

контроля. У одного больного (выведенный из исследования из-за неэффективности левофлоксацина) сохранялись инфильтративные изменения, что определило необходимость назначения нестероидных противовоспалительных средств. При последующем рентгенологическом контроле через 21 день после отмены антибиотика инфильтративные изменения в легких уже не определялись.

Через 21–28 дней после окончания лечения у всех больных полностью регрессировали все клинические и рентгенологические проявления болезни.

Таким образом, применение левофлоксацина по 500 мг внутривенно каждые 24 ч в течение 3 сут с последующим переходом на пероральную терапию левофлоксацином по 500 мг каждые 24 ч оказалось эффективным при лечении внебольничных пневмоний среднетяжелого течения у 18 из 19 больных. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены у двух обследованных (ранее лечившихся по поводу хронического колита) были кратковременными и регрессировали после назначе-

ния эубиотиков, спазмолитиков и завершения терапии респираторным фторхинолоном.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ноников В.Е., Макарова О.В., Минаев В.И., Константинова Т.Д. Применение ровамидина при лечении бронхолегочных инфекций. *Клин. фармакол. и тер.* 1995; 4 (1): 18–21.
2. Ноников В.Е. Антибактериальная терапия пневмоний в стационаре. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (21): 923–929.
3. Ноников В.Е. Левофлоксацин и моксифлоксацин при лечении бронхолегочных инфекций. *Врач* 2002; 3: 34.
4. Ноников В.Е. Фторхинолоны новых генераций при лечении бронхолегочных инфекций. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (4): 186–188.
5. Ball P., Mandell L., Niki Y., Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials drug safety. 1999; 21 (5): 407–422.
6. Bartlett J. Management of respiratory tract infections. Philadelphia: Lippincott; Baltimore: Williams & Wilkins; 2002.
7. Reese R., Betts R., Gumustop B. Handbook of antibiotics. Philadelphia: Lippincott; Baltimore: Williams & Wilkins; 2000.

Поступила 07.02.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–003.4–053.8–092

*А.В.Черняк, С.Н.Авдеев, Е.Л.Амелина, З.Р.Айсанов*

## ОГРАНИЧЕНИЕ ВОЗДУШНОГО ПОТОКА ПРИ СПОКОЙНОМ ДЫХАНИИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

### TIDAL EXPIRATORY FLOW LIMITATION IN ADULT CYSTIC FIBROSIS PATIENTS DURING RESTING BREATHING

*A.V.Cherniak, S.N.Avdeev, E.L.Amelina, Z.R.Aisanov*

#### Summary

The negative expiratory pressure (NEP) technique is a simple, rapid, noninvasive method for detecting expiratory flow limitation (FL) during spontaneous breathing.

The purpose of this study was to assess the prevalence of FL during resting breathing in adult cystic fibrosis (CF) patients in both the seated and supine positions; and whether FL is associated with dyspnea.

We studied 34 CF patients with the NEP technique and conventional method, based on comparison of tidal and maximal expiratory flow-volume curves. Dyspnea was assessed according to the modified Medical Research Council (MRC) scale. The degree of FL was assessed in terms of a 5-point score according to % control tidal volume encompassed by FL and body position.

With NEP, 6 patients were FL in the seated/supine positions and 3 were FL only in the supine position. By contrast, 20 patients were classified as FL with the conventional method. In a multiple regression analysis FL was the best predictor in assessing the severity of dyspnea.

In conclusion, most stable CF patients do not exhibit tidal FL during resting breathing; detection FL may be useful in the evaluation of dyspnea; and the conventional method for assessing FL may lead to erroneous conclusions.

#### Резюме

Применение отрицательного давления в ротовой полости во время спокойного выдоха (NEP-метод) является простым, быстрым, неинвазивным методом выявления ограничения экспираторного потока (ОП) при спокойном дыхании.

Целью этого исследования было определить распространенность ОП при спокойном дыхании у взрослых больных муковисцидозом в положении сидя и лежа и выявить, существует ли связь между ОП и одышкой.

Мы обследовали 34 больных муковисцидозом, применяя *NEP*-метод и сравнительный метод, основанный на сравнении спокойной и максимальной кривых поток-объем. Степень одышки оценивали в соответствии с модифицированной шкалой Медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council — MRC*). Степень ОП оценивали по 5-балльной шкале в зависимости от ОП, выраженного в % от контрольного дыхательного объема, и от положения тела.

При применении *NEP*-метода ОП было выявлено у 6 больных в положении сидя и лежа и у 3 больных — только в положении лежа. При применении сравнительного метода ОП было выявлено у 20 больных. При проведении множественного регрессионного анализа ОП лучше всего прогнозировал степень одышки.

Таким образом, большинство больных муковисцидозом не имеют ОП при спокойном дыхании; выявление ОП может быть полезно в оценке степени одышки, а применение сравнительного метода для оценки ОП может приводить к ошибочным результатам.

