

М.М.Илькович, К.В.Добош, В.Е.Перлей, А.Ю.Гичкин, Н.Н.Дундук

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ,
НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

THE COMPLEX EVALUATION OF THE EFFICACY OF DIFFERENT METHODS OF CORTICOSTEROIDS THERAPY IN LUNG SARCOIDOSIS TREATMENT

M.M.Ilkovich, K.V.Dobosh, V.E.Perley, A.Yu.Chichkin, N.N.Dundukov

Summary

The problem of rational therapy tactics in lung sarcoidosis (LS) has not yet been solved notwithstanding the long-term study of this pathology; there is not a single point of view to the complex evaluation of organs and systems function in different stages of LS as well. It has been demonstrated that the use of inhaled corticosteroids as a single-therapy is suitable in the initial stage of LS. A combination of inhaled and oral corticosteroids is appropriate in later stages of the disease taking into account the systemic character of the pathologic manifestations. This way diminishes the risk of corticosteroids therapy complications. The Echo-DCG method is also useful and enables to detect not only the degree of respiratory and cardiac disorders but to control the efficacy of the treatment carried out including the patients with the initial manifestations of the disease.

Резюме

Несмотря на длительную историю изучения саркоидоза легких (СЛ) — вопросы рациональной лечебной тактики не определены, нет и единого мнения по поводу комплексной оценки функции органов и систем на разных стадиях СЛ. Показано, что на I стадии СЛ возможно применение ингаляционных кортикостероидов в качестве монотерапии. На более поздних стадиях заболевания, учитывая системный характер проявлений болезни, оправдано комбинирование ингаляционных и пероральных кортикостероидов, что снижает опасность возникновения осложнений от кортикостероидной терапии. Весьма полезным является метод ЭхоДКГ, позволяющий не только устанавливать степень нарушений легочной и сердечной гемодинамики, но и контролировать эффективность проводимой терапии, в том числе у больных с начальными проявлениями заболевания.

В настоящее время наряду с пероральным применением системных кортикостероидных средств (СКС) при саркоидозе легких (СЛ) осуществляются попытки использования ингаляционных кортикостероидных средств (ИКС). Однако эти работы малочисленны [3,8,9]. Прогрессирование дыхательной недостаточности и сопутствующая гипоксемия у больных СЛ зачастую сочетаются с нарушениями легочно-сердечной гемодинамики, вплоть до развития хронического легочного сердца [1,2]. Кроме того, возможно первичное поражение сердца (известное как саркоидоз сердца) с развитием в миокарде специфических гранул, приводящих к различным нарушениям ритма и внутрижелудочковой проводимости либо вызывающих недостаточность миокарда по типу ишемической болезни сердца [7,10,11].

Следует отметить, что диагностика недостаточности кровообращения у больных с патологией легких является непростой задачей, особенно это относится к ранним этапам СЛ. В связи с этим наиболее перспективными

методами исследования нарушений гемодинамики у этой категории больных принято считать ультразвуковые — эхокардиографию (ЭхоКГ) и доплеркардиографию (ДКГ), которые позволяют прижизненно определять размеры полостей сердца, сократительную способность, толщину и структуру миокарда, гемодинамические особенности внутрисердечного кровотока.

Данные исследований больных ХНЗЛ с применением ультразвуковых методов показали их высокую информативность и диагностическую значимость, однако сведения об использовании ЭхоКГ и ДКГ у больных СЛ немногочисленны [4,6]. В связи с этим целью настоящего исследования было эходоплеркардиографическое определение функционального состояния легочно-сердечной гемодинамики у больных СЛ до и после лечения ИКС, СКС, а также их сочетания.

