

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинико-функциональная характеристика холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных хроническим бронхитом [Текст]/А.Г.Приходько: автореф. дис. ... канд. мед. наук.-Благовещенск, 1999.-22 с.

2. Способ лечения холодовой гиперреактивности дыхательных путей [Текст]: пат. 2240034 Рос. Федерация: МПК А61 В5/04, А61 К 31/433, А61 Р 13/08 / авторы и заявители В.П.Колосов, А.В.Колосов; патентообладатель ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН.-№2003111114;

заявл. 17.04.03; опубл. 20.11.04, Бюл. №32.

3. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека [Текст]/Н.В.Ульянычев.-Новосибирск: ВО "Наука", 1993.-246 с.

4. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа [Текст]/Айсанов З.Р. [и др.]/Русский медицинский журнал.-2001.-№1.-С.9-32.

5. Белая книга пульмонология [Текст]/А.Г.Чучалин.-М., 2003.-67 с.



УДК 616.233-002-001.18/19-08

В.П.Колосов, А.В.Колосов

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНСПИРИДА НА РАННИХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН

РЕЗЮМЕ

У больных хронической обструктивной болезнью легких с легкой степенью тяжести заболевания применение пролонгированного 3-месячного курса лечения фенспиридом позволяет снизить риск прогрессирования бронхиальной обструкции.

SUMMARY

V.P.Kolosov, A.V.Kolosov

CLINICAL EFFECTIVENESS OF PHENSPIRID AT EARLY STAGES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The use of phenspirid in patients with chronic obstructive pulmonary disease during 3 months allows reducing the risk of bronchial obstruction increase.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из самых распространенных заболеваний органов дыхания в современном человеческом обществе. ХОБЛ входит в число лидирующих причин временной нетрудоспособности, инвалидности и занимает 4-5 место среди всех причин смерти в возрастной группе старше 45 лет [7].

Известно, что ключевым моментом прогрессирования ХОБЛ является воспаление. В литературе широко обсуждаются возможные пути воздействия на хроническое воспаление при этом заболевании. Однако в настоящее время нет методов и средств, способных повлиять на неуклонное прогрессивное снижение легочных функций.

Нами изучена клиническая эффективность фенспирида, оказывающего воздействие на воспалительный процесс посредством влияния на каскад арахидоновой кислоты у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 52 больных (37 мужчин, 15 женщин) легкой и среднетяжелой стадии заболевания в период обострения и при стабильном течении ХОБЛ, в соответствии с последней версией практического руководства для врачей «Хроническая обструктивная болезнь легких» [5]. Средний возраст пациентов в анализируемых группах составил $46,2 \pm 1,9$ года (от 36 до 61 года), стаж болезни $10,2 \pm 1,4$ года.

Испытуемые были разделены на 2 группы, в первой (контрольной, 26 человек) назначалась традиционная терапия ХОБЛ, во второй (основной, 28 человек) она сочеталась с применением фенспирида в дозе 160 мг/сут в течение 3 месяцев. Длительность наблюдения составила 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев. Опытная и контрольная группы не отличались по полу, возрасту, фактору курения, степени тяжести ХОБЛ, исходным функциональным показателям бронхиальной проходимость и реактивности.

Исследования проводили в 2 этапа. Первый этап включал лечение в период обострения ХОБЛ в стационаре. Второй этап заключался в динамическом наблюдении за больными после завершения лечения в стационаре в течение 12 месяцев. Этап лечения в стационаре завершили все пациенты. Второй этап – динамического наблюдения завершили 47 (90,4%) человек. Основными причинами исключения больных являлась низкая комплаентность больных – 6 (75%).

Выраженность клинических симптомов (кашель, мокрота, одышка) оценивали по бальной системе. Кашель: отсутствует – 0, редкий – 1, умеренный – 2, выраженный – 3, очень выраженный – 4; мокрота: отсутствует – 0, незначительная – 1, умеренная – 2, обильная – 3. Для оценки выраженности одышки использовали шкалу одышки Medical Research Council

(MRS) Dyspnea Scale.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось методом спирометрии на аппарате "Ultrascreen" (Эрих Егер, Германия). Холодовая бронхопровокационная проба (изокапническая гипервентиляция холодным воздухом – ИГХВ) проводилась путем гипервентиляции в течение 3 минут охлажденной до -20°C воздушной смесью, содержащей 5% CO_2 для поддержания эукапнии [8]. В качестве критериев диагностики холодовой гиперреактивности дыхательных путей по результатам пробы с ИГХВ использовались данные А.Г.Приходько [3].