Одним из ведущих патофизиологических механизмов при обструктивных заболеваниях органов дыхания является ограничение потока (ОП), что означает в покое достижение максимальной экспираторной объемной скорости, и пациенты не способны ее повысить ни при каких условиях [1,8,9,18]. Оценить, существует ли ОП при спокойном дыхании, можно с помощью сравнительного метода *Hyatt* [14] или при наложении отрицательного давления в фазу выдоха, так называемого *NEP*-метода [2,16,19]. У большинства больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в стабильном состоянии ОП выявляется при спокойном дыхании [9,13,15,18]. В отличие от больных ХОБЛ для больных муковисцидозом и бронхиальной астмой не характерно наличие ОП в покое [6,7,12,17]. До сих пор исследование распространенности ОП при спокойном дыхании у больных муковисцидозом проводилось только в положении сидя. У больных ХОБЛ и астмой было показано, что частота ОП в положении лежа выявляется на более ранних стадиях заболевания [6,9].

ОП при спокойном дыхании способствует развитию динамической гиперинфляции с последующим увеличением работы дыхания, ухудшением функционирования инспираторных мышц и нарушением гемодинамики [10,16]. Данные механизмы обуславливают возникновение одышки [9]. В группе больных ХОБЛ было выявлено, что между одышкой и ОП существует сильная корреляционная связь, тогда как зависимость выраженности одышки от других функциональных показателей оказалась намного слабее [9]. При обследовании больных муковисцидозом из-за небольшой выборки не удалось ответить на вопрос, существует ли связь между степенью ограничения экспираторного потока и одышкой.

Учитывая вышесказанное, целью нашей работы являлось: 1) оценить частоту встречаемости ограничения экспираторного потока в покое у взрослых больных муковисцидозом как в положении сидя, так и в положении лежа, 2) выявить, существует ли связь между степенью ограничения экспираторного потока при спокойном дыхании с использованием *NEP*-метода и тяжестью одышки, а также с показателями функции внешнего дыхания.

## Материалы и методы

Тридцать четыре больных (14 мужчин и 20 женщин) муковисцидозом в возрасте от 16 до 30 лет (средний возраст пациентов  $21 \pm 3$  года), наблюдаемых в центре муковисцидоза взрослых на базе НИИ пульмонологии Минздрава РФ, приняли участие в данном исследовании. Антропометрическая характеристика больных представлена в табл.1. Все больные муковисцидозом, за исключением пациента № 5, не курили. Пациент № 5 курил 5–6 сигарет в день в течение последних 2 лет.

Диагноз муковисцидоза был поставлен на основании клинической картины, семейного анамнеза и подтвержден положительным потовым тестом и/или генетическим исследованием. Критериями включения в исследование были клинически стабильное состояние в течение 2 нед до функционального исследования и возраст старше 16 лет. Ингаляции  $\beta_2$ -агонистов короткого действия или антихолинергических препаратов были отменены за 8 ч перед исследованием, а  $\beta_2$ -агонистов пролонгированного действия — за 24 ч.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось одним и тем же специалистом функциональной диагностики, всем пациентам были даны стандартные инструкции. Исследование ФВД (оценка ОП при спокойном дыхании, общая бодиплетизмография и спирометрия) проводили в утренние часы.

Для оценки ОП при спокойном дыхании использовали: сравнительный метод, предложенный *Hyatt* в 1961 г. [14], и методику с использованием отрицательного давления на выдохе — *NEP*-метод [2,19]. Суть сравнительного метода заключается в сравнении кривой поток-объем при спокойном дыхании с соответствующей кривой максимальной поток-объем. Пациенты, у которых при равных легочных объемах экспираторная объемная скорость при спокойном дыхании равна или превышает объемную скорость, полученную при выполнении маневра форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), имеют ОП при спокойном дыхании. Для исключения компрессии внутригрудного газа при выполнении маневра ФЖЕЛ кривую поток-объем, как максимальную, так и при спокойном дыхании, измеряли с по-

Таблица 1

## Антропометрические характеристики больных муковисцидозом

№ пациента	Возраст, годы	Пол	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>
1	19	М	172	45	15,2
2	26	Ж	168	41	14,5
3	18	М	179	58	18,1
4	22	Ж	165	52	19,1
5	19	М	176	46	14,9
6	22	Ж	169	63	22,1
7	25	М	181	72	22,0
8	25	Ж	167	48	17,2
9	21	М	177	56	17,9
10	19	Ж	156	54	22,2
11	21	Ж	174	57	18,8
12	16	Ж	154	42	17,7
13	24	М	177	55	17,6
14	18	Ж	165	53	19,5
15	21	Ж	166	46	16,7
16	30	Ж	155	55	22,9
17	23	Ж	153	35	15,0
18	18	Ж	158	55	22,0
19	19	М	176	61	19,7
20	19	Ж	159	55	21,8
21	18	М	155	28	11,7
22	20	М	168	50	17,7
23	22	М	174	59	19,5
24	18	Ж	166	53	19,2
25	19	Ж	158	32	12,8
26	22	М	188	69	19,5
27	23	Ж	156	39	16,0
28	17	Ж	151	40	17,5
29	23	М	183	62	18,5
30	17	Ж	168	54	19,1
31	20	М	163	53	19,9
32	19	М	165	43	15,8
33	20	Ж	166	51	18,5
34	18	Ж	159	42	16,6
<i>M±m</i>	20,97±3,03		166,7±9,5	50,7±9,9	18,2±2,7

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

мощью бодиплетизмографа *MasterScreen-Body* ("Erich Jaeger", Германия). *NEP*-метод является альтернативной методикой, не требующей выполнения маневра ФЖЕЛ и использования бодиплетизмографа [2].

