

вия (Беродуалом) приводит к снижению среднего давления в легочной артерии у больных ХОБЛ и может быть включена в алгоритм их лечения.

Для диагностики ЛГ у больных ХОБЛ должна применяться Допплеровская эхокардиография.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Institute of Health; 2003.
2. Hida W., Tun Y., Kikuchi Y. *et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respirology* 2002; 7: 3–13.

3. Barberb J., Peinado V., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 892–905.
4. Макарьянц Н.Н. Легочная гипертензия и ее коррекция у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
5. Дегтярева С.А. Длительное непрерывное применение ангиотензинпревращающих ферментов в лечении хронического легочного сердца у больных ХОБЛ и туберкулезом легких: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2001.
6. Шойхет Я.Н., Лагутин А.А., Беднаржевская Т.В. и др. Критерии эффективности воздействия ипратропиума бромидом на давление в легочной артерии. *Пульмонология* 2002; 4: 54–58.
7. Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. М.; 1999.

Поступила 26.01.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616–056.43–085.37

*Е.Б.Букреева, С.В.Нестерович, Е.А.Дементьева, Р.И.Плешко, О.Е.Акбашева,
Г.А.Суханова, Т.Г.Мельник, Г.Н.Сеитова, И.В.Березко*

ПРИМЕНЕНИЕ ЭРЕСПАЛА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

THERAPY WITH ERESPAL IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*E.B.Bukreeva, S.V.Nesterovich, E.A.Dementieva, R.I.Pleshko, O.E.Akbasheva,
G.A.Sukhanova, T.G.Melnik, G.N.Seitova, I.V.Berezko*

Summary

Comparative efficacy of long-term treatment with Erespal (fenspirid, Servier) and Atrovent as the basic therapy of patients with COPD exacerbation was studied. The patients with clinical and laboratory signs of COPD exacerbation were involved in the study. Patients treated by oral or inhaled glucocorticosteroids, with severe concomitant diseases and with acute exacerbations of chronic co-existing diseases were excluded. The patients were randomized into 2 groups: the 1-st group patients ($n = 35$) were treated with Erespal 160 mg daily during 3 months, the 2-nd group patients ($n = 32$) were treated with Atrovent 40 mcg 3 to 4 times daily. The efficacy was evaluated by visual scoring of cough and dyspnoea severity, sputum volume, elastase-like and tripsin-like serum and sputum activities, TNF- α serum and sputum levels, lung function parameters, cell number in induced sputum and bronchial mucus brushing. A reliable improvement ($p < 0.05$) in clinical symptoms was observed in both the groups at the end of the treatment, but the dyspnoea decreased reliably ($p < 0.05$) only in the patients treated with Erespal. The lung function parameters were considerably improved ($p < 0.05$) in both the groups. The elastase-like and tripsin-like serum and sputum activities and the TNF- α serum and sputum levels were significantly decreased ($p < 0.05$) only in the patients treated with Erespal. The neutrophil number was reliably decreased ($p < 0.0001$) and macrophages number was reliably increased ($p < 0.0001$) in the induced sputum, atrophic and proliferating bronchial epithelial cell counts were reliably decreased ($p < 0.05$) in the 1-st group patients compared with the 2-nd group. Thus, Erespal is effective anti-inflammatory drug for treatment of COPD patients. Persisting bronchial inflammation at clinically stable period (after 3-month therapy) is a reason to include Erespal in the basic therapy of COPD.

Резюме

Изучена эффективность длительного применения Эреспала (фенспирид, Сервье), по сравнению с базисной терапией Атровентом (ипратропиум бромид), у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В исследование включены больные с наличием клинических и лабораторных признаков обострения ХОБЛ на момент обследования, при этом не включались больные,