Визуальный осмотр трахеобронхиального дерева осуществлялся бронхофиброскопом фирмы «Olympus» модель BF-10 (Япония). Выраженность воспалительного процесса в нижних дыхательных путях изучали с применением качественно-количественного показателя – индекса активности эндобронхита (ИАЭ), учитывающего комплекс эндоскопических признаков воспаления в трахеобронхиальном дереве [6]. С целью определения клеточного состава содержимого периферических отделов дыхательных путей проводился бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) по общепринятой методике [1].

Для оценки клинической эффективности предлагаемого метода лечения больных рассчитывался клинический показатель числа больных которых надо лечить, определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприят-

ный исход у одного больного (ЧБНЛ), относительный риск, снижение относительного риска, риск развития неблагоприятного исхода при проведении лечения, риск развития неблагоприятного исхода в отсутствии лечения, снижение абсолютного риска, шанс развития неблагоприятного исхода при лечении, шанс развития неблагоприятного исхода в отсутствии лечения, отношение шансов [2].

Статистический анализ результатов исследования проводился на мини-ЭВМ POP-11/23+ с помощью экспертной системы "Автоматизированная пульмонологическая клиника" [4].

Результаты исследования и их обсуждение

На фоне проводимого лечения практически все больные отмечали улучшение самочувствия. Прием фенспирида сопровождался также минимизацией субъективных проявлений одышки, оцениваемых в баллах. Тем не менее достоверные результаты лечения между больными 1-й и 2-й групп появились после 3-х месяцев приема фенспирида (табл. 1).

Из побочных эффектов фенспирида, наблюдавшихся в ходе лечения, отмечены умеренно выраженные диспепсические явления (тошнота, снижение аппетита) у 1 пациента, тахикардия у 1, сонливость у 2, которые исчезали после уменьшения дозы на 2-3 дня.

У больных 1-й группы, получающих традиционную терапию динамика кашля происходила в более

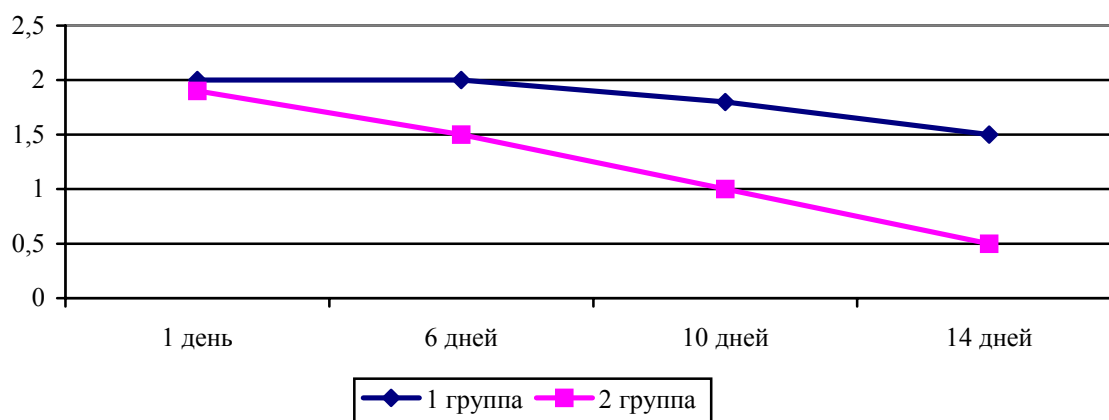


Рис. 1. Динамика кашля больных ХОБЛ в зависимости от лечения.

Таблица 1

Динамика клинических проявлений ХОБЛ на фоне лечения фенспиридом

Симптомы	Срок наблюдения	Выраженность симптомов в баллах	
		1 группа, n=26	2 группа, n=28
Одышка	До лечения	2,61±0,27	2,69±0,19
	Через 1 месяц	1,44±0,19	1,39±0,21
	Через 3 месяца	1,41±0,14	1,08±0,32*
Кашель	До лечения	2,05±0,69	2,04±0,58
	Через 1 месяц	1,14±0,41	1,17±0,51
	Через 3 месяца	1,09±0,29	0,77±0,81**
Мокрота	До лечения	1,98±0,21	2,01±0,34
	Через 1 месяц	0,64±0,45	0,61±0,57
	Через 3 месяца	0,77±0,29	0,17±0,64***

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ между группами.