Для определения ОП *NEP*-методом использовали коммерчески доступный аппарат *SuperSpro* ("Micro Medical", Великобритания). Кривую поток-объем спокойного дыхания, полученную при отрицательном экспираторном давлении (-5 см вод.ст.), сравнивали с предыдущим контрольным спокойным выдохом. Исследование проводили вначале в положении сидя, после записи 5 технически удовлетворительных попыток исследование повторяли в положении лежа. Пациенты, у которых применение отрицательного экспираторного давления не приводило к увеличению потока по сравнению с предыдущим спокойным выдохом, классифицировались как пациенты с ОП. И наоборот, если применение отрицательного экспираторного давления увеличивало экспираторный поток, это означало, что нет ОП. Количественно ОП оценивали процентным соотношением протяженности участка кривой выдоха, на которой поток не увеличился, к общей длительности выдоха дыхательного объема (ДО), полученного при контрольном дыхании (%ДО) (рис.1). В зависимости от %ДО и положения больного мы оценивали степень ОП от 0 (нет ОП) до 4 (очень тяжелое ОП: ОП составляет более 50% ДО в положении сидя и лежа) (табл.2).

Спирометрические и бодиплетизмографические исследования проводили в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (ATS) [5] на оборудовании *MasterScreen-Body* ("Erich Jaeger"). Для определения ФЖЕЛ делали следующий маневр: быстрый максимально глубокий вдох от функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) до общей емкости легких (ОЕЛ) и без задержки дыхания форсированный выдох до остаточного объема легких (ООЛ). Анализировали параметры вентиляционной способности легких (ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1 с, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ЖЕЛ —

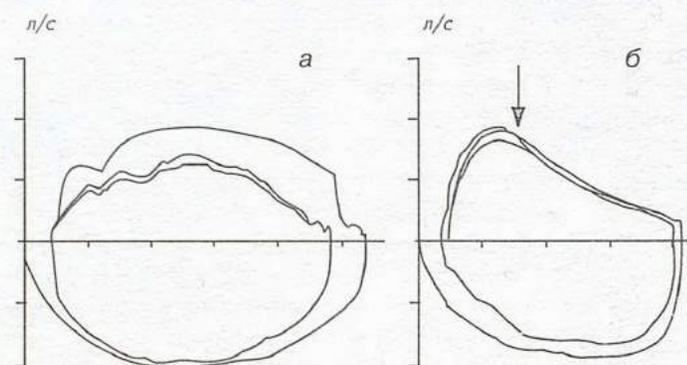


Рис.1. Сравнение кривых поток-объем при спокойном дыхании, полученных с отрицательным экспираторным давлением в ротовой полости и без него, у больных муковисцидозом позволяет выделить следующие варианты: а — поток с отрицательным давлением на выдохе превышает контрольный поток (пациент № 24, n=25) — тип 1 и б — поток с отрицательным давлением на выдохе не превышает контрольный поток (пациент № 32, n=9) — тип 2. Пациенты с типом 1 классифицировались как больные без ограничения экспираторного потока, пациенты с типом 2 классифицировались как больные с ограничением экспираторного потока. Стрелка обозначает начало ограничения экспираторного потока и в данном случае составляет 69,88% ДО.

## Классификация степени ограничения экспираторного воздушного потока в зависимости от % ДО и положения больного

Положение лежа	Положение сидя	Категория	Степень
Нет ограничения потока	Нет ограничения потока	0	—
Ограничение потока <50% ДО	То же	1	Легкая
Ограничение потока >50% ДО	То же	2	Средняя
Ограничение потока >50% ДО	Ограничение потока <50% ДО	3	Тяжелая
Ограничение потока >50% ДО	Ограничение потока >50% ДО	4	Очень тяжелая

Примечание. ДО — дыхательный объем.

жизненная емкость легких, ОЕЛ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, ФОЕ, ИЕЛ — инспираторная емкость легких,  $PO_{\text{выд}}$  — резервный объем выдоха), которые выражали в процентах от должных (в % долж.) нормальных величин, рассчитанных у взрослых по формулам Европейского сообщества угля и стали [11], у подростков — по формулам, предложенным *Zapletal и соавт.* [22].

Выраженность одышки оценивали по модифицированной шкале Медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council — MRC*) от 0 (отсутствие одышки) до 5 баллов (очень тяжелая одышка: из-за одышки пациент вынужден оставаться дома или одышка возникает, когда он раздевается или одевается) [9].

Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm m$ ). Показатели респираторной функции и степень одышки у больных с ограничением экспираторного потока и без оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для анализа связи между переменными был проведен непараметрический корреляционный анализ (ранговая корреляция по Спирмену). Чтобы выявить взаимосвязь ОП, показателей респираторной функции и степени одышки проводили множественный регрессионный анализ. Доверительный интервал более 95% считался статистически достоверным.

