФВ₁), диастолической функцией ПЖ (Е/А).

Изучение вопроса о длительном (12 месяцев) применении эналаприла малеата при БА со стабильной ЛГ и измененной систолодиастолической функцией ПЖ сердца, показало достаточную эффективность и более выраженное положительное влияние на легочную и внутрисердечную гемодинамику ПЖ, в сравнении с традиционной комплексной терапией, что сопровождалось достоверным уменьшением величины СДЛА и числа больных, имеющих ЛГ ($\chi^2=3,87, p<0,05$).

Переносимость эналаприла малеата была хорошей. Сухого кашля и дисфонии на фоне лечения не наблюдалось. У одного больного на 8-й день появилась тошнота, прекратившаяся после перерыва в лечении, затем лечение было продолжено. Отрицательной динамики лабораторных показателей (уровень гемоглобина, лейкоцитарная формула, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ) не отмечено.

Эффективность эналаприла малеата при длительном его применении обусловлена триггерным механизмом действия ИАПФ, включающим постепенное воздействие на все нейрогуморальные звенья патогенеза кардиореспираторных нарушений при БА.

Отмеченные статистические закономерности имеют под собой патофизиологическую основу. Известно, что АП является основным источником патофизиологических эффектов, которые мы наблюдаем в клинике и на подавление которых мы и рассчитываем при лечении ИАПФ.

Известно, что уже ранние стадии развития сер-

дечной недостаточности сопровождаются включением ряда механизмов, обуславливающих самостоятельные расстройства периферической гемодинамики и кислородного режима тканей. При БА одним из них является резкая активация нейрогуморальных факторов, прежде всего норадреналина и РААС, приводящих к повышению сосудистого тонуса на периферии, увеличению пред- и постнагрузки на сердце. В связи с этим воздействие на экстракардиальные факторы патогенеза кардиореспираторных нарушений при БА приобретает особую значимость.

К механизмам, которые непосредственно участвуют в развитии периферической вазодилатации при блокаде ИАПФ – эналаприла малеатом, помимо прочих, следует отнести также наблюдаемое в этих условиях снижение активности α_1 -адренорецепторов, что обусловлено, по-видимому, уменьшением влияния АП на эфферентное звено нейрогенного контура регуляции кровообращения.

У больных БА со стабильной легочной гипертензией перегрузка объемом создается в результате изменений функции почек, активации РААС (усилением антидиуретического и антинатрийдиуретического влияния) и активностью калликреинкининовой системы (влияние на сосудистую проницаемость и секрецию антидиуретического гормона).

Вазодилатирующий эффект ИАПФ обусловлен не только нарушением образования АП, но и в определенной мере связан с повышением концентрации брадикинина, поскольку АПФ является одновременно и киназой II – ферментом, расщепляющим брадикинин [18].

Вазодилатирующий эффект эналаприла малеата, уменьшение пред- и постнагрузки опосредовано блокадой вазоконстрикторных гормонов и нарушением деградации кининов и простагличина, поэтому ИАПФ, кроме дилатации периферических артериол и венул, улучшают функцию почек, увеличивают диурез, повышают кровоток в работающих мышцах, увеличивают толерантность к физическим нагрузкам [1].

Имеются сообщения о связи РААС с предсердными натрийуретическими пептидами [10], которые,

как известно, вызывают мощный диуретический и натрийуретический эффекты, ингибируют секрецию ренина и альдостерона. Это опровергает существующее мнение о только опосредованном действии ИАПФ на сердце, обусловленном уменьшением общего периферического сопротивления и, как следствие, уменьшением рабочей нагрузки на сердце за счет снижения пред- и постнагрузки.

В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на изучении влияния ИАПФ на тканевом и органном уровнях, в частности, с влиянием, не связанным с действием ИАПФ на компоненты РААС, содержащиеся в циркулирующей крови. Одной из причин такого взгляда явились данные литературы о том, что содержание АПФ в циркулирующей крови невелико по сравнению с его количеством в эндотелии сосудистой стенки.

Можно считать установленным существование локальной РААС в сердце [12]. Это дает основание предположить непосредственное влияние РААС на миокардиальные структуры. Известно, что АП вызывает повышение внутриклеточного кальция путем влияния на специфические кальциевые каналы. Перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция резко увеличивает потребность в кислороде, нарушает процессы митохондриального дыхания, происходит экономически невыгодный переход на анаэробный путь гликолиза, что вызывает снижение сократительной способности миокарда.