Всего обследовано 59 взрослых с впервые выявленным СЛ I и I—II стадии (20 мужчин и 39 женщин) в возрасте 35—45 лет. При установлении стадии болезни

Ультразвуковые показатели легочно-сердечной гемодинамики у больных саркоидозом до и через 5 месяцев после лечения ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
СДЛА, мм рт. ст.				
до лечения	25,4±1,7	23,6±1,9	25,2±1,9	26,5±2,0
через 5 мес.	20,8±0,6*,**,***	24,8±1,1	25,9±1,4	29,3±2,5
КДР ПЖ, см				
до лечения	2,76±0,10	2,69±0,10	2,61±0,11	2,67±0,10
через 5 мес.	2,67±0,15	2,75±0,10	2,53±0,08*	2,84±0,10
ТМ ПСПЖд, см				
до лечения	0,27±0,01*,**	0,31±0,02	0,28±0,02	0,32±0,01
через 5 мес.	0,26±0,01	0,33±0,02	0,29±0,01	0,33±0,02
ФСук ПЖ				
до лечения	0,27±0,02	0,26±0,02	0,26±0,03	0,31±0,02
через 5 мес.	0,35±0,01	0,30±0,03	0,35±0,06	0,29±0,02
ФИ ЛЖ				
до лечения	0,64±0,01	0,63±0,02	0,66±0,03	0,63±0,02
через 5 мес.	0,62±0,04	0,69±0,01	0,71±0,02	0,68±0,02

Примечание. * — достоверность различия ($p < 0,05$) с группой 4; ** — достоверность различия ($p < 0,05$) с группой 2; *** — достоверность различия ($p < 0,05$) с группой 3.

использовалась классификация, предложенная *K. Wurm* в 1958 году [12]. Обследование больных проводилось с применением общепринятых методов (анамнез болезни и жизни, физикальные методы, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови), кроме того, всем больным выполнялось рентгенологическое исследование органов грудной клетки и фибробронхоскопия для визуальной оценки трахеобронхиального дерева и забора биоптата. Гистологически диагноз был подтвержден в 57 случаях.

Ультразвуковое исследование сердца проводили в положении лежа на левом боку при спокойном дыхании из парастерального, апикального и субкостального акустических доступов, используя эходопплеркардиографы "Mark-600" и HDI 3000 фирмы "ATL" (США). Полученные изображения обрабатывались на компьютерном видеоанализаторе "Microsonics" (США).

По ЭхоКГ в одно- и двухмерном режимах рассчитывали следующие показатели, характеризующие функциональное состояние правых отделов сердца: конечный диастолический размер ПЖ (КДР ПЖ), толщину миокарда передней стенки ПЖ в диастолу (ТМ ПСПЖд), фракцию систолического укорочения ПЖ (ФСук ПЖ), фракцию изгнания ЛЖ (ФИ ЛЖ) и минутный объем кровообращения (МОК).

Всем больным определяли среднее и систолическое давление в легочной артерии (ЛА) — СДЛА по импульсной доплеровской спектрограмме кровотока в выносящем тракте ПЖ с использованием формулы, предложенной *M. Isobe и соавт.* [11]. По известной формуле рассчитывалось общее легочное сопротивление (ОЛС).

ЭхоДКГ-исследование проводилось до начала и после 5 месяцев лечения. Статистическая обработка производилась с помощью программы медицинской статистики "Мидас".

Больные, в зависимости от варианта проводимой кортикостероидной терапии, были разделены на четыре группы. Группу 1 составили больные с I и I—II стадиями СЛ ($n=17$, средний возраст $35,8 \pm 2,4$ года), получавшие лечение ИКС. Этим больным назначали флунизолит (ингакорт), являющийся препаратом нового поколения дозированных кортикостероидов местного действия и обладающий пролонгированным эффектом. Флунизолит использовался в дозе 0,25 мг по 2 вдоха 2 раза в день. В группу 2 были включены пациенты с I—II и II стадией СЛ ($n=21$, средний возраст $39,9 \pm 1,6$