### Результаты исследования и обсуждение

За период 2001–2002 гг. были обследованы 34 пациента (из них 14 мужчин) с муковисцидозом в возрасте от 16 до 30 лет. Характеристика ФВД у взрослых больных муковисцидозом, включая данные исследования ограничения экспираторного потока и тяжести одышки, представлена в табл.3. Анализ полученных данных показал, что у 5 больных муковисцидозом наблюдается легкое (ОФВ<sub>1</sub> более 80% долж.), у 16 пациентов — среднее (ОФВ<sub>1</sub> от 40 до 80% долж.) и у 13 — тяжелое (ОФВ<sub>1</sub> менее 40% долж.) течение легочного заболевания. Существует

большая вариабельность показателей респираторной функции между пациентами. В среднем по группе отмечается снижение ФЖЕЛ до 67,3% долж, ОФВ<sub>1</sub> до 51,4% долж, ОЕЛ в пределах нормы 119,5% долж, ООЛ и ФОЕ увеличены до 260,6 и 159,2% долж. соответственно, что отражает выраженность гиперинфляции легких. Гиперинфляция и увеличение ООЛ/ОЕЛ до 54,5% свидетельствуют о наличии воздушных ловушек. Снижение инспираторной емкости легких было выявлено у половины больных (17 пациентов имели ИЕЛ в диапазоне 40–79% долж.).

NEP-метод выявил, что у 9 (26,5%) больных муковисцидозом отмечается ОП в положении лежа, из них у 6 (17,6%) пациентов ОП было тяжелой и очень тяжелой степени и определялось только в положении сидя. Анализ полученных данных показал, что у больных с ОП более выраженное нарушение респираторной функции и более тяжелая степень одышки (табл.4).

При определении ОП в покое сравнительным методом было выделено 3 типа кривых поток–объем. На рис.2 представлены типичные примеры 1, 2 и

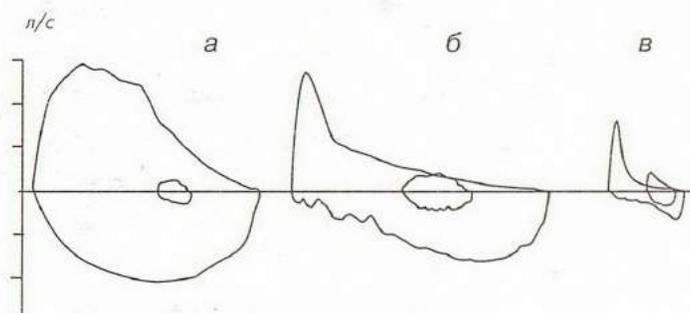


Рис.2. Сравнение максимальной кривой поток–объем и кривой поток–объем при спокойном дыхании у больных муковисцидозом позволяет выделить следующие варианты: а — поток в покое не превышает максимальный поток — тип 1 (пациент № 24,  $n=14$ ), б — потоки равны — тип 2 (пациент № 26,  $n=6$ ), в — поток в покое превышает максимальный поток — тип 3 (пациент № 32,  $n=14$ ). Пациенты с типом 1 классифицировались как больные без ограничения экспираторного потока, пациенты с типом 2 и 3 классифицировались как больные с ограничением экспираторного потока.

## Показатели респираторной функции и хроническая одышка у больных муковисцидозом

№	ФЖЕЛ, % долж.	ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	ОЕЛ, % долж.	ООЛ, % долж.	ООЛ/ОЕЛ, %	ФОЕ, % долж.	Р <sub>О</sub> <sub>выд</sub> , % долж.	ИЕЛ, % долж.	ОПС, % ДО	ОПЛ, % ДО	Одышка
1*,**	28	21	64	102	329	76	170	12	41	42,8	53,0	2
2*,**	23	14	51	102	301	81	158	7	40	45,7	43,9	3
3	99	98	81	134	254	39	158	90	110	0,0	0,0	0
4*	84	64	67	123	206	45	134	59	112	0,0	0,0	0
5*,**	35	22	51	112	385	72	180	29	46	59,7	73,7	5
6	90	92	89	109	128	32	96	61	122	0,0	0,0	0
7*,**	54	38	59	116	304	60	179	54	63	0,0	15,3	2
8	48	31	56	120	275	63	164	46	70	0,0	0,0	2
9	70	52	63	125	301	56	184	67	75	0,0	0,0	0
10*	74	58	68	127	245	52	130	22	124	0,0	0,0	0
11	101	106	92	107	121	31	130	141	83	0,0	0,0	2
12	86	63	62	141	285	50	203	118	81	0,0	0,0	1
13	55	40	61	90	208	54	132	55	53	0,0	0,0	0
14*	76	56	62	139	305	54	193	81	87	0,0	0,0	2
15*	63	36	50	131	276	57	167	54	91	0,0	0,0	2
16*,**	48	33	60	127	287	65	155	16	91	35,4	43,7	4
17*	39	29	65	105	277	71	144	23	55	0,0	0,0	2
18	117	119	86	125	156	31	122	88	128	0,0	0,0	0
19*	56	40	61	101	234	54	142	49	65	0,0	0,0	1
20	59	55	81	96	161	46	103	46	87	0,0	0,0	3
21*,**	37	25	56	119	388	74	190	20	50	0,0	70,4	2
22	81	66	70	118	240	49	175	111	65	0,0	0,0	0
23	76	53	59	112	204	43	149	95	78	0,0	0,0	0
24	110	106	82	129	189	36	146	104	112	0,0	0,0	0
25	49	31	55	95	211	61	137	66	42	0,0	0,0	1
26*	74	45	51	124	303	55	192	80	69	0,0	0,0	2
27	58	38	58	114	262	62	156	56	61	0,0	0,0	2
28*,**	92	51	47	158	325	52	206	80	112	0,0	9,3	2
29*	66	49	62	118	276	54	164	50	79	0,0	0,0	1
30*,**	62	44	61	125	281	55	153	28	97	14,1	35,6	2
31*	78	49	54	138	282	50	188	97	89	0,0	0,0	0
32*,**	57	27	40	118	303	62	174	48	64	52,7	62,8	3
33*	71	38	46	141	307	59	185	52	87	0,0	0,0	2
34	78	62	67	124	260	52	163	65	86	0,0	0,0	2
<i>M±m</i>	67±23	51±26	63±12	120±15	261±63	55±12	159±27	61±32	80±25	7±17	12±23	1,4±1,2