получавшие терапию глюкокортикостероидами (пероральными или ингаляционными) или имевшие тяжелые сопутствующие заболевания, а также лица с острыми или обострением хронических сопутствующих заболеваний. Пациенты методом рандомизации были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 35$), в которой в течение 3 мес. наряду с симпатомиметиками и/или теофилином проводилось лечение Эреспалом в суточной дозе 160 мг/сут, 2-я группа ($n = 32$), в которой в течение 3 мес. назначался Атровент по 2 ингаляции 3–4 раза в день и по потребности бронхолитики других групп. Эффективность терапии оценивали по визуальным шкалам выраженности кашля, одышки, количества мокроты, а также по эластазо- и трипсиноподобной активности сыворотки крови и мокроты, уровню ФНО- α как в сыворотке крови, так и в мокроте, показателям функции внешнего дыхания, клеточному составу индуцированной мокроты и браш-биоптатов слизистой оболочки бронхов. К моменту окончания лечения в обеих группах выявлено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение кашля и количества мокроты, вместе с тем, только в группе больных, получавших Эреспал, отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение выраженности одышки. Показатели функции внешнего дыхания достоверно ($p < 0,05$) повысились в обеих группах. Достоверное ($p < 0,05$) снижение эластазо- и трипсиноподобной активности сыворотки крови и мокроты, а также уровня ФНО- α в сыворотке крови и мокроте имело место только в группе больных, принимавших Эреспал. В этой же группе выявлено достоверное снижение количества нейтрофилов и повышение количества макрофагов в индуцированной мокроте, а также достоверное снижение атрофически измененных реснитчатых эпителиоцитов (ЭКПА) и увеличение эпителиоцитов с признаками пролиферации (ЭКПП) в браш-биоптатах слизистой оболочки на фоне лечения Эреспалом по сравнению со 2-й группой. Побочные эффекты (тахикардия, сонливость и диспептические расстройства) наблюдались только у 5 человек в группе больных, получавших Эреспал. Ни в одном случае указанные нежелательные эффекты не стали причиной отмены терапии и прошли после снижения дозы и адаптации к препарату. Таким образом, Эреспал является эффективным противовоспалительным средством лечения больных с обострением ХОБЛ. Сохраняющиеся признаки воспаления в бронхиальном дереве в период клинической ремиссии (через 3 мес. терапии) служат основанием для включения Эреспала в базисную терапию больных ХОБЛ в сочетании с бронхолитиками.

В XXI в. человечество входит с новой проблемой: наблюдается резкое увеличение числа больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). По данным ВОЗ, по наносимому экономическому ущербу ХОБЛ с 12-го места в 1990 г. переместится на 5-е место к 2020 г., опередив все другие заболевания респираторной системы, в т. ч. туберкулез легких [1, 2]. В России приблизительно 11 млн человек страдают ХОБЛ [3, 4], и, по прогнозам специалистов, в дальнейшем будет отмечен неуклонный рост данной патологии как в развитых, так и в развивающихся странах [5, 6]. ХОБЛ приводит к инвалидизации в среднем через 10 лет после установления диагноза, и более чем в половине случаев — это лица моложе 50 лет [7]. Драматизм и актуальность проблемы определяется не только широтой распространенности ХОБЛ, но и высокой смертностью. В условиях ухудшающейся экологии, при сохраняющемся темпе расширения табакокурения к 2020 г. ХОБЛ как причина смерти выйдет на 3-е место во всем мире [8, 9]. В настоящее время доказано, что основой прогрессирования ХОБЛ является хроническое воспаление в дыхательных путях, которое ведет к формированию основных морфологических проявлений болезни [4, 6]. Также известно, что бронхиальная обструкция при ХОБЛ имеет необратимый и обратимый компоненты. Обратимый компонент бронхиальной обструкции связан с воспалением и характеризуется сокращением гладкой мускулатуры бронхов и гиперсекрецией слизи [5]. Недостаточная эффективность фармакотерапии ХОБЛ в определенной степени обусловлена низкой противовоспалительной ак-

тивностью традиционно используемых препаратов (бронхолитики, муколитики, антибиотики) или отсутствием у них подобного эффекта. При исследовании большой популяции больных ХОБЛ было установлено, что антибактериальная терапия не уменьшает число рецидивов [10, 11]. Все вышесказанное является причиной продолжающегося активного поиска противовоспалительных средств для терапии ХОБЛ [12, 13]. В связи с этим все большее внимание привлекает противовоспалительный препарат Эреспал фирмы *Servier* [14, 15]. Проведенные исследования *in vitro* и *in vivo* подтвердили следующие механизмы действия Эреспала: уменьшение образования лейкотриенов и простагландинов, антагонизм к H1-гистаминовым и α -адренорецепторам, торможение секреции цитокинов, в частности фактора некроза опухоли- α , уменьшение гиперплазии бокаловидных клеток, нормализация объема и состава бронхиального секрета, уменьшение продукции свободных радикалов [16–19]. Клиническая эффективность и хорошая переносимость Эреспала подтверждена в ряде клинических исследований [5, 20–23].