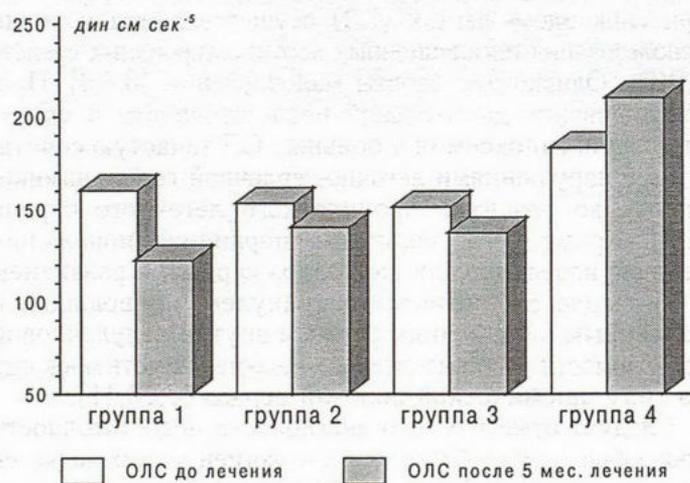


Рис. 1. Динамика ОЛС в группах до и после 5 месяцев лечения.



Рис.2. Динамика рентгенологической картины в группе 1 до и после лечения.

года), получавшие флунизолит в той же дозе и СКС. В качестве препаратов системного действия отдавалось предпочтение таблетированным формам триамцинолонового ряда (берликорт) в максимальной дозе 16 мг, со снижением дозы в течение 5 месяцев до 8 мг через день в зависимости от тяжести заболевания. Группу 3 составили пациенты с СЛ II стадии ($n=9$, средний возраст $36,9 \pm 2,8$ года) — больным назначался берликорт в максимальной дозе 20 мг, со снижением до 12 мг через день в течение 5 месяцев. Группа 4 — контрольная, ее составили пациенты с I и I—II стадиями СЛ ($n=12$, средний возраст $44,3 \pm 4,3$ года), лечения не получали.

В табл.1 представлены ЭхоКГ и ДКГ-показатели легочно-сердечной гемодинамики у больных СЛ в четырех сформированных группах до и после лечения.

До начала лечения во всех группах средние показатели легочно-сердечной гемодинамики были в пределах нормы и достоверно не различались, за исключением ТМ ПСПЖд в группе 1, которая была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группах 2 и 4. Такой показатель глобальной сократительной активности ЛЖ, как ФИ ЛЖ, — также находился в пределах нормы в группах и достоверно не различался.

Спустя 5 месяцев в группе 1 наблюдалось снижение уровня СДЛА с $25,4 \pm 1,7$ до $20,8 \pm 0,6$ мм рт.ст. В группах 2 и 3 СДЛА осталось на том же уровне, а в группе 4 имело выраженную тенденцию к повышению с $26,5 \pm 2,0$ до $29,3 \pm 2,5$ мм рт.ст. КДР ПЖ у больных 1 и 3 групп имел тенденцию к уменьшению, в группе 2 — достоверно не изменился, а в группе 4 имел высокую тенденцию к увеличению. ТМ ПСПЖд во всех группах достоверно не изменилась, разброс находился в пределах точности измерений. ФСУк ПЖ в группах 1 и 2 имела устойчивую тенденцию к повышению, в группе 3 достоверно повысилась ($p < 0,01$), напротив, в группе 4 ФСУк ПЖ незначительно снизилась. ФИ ЛЖ имела тенденцию к повышению в группах 2, 3 и 4, а в группе 1 даже незначительно снизилась.

Из диаграммы на рис.1 можно видеть, что ОЛС имело тенденцию к снижению в первых трех группах. Следует отметить, что в группе 1 снижение ОЛС было

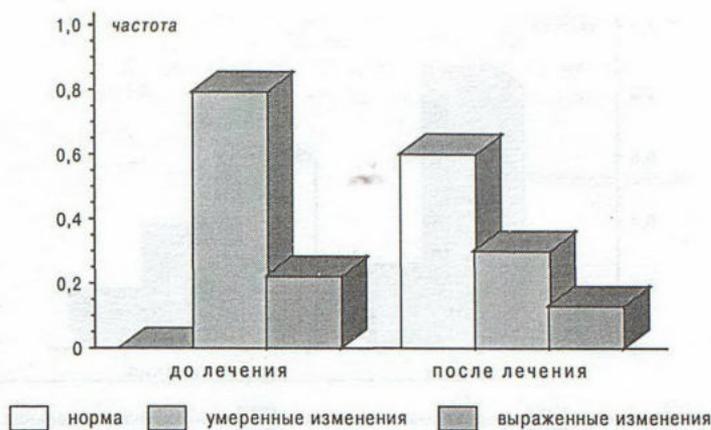


Рис.3. Динамика рентгенологической картины в группе 2 до и после лечения.