поздние сроки (рис. 1). Количество больных с умеренным и выраженным кашлем до начала лечения в группах было практически одинаковым и составляло, соответственно, 12 (46,2%) и 14 (53,8%) в 1-й группе и 13 (46,4%) и 15 (53,6%) во 2-й группе. К моменту выписки из стационара число пациентов 2-й группы, имеющих умеренный кашель (2 человека) оказалось достоверно меньше, чем в 1-й группе (6 человек) ($p<0,01$). Число больных с редким кашлем после проведенного лечения в стационаре в группах существенно не отличалось ($p>0,05$).

Динамика количества выделяемой мокроты при оценке числа больных была аналогичной: во 2-й группе 81,4% больных (суммарно с отсутствием и небольшим количеством мокроты) и 19,6% (с умеренным и обильным выделением мокроты); в 1-й группе, соответственно, 66,7% ($p<0,05$) и 33,3% ($p<0,01$).

Одновременно с улучшением клинических показателей у больных в процессе лечения значительно улучшалась эндоскопическая картина слизистой оболочки бронхиального дерева: уменьшилась интенсивность воспаления, изменился клеточный состав бронхоальвеолярных смывов (БАС) (рис. 2).

Исходное содержание клеточных элементов слизистой оболочки бронхов у больных 1-й и 2-й групп практически не отличалось и в среднем составило, соответственно, макрофаги – $22,1\pm0,18\%$ и $24,1\pm0,4\%$ ($p>0,05$), нейтрофилы – $81,6\pm7,09\%$ и $77,8\pm8,5\%$ ($p>0,05$), лимфоциты $9,4\pm0,91\%$ и $10,1\pm1,4\%$ ($p>0,05$). После проведенного лечения в 1-й группе больных показатели цитоза достоверно отличались от таковых во 2-й группе: количество нейтрофилов уменьшилось до $28,3\pm0,31\%$ (в 1-й группе до $44,8\pm0,51\%$, $p<0,05$). Число макрофагов возросло в 1-й группе до $52\pm0,81\%$, во 2-й – до $84,9\pm0,95\%$ ($p<0,05$). Количество лимфоцитов в БАС у больных разных групп после лечения существенно не отличалось.

У больных 2-й группы в течение 1-го месяца лечения регистрировалось снижение ситуационной потребности в β_2 -агонистах короткого действия как по

сравнению с исходными данными, так и по сравнению с 1-й группой, сохраняющееся далее на протяжении 12-месячного наблюдения.

Число дней, в течение которых больным не требовалось применять β_2 -агонисты короткого действия, было значительно больше во 2-й группе ($52,6\pm6,4\%$ от общего времени лечения в стационаре) по сравнению с 1-й группой ($28,9\pm4,8\%$, $p<0,001$). Нами установлено, что противовоспалительная терапия фенспиридом при 1 и 2 стадиях ХОБЛ приводит не только к смягчению клинической симптоматики, но и улучшает показатели ОФВ₁.

В ходе мониторинга ОФВ₁ установлено, что максимальная разница показателей ОФВ₁ между анализируемыми группами была достигнута через 3 месяца от начала приема фенспирида. Так, увеличение ОФВ₁ во 2-й группе варьировало от 20 до 25% и в среднем составило $22,8\pm2,4\%$. В 1-й группе данный показатель оказался значительно ниже ($11,09\pm2,1\%$, $p<0,01$). ФЖЕЛ увеличилась в среднем на $18,3\pm1,7\%$ во 2-й группе, тогда как в 1-й – лишь на $7,8\pm1,02\%$ ($p<0,01$).

Лечение фенспиридом оказывало существенное влияние на клинко-функциональные проявления холодовой реактивности бронхов (табл. 2). В группе больных, леченных фенспиридом, отмечалось также достоверное снижение ($P_{\text{тмф}}<0,01$) частоты холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

Для изучения отдаленных клинических исходов применения фенспирида в анализируемых группах определено число обострений и госпитализаций, сроки наступления первого обострения и частота прогрессирования бронхиальной обструкции. В ходе проведенных исследований (табл. 3, 4) установлено, что в основной группе больных ХОБЛ, получающих фенспирид, по сравнению с контрольной (обычное лечение) после 3-месячного курса лечения фенспиридом на протяжении 12 месяцев динамического наблюдения достоверно снижена как частота обострений ($\chi^2=13,16$; $p<0,005$), так и число госпитализаций по поводу обострения заболевания ($\chi^2=9,75$; $p<0,01$).