Целью настоящей работы было изучение эффективности длительного применения Эреспала по сравнению с базисной терапией (ипратропиум бромид) при обострении ХОБЛ.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование противовоспалительной эффективности Эреспала при обострении ХОБЛ.

Наблюдались 67 больных ХОБЛ (55 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 26 до 80 лет (средний возраст $51,9 \pm 14,1$ года), из них 57 (85 %) — курящие. Средний индекс курения составил $58,9 \pm 37,5$ пачек-лет. Профессиональные вредности в анамнезе (переохлаждение, химические раздражители, пары, пыль) имели 56 (83,5 %) пациентов. Средняя длительность заболевания составила $16,5 \pm 10,3$ года. Легкое течение ХОБЛ имели 23 (34,3 %), среднетяжелое — 39 (58,2 %) и тяжелое 5 (7,5 %) больных (согласно GOLD, 2001).

Основанием для включения больного в исследование были следующие факторы:

- наличие хронического бронхита: ежедневный кашель с мокротой в течение 3 мес. в году и более на протяжении 2 лет и более;
- наличие бронхиальной обструкции, при которой обратимость обструкции не превышала 15 %;
- клинические и лабораторные признаки обострения ХОБЛ на момент обследования;
- отсутствие в анамнезе типичных приступов удушья, атопии;
- отсутствие других заболеваний, сопровождающихся кашлем и одышкой;
- получение у пациента согласия.

В исследование не включались больные:

- получавшие терапию глюкокортикостероидами (пероральные или ингаляционные) и нестероидными противовоспалительными препаратами на момент включения в исследование;
- с тяжелыми сопутствующими заболеваниями;
- с острыми или обострением хронических сопутствующих заболеваний.

Исследование проводилось в 2 этапа. 1-й этап — скрининговый отбор больных, 2-й — активное лечение Эреспалом или Атровентом (ипратропиум бромид) в сочетании с симпатомиметиками и/или теофиллином, динамическое наблюдение над больными. 1-й этап продолжительностью 1 нед. состоял из стационарного обследования необходимого для верификации диагноза и подтверждения соответствия пациента критериям отбора. Во всех случаях предшествующая терапия (нерегулярный прием бронхолитиков, муколитиков) была малоэффективной, и у всех больных к началу обследования сохранялись клинические и лабораторные признаки обострения болезни. У 43 (64,1 %) пациентов была подтверждена инфекционная этиология обострения ХОБЛ и проведен курс антибактериальной терапии.

На 2-м этапе пациенты методом рандомизации были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 35$), в которой пациенты в течение 3 мес. в составе комплексной терапии получали Эреспал по 80 мг 2 раза в сутки, 2-я ($n = 32$), в которой больные в течение 3 мес. получали терапию Атровентом по 2 ингаляции 3–4 раза в день и по потребности бронхолитики других групп. В течение всего периода исследования пациенты ежедневно вели дневник самоконтроля, где оценивали выраженность кашля, одышки и количество мокроты.

Для оценки эффективности терапии ежемесячно изучались жалобы больного и осуществлялся общий осмотр. Выраженность клинических симптомов оценивали с помощью визуальных шкал по баллам: кашель: 0 — отсутствует, 1 — редкий, 2 — умеренно выраженный, 3 — выраженный; количество мокроты: 0 — отсутствует, 1 — скудная, 2 — до 50 мл/сут, 3 — 50–100 мл/сут, 4 — более 100 мл/сут., одышка: 0 — отсутствует, 1 — при ходьбе и обычной физической нагрузке, 2 — при небольшой физической нагрузке, 3 — в покое. Кроме того, до начала лечения и сразу после его окончания проводились следующие методы исследования:

- общий анализ крови;
- определение активности протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и мокроте. Активность эластазы и трипсиноподобных протеиназ в сыворотке крови и мокроте определяли по скорости гидролиза этилового эфира N-бензоил-L-аргинина (БАЭЭ) и нитрофенилового эфира N-бутилоксикарбонил-L-аланина (БАНЕ) фирмы *Reanal* (Венгрия) [24];
- определение уровней фактора некроза опухоли (ФНО- α) методом твердофазного иммуно-флюоресцентного анализа (ИФА) в сыворотке крови и мокроте. Определение уровня ФНО- α проводилось при помощи автоматического фотометра для микроплашкетов и набора реагентов ProCon TNF- α ООО "Протеиновый контур". В наборе ProCon TNF- α для измерения уровня ФНО- α использовался твердофазный иммуноферментный метод с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента;
- цитологическое исследование индуцированной мокроты (ИМ). Забор ИМ проводился после 7–14-минутной ингаляции 3–5%-ным раствором NaCl через ультразвуковой небулайзер. Мокрота исследовалась в течение 2 ч после ее получения;
- браш-биопсия и подсчет цитогрaмм браш-биоптатов. Фибробронхоскопия (ФБС) проводилась больным с их добровольного согласия и с соблюдением всех необходимых условий. Она проводилась натощак в утренние часы, в условиях бронхологического кабинета. ФБС проводилась трансорально с использованием фибробронхоскопа BF-P20D (*Olympus*, Япония). Браш-биоптаты получали из слизистой главного или среднедолевого бронхов. Мазки браш-биопсии по 3–4 от каждого больного фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому–Гимзе;
- исследование функции внешнего дыхания проводилось путем анализа кривой "поток-объем" и показателей спирометрии с использованием программного обеспечения *SpiroVision II Spirometry system*, США. Спирометрию анализировали по следующим показателям: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Тиффно), форсированный среднеэкспираторный поток (МОС_{25–75}), форсиро-

ванные экспираторные потоки на различных уровнях ЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). Бронходилатационный тест проводили ингаляцией Атровента в дозе 80 мкг, бронходилатационный ответ измеряли через 40 мин. Обратимость бронхиальной обструкции изучали по приросту ОФВ₁ к должным величинам.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась непараметрическими методами: с использованием коэффициента корреляции по Спирману, парного анализа Уилкоксона, теста Манна-Уитни. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

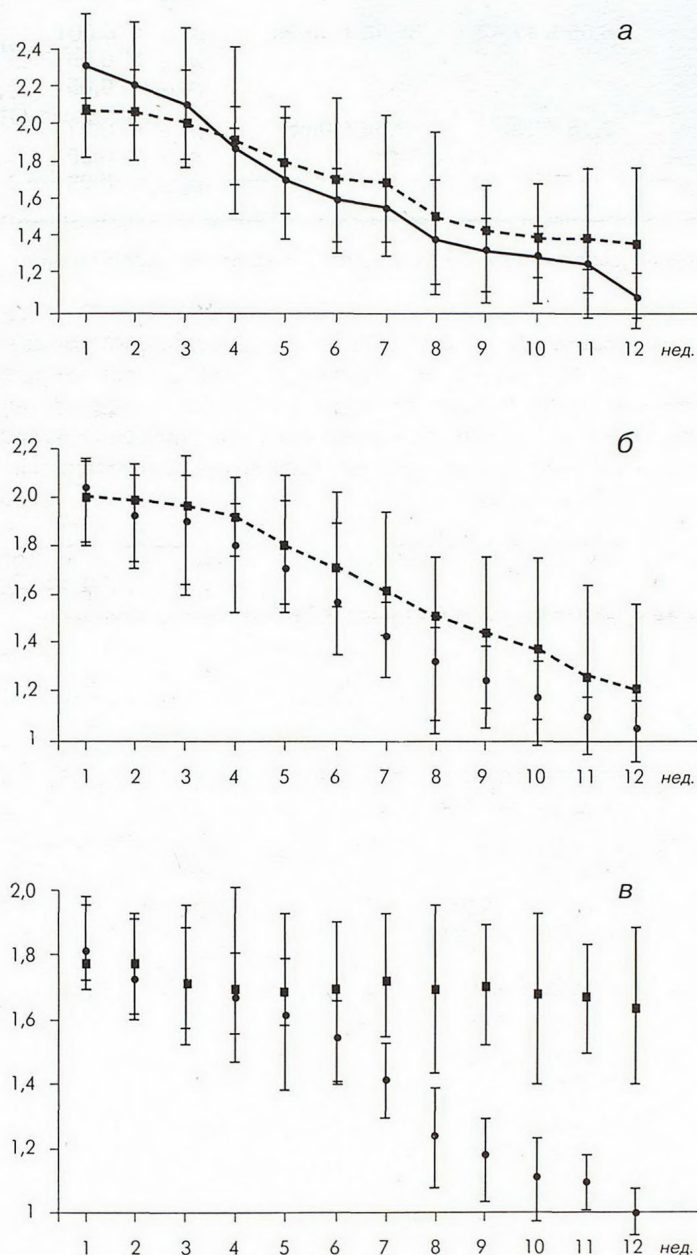


Рис. 1. Сравнительная динамика клинических показателей у больных ХОБЛ, получавших различную базисную терапию: а — выраженность кашля в баллах; б — количество мокроты в баллах; в — выраженность одышки в баллах

