

Сравнительная эффективность различных медикаментозных комплексов в коррекции вентиляционно-перфузионных нарушений при бронхиальной астме у детей

А.И.Рывкин¹, Н.А.Геппе², Е.Н.Андрианова¹, Т.Г.Решетова¹

¹Ивановская государственная медицинская академия;

²Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Проведено рандомизированное контролируемое открытое исследование влияния различных медикаментозных комплексов на характер вентиляционно-перфузионных нарушений при бронхиальной астме у детей. Показано, что наиболее выраженное положительное воздействие оказывает комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия. Улучшение параметров легочной вентиляции сопровождается нормализацией кровотока с восстановлением вентиляционно-перфузионного баланса

Ключевые слова: бронхиальная астма, вентиляционно-перфузионные отношения, комбинированная терапия

Comparative efficacy of various medicamentous complexes in correction of ventilation-perfusion disorders in children with bronchial asthma

A.I.Ryvkina¹, N.A.Geppe², E.N.Andrianova¹, T.G.Reshetova¹

¹Ivanovo State Medical Academy;

²I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

The authors have carried out a randomized controlled open study of the effect of certain medicamentous complexes on the character of ventilation-perfusion disorders in children suffering from bronchial asthma. It was shown that the most pronounced positive effect was exerted by a combination of inhaled glucocorticosteroids and prolonged-release β_2 -agonists. Improvement of the pulmonary ventilation parameters was accompanied by normalization and restoration of the ventilation-perfusion balance.

Key words: bronchial asthma, ventilation-perfusion relations, combined therapy

В настоящее время основу лечения и профилактики обострений бронхиальной астмы составляет противовоспалительная терапия. Терапия направлена на достижение контроля за симптомами заболевания, назначается с учетом его тяжести и проводится нередко в течение длительного времени. Эффективность терапии зависит от многих факторов у конкретного больного. Наиболее эффективными противовоспалительными препаратами при бронхиальной астме являются ингаляционные глюкокортикостероиды. При сохраняющихся симптомах заболевания, несмотря на проводимое лечение, предлагается использовать различные комбинации этих препаратов с другими средствами (пролонгированными β_2 -агонистами, пролонгированными теофиллинами, антилейкотриеновыми препара-

ми) без повышения дозы с целью минимизации побочных эффектов.

В ходе проведенных нами ранее исследований [1] показано, что развитие бронхиальной астмы сопровождается вентиляционно-перфузионными изменениями, взаимосвязанными с активностью воспаления в респираторном тракте. Функциональные параметры газотранспортной системы во многом определяются состоянием гемодинамики, нарушения которой зачастую способствуют сохранению активности патологического процесса.

Одно из современных направлений терапии – создание пролонгированных бронхоспазмолитиков для лечения и профилактики обратимой обструкции дыхательных путей и использование их, в том числе в комбинации с противовоспалительными препаратами. Это могут быть пролонгированные β_2 -агонисты (сальметерол, формотерол) и пролонгированные теофиллины.

В этой связи представляется целесообразным проведение контролируемого рандомизированного открытого исследования влияния различных медикаментозных комплексов на характер вентиляционно-перфузионных отношений при бронхиальной астме у детей.

Для корреспонденции:

Геппе Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней ММА им. И.М.Сеченова

Адрес: 119435, Москва, Б. Пироговская, 19

Телефон: (095) 248-4277

E-mail: geppe@mail.ru

Статья поступила 01.11.2002 г., принята к печати 20.12.2002 г.

Пациенты и методы

Обследовано 33 ребенка с диагнозом atopической бронхиальной астмы средней тяжести (в соответствии с классификацией Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»).

Для оценки эффективности терапии проведено контролируемое рандомизированное открытое исследование в параллельных группах.

В исследование включены дети в возрасте 11–14 лет со среднетяжелой бронхиальной астмой, не получающие базисной противовоспалительной терапии в течение последнего месяца и использующие β_2 -агонисты короткого действия не менее 2 раз в неделю, с объемом форсированного выдоха за 1 с более 60% от должного и обратимостью в пробе с бронхолитиком не менее 12%.