Наряду со снижением частоты обострений в

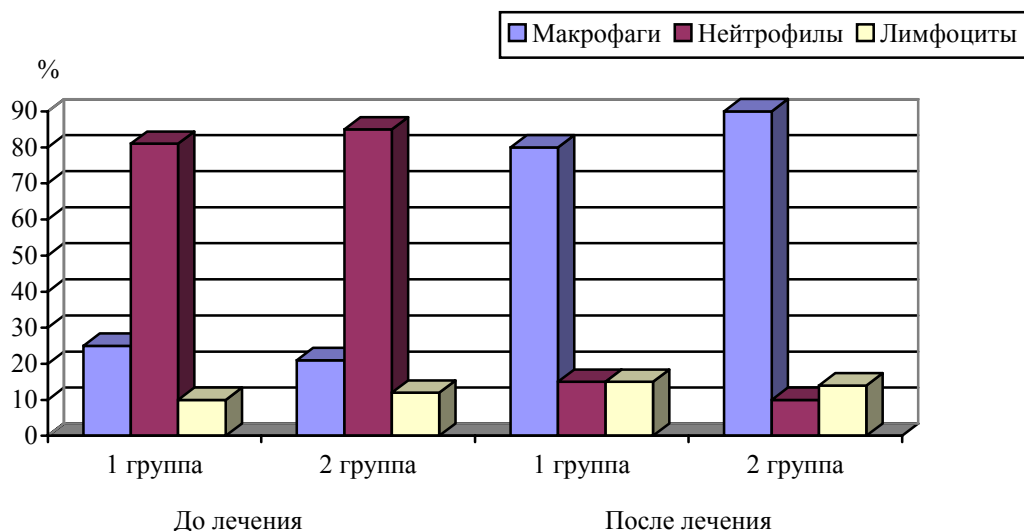


Рис. 2. Показатели клеточного состава бронхоальвеолярных смывов у больных ХОБЛ в зависимости от лечения.

Таблица 2

Изменение параметров ПОФВ после изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (Δ% от исходного) в основной и контрольной группах у больных ХОБЛ после лечения

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
ΔОФВ ₁	$-23,51 \pm 1,78$ $-7,05 \pm 1,58$ $p < 0,001$	$-21,94 \pm 1,54$ $-15,18 \pm 2,38$ $p > 0,05$
ΔФЖЕЛ	$-12,14 \pm 1,37$ $-5,14 \pm 1,13$ $p < 0,05$	$-11,18 \pm 1,24$ $-9,14 \pm 2,13$ $p > 0,05$
ΔПОС	$-19,81 \pm 1,74$ $-8,13 \pm 3,24$ $p < 0,01$	$-17,98 \pm 1,99$ $-14,78 \pm 2,12$ $p > 0,05$
ΔМОС ₇₅	$-43,17 \pm 3,58$ $-15,59 \pm 5,17$ $p < 0,001$	$-41,71 \pm 3,32$ $-37,81 \pm 3,91$ $p > 0,05$

Примечание: в числителе – показатели до лечения, в знаменателе – после лечения.

Таблица 3

Частота обострений у больных ХОБЛ в опытной и контрольной группах

Группы	Обострение заболевания	Стабильное течение	Всего
Основная	5	20	25
Контрольная	16	6	22
Всего	21	26	47

$\chi^2=13,16; p<0,005$

Таблица 4

Частота госпитализаций у больных ХОБЛ в опытной и контрольной группах

Группы	Госпитализация		Всего
	есть	нет	
Основная	3	22	25
Контрольная	12	10	22
Всего	15	32	47

$\chi^2=9,75; p<0,01$

Таблица 5

Влияние 3-месячного курса лечения фенспиридом на прогрессирование бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ

Лечение фенспиридом	Прогрессирование бронхиальной обструкции		Всего
	наблюдалось	отсутствовало	
Применялось	6	19	25
Не применялось	15	7	22
Всего	21	26	47

$\chi^2=9,24; p<0,01$

опытной группе наблюдалось достоверное увеличение сроков до наступления очередного обострения. Так, в группе лиц, леченных фенспиридом, средний срок очередного обострения составил $8,27 \pm 1,32$ месяца и, соответственно, в контрольной группе он был значительно меньше – $2,47 \pm 2,13$ месяца ($p < 0,05$).