Имеются сообщения, что вазопротективные и антипролиферативные эффекты ИАПФ обнаруживаются при назначении их в дозах, которые не влияют или мало влияют на системное артериальное давление [11]. При длительном лечении ингибиторами АПФ у стареющих крыс вазодилатирующая функция эндотелия восстанавливается. F.Oing и соавт. [16] получили существенное снижение уровня давления в легочной артерии при применении ИАПФ у больных с первичной легочной гипертензией, а также отмечена эффективная блокада АПФ, проявляющаяся ремоделированием легочных сосудов. У крыс с застойной сердечной недостаточностью эндотелийзависимая вазодилатация нарушена, причем в небольших артериях в большей степени, чем в крупных. При назначении ингибиторов АПФ в течение 12 месяцев, помимо нормализации эндотелийзависимой вазодилаторной реакции на ацетилхолин, отмечено уменьшение площади поперечного сечения меди и плотности коллагена [15]. Эти результаты экспериментальных исследований нашли подтверждение в нашей работе у больных БА с выраженными кардиореспираторными нарушениями, получавших длительную терапию ИАПФ, которая привела к восстановлению утраченной способности периферических артерий к дилатации.

Это отсроченное восстановление эндотелиальной функции, возможно, обусловлено влиянием ИАПФ на пути синтеза окиси азота, повышенное образование эндотелийзависимого фактора гиперполяризации. По последним литературным данным, несмотря на казалось бы, очевидные доказательства успешного применения ИАПФ по различным показаниям, к середине 90-х годов стали все больше обсуждать недостатки этих препаратов. Основные моменты, которые подвергались критике, это неполная блокада РААС при применении ИАПФ, возможные побочные эффекты. В середине 90-

х годов в клинике появились непептидные селективные антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), которые обеспечивают, на первый взгляд, оптимальный профиль действия. Однако, наиболее интересно выглядела ситуация при лечении больных с ХСН.

Для доказательства возможных преимуществ АРА перед ИАПФ в лечении ХСН было проведено крупномасштабное, многоцентровое сравнительное исследование ELITE II, завершившееся в 1999 г. [6]. В нем предполагалось доказать, что лозартан эффективнее и безопаснее каптоприла в лечении ХСН и снижает риск смерти больных на 25% существеннее, чем каптоприл. Результаты исследования ELITE II не подтвердили эффективность АРА лозартана. Результаты исследования ELITE II позволяют говорить о возрождении интереса к применению ИАПФ. Для лечения ХСН они остаются средствами первого ряда [3]. По безопасности лозартан, как предполагалось, превосходил каптоприл, и частота отмены АРА составила 8,6%, каптоприла 15,9%, однако, при этом частота отмены из-за возникновения кашля составила 1,2%.

Вопрос о частоте побочных реакций при применении ИАПФ требует пояснений. Нередко в литературе последних лет встречаются совершенно немыслимые цифры о частоте возникновения кашля и других побочных явлений. Для прояснения ситуации проводили специальное многоцентровое SPICE, где придирчиво оценивали частоту побочных реакций и отмены ИАПФ при их длительном назначении более, чем 9500 пациентов [3]. Было определено, что ИАПФ отменяли у 9,7% больных, что видимо, следует применять за максимум, поскольку это абсолютная цифра, а как известно в контролируемых протоколах отменяют у 1-2% пациентов. Три основные причины отмены ИАПФ: кашель (3,6%), гипотензия (1,7%), ухудшение функции почек (2,2%). Эти данные подтверждают хорошую переносимость ИАПФ даже тяжелыми больными.

Таким образом, использование пролонгированного курса (12 месяцев) лечения эналаприла малеатом в комплексной медикаментозной терапии у больных БА с выраженными кардиореспираторными нарушениями позволяет замедлить процессы ремоделирования ПЖ сердца, существенно снизить давление в легочной артерии, улучшить внутрисердечную гемодинамику. С целью дифференцированного подхода к профилактике ХЛС и ЛГ у больных БА рекомендуем использовать дискриминантные уравнения, позволяющие прогнозировать формирование ХЛС и ЛГ.

Работа выполнена при поддержке Регионального общественного фонда содействия отечественной медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндотелийзависимые вазомоторные реакции и торможение активности ангиотензинпревращающего фермента [Текст]/П.М.Ванхутте//Кардиология.-1996.-№11.-С.71-79.
2. Хроническое лёгочное сердце [Текст]/Н.И.Егурнов//Руководство по пульмонологии.-Л.: Медицина, 1984.-С.402-414.
3. Четверть века эры ингибиторов АПФ в кардиологии [Текст]/В.Ю.Мареев//Русский мед. журнал.-2000.-Т.8, №15-16.-С.602-609.
4. Современное представление о патогенезе и

лечении хронической сердечной недостаточности [Текст]/Л.И.Ольбинская, С.Б.Игнатенко//Клиническая медицина.-2000.-№8.-С.22-27.

5. Легочная гипертензия при хронических обструктивных болезнях легких [Текст]/Н.П.Палеев, Н.К.Черейская//Российский мед. журнал.-1998.-№5.-С.44-47.

6. Успехи и неудачи в разработке новых подходов к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (обзор результатов рандомизированных исследований, выполненных в 90-е годы). Часть II [Текст]/Д.В.Преображенский, Б.А.Сидоренко//Кардиология.-2000.-№4.-С.67-76.

7. Роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе лёгочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких [Текст]/П.П.Франгулян//Клиническая медицина.-2000.-№10.-С.18-20.

8. Тяжелые формы бронхиальной астмы [Текст]/А.Г.Чучалин//Consilium Medicum.-2000.-Т.2, №10.-С.411-414.

9. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии [Текст]/А.Г.Чучалин//Пульмонология.-2001.-№1.-С.6-11.

10. Atrial natriuretic factor: an overview [Text]/A.J De Bold//Fed. Proc.-1986.-Vol.45.-P.2081-2085.

11. Endothelium-dependent relaxation to the B1 kinin receptor agonist des - Arg² bradykinin in human coronary arteries [Text]/G.R.Drummond, T.M.Cocks//Br. J. Pharmacol.-1995.-Vol.116.-P.3083-3085.

12. Cardial renin-angiotensin system [Text]/V.J.Dzau//Am. J. Med.-1988.-Vol.84, №3A.-P.22-27.

13. Prediction of pulmonary arterial pressure in adults by pulsed Doppler echocardiography [Text]/Isobe M. [et al.]//Amer. J. Cardiol.-1986.-Vol.57, №4.-P.316-321.

14. Vasoconstrictor effects of angiotensin II on the pulmonari vascular bed [Text]/B.J.Lipworth, K.D.Dagg//Chest.-1994.-Vol.105.-P.1360-1364.

15. Vascular and myocardial protective effects of converting enzyme inhibition in experimental heart failure [Text]/Mulder P. [et al.]//Am. J. Cardiol.-1995.-Vol.76.-P.28E-33E.

16. Pulmonary angiotensin-converting enzyme (ACE) binding and ingibition in humans [Text]/Qing, F. [et al.]//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2000.-Vol.161, №6.-P.2019-2025.

17. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy [Text]/C.Rosendorff//J. Am. Coll. Cardiol.-1996.-Vol.28.-P.803-812.

18. Endotelium-derived relaxing factors and converting enzyme inhibition [Text]/P.M.Vanhoutte, C.M.Boulanger, J.V.Mombouli//Am. J. Cardiol.-1995.-Vol.76.-P.3-12.

19. Pulmonary hemodynamics in patients with COPD before and during an episode of peripheral edema [Text]/E.Weitzenblum//Chest.-1994.-Vol.105, №5.-P.1377-1382.



УДК 616.248:616.33-002-001.89-07-08

В.П.Колосов, О.В.Заварзина

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЕ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН

РЕЗЮМЕ

В работе представлена методика прогнозирования формирования гастродуоденальной патологии, функциональных нарушений (гиперацидного и гипоацидного состояния), а также нарушений моторно-эвакуационной функции гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме на основании проведенного дискриминантного анализа при исследовании вегетативной нервной системы и вентиляционной функции легких. Применена коррекция заболеваний гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой на основе применения метода биологической обратной связи.

SUMMARY

V.P.Kolosov, O.V.Zavarzina

PROGNOSIS AND PREVENTION OF FUNCTIONAL DISORDERS IN GASTRODUODENAL ZONE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

The paper describes techniques of predicting of gastroduodenal pathology development, func-

tional disturbances (hyperacidic and hypoacidic states), as well as disturbances of motor-evacuation function of gastroduodenal zone in bronchial asthma based on discriminating analysis carried out during the study of vegetative nervous system and lung ventilation function. We used method of biological feedback to correct gastroduodenal zone disturbances in patients with bronchial asthma.

Рост заболеваемости бронхиальной астмы (БА), широкое распространение заболевания, развитие его чаще в зрелом и трудоспособном возрасте, делают актуальной проблему сочетанной патологии при этом состоянии [2, 4, 5]. Чаще всего авторы это объясняют употреблением в коррекции бронхиальной астмы ятрогенных препаратов, ухудшающейся экологической обстановкой. Это несомненный и доказанный многими факт, но нельзя упускать из внимания филогенетическую общность дыхательной и пищеварительной систем [1].

Сочетание патологии гастродуоденальной зоны и бронхиальной астмы способствует более затяжному течению обострений и рефрактерности к базис-