Примечание. Здесь и в табл.4–6: ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ОЕЛ — общая емкость легких, ООЛ — остаточный объем легких, ФОЕ — функциональная остаточная емкость легких, Р<sub>О</sub><sub>выд</sub> — резервный объем выдоха, ИЕЛ — инспираторная емкость легких, ОПС — ограничение экспираторного потока в положении сидя, ОПЛ — ограничение экспираторного потока в положении лежа. Одышка измерялась в баллах шкалы MRC, M — среднее, m — стандартное отклонение, \* — ограничение экспираторного потока при сравнительном методе, \*\* — ограничение экспираторного потока методом отрицательного экспираторного давления.

Таблица 4

Показатели респираторной функции и хронической одышки у больных с ограничением экспираторного потока

Показатель	1-я группа (n=9)	2-я группа (n=25)	p
Одышка, баллы	2,8±1,1	1,0±1,0	0,0001
Возраст, годы	21,3±4,8	20,9±2,2	0,7097
Пол, м/ж	5/4	9/16	—
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	17,1±3,7	18,5±2,2	0,1721
ФЖЕЛ, % долж.	48,4±21,1	74,4±19,5	0,0021
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	30,4±12,2	58,9±25,7	0,0033
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	54,2±7,5	65,9±12,5	0,0136
СОС <sub>25-75</sub> , % долж.	5,7±2,3	31,1±34,0	0,0332
ЖЕЛ, % долж.	54,8±23,7	79,1±19,0	0,0043
ООЛ, % долж.	322,6±39,6	238,6±55,2	0,0002
ООЛ/ОЕЛ, %	66,5±10,0	50,2±10,4	0,0003
ФОЕ, % долж.	173,8±17,3	154,3±28,1	0,0599
РО <sub>выд.</sub> , % долж.	32,5±23,7	71,1±29,0	0,0011
ИЕЛ, % долж.	67,2±26,7	84,7±23,1	0,0699

Примечание. СОС<sub>25-75</sub> — среднеэкспираторная объемная скорость, ЖЕЛ — жизненная емкость легких.

3-го типа. Больные (14 пациентов, 41,2%), имеющие тип 1 кривой, расценивались нами как больные без ОП. Если при сравнении кривых поток-объем при равных легочных объемах при спокойном дыхании поток был равным (6 пациентов — тип 2 кривой) или превышал (14 пациентов — тип 3) максимальный поток, то считали, что эти больные имеют ОП при спокойном выдохе. Все больные с ОП, оцененном по *NEP*-методу, имели тип 3 кривой при сравнительном методе (см. табл.3).

Для анализа связи ОП и антропометрическими характеристиками больных, их респираторными показателями была проведена ранговая корреляция по Спирмену. Были выявлены достоверные корреляционные связи между ОП и респираторной функцией (коэффициенты непараметрического корреляционного анализа представлены в табл.5).

Одиннадцать (32,35%) больных муковисцидозом отметили, что у них нет одышки (шкала *MRC* — 0 баллов), у 4 (11,76%) больных одышка появлялась при физических упражнениях или подъеме в гору (шкала *MRC* — 1 балл), а 14 (41,18%) больных сказали, что из-за одышки ходят медленнее других людей своего возраста (шкала *MRC* — 2 балла). У 5 оставшихся больных степень одышки варьировала от среднетяжелой до очень тяжелой: 3 (8,82%) больных вынуждены были останавливаться при ходьбе обычным темпом по ровной местности (шкала *MRC*

Таблица 5

Коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену между ограничением экспираторного потока и антропометрическими характеристиками больных, их респираторной функцией

Показатель	опс	опл	оп
Возраст, годы	-0,08	-0,12	-0,11
Пол, м/ж	-0,11	-0,23	-0,19
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,27	-0,33	-0,29
ФЖЕЛ, % долж.	-0,52**	-0,55***	-0,53**
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	-0,56***	-0,61***	-0,60***
ЖЕЛ, % долж.	-0,48**	-0,51**	-0,49**
ООЛ, % долж.	0,45*	0,66***	0,63***
ООЛ/ОЕЛ, %	0,54***	0,60***	0,59***
ФОЕ, % долж.	0,09	0,31	0,28
РО <sub>выд.</sub> , % долж.	-0,56***	-0,59***	-0,59***
ИЕЛ, % долж.	-0,32	-0,36*	-0,32

Примечание. Пол выражали в 1 — мужской, 2 — женский, \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ ; \*\*\* —  $p < 0,005$ .

— 3 балла), 1 (2,94%) больной — после нескольких минут ходьбы (шкала *MRC* — 4 балла) и 1 (2,94%) больной из-за одышки вынужден был оставаться дома (шкала *MRC* — 5 баллов) (см. табл.3).