В исследование не включали больных, получавших в течение последнего месяца ингаляционные или системные глюкокортикостероиды, кромоны, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, а также пациентов, перенесших за этот период острые респираторные заболевания.

Методом адаптивной рандомизации дети были распределены на 4 группы в зависимости от назначенной терапии с соблюдением условий однородности по всем признакам:

В 1-й группе больные получали ингаляционные глюкокортикостероиды (беклометазон) в дозе 400 мкг/сут (9 детей); во 2-й группе – комбинированную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (беклометазон) 400 мкг/сут и пролонгированным β_2 -агонистом сальметеролом (серевент) по 25 мкг 2 раза в сутки (8 больных); в 3-й группе наряду с ингаляционными глюкокортикостероидами (беклометазон) 400 мкг/сут назначали винпоцетин (кавинтон) в дозе 0,1 мг/кг в сутки (8 больных); в 4-й группе в комплекс терапии входили ингаляционные глюкокортикостероиды (беклометазон) 400 мкг/сут и лазеротерапия (8 больных).

Сальметерол (серевент) – селективный β_2 -агонист пролонгированного действия. Характеризуется замедленным началом пика бронходилатации ингаляционной дозы 50 мкг, для максимальной бронходилатации требуется 2 ч и эффект сохраняется 12 ч. Структура сальметерола сходна с таковой салбутамола, с длинной липофильной боковой цепью, которая закрепляется вблизи β_2 -адренорецептора, что увеличивает длительность действия препарата. Липофильность сальметерола в 10 000 раз превышает таковую салбутамола и других β -агонистов. Связь салбутамола с рецептором носит конкурентный характер, поэтому быстро подвергается диссоциации, в то время как сальметерол является неконкурентным агонистом, эффект поддерживается в течение длительного времени. Учитывая имеющиеся факты действия β_2 -агонистов *in vitro* на высвобождение провоспалительных медиаторов тучными клетками [2] и стимулированными альвеолярными макрофагами, а также влияние на активность эозинофилов, сальметеролу и формотеролу приписывается противовоспалительный эффект [3–5].

Выбор винпоцетина обусловлен его основными фармакологическими эффектами. Препарат оказывает сосудорасширяющее действие, связанное с прямым релаксирующим влиянием на гладкие мышцы; способствует деформируемости эритроцитов; уменьшает агрегацию тромбоцитов; ингибируя диэстера-

зу, приводит к накоплению в тканях цАМФ; повышает утилизацию глюкозы и улучшает снабжение тканей кислородом.

Светолечение осуществляли с помощью аппарата «Элат». Низкоинтенсивное инфракрасное облучение в импульсном режиме с частотой 600 Гц проводили в над- и подключичной области (по 30 с), межлопаточном пространстве на уровне C_{VII} – Th_{VII} (по 30 с) и нижнебоковых отделах легких (по 2 мин) [7]. Общая продолжительность процедуры составляла 10 минут. Курс лечения – 10 сеансов.

Низкоинтенсивное лазерное излучение оказывает универсальное неспецифическое влияние: дает выраженный противовоспалительный эффект, стимулирует обменные процессы, снижает уровень перекисного окисления липидов, активирует фибринолиз, оказывает анальгезирующее и иммуномодулирующее действие. Терапевтическая активность лазерного излучения связана с его фотоактивирующим и нормализующим (в адекватных дозах) влиянием на клеточные мембраны, функцию ферментов, биосинтез белка, ДНК и РНК, регенерацию тканей и состояние системы микроциркуляции [6]. Выбор этого метода светолечения объясняется, прежде всего, его противовоспалительным действием, а также влиянием на микроциркуляторные реакции.

Клинико-функциональное обследование проводили до начала терапии и через 4 нед лечения.

Чтобы количественно оценить обострение, а также эффективность назначенной терапии, мы проводили оценку выраженности симптомов астмы с подсчетом клинического индекса. Критерии оценки клинического индекса, в соответствии с протоколом American Thoracic Society [7] и Национальной программой, включали частоту и характер дыхания, интенсивность и продолжительность хрипов и кашля, участие вспомогательной мускулатуры, объем форсированного выдоха за 1 с, суточную вариабельность бронхиальной проходимости по пиковой скорости выдоха, объем терапии.