выражено отчетливо, степень снижения в группах 2 и 3 была приблизительно одинаковой, в группе же 4 ОЛС незначительно повысилось, приближаясь к верхней границе нормы.

Сравнительный анализ динамики рентгенологической картины выявил, что во всех группах, где назначалось лечение ИКС, СКС (группы 1, 2, 3) зарегистрировано как уменьшение размеров паратрахеальных и бронхопюльмональных лимфоузлов, уменьшение количества очаговых и интерстициальных изменений в легочной ткани, так и полная нормализация рентгенологической картины. Увеличение размеров лимфоузлов средостения и (или) выраженность очаговых и интерстициальных изменений в легких в нашем исследовании регистрировались как умеренные проявления либо выраженные. На рис.2—5 показана динамика рентгенологической картины в группах с различными способами лечения СЛ. Так в группе 1 после пяти месяцев приема ИКС наблюдалось уменьшение лимфоузлов средостения до нормальных величин с частотой 0,83. Частота умеренных изменений снизилась с 0,75 до 0,09, а выраженных — с 0,25 до 0,08. Сходная динамика рентгенологической картины была выявлена во 2-й и 3-й группах: в группе 2 нормализация рентгенологических проявлений СЛ после комбинированного лечения СКС и ИКС наблюдалась с частотой 0,59. Положительная динамика заключалась в уменьшении размеров внутригрудных лимфатических узлов и выраженности очаговых и интерстициальных изменений. Частота умеренных проявлений этих рентгенологических симптомов снизилась с 0,78 до лечения до 0,29 после проводимой терапии, а выраженные проявления заболевания уменьшились с 0,22 до 0,12. В группе 3 частота нормализации рентгенологических симптомов СЛ составила 0,56, выявляемость умеренных изменений снизилась с 0,81 до 0,31, а частота выраженных изменений уменьшилась с 0,19 до 0,13 после проводимого лечения СКС. Напротив, в контрольной группе после 5 месяцев наблюдения выявлялась тенденция к ухудшению рентгенологических симптомов СЛ. Так, частота выраженных изменений возросла с 0,15 до 0,25 (переход СЛ I стадии в СЛ II стадии), частота умеренных проявлений заболевания хотя и понизилась с 0,85 до 0,11, но уступала частоте подоб-

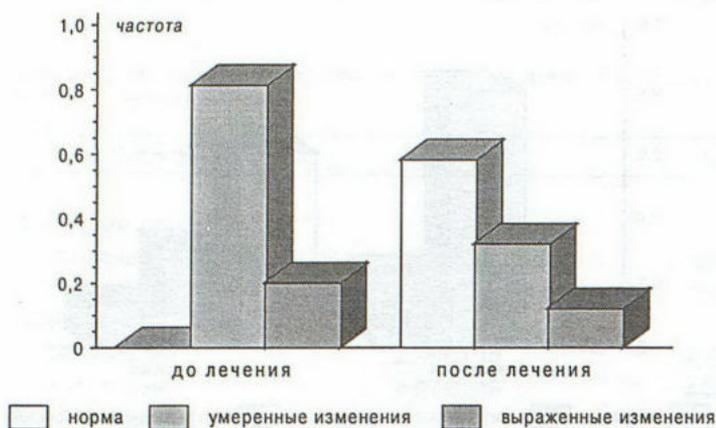


Рис.4. Динамика рентгенологической картины в группе 3 до и после лечения.



Рис.5. Динамика рентгенологической картины в группе 4 до и после лечения.

ных проявлений в группе 1, спонтанная регрессия увеличенных лимфоузлов средостения произошла с частотой 0,64.