Для анализа связи степени одышки и ОП, антропометрическими характеристиками больных, их респираторными показателями была проведена ранговая корреляция по Спирмену. Были выявлены достоверные корреляционные связи между степенью одышки и ОП, респираторной функцией (коэффициенты непараметрического корреляционного анализа представлены в табл.6). Переменные, достоверно связанные с тяжестью одышки, были включены в качестве независимых переменных в алгоритм прямой пошаговой процедуры множественного регрессионного анализа. В окончательную статистическую модель прогнозирования степени одышки из всех вышеперечисленных параметров были включены степень ОП и ООЛ/ОЕЛ ( $r^2=0,57$ ,  $\beta_{\text{степень ОП}}=0,50$ ,  $\beta_{\text{ООЛ/ОЕЛ}}=0,34$ ,  $p < 0,00001$ ). Уравнение регрессии выглядело следующим образом:

$$\text{Одышка} = -0,685 + 0,472 \cdot \text{степень ОП} + 0,033 \cdot \text{ООЛ/ОЕЛ},$$

где одышка оценивалась в баллах по шкале *MRC*; степень ОП — в баллах в зависимости от %ДО и положения больного и ООЛ/ОЕЛ в % долж. Коэффициент множественной корреляции составил 0,75.

Полученные результаты показали, что у большинства взрослых больных муковисцидозом отсутствует

Таблица 6

Коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену между степенью одышки и ограничением экспираторного потока, антропометрическими характеристиками больных, их респираторной функцией

Показатель	R	p
ОПС, % ДО	0,60	0,00016
ОПЛ, % ДО	0,64	0,00004
ОП	0,66	0,00003
Возраст, годы	0,11	>0,05
Пол	0,18	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,38	0,02487
ФЖЕЛ, % долж.	-0,57	0,00040
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	-0,66	0,00003
ЖЕЛ, % долж.	-0,53	0,00132
ООЛ, % долж.	0,59	0,00026
ООЛ/ОЕЛ, %	0,67	0,00002
ФОЕ, % долж.	0,30	>0,05
Р <sub>О<sub>выд.</sub></sub> , % долж.	-0,56	0,00063
ИЕЛ, % долж.	-0,36	0,03454

ограничение экспираторного потока при спокойном дыхании.

Использование *NEP*-метода у взрослых больных муковисцидозом в положении сидя продемонстрировало, что ОП наблюдалось только у 6 (18%) больных. Аналогичные данные о распространенности ОП в положении сидя у больных муковисцидозом были получены и другими авторами [7,12,17]. Так, в исследовании *Goetghebeur и соавт.* [12] ОП отмечалось только у 3 (14%) больных с тяжелым течением легочного заболевания (ОФВ<sub>1</sub> в диапазоне 16–27% долж.). Более высокий процент больных с ОП при спокойном дыхании в нашем исследовании, по-видимому, обусловлен тем, что у наших больных отмечались более выраженные обструктивные нарушения (среднее значение ОФВ<sub>1</sub> составило 51% долж., тогда как в исследовании *Goetghebeur и соавт.* [12] среднее значение ОФВ<sub>1</sub> — 61% долж.). Это подтверждают полученные нами корреляционные связи между ОП в положении сидя и показателями респираторной функции: чем хуже респираторная функция, тем выше степень ОП.

В нашем исследовании у 9 (26%) больных ОП наблюдалось в положении лежа и сидя (у 6 больных в положении сидя и лежа и у 3 больных только в положении лежа). Поскольку у больных муковисцидозом *NEP*-метод до сих пор применялся только в положении сидя сравнить наши данные о частоте встречаемости ОП при спокойном дыхании в поло-

жении лежа невозможно. Более высокий процент больных с ОП в положении лежа по сравнению с положением сидя был выявлен при ХОБЛ и бронхиальной астме [6,9]. По-видимому, это обусловлено тем, что в положении лежа ниже объем релаксации (объем, когда эластическая отдача легких, направленная внутрь, уравновешена эластической отдачей грудной клетки, направленной наружу) [4], а значит выше сопротивление воздухоносных путей и меньше эластическая отдача легких [3,4]. Это приводит к снижению максимального экспираторного потока и ОП при спокойном дыхании в первую очередь в положении лежа. У больных ХОБЛ было показано, что ОП в положении лежа возникает на более ранних стадиях заболевания, и для таких больных характерны более высокие значения ОФВ<sub>1</sub> [9]. В нашем исследовании только у 3 больных муковисцидозом было выявлено ОП в положении лежа, что не позволило провести сравнительный анализ респираторной функции и тяжести одышки у больных с ОП в положении лежа и в положении сидя/лежа. Тем не менее полученные нами корреляционные связи между степенью ОП и ОФВ<sub>1</sub> указывают на то, что и у больных муковисцидозом ОП в положении лежа характерно для ранних стадий заболевания.