Оценку симптомов проводили ежедневно, в течение всего периода госпитализации. При этом использовали 3-балльную шкалу: 0 баллов – отсутствие, 1 балл – умеренная выраженность, 2 балла – максимальная выраженность.

Легочный кровоток и вентиляция изучались по данным зональной реопульмонографии на реографе «РЕОСПЕКТР-3» фирмы «Нейрософт». Исследование проводилось в горизонтальном положении больного с помощью шести пар электродов, наложенных по Е.А.Фринерману. Сначала регистрировали реограммы вентиляции (в условиях спокойного дыхания), затем – реограммы пульсации, которые записывали в условиях задержки дыхания после спокойного выдоха.

Оценивали следующие показатели:

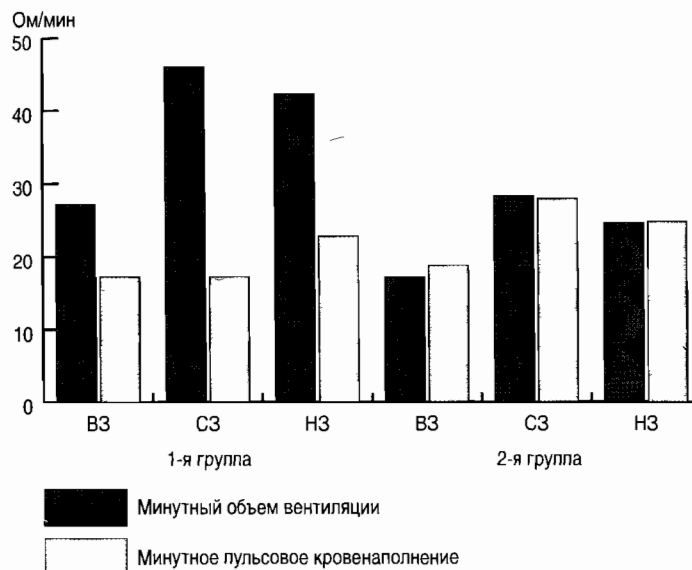
1) минутный объем вентиляции (Ом/мин) в верхней, средней или нижней зонах правого или левого легкого – показатель локального дыхательного объема, приведенный к частоте дыхания, характеризует процесс вентиляции в каждой легочной зоне;

2) общий минутный реографический объем дыхания (Ом/мин) – суммарная функция внешнего дыхания обоих легких;

3) минутное пульсовое кровенаполнение (Ом/мин) – показатель, отражающий интенсивность кровотока в зоне легкого за 1 мин;

Таблица 1. Клинический индекс и продолжительность симптомов ($M \pm m$) у больных среднетяжелой бронхиальной астмой в зависимости от вида терапии

День наблюдения	1-я группа (n = 9)	2-я группа (n = 8)	3-я группа (n = 8)	4-я группа (n = 8)
Клинический индекс, баллы				
1-й	15,6 ± 0,6	15,8 ± 0,6	15,6 ± 0,8	16,0 ± 0,6
3-й	8,0 ± 1,2	5,3 ± 0,6	5,8 ± 0,7	5,5 ± 0,9
7-й	3,1 ± 0,6	2,3 ± 0,3	2,4 ± 0,2	2,5 ± 0,5
14-й	1,5 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,01
28-й	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,01	1,0 ± 0,01	1,0 ± 0,01
Продолжительность симптомов, дни				
Симптомы	6,0 ± 0,9	5,0 ± 0,7	4,0 ± 0,6	5,5 ± 0,5
Кашель	4,8 ± 0,6	3,6 ± 0,4	3,4 ± 0,5	4,0 ± 0,8
Хрипы				

Рис. 1. Показатели зональной вентиляции и кровотока у больных среднетяжелой бронхиальной астмой на фоне терапии ингаляционным глюкокортикостероидом (1-я группа) и комбинированной терапии – ингаляционным глюкокортикостероид + β_2 -агонист (2-я группа). ВЗ – верхняя зона; СЗ – средняя зона; НЗ – нижняя зона.