3-месячный курс лечения фенспиридом оказывает существенное влияние ($\chi^2=9,24; p<0,01$) и на прогрессирование бронхиальной обструкции в течение 12

месяцев наблюдения (табл. 5). Число больных ХОБЛ, у которых в процессе лечения фенспиридом отмечалось прогрессирующее падение респираторной функции, было значительно меньше, чем в группе сравнения.

В табл. 6 представлены показатели оценки влияния 3-месячного курса лечения фенспиридом на прогрессирование бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ. Наиболее наглядным и информативным из

Таблица 6

Оценка влияния 3-месячного курса лечения фенспиридом на прогрессирование бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ

Показатели	Величина
Риск развития неблагоприятного исхода при проведении лечения	0,24
Риск развития неблагоприятного исхода в отсутствие лечения	0,68
Снижение абсолютного риска	0,44
ЧБНЛ	2,3
Относительный риск	0,35
Снижение относительного риска	0,65
Шанс развития неблагоприятного исхода при лечении	0,32
Шанс развития неблагоприятного исхода в отсутствие лечения	2,14
Отношение шансов	0,15

Примечание: неблагоприятный исход – прогрессирование бронхиальной обструкции; лечение – использование фенспирида.

всех представленных способов оценки терапевтических эффектов является клинический показатель ЧБНЛ. Из величины показателя ЧБНЛ следует, что 3-месячный курс лечения фенспиридом 2,3 больных ХОБЛ предотвращает прогрессирование бронхиальной обструкции у 1-го пациента.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют клинко-функциональную эффективность фенспирида у пациентов, страдающих легкой и среднетяжелой ХОБЛ. Фенспирид сдерживает прогрессирующее падение респираторной функции при ХОБЛ. Использование пролонгированного 3-месячного курса лечения фенспиридом у больных с легкой степенью тяжести ХОБЛ позволяет снизить риск прогрессирования бронхиальной обструкции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхологические методы в комплексной диагностике и лечении неспецифических заболеваний органов дыхания [Текст]/Ушаков В.Ф. [и др.]. // Лечение и профилактика заболеваний органов дыхания.-СПб.; Благовещенск: Изд-во БОКС, 1998.-С.71-87.
2. Введение в доказательную медицину [Текст]/В.В.Власов.-М., 2001.-392 с.
3. Клинко-функциональная характеристика хронической гиперреактивности дыхательных путей у

больных хроническим бронхитом [Текст]/А.Г.Приходько: автореф. дис. ... канд. мед. наук.-Благовещенск, 1999.-22 с.

4. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека [Текст]/Н.В.Ульянычев.-Новосибирск: ВО "Наука", 1993.-246 с.

5. Хроническая обструктивная болезнь легких: практическое руководство для врачей [Текст]/МЗ РФ, НИИ пульмонологии МЗ РФ; сост.И.В.Лещенко, С.И.Овчаренко, Е.И.Шмелев/под ред. проф. А.Г.Чучалина.-М., 2004.-63 с.

6. Определение, классификация и диагностика ХОБЛ [Текст]/А.Г.Чучалин, И.В.Лещенко, С.И.Овчаренко//Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких/под ред. А.Г.Чучалина.- М.: Атмосфера, 2003.-С.7-22.

7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive summary. Updated 2003 [Электронный ресурс].-Режим доступа: www.goldcopd.com.

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



УДК 616.248-073.75:612.22

А.Б.Пирогов, В.П.Колосов, Ю.О.Крылова, И.Н.Лукьянов

СЦИНТИГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ КАПИЛЛЯРНОГО КРОВОТОКА В ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН

РЕЗЮМЕ

На основании полученных результатов исследования состояния капиллярного кровотока в легких у 139 больных бронхиальной астмой путем радионуклидной перфузионной пульмоносцинтиграфии расширены методические подходы к

оценке характера и выраженности реакций микроциркуляторного русла. Обращается внимание на возможность детализации диффузно измененной картины легочной перфузии при выделении отдельных классов сцинтиграфических изображений, характерных для различных степеней тяже-