Полученные результаты позволяют рекомендовать назначение кортикостероидных средств при лечении СЛ в качестве базовой терапии, что подтверждается активным снижением СДЛА и ОЛС, нормализацией рентгенологической картины и улучшением самочувствия пациентов даже за короткий период лечения. Назначение ИКС при СЛ I стадии значительно чаще позволяет выявить нормализацию рентгенологической картины по сравнению с контрольной группой, где частота спонтанной регрессии заболевания (0,64) уступает частоте выявления нормы при назначении ИКС (0,83). Снижение нагрузки на правые отделы сердца и нормализацию легочно-сердечной гемодинамики подтверждает и тенденция к уменьшению КДР ПЖ.

Умеренное повышение ФСУк ПЖ как показателя глобальной контрактильности ПЖ можно объяснить как нормализацией легочного кровотока, так и, возможно, непосредственным активирующим действием КС на метаболизм миокарда.

В результате настоящей работы удалось показать достаточность и адекватность применения ИКС на ранних стадиях СЛ. Преимущества ИКС связаны не только с отсутствием побочных эффектов, описанных при применении пероральных КС, но и, по-видимому, с непосредственным воздействием на орган-мишень.

Следует подчеркнуть, что у больных СЛ II и более поздних стадиях, учитывая системный характер заболевания, необходимо применение СКС. Используя различные комбинации СКС и ИКС, побочные эффекты можно свести к минимуму.

По-видимому, можно согласиться с авторами, считающими функциональное состояние ПЖ связанным в большей степени с выраженностью гранулематозного процесса в легких и, следовательно, артериальной гипоксемией и гиперкапнией.

Как видно из полученных результатов, развитие гипертрофии и недостаточности ПЖ может наблюдаться при относительно невысоких величинах давления в ЛА.

Умеренная гипертрофия и дилатация нередко отмечались одновременно, даже в тех случаях, когда СДЛА не превышало 30—40 мм рт.ст., а у части больных и вовсе имелась дилатация без гипертрофии и ЛГ. Есть основания полагать, что эти изменения являются результатом сложных влияний на миокард и в целом на сердечно-сосудистую систему повышенного выброса в кровь биологически активных веществ, а также гранулематозного поражения непосредственно миокарда.

Выводы

1. На I стадии СЛ оправдано и эффективно применение ИКС в качестве монотерапии.
2. На более поздних стадиях заболевания, учитывая системный характер проявлений болезни, оправдано применение комбинации ингаляционных и пероральных кортикостероидов в меньшей дозе, что снижает опасность возникновения осложнений от пероральной кортикостероидной терапии.
3. ЭхоДКГ позволяет оценивать ранние изменения легочно-сердечной гемодинамики у больных СЛ, а также их обратное развитие под влиянием соответствующего лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Лучкевич В.С. Саркоидоз органов дыхания: Руководство для врачей.— СПб., 1996.— С.67.
2. Степанян И.Э., Озерова Л.В. Саркоидоз органов дыхания // Рус. мед. журн.— 1998.— Т.6, № 4 (64).— С.221—227.
3. Толох О.С. Эффективность ингаляционных стероидов при саркоидозе органов дыхания // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 389.
4. Bohle W., Shaefer H.E. Predominant myocardial sarcoidosis // Path. Res. Pract.— 1994.— Vol.190, № 2.— P.212—217.
5. Isobe M., Yazaki Y., Tabaku F. et al. // Amer. J. Cardiol.— 1986.— Vol.57.— P.316—321.
6. Joffe I.I., Lampert C., Jacobs L.E. et al. Cardiac sarcoidosis masquerading as a metastatic tumor: the role of transthoracic and transesophageal echocardiography // J. Amer. Soc. Echocardiogr.— 1995.— Vol.8, № 6.— P.933—937.
7. Lopez J.A., Hogan P.J., Fish R.D. et al. Cardiac sarcoidosis. An unusual form of acute congestive cardiomyopathy // Tex. Heart Inst. J.— 1995.— Vol.22, № 3.— P.265—267.

