

бронхиальной астмы/Под ред. А.Г.Чучалина.-М.: Атмосфера, 2002.-160 с.

3. Дворецкий Л.И. Пожилой больной хронической обструктивной болезнью легких//Пульмонология.-2001.-№1.-С.105-118.

4. Кузнецова В.К., Садовская М.П., Буланина Е.М. Хронический бронхит в свете функционально-диагностического исследования//Современные проблемы клинической физиологии дыхания: Сб. науч. тр./Под. ред. Р.Ф.Клементя, В.К.Кузнецовой.-Л., 1987.-С.71-89.

5. Пат. 8900053, PST/SU, Способ невосдействующего измерения и анализа биоэлектрической аномальности и устройство для его осуществления/В.Г.Соломонов, Г.А.Шабанов, А.А.Рыбченко,

Ю.В.Пономарев//Бюл. изобретений и открытий.-1989.

6. Способ определения поражения внутренних органов человека: А.с. 1531993, СССР/В.Г.Соломонов, Г.А.Шабанов, А.А.Рыбченко, Ю.В.Пономарев//Бюл. изобретений и открытий.-1989.-№48.-С.37.

7. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.-М.: Русский врач, 2001.-144 с.

8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop Report Publication 2701, 2003.

9. Miller M. R., Pedersen O. F. Peakflow meter resistance decreases peak expiratory flow in subjects with COPD//J. Appl. Physiol.-2000.-Vol.89, №1.-P.283-290.



УДК 616.248-08:612.017

Ю.С.Ландышев, А.Ю.Базилевич, Т.Н.Чапленко

РОЛЬ РЕОПУЛЬМОНОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Амурская государственная медицинская академия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты комплексной работы по изучению эффективности терапевтических режимов ингаляционных глюкокортикостероидов у 98 больных с проведением комплексного клинико-инструментального обследования включающего изучение зональной вентиляции и кровотока легких.

SUMMARY

Yu.S.Landyshev, A.Yu.Basilevich, T.N.Chaplenko

RHEOPULMONOGRAPHY ROLE IN EVALUATION BASIC THERAPY EFFECTIVENESS IN BRONCHIAL ASTHMA

The paper describes the results of a complex investigation aimed at studying inhaled glucocorticosteroid effectiveness in 98 patients combined with clinical examination including zone ventilation and lung circulation study.

В настоящее время в мире отмечается неуклонный рост частоты и распространенности аллергических заболеваний, в структуре которых в России преобладает бронхиальная астма (БА), это 23-60% [3]. Наряду с ростом заболеваемости, нарастает тяжесть течения заболевания и связанный с этим рост летальности. На сегодняшний день ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) занимают прочную позицию в лечении БА, как патогенетические средства с наименьшим риском развития побочных эффектов [4, 9, 10, 13]. Использование ИГКС позволяет дос-

тигнуть хорошего контроля над симптомами и предупредить прогрессирующее снижение функции легких [4, 6, 12]. Однако даже при наращивании дозы ИГКС у ряда пациентов не удается достигнуть клинического эффекта, в связи с чем возникает необходимость оптимизации терапии ИГКС при БА [1, 4, 8].

Основной целью работы являлось изучение особенностей регионарной вентиляции и легочного кровотока в зависимости от используемого препарата и терапевтического режима ИГКС у больных БА.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи: изучить клиническую эффективность различных терапевтических режимов ИГКС у больных БА; провести сравнительный анализ показателей регионарной вентиляции и перфузии легких, функции внешнего дыхания при различном режиме дозирования, используемого сочетания препаратов и средств ингаляционной доставки, в сопоставлении с динамикой основных клинико-лабораторных симптомов БА.

Материалы и методы

В работе обобщены результаты обследования 98 больных БА в возрасте от 18 до 60 лет, с длительностью заболевания $6 \pm 2,4$ лет. Из них 57,1% женщин, 42,9% мужчин. У 36 пациентов диагностирована преимущественно аллергическая форма БА, у 43 пациентов неаллергическая и у 19 пациентов смешанная форма БА.

В зависимости от наличия и режима терапии глюкокортикоидами, вида средства доставки препарата пациенты были разделены на группы. Пациенты I группы – 44 человека в качестве базисной терапии получали беклометазон дипропионат, IA 18 человек –

дозированный аэрозоль-бекотид (Glaxo Wellcom, Великобритания) в суточной дозе 1000 мкг, IB 8 человек – высокодозированный аэрозольный ингалятор со встроенной Jet системой беклоджет (Prefarm, Франция), 1000 мкг в сутки, IC 18 человек – бекотид (Glaxo Wellcom, Великобритания) 1000 мкг в сутки, в сочетании с курсовым пероральным приемом преднизолона 30 мг в сутки.

II группу составили 36 пациентов, получавших будесонид, в том числе ПА – 10 человек, использовавших порошковый ингалятор циклохайлер-бенакорт (Пульмомед, Россия), 800 мкг в сутки, ПВ – 12 человек, суспензию для небулайзера-пульмикорт (AstraZeneca, Швеция), в суточной дозе 800 мкг, через компрессорный небулайзер ПАРИ МАСТЕР, ПС – 14 человек, комбинированный порошковый ингалятор, содержащий формотерол и будесонид-симбикорт-турбухалер (AstraZeneca, Швеция), 640 мкг будесонида и 18 мкг формотерола в сутки.

Контрольную группу K₁ составили 20 практически здоровых лиц с отсутствием в анамнезе патологии бронхолегочной системы. В контрольную группу K₂ вошли 18 больных БА, которые за период наблюдения не принимали базисной патогенетической терапии.

По тяжести течения основного заболевания подбирались сопоставимые группы с равным числом средней и тяжелой степени БА (у 42,9% пациентов имела место средняя степень, 57,1% тяжелая степень БА).

Критериями включения в исследование были наличие признаков обострения БА, длительность заболевания до 10 лет. Из исследования исключались больные с наличием морфологических изменений в легких, патогенетически не связанных с основным заболеванием (кистозная гипоплазия, пневмонии в анамнезе), находившиеся на поддерживающей терапии пероральными стероидами.

Комплексное обследование для сравнительной оценки клинко-функциональной эффективности используемых терапевтических режимов в период обострения БА проводили в течение 2 недель наблюдения, в группах K₂, IA, IB, IIA, IIC использовали длительный мониторинг, с контролем на 4-8 неделе лечения.

Для оценки клинической эффективности проводимой терапии все больные заполняли индивидуальные дневники наблюдения, где отмечали основные клинические симптомы астмы [14]. Оценивались частота применения β_2 -агонистов короткого действия в течение суток, значения пиковой скорости выдоха, измеряемые дважды в день с помощью индивидуального пикфлоуметра «Clement Clarke» (Великобритания), тяжесть дневных (СБАд) и ночных симптомов (СБАН) по 4-бальной шкале. С учетом приведенных критериев рассчитывали дневные и ночные клинические индексы (КИд, КИн).

Функцию внешнего дыхания оценивали на спирографе «Fucuda» (Япония), с проведением бронходилатационного теста (200 мг сальбутамола) до и после лечения. Эндоскопическое исследование осуществлялось с использованием фибробронхоскопа фирмы

«Olympus» (Япония).

Для оценки общих и регионарных гемодинамических и вентиляционных изменений использовался метод зональной реографии легких (Е.А.Фринерман, 1970). Регистрацию реограмм вентиляции и пульсации проводили с помощью автоматического реоплетизмографа Р4-02 и регистрирующего устройства – ЭК 6Т-02 (Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики (при сравнении групп – t-критерий Стьюдента, критерии Стьюдента-Ньюмана, Коулза, для сравнения парных выборок использовали парные t_d-критерии Стьюдента и U_d-критерий Уилкоксона, для оценки характера статистического распределения – критерий Колмогорова-Смирнова (D), при проведении линейного корреляционного анализа – критерий Пирсона (r)). Вычисления выполнялись с использованием Statgraphics Plus v. 3.0.

Результаты исследований

Динамика основных симптомов заболевания зависела от используемого терапевтического режима и вида ингалятора. КИд после лечения был наименьшим в группе больных, получавших комбинированную терапию с пролонгированными β_2 -агонистами, снижение показателя составило в среднем 96%. В группах, получавших монотерапию ИГКС, динамика КИд была сходная. Статистически значимого снижения по сравнению с исходными показатели удалось достичь на 4 неделе лечения, однако после проведенного курса лечения у 22% в IA группе и у 30% в ПА группе сохранялись дневные симптомы (рис.).

При использовании комбинированной терапии в группах IC и IIC показатель тяжести ночных симптомов был наименьшим, на 8 неделе в группе IIC был равен 0. При этом нивелирования симптомов удалось достигнуть на 14 день лечения и указанный эффект сохранить в дальнейшем. У 3 пациентов IIC подгруппы с 14 по 21

день наблюдения зафиксированы эпизоды респираторной вирусной инфекции.

Важно отметить, что на фоне острого респираторного заболевания отсутствовали приступы удушья у 2 пациентов, у 1 пациента в течении 3 суток имели место утренние симптомы (эпизоды затрудненного дыхания), что не сопровождалось снижением пиковой скорости выдоха, по данным пикфлоуметрии.

Отмечена тенденция несоответствия между снижением выраженности основных симптомов БА и сохранением исходной вариабельности пиковой скорости выдоха в IA, IIA подгруппах.

Улучшение потоковых показателей и уменьшение выраженности бронхоспазма сопровождалось достоверным снижением потребности в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия.

У пациентов, получавших ИГКС отмечалось достоверное снижение эозинофилов, лимфоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Исключение составляет группа IA, где число лимфоцитов после лечения достоверно не отличалось от исходных показате-

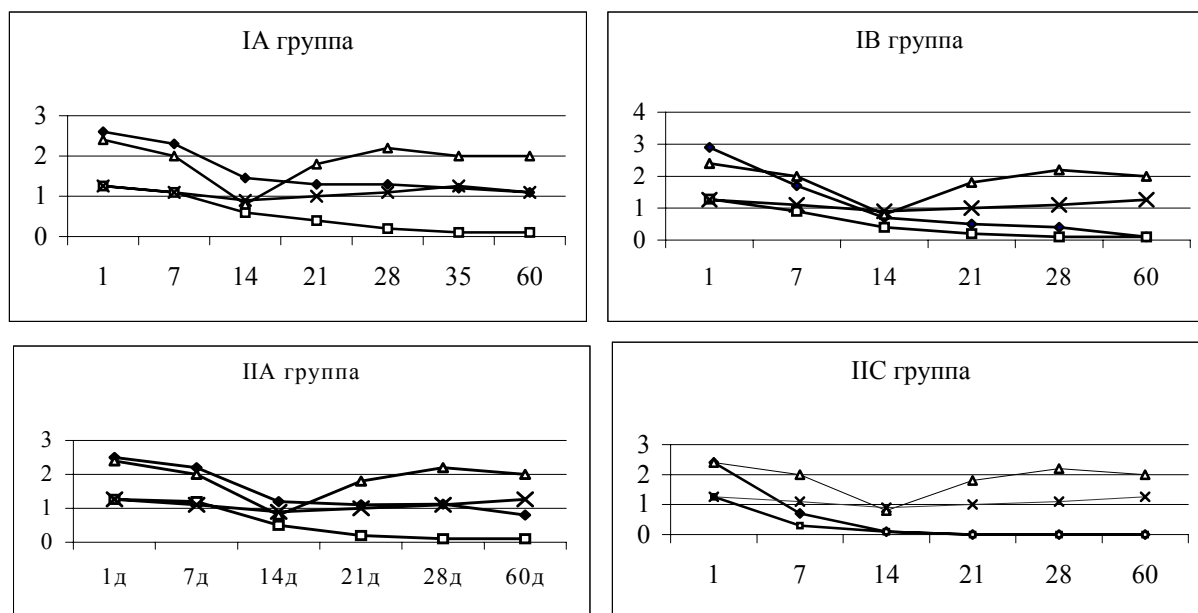


Рис. Динамика основных клинических проявлений при длительном наблюдении в сравнении с K₂ КИд - □; КИн - ◇; КИд K₂ - Δ; КИн K₂ - х.

телей. При проведении корреляционного анализа после лечения выявлена прямая связь между КИн и содержанием эозинофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа в подгруппах IB и ПА ($r=0,64$, $p<0,05$).

До лечения во всех группах больных БА по данным реопульмонографии отмечалось внутрипульмональное перераспределение воздухонаполнения в верхние и средние отделы легких. Регионарные изменения вентиляции приводили к полной инверсии нормального градиента гемодинамики. Наблюдалось повышение пост- и прекапиллярного сопротивления, наиболее выраженное в нижних отделах, увеличение вентиляционно-перфузионного отношения.

Динамика показателей реопульмограммы на фоне лечения у исследуемых больных была различной и зависела от выбранного терапевтического режима. Однако прослеживается общая тенденция: в группе больных, получавших базисную терапию, происходило восстановление апикально-базального градиента вентиляции на 14 день лечения. У пациентов K₂ группы сохранялось повышенное воздухонаполнение апикальных и средних отделов. Отсутствие в подгруппах IA, ПА восстановления суммарных показателей дыхательного объема и минутного объема вентиляции при нормальных значениях ОФВ₁ говорит о наличии гипервентиляции, а значит сохранении ограничения воздушного потока, не выявляемого данными спирографии.

При сравнении эффективности комбинаций с пролонгированными β_2 -агонистами и системными стероидами выявлено равное воздействие на основные клинические симптомы и динамику регионарных функциональных показателей легких, функцию внешнего дыхания. На 4-8 неделе наблюдения в группе K₂ показатели вентиляции не отличались от исходных.

При анализе показателей кровотока на фоне терапии в подгруппах IA, IB восстановление гемодина-

мики малого круга отстает от показателей вентиляции. Так, в подгруппах IA, IB на 14 день лечения происходило восстановление апикально-базального градиента вентиляции, в то время как показатели систолического кровенаполнения, минутного пульсаторного кровотока были равномерно распределены по зонам легких. Из показателей гемодинамики наиболее чувствительными на фоне лечения оказались скорость среднего кровенаполнения легких, длительность интервала Q-a, регионарное распределение которых происходило синхронно с показателями вентиляции. Уменьшение выраженности бронхиальной обструкции приводило к восстановлению регионарного распределения вентиляции, а восстановление показателей гемодинамики запаздывало во времени, что связано с сохранением процессов воспаления, возможными сопутствующими морфологическими изменениями, как результат ремоделирования бронхолегочного аппарата [2].

Снижение прекапиллярного сосудистого сопротивления в системе легочной артерии, о чем свидетельствовало повышение средней скорости кровенаполнения легких и уменьшение длительности интервала Q-a, произошло у всех больных, получавших базисную терапию.

По данным Нуман А.Л. (1969), наиболее значимые изменения под действием медиаторов воспаления происходят в венозном отделе малого круга кровообращения [7]. Оценивая состояние венозного оттока по величине диастолического коэффициента в подгруппах IA, ПА, IB, наблюдалось восстановление величины показателя до нормальных значений только при длительном лечении. В то же время в подгруппах IB, IC, PS, наряду с положительной динамикой клинко-функциональных показателей, диастолический коэффициент приближался к нормальным значениям уже через 14 дней терапии. После лечения корреляционный анализ выявил прямую связь между КИн и диасто-

систолическим коэффициентом ($r=0,58$, $p<0,05$), Кин и содержанием эозинофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа ($r=0,56$, $p<0,01$) в ПВ подгруппе.

При оценке клинической эффективности длительного использования ИКС, следует отметить, что в нашем исследовании отмечалось сохранение клинических симптомов БА при приеме беклометазона дипропионата в суточной дозе 1000 мкг в течение 2 месяцев у 22% пациентов, при использовании беклометазона с Jet-системой эффективность лечения увеличивалась и только у 1 человека регистрировались ежедневные симптомы БА. В группе пациентов, не получавших базисной терапии при длительном наблюдении, в 100% случаев сохранялись ежедневные симптомы БА. При использовании в качестве базисной терапии будесонида у 30% в той или иной степени выраженности наблюдались симптомы БА. В группе больных, получавших симбикорт, в 100% случаев достигнут хороший эффект от лечения.

Одним из показателей безопасности проводимой терапии является число побочных эффектов. При длительном наблюдении только у 3 пациентов в группе IA зарегистрирован кандидоз ротовой полости. У 1 пациента наблюдалась дисфония, возникшая на 4 неделе использования препарата. Особый интерес представляет появление у 6 пациенток дисфонии при лечении симбикортом.

Выводы

1. Зональная реография легких позволяет оценить эффективность проводимой ингаляционной терапии и выявить на ранних стадиях заболевания изменение основных функциональных показателей, при отсутствии таковых по данным спирографии. На фоне длительной терапии ИГКС происходит нормализация основных регионарных функций легких, время восстановления которых зависит от препарата и выбранного режима терапии.

2. При использовании монотерапии беклометазона дипропионатом или будесонидом, наряду с клиническим эффектом, нормализацией показателей функции внешнего дыхания, у больных сохраняются явления гипервентиляции, выявляемые методом реопульмонографии.

3. Комбинация ИГКС с пролонгированными β_2 -агонистами или системными глюкокортикоидами, а также применение небулизированных форм дает сопоставимые клинические эффекты. Однако использование комбинации ИГКС с пролонгированными β_2 -агонистами позволяет достичь более быстрого восстановления основных регионарных функций, не достижимое при монотерапии ИГКС.

4. Выявленные корреляционные связи между содержанием эозинофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и показателями регионарной гемоди-

намики при лечении ИГКС позволяют рекомендовать использование данной методики для оценки эффективности противовоспалительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисян М.М., Кобзарь Л.В. Маркетинговые исследования ассортимента препаратов для бронхиальной астмы//Атмосфера. Пульмонология и аллергология.-2002.-№3.-С.42-44.
2. Баимбетов Ф.Л., Ишмухаметов А.И. Легочный кровоток и коррекция его нарушений при заболеваниях сердца и легких.-Уфа, 2000.-С.6-21.
3. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы//Под ред. Чучалина А.Г.-М.: Атмосфера, 2002.-160 с.
4. Княжеская Н.П. Комбинированный препарат «Симбикорт» и его место в терапии бронхиальной астмы//Пульмонология.-2001.-№4.-С.118-122.
5. Княжеская Н.П. Глюкокортикостероиды в терапии бронхиальной астмы // Русский медицинский журнал.-2002.-№5.-С.245-251.
6. Косарев В.В., Лотков В.С., Куклин А.С. Ингаляционные кортикостероиды в терапии бронхиальной астмы//Терапевтический архив.-2000.-№8.-С.59-61.
7. Лушпай Т.Ю. Показатели гемодинамики у больных с бронхообструктивным синдромом: Автор. дис. ... канд. мед. наук.-Краснодар, 1996.-20 с.
8. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. Биоэквивалентность ингаляционных кортикостероидов: подтверждена ли она в реальной клинической практике?//Аллергология.-2001.-№2.-С.12-17.
9. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. и др. Ингаляционные системы доставки препаратов, применяемых в терапии бронхиальной астмы: Пособие для врачей.-Томск, 2001.-32 с.
10. Смоленов И.В. Симбикорт-комбинированный препарат для лечения бронхиальной астмы//Атмосфера.-2001.-№1.-С.36-38.
11. Фринерман Е.А. Зональная реография легких как метод оценки легочного кровообращения и вентилиции у больных туберкулезом легких//Проблемы туберкулеза.-1970.-№7.-С.44.
12. Цой А.Н. Ингаляционные глюкокортикостероиды: эффективность и безопасность//Русский медицинский журнал.-2001.-№9.-С.10-18.
13. Цой А.Н. Сравнительная фармакокинетика ингаляционных глюкокортикостероидов//Аллергология.-1999.-№3.-С.25-34.
14. Barnes N.C., Marone G., Di Maria G. et al. Сравнение флутиказона пропионата 1мг/сут и беклометазона дипропионата 2 мг/сут в лечении тяжелой астмы//Клиническая фармакология и терапия.- 1996.-№4.-С.22-27.

