

## Изменение гипервосприимчивости бронхов у больных бронхиальной астмой под влиянием кромонов и ингаляционных глюкокортикостероидов

ГОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей Росздрава

N.M.Ivanoglo, V.P.Sergeeva, V.A.Tipikin

## Changes of bronchial hyperreactivity in asthma patients in treatment with cromones and inhaled corticosteroids

### Summary

We compared bronchial hyperreactivity (BHR) patterns in patients with mild and moderate bronchial asthma (BA) under therapy with cromones or inhaled glucocorticosteroids (ICS). Twenty-three patients were involved in the study. They were divided into 2 groups: the 1-st group (13 mild BA patients: 10 males, 3 females, the mean age  $35.9 \pm 4.6$  years) was treated with sodium nedocromil 8  $\mu\text{g}$  daily; the 2-nd group (10 mild and moderate BA patients: 3 males, 7 females, the mean age  $44.5 \pm 4.2$  years) was treated with budesonide 200 to 600  $\mu\text{g}$  daily (mild BA) or 800 to 1 200  $\mu\text{g}$  daily (moderate BA). There was no significant change of BHR in the 1-st group. BHS decreased in the 2nd group during 1 month of ICS therapy, and then maintained for 1 year (log PD<sub>20</sub> to histamine increased by  $1.34 \pm 0.35 \mu\text{g}$  ( $p < 0.05$ ) corresponding to increase in PD<sub>20</sub> by 2.6). These results validate ICS administration as the first-line medications in BA patients including those with mild BA.

### Резюме

Проводилось сравнение показателей чувствительности бронхов у больных бронхиальной астмой (БА) легкой и средней степени тяжести при лечении кромонами и ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). Обследованы 23 больных. Пациенты были распределены на две группы: 1-ю группу составили 13 больных (10 мужчин и 3 женщины, средний возраст  $35,9 \pm 4,6$  года), страдающих БА легкого течения, которым был назначен недокромил натрия 8 мг / сут.; во 2-ю группу включены 10 больных (3 мужчины и 7 женщин, средний возраст  $44,5 \pm 4,2$  года) с БА легкого и среднетяжелого течения, им проводили терапию иГКС — будесонидом в дозе 400–600 мкг / сут. при легком течении, 800–1 200 мкг / сут. при среднетяжелом течении БА.

В 1-й группе достоверного снижения гиперчувствительности бронхов (ГЧБ) не выявлено. При назначении иГКС снижение ГЧБ зафиксировано уже через 1 мес. от начала лечения и выявлялось при последующем динамическом наблюдении в течение года (увеличение показателя log PD<sub>20</sub> к гистамину на  $1,34 \pm 0,35$  мкг,  $p < 0,05$ ), что соответствует увеличению PD<sub>20</sub> к гистамину в 2,6 раза. Это обосновывает назначение иГКС в качестве препаратов первого ряда при лечении всех больных БА, включая легкое течение.

### Введение

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем медицины. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости БА. В основе патогенеза БА лежит хронический воспалительный процесс слизистой бронхов, проявляющийся эпизодами изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкции. Важным компонентом БА, определяющим нестабильность дыхательных путей, является гипервосприимчивость бронхов — их чрезмерная реакция на бронхоконстрикторы.

Основными базисными препаратами в лечении БА являются глюкокортикостероиды (ГКС). ГКС оказывают выраженный противовоспалительный эффект в бронхах и тем самым снижают их гипервосприимчивость.

### Цель исследования

Сравнение показателей чувствительности бронхов у больных БА легкой и средней степени тяжести при лечении кромонами и ингаляционными ГКС (иГКС).