8. Selroos O. Use of budesonide in the treatment of pulmonary sarcoidosis // *Advances in the use of Inhaled Corticosteroids*.— Amsterdam, 1987.— P.188—197.
9. Selroos O. Treatment of sarcoidosis // *Sarcoidosis*.— 1994.— Vol.11, № 1.— P.80—83.
10. Shammas R.L., Movahed A. Sarcoidosis of the heart // *Clin. Cardiol*.— 1993.— Vol.16, № 6.— P.462—472.
11. Ueda M., Fujimoto T., Shoji S. et al. Cardiac sarcoidosis // *Jap. Heart J*.— 1990.— Vol.31, № 2.— P.251—258.
12. Wurm K., Reindell H., Heilmeyer L. *Der Lungenboeck im Rontgenbild*.— Stuttgart: Georg Thieme, 1958.— S.219.

Поступила 19.03.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.248-053.2-085.357.45.015.3

*В.И.Петров**, *И.В.Смоленов**, *О.А.Аликова**, *Н.А.Смирнов**, *О.Б.Медникова***

ДОЗАЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ ФЛЮТИКАЗОНА ПРОПИОНАТА У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

*Волгоградская медицинская академия, кафедра клинической фармакологии
**ГлаксоВэлком Экспорт Лтд, Представительство в России, г.Москва

DOSE-DEPENDENT EFFECTS OF FLUTICAZONE PROPIONATE IN SEVERE BRONCHIAL ASTHMA CHILDREN

V.I.Petrov, I.V.Smolenov, O.A.Alikova, N.A.Smirnov, O.B.Mednikova

Summary

The study was aimed to evaluate dose-dependent effects of fluticazone propionate in severe bronchial asthma children and to substantiate its dosage regimen.

It was a simple blind randomised study in parallel groups. It involved 40 children aged from 6 to 14 years with severe bronchial asthma. The patients were divided into 4 equal groups. They received 100, 200, 400 and 500 mcg of fluticazone propionate daily. The study protocol included the evaluation of the main clinical asthmatic symptoms, lung function parameters, the severity of post-loading bronchoconstriction and metacholine-induced hyperreactivity.

It was revealed that the increase of fluticazone propionate daily dose from 100 to 500 mcg leads to dose-dependent improvement of dynamic expiratory parameters, reduction of severity of both post-loading bronchoconstriction and bronchial hyperreactivity. The dose-dependent improvement of fluticazone propionate pharmacodynamic effects is shown most distinctly in a dose range of 100—200 mcg daily and it decreases with the drug dose growth from 200 to 500 mcg per a day.

We recommend starting to treat severe asthma children of 6-14 years old with the administration of fluticazone propionate in a daily dose of 200 mcg. Such approach provides a sufficient control of asthma symptoms, the dynamic expiratory parameters standardisation, post-loading bronchoconstriction elimination and metacholine-induced hyperreactivity reduction in most patients. Higher fluticazone propionate doses (300—500 mcg daily) could be acceptable in cases of primary therapy efficacy failure.

Резюме

Целью работы явилась оценка дозозависимых фармакодинамических эффектов флютиказона пропионата у детей с тяжелой бронхиальной астмой и обоснование режимов дозирования этого ингаляционного кортикостероида.

В работу (дизайн — простое слепое рандомизированное исследование в параллельных группах) было включено 40 детей с тяжелым течением бронхиальной астмы в возрасте 6-14 лет. Больные были разделены на 4 равные группы, получавшие флютиказона пропионат в дозах 100, 200, 400 и 500 мкг в сутки. Протокол исследования включал оценку выраженности основных клинических симптомов бронхиальной астмы, показателей функции внешнего дыхания, тяжести постнагрузочного бронхоспазма и уровня метахолин-индуцированной бронхиальной гиперреактивности.

Установлено, что увеличение дозы флютиказона пропионата от 100 до 500 мкг/сут приводит к дозозависимому возрастанию динамических показателей выдоха, уменьшению выраженности постнагрузочного бронхоспазма и уровня бронхиальной гиперреактивности. Дозозависимое возрастание фармакодинамических эффектов флютиказона пропионата наиболее отчетливо выражено в диапазоне доз от 100 до 200 мкг/сутки и уменьшается по мере возрастания дозы препарата от 200 до 500 мкг/сут.