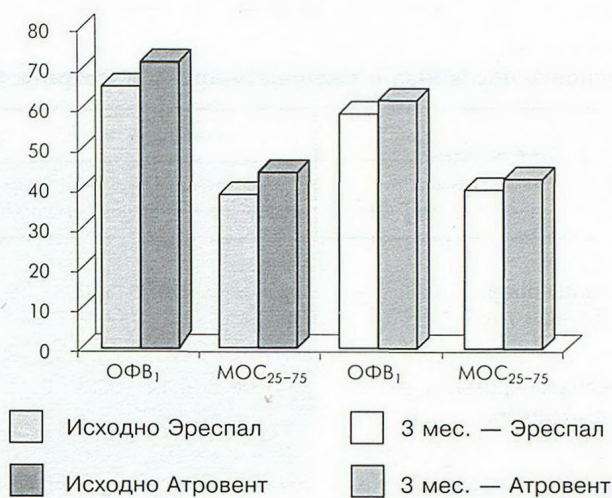


Рис. 2. Сравнительная динамика показателей функции внешнего дыхания у пациентов, получавших различную базисную терапию

Результаты и обсуждение

На момент включения в исследование сформированные группы не различались между собой по анамнестическим и клиническим параметрам. Далее по тексту 1-я группа ($n = 35$) — это больные, которые в течение 3 мес. получали Эреспал, и 2-я группа ($n = 32$), соответственно, Атровент. К моменту окончания лечения клинический эффект отмечался у 29 (82,8 %) больных, получавших Эреспал, и у 24 (75,0 %) больных, принимавших Атровент, что проявлялось в уменьшении интенсивности кашля, количества мокроты, выраженности одышки, в исчезновении либо значительном уменьшении количества сухих хрипов. Статистически значимая положительная динамика со стороны кашля (рис. 1 а) и объема выделяемой мокроты (рис. 1 б) была отмечена у пациентов обеих групп, тогда как выраженность одышки (рис. 1 в) достоверно уменьшилась только в группе больных, принимавших Эреспал ($p = 0,005$).

В обеих группах больных ХОБЛ к моменту окончания лечения отмечено существенное уменьшение явлений бронхиальной обструкции, что выражалось в достоверном повышении таких показателей функции внешнего дыхания, как ОФВ₁, МОС₂₅₋₇₅. В группе Эреспала отмечалось достоверное повышение как ОФВ₁ ($66,58 \pm 5,21$ %; $71,72 \pm 6,06$ %; $p < 0,001$), так и форсированного среднеэкспираторного потока МОС₂₅₋₇₅ ($38,47 \pm 5,46$ %; $43,71 \pm 6,08$ %; $p < 0,05$), тогда как в группе Атровента отмечалось только достоверное повышение ОФВ₁ ($58,31 \pm 5,13$ %; $63,84 \pm 9,21$ %; $p < 0,01$, рис. 2).

При сравнительном анализе активности протеиназ в зависимости от вида назначенной терапии получены данные, подтверждающие выраженный противовоспалительный эффект Эреспала (табл. 1). Так, имело место достоверное снижение эластазо- и трипсиноподобной активности в сыворотке крови и мокроте после 3 мес. приема Эреспала, тогда как в группе больных, получавших Атровент, активность

Таблица 1

Активность протеиназ в сыворотке крови и мокроте больных ХОБЛ в зависимости от вида терапии, $M \pm m$