4) суммарный пульсовый кровоток легких (Ом/мин) – показатель, дающий представление об объеме крови, циркулирующей по малому кругу кровообращения.

Зональная реопульмонография позволяет оценить взаимосвязь вентиляции и перфузии в каждой зоне легкого по отношению минутного объема вентиляции к минутному пульсовому кровенаполнению и дает представление о том, что превалирует в генезе поражения в той или иной зоне – нарушение вентиляции или кровотока.

Показатели газового состава и кислотно-основного состояния капиллярной крови исследовали на аппарате RADIOMETER ABL-50 (Дания).

Статистическая обработка полученных данных проводилась общепринятыми методами альтернативно-вариационной статистики с использованием прикладных программ Excel-97, «Статистика» [8]. Математическое обеспечение работы включало расчет средней арифметической (M) и ее стандартной ошибки (m). Достоверность различий, полученных в сравниваемых группах, оценивалась по t -критерию. Для выяснения степени взаимосвязи изучаемых показателей были рассчитаны коэффициенты парной корреляции (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительная оценка различных медикаментозных комплексов с клинической точки зрения показала, что все три исследуемых метода лечения обладали примерно одинаковой эффективностью (табл.1). Наиболее быстро симптомы обострения купировались у больных, получавших комбинированную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами и пролонгированным β_2 -агонистом. Уже на 3-й день лечения выраженность симптомов у детей 2-й группы уменьшалась в 3 раза (с $15,8 \pm 0,6$ до $5,3 \pm 0,6$ балла), что на 38,2% эффективнее, чем у больных 1-й группы, получавших только ингаляцион-

Таблица 2. Показатели вентиляционно-перфузионных отношений ($M \pm m$) у больных среднетяжелой бронхиальной астмой в зависимости от вида терапии

Параметр			1-я группа (n = 9)	2-я группа (n = 8)	3-я группа (n = 8)	4-я группа (n = 8)	
ООВ, Ом/мин			215,8 ± 1,7	137,1 ± 1,1 *	187,5 ± 8,7	178,9 ± 1,4	
ОПК, Ом/мин			113,3 ± 1,9	146,8 ± 1,1 *	136,4 ± 0,9	147,6 ± 1,1 *	
ООВ/ОПК			1,90 ± 1,8	0,94 ± 0,02 *	1,35 ± 0,003 *	1,20 ± 0,003 *	
Зона правого легкого	верхняя	МОВ, Ом/мин	27,3 ± 1,6	17,2 ± 0,5	28,1 ± 1,9	27,3 ± 1,4	
		МПК, Ом/мин	17,6 ± 0,9	18,8 ± 1,1	19,9 ± 0,8	20,3 ± 1,0	
		МОВ/МПК	1,55 ± 1,1	0,92 ± 0,02	1,40 ± 0,002	1,35 ± 0,001	
	средняя	МОВ, Ом/мин	40,1 ± 0,9	28,3 ± 0,9 *	37,5 ± 4,4	32,1 ± 1,9 *	
		МПК, Ом/мин	17,5 ± 1,2	27,9 ± 0,9 *	29,2 ± 1,8 *	25,4 ± 1,2	
		МОВ/МПК	2,27 ± 1,1	1,01 ± 0,02 *	1,30 ± 0,05 *	1,25 ± 0,001 *	
	нижняя	МОВ, Ом/мин	42,5 ± 2,1	24,6 ± 0,9 *	26,5 ± 1,4 *	25,7 ± 1,4 *	
		МПК, Ом/мин	23,0 ± 1,9	24,8 ± 1,0	19,5 ± 0,8	26,8 ± 1,5	
		МОВ/МПК	1,85 ± 1,9	1,00 ± 0,02 *	1,35 ± 0,03 *	0,95 ± 0,002 *	
	Зона левого легкого	верхняя	МОВ, Ом/мин	29,4 ± 0,8	15,1 ± 0,4	18,8 ± 0,9	28,8 ± 1,7
			МПК, Ом/мин	15,9 ± 1,3	20,5 ± 0,7	21,4 ± 1,0	21,5 ± 1,2
			МОВ/МПК	1,85 ± 1,1	0,74 ± 0,03 *	0,90 ± 0,02 *	1,30 ± 0,002 *
		средняя	МОВ, Ом/мин	39,1 ± 0,6	26,5 ± 1,1 *	35,8 ± 2,2	31,1 ± 2,4 *
			МПК, Ом/мин	16,9 ± 0,9	26,2 ± 0,6 *	27,7 ± 1,2 *	26,1 ± 1,4
			МОВ/МПК	2,31 ± 0,09	1,00 ± 0,002 *	1,30 ± 0,03 *	1,18 ± 0,03 *
		нижняя	МОВ, Ом/мин	37,5 ± 2,7	24,6 ± 0,9 *	40,8 ± 4,2	32,5 ± 3,1
			МПК, Ом/мин	22,1 ± 2,1	28,3 ± 0,5	18,4 ± 0,9	27,2 ± 1,1
			МОВ/МПК	1,70 ± 2,6	0,88 ± 0,001 *	2,20 ± 0,05	1,20 ± 0,004 *

Примечание:

ООВ – общий минутный реографический объем дыхания, ОПК – общий пульсовый кровоток легких, МОВ – минутный объем вентиляции, МПК – минутное пульсовое кровенаполнение. Звездочкой отмечена достоверность различий с показателями 1-й группы, $p < 0,05$.

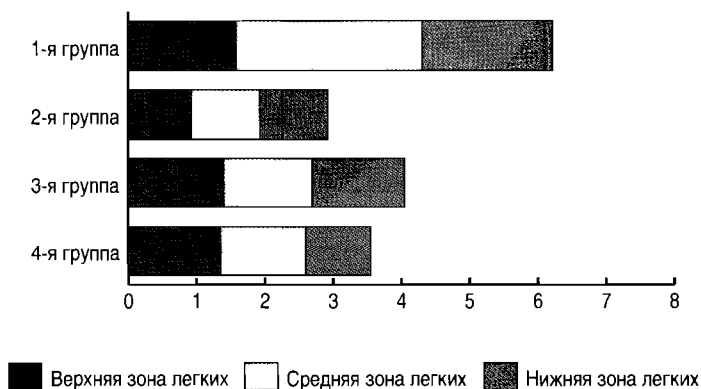


Рис. 2. Коэффициент вентиляционно-перфузионных изменений (минутный объем вентиляции/минутное пульсовое кровенаполнение) в различных зонах правого легкого у больных среднетяжелой бронхиальной астмой на фоне различных видов терапии.

ные глюкокортикостероиды. К концу 1-й недели лечения динамика симптомов бронхиальной астмы у детей 2–4-й группы была схожей, причем клинический индекс был на 20–25% меньше, чем у пациентов, получавших один ингаляционный глюкокортикостероид. К концу 1 мес терапии все пациенты 3 групп (2–4-я) имели по 1 баллу, что означало почти полное отсутствие признаков болезни. Средняя продолжительность основных симптомов заболевания у детей 2–4-й группы была несколько меньше по сравнению с больными 1-й группы (см. табл. 1).

Сравнительный анализ параметров легочного кровотока показал, что использование комбинированной терапии благоприятно отражалось на состоянии гемодинамики (табл. 2). У больных, получавших только ингаляционный глюкокортикостероид (1-я группа), сохранялась некоторая неравномерность зонального кровотока, что проявлялось снижением минутного пульсового кровенаполнения средних отделов. Назначение пролонгированных β_2 -агонистов, винпоцетина или же физиотерапевтического метода приводило к улучшению кровоснабжения именно средних, «дефицитных» зон.

Параллельно с улучшением гемодинамики происходило восстановление респираторной функции, наиболее отчетливо выраженное у больных 2-й и 4-й групп (см. табл. 2). Спаринг-эффект сальметерола максимально проявлялся в улучшении показателей вентиляции. Через 4 нед от начала терапии у пациентов 2-й группы не зарегистрировано отклонений воздухопроводимости и зональной легочной вентиляции. Эти показатели были значительно лучше, чем у больных 1-й группы (рис. 1).

Динамика гемодинамических и респираторных изменений также была наиболее выражена у детей во 2-й группе (см. табл. 2; рис. 2). Взаимоусиливающее действие ингаляционного глюкокортикостероида и пролонгированного β_2 -агониста приводило к практически полному восстановлению вентиляционно-перфузионного баланса, который как в отдельно взятых зонах, так и в легких в целом был оптимальным, т. е. близким к 1. Этого нельзя сказать о больных 1-й группы, находившихся на монотерапии, у которых сохранялась неравномерность и вентиляции, и перфузии, что приводило к нарушению сопряжения между ними. Незначительные отклонения от оптимума выявлены у пациентов 3-й и 4-й групп. Отсутствие полного восстановления респираторной функции у больных, получавших ингаляционный глюко-

кортикостероид в сочетании с винпоцетином, приводило к сдвигу вентиляционно-перфузионного отношения (см. табл. 2). Лазеротерапия несколько лучше отражалась на параметрах вентиляции-перфузии.

В результате более полного сопряжения вентиляции и перфузии у пациентов 2–4-й группы не зарегистрировано отклонений в показателях газов крови и кислотно-основного состояния. У больных, получавших монотерапию ингаляционным глюкокортикостероидом, сохранялась умеренная гипоксемия.

Таким образом, рандомизированное контролируемое исследование показало достаточно высокую эффективность различных методов терапии, направленных на коррекцию вентиляционно-перфузионных нарушений при бронхиальной астме у детей. Наиболее выраженное положительное влияние на параметры вентиляции и перфузии оказывала комбинация ингаляционного глюкокортикостероида с пролонгированными β_2 -агонистами. Сочетанное назначение этих препаратов, взаимно дополняющих и усиливающих друг друга, приводило к подавлению активности воспалительного процесса в бронхолегочной системе [2, 3, 9] и, в конечном итоге, нормализации газотранспортной функции кардиореспираторной системы.

Комбинированная терапия представляет наиболее эффективный способ достижения контроля над астмой на сегодняшний день. Улучшение гемодинамики с нормализацией вентиляционно-перфузионных параметров при целенаправленном добавлении к ингаляционному глюкокортикостероиду сосудистых препаратов свидетельствует о многофункциональном положительном воздействии комплексной терапии. Использование сосудистых препаратов (винпоцетин) или низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения в сочетании с топическими стероидами оказывает дополнительное положительное влияние на гемодинамические и респираторные нарушения.

Литература

- Андреева Е. Н., Генне Н. А., Рывкин А. И. Бронхиальная астма у детей (патогенетические механизмы вентиляционно-перфузионных нарушений, диагностика, прогнозирование, реабилитация) // Иваново 2002, 267
- Lofdahl C G, Chung K F. Long-acting β_2 -adrenoreceptor agonists: a new perspective in the treatment of asthma. *Eur Respir J* 1991; 4: 218–226
- Mita H, Shida T. Anti-allergic activity of formoterol, a new beta-adrenoreceptor stimulant, and salbutamol in human leukocytes and human lung tissue. *Allergy* 1983, 38: 547–552
- Dahl R, Pedersen B, Venge P. The influence of inhaled salmeterol on bronchial inflammation: a bronchoalveolar lavage study in patients with bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143: 649
- Anenden V., Egemba G., Kessel B., et al. Salmeterol Facilitation of fluticasone-induced apoptosis in eosinophils of asthmatics pre- and post-antigen challenge. *Eur Resp J* 1998, 12: 157
- Чейда А. А., Алексеева Н. В., Основина И. П. Низкоинтенсивная инфракрасная лазерная терапия в клинике внутренних болезней // Иваново 1994; 36.
- American Thoracic Society. Definition and classification of chronic bronchitis and pulmonary emphysema. *Am Rev Res Dis* 1972, 85: 762
- Сергеев В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях // М. ГЭОТАР-МЕД 2001, 256.
- Чучалин А. Г., Калманова Е. Н., Айсанов З. Р., Стулова О. Ю., Беда М. В. Применение фиксированных комбинаций ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов в лечении больных бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2000, 1: 81–85