У 14–18% больных муковисцидозом ОП наблюдается в положении сидя [12,17] и, по нашим данным, у 26% больных — в положении лежа, тогда как у больных ХОБЛ ОП в положении сидя было выявлено в 56–61% случаев [9,13,15,18], в положении лежа — в 78% наблюдений [9]. Следует отметить, что у больных ХОБЛ обструктивные нарушения были более выраженными по сравнению с изменениями у больных муковисцидозом. Однако в нашем исследовании ни у одного из 14 больных с ОФВ<sub>1</sub> более 51% долж. не было выявлено ОП ни в положении лежа, ни в положении сидя, тогда как почти у половины (у 8 из 18) больных ХОБЛ с аналогичными обструктивными нарушениями было выявлено ОП в положении сидя и/или лежа [9]. Такое различие между муковисцидозом и ХОБЛ может быть следствием того, что при ХОБЛ существенно снижается эластическая отдача легких, приводя к потере радиальной тракции (сил, поддерживающих просвет воздухоносных путей) и уменьшая движущееся давление экспираторного потока от альвеол к ротовой полости. Это способствует перемещению точки равного давления в сторону дистальных бронхов, не содержащих хрящ, и развитию динамической компрессии воздухоносных путей [3]. У таких больных уже при спокойном дыхании скорость выдоха является максимальной, т.е. существует ограничение экспираторного потока. Это приводит к развитию динамической гиперинфляции легких, т.е. увеличению конечно-экспираторного объема легких, что снижает сопротивление воздухоносных путей и увеличивает эластическую отдачу легких. Увеличение легочного объема направлено на увеличение максимального экспираторного потока, чтобы избежать ограничения экспираторного потока

при спокойном дыхании. Однако вследствие утраты легочной тканью эластичности при ХОБЛ значительное увеличение легочных объемов сопровождается малым увеличением давления наполнения легких [3], а значит, экспираторный поток также мало изменится, поэтому у большинства больных ХОБЛ увеличение конечно-экспираторного легочного объема не позволяет избежать ОП при спокойном дыхании. Это предположение подтверждают данные о том, что у больных ХОБЛ без ОП показатели ИЕЛ, — маркера динамической гиперинфляции не были снижены, тогда как у большинства больных с ОП показатели ИЕЛ были ниже должных величин [8]. Следует отметить, что динамическая легочная гиперинфляция не является синонимом ограничения экспираторного потока и может быть следствием не только потери эластической отдачи легких, но и результатом постоянного тонического сокращения инспираторных мышц во время выдоха, увеличения сопротивления воздухоносных путей вследствие сужения просвета внутригрудных воздухоносных путей или наличия воздушных ловушек из-за преждевременного закрытия просвета мелких дыхательных путей. И хотя у больных муковисцидозом было выявлено снижение эластической отдачи легких [20], при данной патологии в развитие динамической гиперинфляции более существенный вклад вносят увеличение сопротивления и наличие воздушных ловушек [21]. Поэтому у больных муковисцидозом относительно небольшие изменения легочных объемов приводят к выраженным изменениям давления [3]. Это позволяет больным муковисцидозом избежать ограничения экспираторного потока. Подтверждением этому служит снижение ИЕЛ, достоверного маркера динамической гиперинфляции, у больных без ОП (в нашем исследовании у 11 (44%) больных муковисцидозом без ОП отмечалось ИЕЛ ниже нормальных величин (ИЕЛ в диапазоне 42–79% долж.)).

При сравнении максимальной кривой поток–объем с кривой поток–объем при спокойном дыхании ОП было выявлено у 20 (59%) больных муковисцидозом. Таким образом, результаты, полученные при использовании отрицательного давления на выдохе, существенно отличаются от данных сравнительного метода. Такие различия были получены многими авторами и являются следствием того, что сопротивление и эластическая отдача легких зависят от легочного объема. Кроме того, вязкостно-эластические свойства легочной ткани и опустошение легких зависят от постоянной времени заполнения. Эти механизмы подразумевают, что экспираторная объемная скорость потока зависит от легочного объема и времени вдоха, которые существенно различаются при спокойном и максимальном вдохе. Кроме того, у больных муковисцидозом форсированный маневр часто провоцирует кашель, что оказывает дополнительное влияние на объем и время. Следовательно, оценка ОП с помощью сравнительного метода даже при измерении с помощью бодиплетизмографа может приводить к артефактам: у 14 больных

экспираторный поток при спокойном дыхании превышал поток, полученный при выполнении маневра ФЖЕЛ (тип 3 кривой на рисунке). Но поток спокойного выдоха не может быть больше "максимального". Таким образом, сравнительный метод приводит к ошибочным результатам. В то время как при использовании *NEP*-метода при измерении контрольного экспираторного потока и потока с отрицательным давлением на выдохе такие показатели, как легочные объемы, постоянная времени заполнения и компрессия воздухоносных путей под действием внутригрудного давления, существенно не отличаются.