Биохимические показатели	Группы обследуемых				Достоверность различий между группами
	Эреспал (исходные данные, $n = 35$)	Эреспал (через 3 мес., $n = 35$)	Атровент (исходные данные, $n = 32$)	Атровент (через 3 мес., $n = 32$)	
Эластаза крови, нмоль/мин/мл	127,32 $\pm$ 10,72	57,39 $\pm$ 6,11	107,62 $\pm$ 13,71	98,13 $\pm$ 12,01	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
Эластаза мокроты, нмоль/мин/мл	1,08 $\pm$ 0,14	0,41 $\pm$ 0,06	0,91 $\pm$ 0,12	0,76 $\pm$ 0,11	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-4} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
ТПА сыворотки крови, нмоль/мин/мл	113,8 $\pm$ 14,11	66,82 $\pm$ 6,83	96,05 $\pm$ 11,42	86,48 $\pm$ 10,98	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-4} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
ТПА мокроты, нмоль/мин/мл	5,61 $\pm$ 2,27	1,08 $\pm$ 0,18	3,76 $\pm$ 1,81	2,62 $\pm$ 0,65	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$

Примечание: ТПА — трипсиноподобная активность; p_{1-3} — различия исходных данных между группами по всем показателям недостоверны.

протеиназ достоверно не изменилась. Различия между двумя группами статистически достоверны (табл. 1, $p_{2-4} < 0,05$). Существенно изменился и клеточный состав как индуцированной мокроты, так и браш-биоптатов слизистой бронхов в группе больных,

получавших Эреспал (табл. 2, 3). Достоверно уменьшилось содержание нейтрофилов, плазмочитов, атрофически измененных реснитчатых эпителиоцитов, и увеличилось количество макрофагов и эпителиоцитов с признаками пролиферации. При этом содержание в

Таблица 2

Сравнительная характеристика клеточного состава индуцированной мокроты у больных ХОБЛ в зависимости от вида терапии, $M \pm m$, (Эреспал $n = 35$; Атровент $n = 32$)

Показатели	Препарат	Исходно	Через 3 мес.	Достоверность различий между группами
Макрофаги, %	Эреспал	28,02 $\pm$ 3,37	31,25 $\pm$ 3,39	$p < 0,05$
	Атровент	31,04 $\pm$ 5,97	30,65 $\pm$ 6,11	$p > 0,05$
Макрофаги, абс.	Эреспал	0,55 $\pm$ 0,05	0,89 $\pm$ 0,33	$p < 0,0001$
	Атровент	0,61 $\pm$ 0,08	0,57 $\pm$ 0,10	$p > 0,05$
Нейтрофилы, %	Эреспал	59,86 $\pm$ 4,00	54,87 $\pm$ 3,75	$p < 0,01$
	Атровент	56,74 $\pm$ 5,45	61,36 $\pm$ 6,30	$p > 0,05$
Нейтрофилы, абс.	Эреспал	1,26 $\pm$ 0,12	1,09 $\pm$ 0,10	$p < 0,0001$
	Атровент	1,25 $\pm$ 0,19	1,43 $\pm$ 0,22	$p > 0,05$
Лимфоциты, %	Эреспал	7,46 $\pm$ 0,89	6,84 $\pm$ 0,65	$p > 0,05$
	Атровент	7,1 $\pm$ 1,79	4,68 $\pm$ 0,83	$p > 0,05$
Лимфоциты, абс.	Эреспал	0,15 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,01	$p > 0,05$
	Атровент	0,16 $\pm$ 0,07	0,09 $\pm$ 0,01	$p > 0,05$
Эозинофилы, %	Эреспал	2,00 $\pm$ 0,66	1,08 $\pm$ 0,10	$p > 0,05$
	Атровент	1,82 $\pm$ 0,49	1,3 $\pm$ 0,25	$p > 0,05$
Эозинофилы, абс.	Эреспал	0,04 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,002	$p < 0,0001$
	Атровент	0,02 $\pm$ 0,004	0,02 $\pm$ 0,006	$p > 0,05$

Примечание: абс. — абсолютное количество клеток в 1 мл мокроты.

Таблица 3

Показатели клеточного состава слизистой оболочки бронхов при разной терапии обострений ХОБЛ, $M \pm m$