### Материалы и методы

Исследование проводили на базе Государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". В нем участвовали 23 больных (13 мужчин и 10 женщин) с верифицированным диагнозом БА различного генеза, легкого и среднетяжелого течения. Все больные, включенные в исследование, не получали противовоспалительную терапию в течение длительного времени (3–12 мес.) и за месяц до обследования не переносили инфекцию верхних дыхательных путей. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 13 больных (10 мужчин и 3 женщины в возрасте 16–50 лет, средний возраст  $35,9 \pm 4,6$  года), страдающих БА легкого течения. Симптомы БА в этой группе больных возникали периодически, чаще чем 1 раз в нед., но реже 1 раза в день, ночные — чаще 2 раз в мес.; в фазу ремиссии симптомы отсутствовали; объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>)  $\leq 80$  %<sub>долж.</sub> [1];

## Новое слово в небулайзерной терапии

### Бенакорт® Будесонид

Первый отечественный ГКС для ингаляций с помощью небулайзера.  
Раствор для ингаляций 0,25 мг / мл или 0,5 мг / мл будесонида.

#### Показания к применению

- Лечение обострений БА
- Базисная терапия БА любой степени тяжести
- Лечение ХОБЛ

Бенакорт® улучшает легочную функцию, снижает бронхиальную гиперреактивность, потребность в бронходилататорах.

Бенакорт® - альтернатива системным ГКС в лечении обострений БА.

Бенакорт® может использоваться с любым типом небулайзера.

Бенакорт® не оказывает системного воздействия в рекомендуемых дозах (в дозе до 4 мг/сут. не приводит к снижению кортизола крови).



### Сальгим® Сальбутамол

Ингаляционный  $\beta_2$ -адреномиметик селективный  
Раствор для ингаляций 1 мг / мл сальбутамола

#### Показания к применению

- БА любой степени тяжести, в том числе и в стадии обострения
- ХОБЛ
- Другие заболевания, сопровождающиеся обструкцией дыхательных путей

Сальгим® - "золотой стандарт" небулайзерной терапии обструктивного синдрома.

Сальгим® оказывает мощный бронхолитический эффект в первые минуты ингаляции.

Сальгим® может использоваться с любым типом небулайзера.

Сальгим® - высокая безопасность и селективность к  $\beta_2$ -рецепторам.



длительность заболевания составила в среднем  $3,6 \pm 0,9$  года.

Во 2-ю группу включены 10 больных БА легкого и среднетяжелого течения (3 мужчин и 7 женщин в возрасте 29–65 лет, средний возраст  $44,5 \pm 4,2$  года). У больных БА средней степени тяжести отмечались дневные симптомы ежедневно, ночные — чаще 1 раза в нед.;  $60 \leq \text{ОФВ}_1 \leq 80\%_{\text{долж}}$  [1]; длительность заболевания составила в среднем  $2,1 \pm 0,7$  года.

Всем больным проводили ингаляционный бронхопровокационный тест (БПТ) с гистамином при первичном осмотре и через 1, 3, 6 и 12 мес. от начала противовоспалительной терапии.

Абсолютными противопоказаниями к проведению теста являлись: тяжелая степень обструкции дыхательных путей ( $\text{ОФВ}_1 < 50\%_{\text{долж}}$  или  $< 1$  л), инфаркт миокарда или инсульт в течение последних 3 мес., аневризма аорты или церебральных сосудов, неконтролируемая артериальная гипертензия [2, 3].

За 48 часов до исследования отменяли ингаляции недокромила натрия, за 12 часов — ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия [3]. Обследование проводилось натощак в одни и те же утренние часы. При наличии у пациентов удовлетворительных показателей функции внешнего дыхания (ФВД;  $\text{ОФВ}_1 > 60\%_{\text{долж}}$ ) проводили гистаминовый провокационный тест. При этом использовались гистаминовые растворы, которые готовились из порошка гистамина дифосфата (*Sigma Chemical Company, USA*), в качестве растворителя применялся буферный фосфатно-солевой раствор (БФС) в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (1993 г.) [2, 4, 5].

БПТ с гистамином проводили с использованием дозового метода (8-ступенчатый тест, резервуарная методика) по схеме (таблица), предложенной *D. Kohler* [4, 6, 7].

Аэрозоли генерировались струевым распылителем *Pari Provocations Test II (Paul Ritzan Pari-Werk GmbH, Germany)* и поступали через клапанную коробку с загубником.

Первым ингалировали БФС раствор, затем растворы гистамина, начиная с концентрации 0,2 мг / мл.  $\text{ОФВ}_1$  измеряли перед БПТ, через 30 и 90 с после каждой ингаляции. Тест прекращали при снижении

$\text{ОФВ}_1$  на 20 % и более от исходного значения. За исходное значение принимали наименьшее из измеренных, технически удовлетворительных значений  $\text{ОФВ}_1$  через 30 и 90 с после ингаляции растворителя [2, 9, 4]. Процент падения  $\text{ОФВ}_1$  при реакции на гистамин вычисляли по формуле:

$$\frac{\text{наименьшее после растворителя } \text{ОФВ}_1 - \text{наименьшее после теста } \text{ОФВ}_1}{\text{наименьшее после растворителя } \text{ОФВ}_1} \times 100$$

Результаты выражались значениями ПД<sub>20</sub> (провокационная / кумулятивная доза гистамина в мкг, вызвавшая падение  $\text{ОФВ}_1$  на 20 %) [2]. Для оценки выраженности восприимчивости дыхательных путей использовали градацию по степени тяжести:

- ПД<sub>20</sub> до 30 мкг — высокая;
- 30–120 мкг — средняя;
- 120–240 мкг — низкая степень ГЧБ;
- 240–480 мкг — пороговая величина.

Пациентам 1-й группы после исходного обследования назначен недокромил натрия (дозированный аэрозольный ингалятор Тайлед минт, *Aventis, Франция*) 8 мг / сут. в 2 ингаляции с интервалом в 12 часов.

Пациентам 2-й группы проводили терапию иГКС — будесонид в виде сухой пудры (Бенакорт циклохалер, ЗАО "Пульмомед", Россия) в дозе 40–600 мкг / сут. при легком течении и 800–1 200 мкг / сут. при среднетяжелом течении БА в 2 ингаляции с интервалом в 12 часов.

Исследование гипервосприимчивости бронхов повторяли через 1, 3, 6 и 12 мес. лечения. Для анализа изменения чувствительности бронхов данные были предварительно преобразованы как логарифм ПД<sub>20</sub>. Достоверность изменений показателей логарифма ПД<sub>20</sub> после регулярной терапии противовоспалительными средствами в сравнении с данными до лечения анализировали с помощью парного *t*-критерия Стьюдента для связанных выборок в доверительном интервале более 95 %.

## Результаты

В 1-й группе пациентов, получавших Тайлед минт, у 5 человек (38,5 %) через 3 мес. наметилась тенденция к снижению ГЧБ ( $\log$  ПД<sub>20</sub> к гистамину увеличился на  $0,46 \pm 0,28$  мкг,  $p > 0,05$ ), и в дальнейшем ГЧБ не

Таблица  
Схема проведения БПТ с гистамином

Этап	Объемы аэрозоля (пакет), л	Концентрация гистамина, мг / мл	Индивидуальная доза гистамина, мг / мкг	Кумулятивная доза гистамина, мг
1	1	0,2	0,0019 / 1,9	0,019
2	2	0,2	0,0038 / 3,8	0,0057
3	4	0,2	0,0075 / 7,5	0,0132
4	8	0,2	0,015 / 15,0	0,0282
5	1	3,3	0,030 / 30,0	0,0582
6	2	3,3	0,060 / 60,0	0,1182
7	4	3,3	0,120 / 120,0	0,2382
8	8	3,3	0,240 / 240,0	0,4782

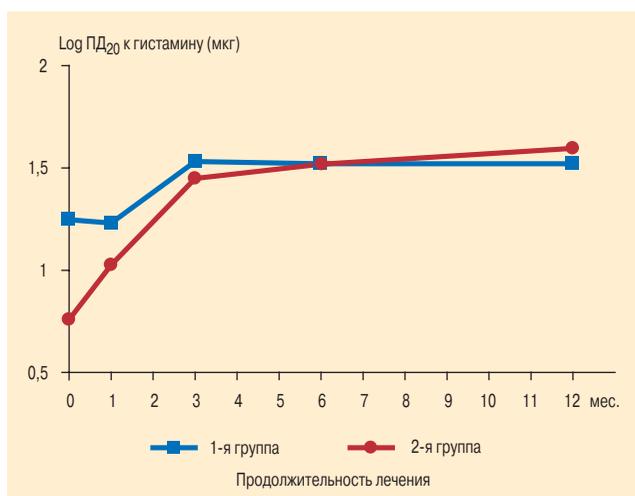


Рисунок. Изменения log PD<sub>20</sub> к гистамину у больных БА на фоне лечения Тайледом минтом (1-я группа) и Бенакортотом (2-я группа) в течение 12 мес.

изменялась. У остальных 8 (61,5 %) пациентов этой группы ГЧБ не менялась в течение всего периода наблюдения (12 мес.). Исходное значение log PD<sub>20</sub> к гистамину составило 1,58 мкг, через 12 мес. — 1,59 мкг (рисунок).

Во 2-й группе пациентов, принимавших Бенакортотом, у 9 человек (90 %) снижение ГЧБ зафиксировано уже через 1 мес. от начала лечения (увеличение log PD<sub>20</sub> к гистамину составило  $0,61 \pm 0,27$  мкг,  $p < 0,05$ ) и выявлялось при последующем динамическом наблюдении в течение года (рисунок). При обследовании через 12 мес. показатель log PD<sub>20</sub> к гистамину увеличился на  $1,34 \pm 0,35$  мкг ( $p < 0,05$ ), что соответствует увеличению PD<sub>20</sub> к гистамину в 2,6 раза.

## Заключение

Таким образом, настоящее исследование показало, что прием иГКС приводит к достоверному снижению ГЧБ у подавляющего числа больных БА уже на ранних (через 1 мес.) этапах лечения. Вместе с тем,

использование кромонов в качестве противовоспалительных средств не сопровождалось достоверным снижением ГЧБ в течение всего периода исследования. Это обосновывает назначение иГКС в качестве препаратов 1-го ряда при лечении всех больных БА, включая легкое течение.

## Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактика бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. М.: Атмосфера; 2002.
2. Стандартизация тестов исследования легочной функции. Пульмонология 1993; Прил.
3. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Гусева А.Ю. Особенности функциональной диагностики бронхиальной астмы у лиц призывного возраста. Аллергология; 2002; 2: 21–26.
4. Коростовцев Д.С., Лукина О.Ф., Трусова О.В., Куличенко Т.В. Применение фармакологических тестов на выявление гипервосприимчивости бронхов у детей, больных бронхиальной астмой: Пособие для врачей. М.; 2004.
5. Калманова Е.Н. Ингаляционные провокационные тесты в пульмонологической практике. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2004. 3 (14): 34–37.
6. Klin G., Kohler D., Bauer C.D. et al. Standardisation of inhalation challenges for measuring the unspecific bronchial inhalation challenge by a reservoir method. Practical guidelines — results of a working session on "Unspecific inhalation challenges". Pneumologie 1991; 45 (Sond.2): 647–653.
7. Kohler D. Problems of reproducibility of inhaled dose demonstrated for the Pari "Provocations test" device I. Pneumologie 1991; 45 (Sond.2): 659–669.
8. Quanjer Ph.H., Tammeling G.L., Cotes J.E. et al. Lung volumes and ventilatory flows. Eur.Respir. J. 1993; 6: 4–40.
9. Lindemann H. Histamin challenge test in children. Pneumologie 1991; 45 (Sond.2): 695–699.
10. American Thoracic Society: Guidelines for bronchial inhalation challenges pharmacologic and antigenic agents. ATN News 1980; spring: 11–19.

Поступила 27.06.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.248-085.234-07:616.233-092