При сравнении больных с ОП и без него было выявлено достоверное различие тяжести хронической одышки в этих группах (2,8 и 1 балл по шкале *MRC*,  $p < 0,0001$  соответственно). Подобны результаты были получены у больных ХОБЛ (3,4 и 1,2 балла по шкале *MRC*,  $p < 0,01$  [8]; 3 и 1,8 балла по шкале *MRC*,  $p < 0,01$  [18]). Эти результаты не удивительны, ведь ОП способствует развитию динамической легочной гиперинфляции, что приводит к увеличению работы дыхания, ухудшению функционирования инспираторных мышц и гемодинамическим нарушениям, а это основные причины хронической одышки [9]. Кроме того, регрессионный анализ выявил, что для одышки наиболее значимым является степень ОП, тогда как ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и ИЕЛ также являются достоверными, но менее значимыми показателями. При проведении множественного регрессионного анализа в окончательную статистическую модель прогнозирования степени одышки были включены степень ОП и ООЛ/ОЕЛ. При этом степень ОП оставалась наиболее сильным показателем для прогнозирования тяжести одышки.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало, что для большинства взрослых больных муковисцидозом в стабильном состоянии не характерно ОП при спокойном дыхании в положении сидя и/или лежа. Для больных с ОП характерны более выраженные нарушения респираторной функции и более тяжелая одышка. Между степенью одышки у больных муковисцидозом и степенью ОП существует достоверная взаимосвязь, и степень ОП является наиболее значимым фактором для оценки выраженности одышки. Ограничение экспираторного потока при спокойном дыхании необходимо оценивать с помощью *NEP*-метода, так как сравнительный метод может давать ложноположительные результаты (даже если исследование проводится при помощи бодиплетизмографа).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Дыхательная недостаточность при хронической обструктивной болезни легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб: Невский диалект; 1998. 249–275.
2. Авдеев С.Н., Черняк А.В., Айсанов З.Р. Новый метод определения ограничения воздушного потока. Пульмонология 2002; 2: 80–87.

3. *Grønnu M.A.* Патофизиология легких. М.: ЗАО "Изд-во БИ-НОМ"; СПб: Невский диалект; 1999.
4. *Уэст Дж.* Физиология дыхания. Основы. М.: Изд-во "Мир"; 1988.
5. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1285–1298.
6. *Boczkowski J., Murciano D., Pichot M.H. et al.* Expiratory flow limitation in stable asthmatic patients during resting breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 752–757.
7. *Braggion C., Polese G., Fenzi V. et al.* Detection of tidal expiratory flow limitation in infants with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 25: 213–215.
8. *Diaz O., Villafranca C., Ghezzi H. et al.* Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 269–275.
9. *Eltayara L., Becklake M.R., Volta C.A., Milic-Emili J.* Relationship between chronic dyspnoea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1726–1734.
10. *Eltayara L., Ghezzi H., Milic-Emili J.* Orthopnea and tidal expiratory flow limitation in patients with stable COPD. *Chest* 2001; 119: 99–104.
11. European Community for Steel and Coal: standardized lung function testing: lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl.16): 5–40.
12. *Goetghebeur D., Sarni D., Grossi Y. et al.* Tidal expiratory flow limitation and chronic dyspnoea in patients with cystic fibrosis. *Ibid.* 2002; 19: 492–498.
13. *Hadcroft J., Calverley P.M.A.* Alternative methods for assessing 12. bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 713–720.
14. *Hyatt R.E.* The interrelationship of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1961; 83: 676–683.
15. *Koulouris N.G., Valta P., Lavoie A. et al.* A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 306–313.
16. *Milic-Emili J.* Expiratory flow limitation. *Chest* 2000; 115 (suppl.): 219–223.
17. *Pradal U., Polese G., Braggion C., Milic-Emili J.* Reversibility of expiratory flow limitation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 17: 341.
18. *Tantucci C., Duguet A., Similowski T. et al.* Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. patients. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 799–804.
19. *Valta P., Corbeil C., Lavoie A. et al.* Detection of expiratory flow limitation during mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1994; 150: 1311–1317.
20. *Zapletal A., Houstek J., Samanek M. et al.* Lung function abnormalities in cystic fibrosis and changes during growth. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1979; 15 (4): 575–592.
21. *Zapletal A., Samanek M., Paul T.* Lung function in children and adolescents: methods, reference values. *Progr. Respir. Res.* 1987; 22: 114–187.
22. *Zapletal A., Desmond K.J., Demizio D., Coates A.L.* Lung recoil and the determination of airflow limitation in cystic fibrosis and asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 1993; 15: 13–18.

Поступила 08.02.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–085.234

*И.В.Демко, Л.Н.Тисленко, Е.А.Собко, И.И.Черкашина, Т.В.Кондакова, И.Н.Кан*

## ПРИМЕНЕНИЕ СЕРЕТИДА МУЛЬТИДИСКА В ЛЕЧЕНИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Красноярская государственная медицинская академия; краевая клиническая больница;  
городская клиническая больница № 20; ЦМСЧ № 51, Железногорск

SERETID MULTIDISK IN THERAPY OF MODERATE BRONCHIAL ASTHMA

*I.V.Demko, L.N.Tislenko, E.A.Sobko, I.I.Cherkashina, T.V.Kondakova, I.N.Kan*

### Summary

The study was designed to assess efficacy, tolerability and opportunity to control bronchial asthma (BA) and to improve quality of life (QL) in patients with uncontrolled moderate BA under the treatment with Seretid Multidisk.

Serenty-three moderate BA patients were observed. Before this study 65 (88%) of them received inhaled corticosteroids (ICS) and 8 (12%) of them were treated with cromoglicic acid or sodium nedocromil together with specific immunotherapy. During the present study all the patients were given Seretid Multidisk 50/250 twice a day as the basic therapy for 12 weeks. The prospective monitoring during 1.5 yrs revealed a high efficiency of Seretid Multidisk in BA controlling, an opportunity for adjusting the dose to the patients' status and to a trigger influence, and good tolerability. The drug significantly improved the patients' quality of life.

### Резюме

Целью исследования была оценка эффективности и переносимости, а также возможность достижения контроля и улучшения качества жизни (КЖ) у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой (БА) среднетяжелого течения на фоне терапии серетидом мультидиском.