Клетки слизистой бронхов, %	Группы обследуемых					
	Эреспал (исходные данные, $n = 25$)	Эреспал (через 3 мес., $n = 25$)	p_{1-2}, p_{3-4}^*	Атровент (исходные данные, $n = 16$)	Атровент (через 3 мес., $n = 16$)	p_{2-4}^{**}
Эпителиоциты с признаками атрофии	$8,05 \pm 1,49$	$7,22 \pm 1,65$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$	$8,23 \pm 2,69$	$7,83 \pm 3,75$	$p > 0,05$
Эпителиоциты с признаками пролиферации	$4,03 \pm 0,40$	$5,73 \pm 0,63$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$	$4,93 \pm 0,77$	$3,96 \pm 0,49$	$p > 0,05$
Макрофаги	$35,50 \pm 3,60$	$43,45 \pm 3,17$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$	$39,64 \pm 4,56$	$30,26 \pm 7,33$	$p < 0,01$
Нейтрофилы	$33,15 \pm 4,39$	$30,66 \pm 4,41$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$	$28,92 \pm 7,36$	$42,9 \pm 10,23$	$p < 0,05$
Плазмocyты	$1,11 \pm 0,26$	$0,21 \pm 0,04$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$	$0,65 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,02$	$p > 0,05$

Примечание: * — достоверность различий между группами 1–2 и 3–4; ** — достоверность различий между группами 2–4.

мокроте нейтрофилов оставалось выше, а макрофагов, соответственно, ниже нормальных значений. Вероятно, для полной нормализации клеточного состава и купирования воспалительного процесса требуется более длительный прием Эреспала [20].

На фоне лечения Эреспалом уровень ФНО- α достоверно уменьшился как в сыворотке крови ($808,36 \pm 300,66$ пкг/мл; $347,61 \pm 186,98$ пкг/мл; $p < 0,01$), так и в мокроте ($181,07 \pm 89,83$ пкг/мл; $27,18 \pm 6,68$ пкг/мл; $p < 0,05$).

В группе больных, получавших Атровент, клеточный состав индуцированной мокроты и браш-биоптатов слизистой бронхов достоверно не изменился (табл. 2, 3), но тенденция к увеличению содержания нейтрофилов и уменьшению количества макрофагов может быть проявлением повышения активности воспалительного процесса в бронхиальном дереве. К окончанию 3 мес. приема препаратов в группе больных, получавших Эреспал, количество нейтрофилов в слизистой оболочке бронхов было достоверно ниже, а макрофагов — достоверно выше, по сравнению с группой больных, получавших Атровент.

У 6 (17,1 %) пациентов 1-й группы и 8 (25 %) 2-й группы было зарегистрировано отсутствие эффекта, выраженность клинико-лабораторных показателей оставалась на прежнем уровне либо менялась незначительно. Все 14 больных с отсутствием эффекта имели тяжелое (3-я стадия) или среднетяжелое (2-я стадия) течение ХОБЛ (GOLD, WHO, 2001).

Переносимость препаратов была хорошей. Во время приема Атровента ни у одного больного не было зарегистрировано побочных эффектов. В группе больных, получавших Эреспал, у 2 (5,7 %) пациентов возникла тахикардия, у 1 (2,8 %) — сонливость и у 2 (5,7 %) — диспептические расстройства. Ука-

занные нежелательные явления прошли после снижения дозы и адаптации к препарату.

Заключение

Поскольку даже в период клинической ремиссии заболевания у больных ХОБЛ выявляются признаки воспаления в бронхиальном дереве, противовоспалительная терапия должна быть обязательной составляющей базисного лечения больных ХОБЛ. Эреспал, в отличие от традиционно применяемой базисной терапии (ипратропиум бромид) ХОБЛ, обладает выраженным противовоспалительным действием, которое подтверждено достоверным снижением активности протеиназ (эластаза, трипсиноподобные протеиназы) в сыворотке крови и в мокроте, улучшением цитологической картины индуцированной мокроты и браш-биоптатов слизистой бронхов и, как следствие, уменьшением выраженности клинических симптомов обострения ХОБЛ и достоверным увеличением ОФВ₁. Полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности использования Эреспала у больных ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. Рус. мед. журн. 2000; 8 (7): 1–5.
2. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. Пульмонология. Избран. вопр. 1000; 2: 1–9.
3. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9–32.
4. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; СПб.: Невский диалект; 1998.
5. Овчаренко С.И. Противовоспалительная терапия хронического бронхита. Рус. мед. журн. 2001; 9 (5): 201–204.
6. Anto J.M., Vermeir P., Sunyer J. Chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. Mon. 2000; 15: 1–22.

