

УДК 616.233-002-001.18/19-08:001.18

А.В.Колосов, А.Г.Приходько

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ЗАЩИТНОГО
ЭФФЕКТА ФЕНСПИРИДА У БОЛЬНЫХ С ХОЛОДОВОЙ
ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ***ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН***РЕЗЮМЕ**

С целью повышения эффективности клинического применения фенспирида (эреспала, «Сервье») было проведено исследование, в котором приняли участие 14 больных хроническим бронхитом. У всех пациентов была диагностирована холоддовая гиперреактивность дыхательных путей. На основе полученных данных было выведено дискриминантное уравнение, позволяющее прогнозировать положительный эффект фенспирида у больных с холоддовой гиперреактивностью.

SUMMARY

A.V.Kolosov, A.G.Prichodko

POSITIVE PROGNOSIS FOR FENSPIRID PROTECTIVE EFFECT IN PATIENTS WITH COLD AIRWAY HYPERREACTIVITY

We performed a study to improve clinical effect of fenspirid (erespal, "Servie"). We examined 14 patients with chronic bronchitis. All patients had cold airway hyperreactivity. The study resulted in discriminant equation which allows to prognose positive effect of fenspirid in patients with cold hyperreactivity.

Несомненным фактом остается увеличение распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), основу которой составляет хронический обструктивный бронхит. Характерной чертой является его непрерывное прогрессирование, что выражается уменьшением диаметра воздухоносных путей и усугублением вентиляционно-перфузионного несоответствия. Актуальной проблемой на сегодняшний день считается подход к лечению хронического бронхита у больных с диагностированной холоддовой гиперреактивностью дыхательных путей. По полученным нами ранее данным известно, что фенспирид обладает способностью влиять на степень выраженности холоддовой гиперреактивности, однако вопрос о прогнозировании эффективности на данный момент остается открытым [1]. Цель настоящего исследования состояла в изучении влияния препарата фенспирида холоддовую гиперреактивность дыхательных путей и возможность прогнозирования его положительного эффекта у больных хроническим бронхитом (ХБ).

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 14 больных, страдающих хроническим бронхитом (7 мужчин, 7

женщин, средний возраст $36,31 \pm 11,86$ лет, возрастной диапазон 16-59 лет). Критериями отбора больных были показатели кривой «поток-объем» форсированного выдоха (ПОФВ) – исходный $ОФВ_1 > 80\%$. Диагноз ХБ основывался на общепринятых критериях: ежедневный кашель с мокротой в течение 3 мес. или более в году на протяжении 2 лет и более; отсутствие в анамнезе типичных приступов удушья, атопии, подтвержденной кожными тестами, эозинофилии крови и мокроты, нормальные значения Ig E; отсутствие других заболеваний, сопровождающихся кашлем и одышкой; суточная вариабельность $ОФВ_1$ менее 10%. Критериями исключения больных служили инфекция дыхательных путей в течение 1 мес., предшествовавшего исследованию, а также любые клинически значимые состояния, которые противопоказаны к проведению холоддовой пробы [3] и способные исказить оценку эффективности препарата. Для решения поставленной задачи использовался инструментальный комплекс «Эрих Егер» (Германия). Для проведения холоддовой бронхопровокационной пробы использовалось устройство для охлаждения вдыхаемого воздуха. Источником холодного воздуха служил модифицированный кондиционер БК-1500, снабженный системами для термо- и спирометрии.

Проба проводилась путем гипервентиляции в течение 3 минут охлажденной до -20°C воздушной смесью, содержащей 5% CO_2 . Уровень вентиляции поддерживался строго индивидуально и соответствовал 60% от должной максимальной вентиляции легких, рассчитанной по формуле: $\text{ДМВЛ} = \text{должная } ОФВ_1 \times 35$. Продолжительность и уровень вентиляции были выбраны в соответствии с рекомендациями В.К. Assoufi et al., 1986; N.Caire et al., 1989. Особенностью пробы являлось то, что испытуемый поддерживал заданную глубину и частоту дыхания стабильными на протяжении всего исследования.

Вентиляционная функция легких до и после холоддовой провокации оценивалась по данным ПОФВ. Контрольные исследования выполнялись перед началом холоддовой провокации и после нее на 1 и 5 минутах восстановительного периода. Анализировались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), $ОФВ_1/\text{ЖЕЛ}$ (индекс Тиффно), мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50, 75% ФЖЕЛ, соответственно, МОС_{25} , МОС_{50} , МОС_{75} . Рассчитывалась разница между их абсолютными значе-

ниями до и после изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ) в % от исходной величины. Основным критерием оценки служило падение $ОФВ_1$ более чем на 10% от исходной величины сразу после провокации и более, чем на 15% через 5 минут после нее [4]. Этим же больным проводились пробы с беротеком и атровентом по стандартной методике. Фенспирид назначался в виде сиропа в разовой дозе 80 мг за 2,5 часа до обследования.

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по критерию Стьюдента (t), использованием корреляционного и дискриминантного анализов.

Результаты исследования и их обсуждение

Включенные в исследование пациенты полностью его завершили. Исходные показатели вентиляционной функции легких представлены в таблице 1. Анализ сравниваемых групп по исходным показателям спирографии не выявил достоверных различий в этих группах. Обязательным этапом исследования являлось проведение холодовой бронхопровокационной пробы (табл. 2).

Проведенное исследование показало эффективность препарата фенспирида у 64% больных хроническим бронхитом с зарегистрированной холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. Сравнивались две группы: в первую вошли больные, у которых отмечался положительный эффект, вторую – больные, не имеющие этого признака (табл. 3). Анализ результатов показал, что группы с положительным и отрицательным эффектом при применении фенспирида во время холодовой пробы, достоверно отличаются по показателям: $ОФВ_1$ ($p<0,01$), $ОФВ_1/ЖЕЛ$ ($p<0,01$), ПОС ($p<0,05$), $МОС_{75}$ ($p<0,01$).

Таблица 1
Исходные показатели внешнего дыхания
сравниваемых групп

Показатель	I группа	II группа
ЖЕЛ, л	4,52±0,37	4,33±0,25 $p>0,05$
ФЖЕЛ, л	4,53±0,37	4,32±0,2 $p>0,05$
$ОФВ_1$, л	3,32±0,26	3,22±0,24 $p>0,05$
$ОФВ_1/ЖЕЛ$, %	73,63±4,77	73,26±2,72 $p>0,05$
ПОС _{выд.} , л/с	8,45±0,54	7,68±0,54 $p>0,05$
$МОС_{25}$, л/с	6,13±0,63	6,6±1,01 $p>0,05$
$МОС_{50}$, л/с	3,38±0,36	3,28±0,55 $p>0,05$
$МОС_{75}$, л/с	1,37±0,19	1,38±0,27 $p>0,05$

Таблица 2
Изменения параметров внешнего дыхания
при проведении холодовой пробы
(в % от исходной величины)

Показатель	I группа	II группа
$\Delta ЖЕЛ$	-6,95±2,6	-10,07±1,77 $p>0,05$
$\Delta ФЖЕЛ$	-10,06±2,56	-10,15±1,32 $p>0,05$
$\Delta ОФВ_1$	-11,56±2,52	-22,67±1,61 $p<0,01$
$\Delta ОФВ_1/ЖЕЛ$	-6,22±1,77	-13,74±1,71 $p<0,01$
$\Delta ПОС$	-9,37±2,59	-17,83±1,95 $p<0,05$
$\Delta МОС_{50}$	-26,32±4,28	-33,67±3,18 $p>0,05$
$\Delta МОС_{75}$	-27,43±4,1	-44,37±3,33 $p<0,01$

Примечание: здесь и далее Δ – изменение параметров в % от сходного значения.

Таблица 3
Изменение параметров внешнего дыхания
после изокапнической гипервентиляции холод-
ным воздухом на фоне однократного
приема фенспирида, %

Показатель	I группа	II группа
$\Delta ЖЕЛ$	-2,15±1,69	-8,40±1,69 $p<0,001$
$\Delta ФЖЕЛ$	-3,26±1,27*	-10,88±3,38 $p<0,01$
$\Delta ОФВ_1$	-6,03±1,73**□	-24,00±1,76 $p<0,001$
$\Delta ОФВ_1/ЖЕЛ$	-3,65±1,25	-15,58±2,75 $p<0,001$
$\Delta ПОС$	-7,12±3,29	-19,00±3,55 $p<0,01$
$\Delta МОС_{50}$	-11,75±3,54**	-39,06±4,87 $p<0,001$
$\Delta МОС_{75}$	-18,55±4,83	-43,80±5,21 $p<0,01$

Примечание: * – отмечена достоверность различий параметров внешнего дыхания после проведения ИГХВ при однократном приеме фенспирида по сравнению с исходными данными. * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$.

Вероятность различия этих групп рассчитывалась с использованием стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента для коррелированных выборок. При анализе среднegrupповых значений параметров внешнего дыхания достоверность различия составила $p<0,01$.

Согласно плана исследования всем больным проводилась ингаляционная проба с бронхолитиками: β_2 -агонистом – беротеком и м-холинолитиком – атровентом по стандартной методике (табл. 4, 5).

Таблица 4
Изменение параметров внешнего дыхания
после беротека (в % от исходной величины)

Показатель	I группа	II группа
ΔЖЕЛ	1,64±1,26	5,23±3,1 p>0,05
ΔФЖЕЛ	0,95±1,87	3,41±1,77 p>0,05
ΔОФВ ₁	5,27±3,33	9,3±2,64 p>0,05
ΔОФВ ₁ /ЖЕЛ	0,72±1,56	5,13±1,9 p>0,05
ΔПОС	4,02±2,13	0,44±2,89 p>0,05
ΔМОС ₂₅	19,72±8,75	7,51±8,03 p>0,05
ΔМОС ₅₀	13,17±6,14	24,61±9,86 p>0,05
ΔМОС ₇₅	14,44±10,46	23,23±12,03 p>0,05

Таблица 5
Изменение параметров внешнего дыхания после
атровента (в % от исходной величины)

Показатель	I группа	II группа
ΔЖЕЛ	-0,63±1,76	-2,71±4,75 p>0,05
ΔФЖЕЛ	1,76±1,16	1,54±1,18 p>0,05
ΔОФВ ₁	5,37±1,79	5,96±1,19 p>0,05
ΔОФВ ₁ /ЖЕЛ	5,79±3,6	9,46±4,68 p>0,05
ΔПОС	4,29±2,06	7,8±3,2 p>0,05
ΔМОС ₂₅	12,00±3,68	16,18±4,52 p>0,05
ΔМОС ₅₀	17,11±7,17	20,00±2,72 p>0,05
ΔМОС ₇₅	10,83±6,51	21,13±4,30 p>0,05

Мы не нашли достоверных различий показателей между группами при применении беротека и атровента (см. табл.4, 5). Проведенный анализ исследования эффективности препарата фенспирида по результатам провокационных проб с холодным воздухом выявил закономерности, в частности: эффект фенспирида зависит от степени выраженности холодовой гиперреактивности дыхательных путей и уровня возникновения бронхоконстрикции. Первый факт выражается в достоверном отличии ($p<0,001$) групп по показателю ОФВ₁ при проведении изокапнической гипервентиляции холодным воздухом. Второй обусловлен достоверным отличием ($p<0,01$) групп по изменению МОС₇₅. На основе этих параметров выведено дискриминантное уравнение:

$$D=0,813\Delta\text{МОС}_{75}(x) + 1,784\Delta\text{ОФВ}_1(x).$$

Пошаговым дискриминантным анализом уравнение было преобразовано и имеет следующий вид:

$$D=3,465\Delta\text{ОФВ}_1(x),$$

где D-дискриминантная функция. $\Delta\text{ОФВ}_1(x)$ – изменение показателя после ИГХВ в % от исходной величины. $\Delta\text{МОС}_{75}(x)$ – изменение показателя после ИГХВ в % от исходной величины.

При значении D меньше -59,3 с высокой степенью вероятности (99,87%) можно прогнозировать положительный эффект от применения фенспирида. Таким образом, в результате проведенного исследования разработан способ достоверного прогнозирования эффективности использования препарата.

Положительный эффект воздействия фенспирида можно объяснить воздействием на все уровни воспаления, в частности на важнейшие медиаторы воспаления, в том числе такие, как простагландины (ПГ) и лейкотриены (ЛТ). Именно поэтому эреспал угнетает экссудацию и развитие отека в первой фазе воспаления, а за счет ингибиции хемотаксиса и высвобождения цитокинов тормозит переход процесса в клеточную фазу. Продукты метаболизма арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути, ПГФ_{2α} и тромбоксан А₂, участвуют в формировании гиперреактивности дыхательных путей посредством стимуляции чувствительных окончаний n.vagus [5]. Продукты метаболизма арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути ЛТВ₄, ЛТС₄, ЛТЕ₄ повышают в экспериментах на животных чувствительность гладких мышц бронхов к воздействию констрикторных агентов [12]. Общеизвестно участие еще одного метаболита арахидоновой кислоты – фактора активации тромбоцитов (ФАТ) в формировании гиперреактивности бронхов. ФАТ рассматривается как общая эффекторная субстанция анафилаксии, индуцирует агрегацию тромбоцитов, выделение ими серотонина, гистамина, III и IV факторов тромбоцитов, что приводит не только к бронхоспазму, но и к нарушению микроциркуляции. ФАТ также способствует выделению нейтропептидов в легких и оказывает влияние на реакции местного иммунитета [11], непосредственно повышает проницаемость сосудов дыхательных путей, что приводит к выходу плазмы, нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов и усиливает продукцию Ig E, выступая как медиатор гиперчувствительности немедленного типа [2]. Показано, что ФАТ – единственное вещество, вызывающее неспецифическую гиперреактивность бронхов у здоровых лиц [10].

Определенную роль в формировании повышенной чувствительности и реактивности бронхов могут играть гипертрофия и гиперплазия гладкой мускулатуры [8]. Увеличение массы гладкой мускулатуры дыхательных путей, по-видимому, способствует повышению бронхиальной реактивности у больных с тяжелым течением бронхита. Однако эти факторы не могут быть причиной гиперреактивности бронхов временного характера. Повышение внутриклеточно-

го содержания Ca^{2+} сопровождается повышением чувствительности и реактивности бронхов [12]. Этим же механизмом опосредованы также его спазмолитическое действие в отношении гладкой мускулатуры бронхиального дерева и нормализация процесса секреции слизи. Это нашло подтверждение в экспериментах, в которых было показано, что сенситизированные мышцы дыхательных путей могут укорачиваться больше, чем несенситизированные.

Можно предположить, что быстрый эффект все же достигается влиянием на адренэргические рецепторы гладкой мускулатуры, возможно с одновременным воздействием на холодовые рецепторы. Дополнительным фактором раздражения чувствительных нервных окончаний в слизистой дыхательных путей служит избыточное испарение влаги с поверхности, что приводит к гиперосмолярности слизистой. По мнению С.М.Смит, С.Д.Андерсон (1989), последняя может служить даже более мощным раздражающим стимулом. Одной из вероятных причин холодовой гиперреактивности дыхательных путей может служить исходная повышенная активность тучных клеток [9, 13]. Вероятно антигистаминовый эффект достигается снижением активности тучных клеток, воздействуя на H_1 -рецепторы.

По-видимому, бактериальное повреждение оказывает β -блокирующее действие на гладкую мускулатуру бронхов, и вызывает трансформацию β -рецепторов в α -рецепторы, воздействие на которые адреналина приводит к бронхоконстрикторному эффекту. Стоит отметить, что фенспирид обладает способностью влиять на α_1 -рецепторы, оказывая ингибирующее воздействие.

Выводы

1. Однократный прием фенспирида оказывает положительный эффект у больных хроническим бронхитом с холодовой гиперреактивностью.

2. Разработано дискриминантное уравнение, позволяющее прогнозировать положительный эффект фенспирида у больных с холодовой гиперреактивностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.В.Колосов, А.Г.Приходько. Доказательство быстрого защитного эффекта однократным приемом фенспирида у больных хроническим бронхитом с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-2002.- Вып.13.-С. 67-68.

2. Орлов С.М., Власов А.А., Савельева В.Ф. и др. Влияние фосфолипидного фактора активации тромбоцитов на пролиферацию В-лимфоцитов периферической крови здоровых доноров и больных бронхиальной астмой//Бюл.эксперим.биол. и мед.-1991.- №4.-С.392-397.

3. Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Диагностика холодовой гиперреактивности дыхательных путей: Методические рекомендации.-Благовещенск, 1998.-8 с.

4. Приходько А.Г. Клинико-функциональная характеристика холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных хроническим бронхитом. Автореф. ...канд.мед.наук.-Благовещенск, 1999.-22 с.

5. Aizawa H., Hirose T.A. Possible mechanism of airway hyperresponsiveness induced by prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ and thromboxan A_2 /Prostagl., Leukotrienes and Essent. Fatty Acids.-1988.-Vol.33, №3.-P.185-189.

6. Cold air test: a simplified method for airway reactivity/B.K.Assoufi, M.B.Dally, A.J.Newman-Taylor, D.M.Denison//Bull.Eur.Physiopathol.Respir.-1986.-Vol.22.- P.349-357.

7. Influence of the duration of inhalation of cold dry air on the resulting bronchoconstriction in asthmatic subjects/N.Caire, A.Cartier, H.Ghezzi, J.L.Malo//Eur. Respir.J.-1989.-Vol.2.-P.741-745.

8. Empey D.W. Mechanisms of bronchial hyperreactivity//Eur.J.Respir.Dis.-1982.-Vol.63.-P.33-42.

9. Cold-induced bronchospasm in normal and sensitized rabbits/Y.Jammes, P.Barthelemy, M.Fornaris, Ch.Grimaud//Respir.Physiol.-1986.-Vol.63.-P.347-360.

10. Lichterfeld A., Frey G., Brecht H. Der Plattelenaktivierende Faktor (PAF) und seine mögliche Rolle beim Asthma bronchiale//Prax.Klin.Pneumol.-1988.- Bd.42, №4.-S.123-131.

11. Mencia-Huerta J., Hosford D., Braquet P. Acute and longterm pulmonary effects of platelet-activating factor//Clin.Exp.J.Allergy.-1989.-Vol.19, №2.-P.125-142.

12. Murlas Ch.G. Pathogenesis of airway hyperreactivity//Chest.-1988.-Vol.93, №6.-P.1278-1280.

13. Naclerio R.M., Proud D., Kagey-Sobotka A. et al. Cold dry air induced rhinitis: Effect of inhalation and exhalation through the nose//J. Appl. Physiol.-1995.- Vol.79, №2.- P.467-471.

14. Smith C.M., Anderson S.D. A comparison between the airway response to isocapnic hyperventilation and hypertonic saline in subjects with asthma// Eur.Respir.J.-1989.-Vol.2.-P.36-43.