7. Кокосов А.Н. Болезни органов дыхания. Клиника и лечение. СПб; 1999.
8. Lin B.Q., Peto R., Chen Z.M. et al. Emergins tobacco hazards in China. I. Retrospective mortality study of one million deaths. Br. Med. J. 1998; 317: 1411–1422.
9. Murrey C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Braden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1498–1504.
10. Синопальников А.И., Фесенко О.В., Маев Э.З. Антибиотики и хронический бронхит. Инфекции и антимикроб. химиотер. 1999; 1 (1): 4–7.
11. Holmes W.F. Traditionale treatment in the community. Eur. Respir. Rev. 2000; 10 (71): 156–160.
12. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Geneva: WHO; 2001.
13. White M.V., Kaliner M.A. Histamine in allergic disease. In: Simons F.E.R., ed. Histamine and H1-receptor antagonists in allergic disease. New York: Marcel Dekker; 1996. 61–91.
14. Evrarde Y., Kato G., Bodinier M.C. Chapelain B. Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (rev.2): 93–100.
15. Pipy B., Evrard Y. Inflammation experimentale et effets du fenspiride sur les cytokine, les metabolites de l'acide arachidonique et la migratin cellulaire. Lettre Pharmacol. 1992; 6 (suppl.7): 13–19.
16. Broillet A., White R., Ventrone R., Glessinger N. Efficacy du fenspiride dans la brondute chronique induite pur le SO₂ chez le rat et dans la rhinite allergique du cobaye. Rhinology 1988; suppl.4: 77–86.
17. Lima M., Hatmil M., Martins M. et al. Mediateurs de l'inflammation et antagonisme par le fenspiride de la pleuresie experimentale chez le rat. Rhinology 1988; suppl.4: 87–95.
18. Quartulli F., Pinelli E. et al. Le fenspiride inhibe les reponses induites par l'histamine dans une lignee cellulaire epitheliale pulmonaire. Eur. J. Pharmacol. 1998; 34: 297–304.
19. Sozzani P., Cambon C., Frisach M.F. et al. Fenspiride inhibits phosphatidyl inositol hydrolysis in mouse inflammatory macrophages. Eur. Respir. J. 1993; 6 (suppl.17): 3055–3077.
20. Безленко А.В. Опыт длительного применения фенспирида (эреспала) при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом (сообщение второе). Пульмонология 2002; 3: 76–82.
21. Akount G., Arnaud F., Blanchot F. Effects du (Pneumorel 80) sur la fonction respiratorie et la patients presentant, une bronchopathie chronique obstructive stable. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (suppl.2): 51–65.
22. Leophonte P., Thuch K.S., Voigt J.J. et al. Le fenspiride (pneumorel) danus le traitement des bronchopneumopathies chroniques obstructives. Vie Med. 1986; 67: 1047–1057.
23. Lirsac B., Benezet O., Dansin E. et al. Evaluation and symptomatic treatment of surinfections exacerbations of COPD: preliminary study of antibiotic treatment combined with fenspiride (pneumofrol 80 mg) versus placebo. Rev. Pneumol. Clin. 2000; 56 (1): 17–24.
24. Оглоблина О.Г., Платонова Л.В., Пасхина Т.С. Измерение активности трипсино- и эластазоподобных протеиназ полиморфноядерных лейкоцитов и уровня их кислотостабильных ингибиторов в бронхиальном секрете человека: Метод. рекомендации. М.: МГУ; 1984.

Поступила 05.12.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–053.2–056.7

А.М.Убайдуллаев¹, С.С.Мирзахамидова¹, Ф.У.Исмаилова²

СОСТОЯНИЕ ГАЗООБМЕНА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА

¹ НИИ фтизиатрии и пульмонологии; ² Первый Ташкентский государственный медицинский институт, кафедра факультетской и госпитальной терапии, Ташкент

GAS EXCHANGE UNDER EXERTION AS A PREDICTOR
OF VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION

A.M.Ubaidullaev, S.S.Mirzakhmidova, F.U.Ismailova

Summary

The article presents results of gas exchange study at rest and under exertion and echocardiography data of 32 patients with chronic obstructive bronchitis (COB).

Reduction in gas exchange parameters under the exertion and limitation of functional and adapting capacity of the respiratory system in all the COB patients were found to precede ventricular diastolic dysfunction that allows predicting this complication. An increase of diffusion disorders severity is regularly accompanied by worsening of the left and right ventricles dysfunctions as well as by growing of pulmonary arterial pressure and the myocardial weight.

Резюме

В статье представлены результаты исследования газообмена в покое и при физической нагрузке и данных эхокардиографии у 32 больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ).