

Рис.4. Ультраструктурные признаки альвеолярного липопроотеиноза в материале БАЛ.

а — скопление мембранных структур сурфактанта в виде осмиофильных пластинчатых телец (ОПТ) и их фрагментов. Увел. $\times 29\ 000$. *б* — фрагменты цитоплазмы макрофагов: значительное количество фагосомных вакуолей (ФВ) сочетается с небольшим числом первичных и вторичных лизосом. Фагосомные вакуоли содержат осмиофильный пластинчатый материал сурфактанта. Увел. $\times 18\ 000$.

использованием физиологического раствора, ацетилцистеина, мукозольвина, которые позволяют достигнуть многолетней клинической ремиссии [3,7,9,12].

Кортикостероиды неэффективны и таят в себе угрозу присоединения инфекции. Антибиотики, противогрибковые, симптоматические средства применяют по показаниям. Прогноз сравнительно благоприятен. Характерно медленное прогрессирование болезни.

Представленное наблюдение демонстрирует редкий случай альвеолярного протеиноза легких, развившегося у подростка в возрасте 12—15 лет, что в литературе описано не было. Диагноз был поставлен с помощью диагностического БАЛ, затем подтвержден гистологическими и электронно-микроскопическим исследованием ТБЛБ. Течение заболевания в настоящее время благоприятное, бессимптомное, что подтверждает отсутствие одышки, сохранность вентиляционной функции легких, отсутствие отделяемого в бронхах, наличие 50% жизнеспособных АМ. Благоприятное течение можно объяснить тем, что в подростковом возрасте еще продолжается развитие альвеол и, возможно, вновь появляющиеся альвеолы берут на себя функ-

цию пострадавших. Однако, учитывая данные электронно-микроскопического исследования, выявившие функциональные дефекты сурфактанта и альвеолярных макрофагов, интенсивное разрушение последних, можно предполагать неблагоприятный прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артишевская Н.И., Новиков Р.А., Павлович О.В. и др. // *Здравоохранение Белоруссии*.— 1992.— № 12.— С.54—55.
2. *Болезни органов дыхания: Руководство* / Под ред. Н.Р.Палева.— Т.4.— М., 1990.
3. Герасин В.А., Паламарчук Г.Ф., Красногоров В.А. и др. // *Тер. арх.*— 1986.— № 12.— С.8—19.
4. Казак Т.И., Соколов В.А., Гринберг Л.М. и др. // *Пробл. туб.*— 1981.— № 2.— С.47—50.
5. Лепеха Л.Н., Чижков В.В. // *Система сурфактанта легких в норме и патологии*.— Ялта, 1993.— С.76—77.
6. Подлубная Л.С., Поляков Н.Ф., Василенко Е.П., Василенко С.Л. // *Клин. мед.*— 1991.— № 12.— С.86—88.
7. Филиппов В.П., Лебедев К.М., Саидова О.К., Ловачева О.В. // *Тер. арх.*— 1984.— № 11.— С.126—127.
8. Bury T., Corhay J., Saint-Remy P. // *Rev. Mal. Respir.*— 1989.— Vol.6, № 4.— P.373—375.
9. Capparos D., Steenhomver F., Marquette C. // *Ibid.*— 1994.— Vol.11.— P.63—66.
10. Kuroki Y., Tsutahara S., Shijabo N. // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.147, № 3.— P.723—729.
11. Moravetz F. // *Internist Prax.*— 1979.— Bd 19, № 1.— S.31—32.
12. Ramirez P.J. // *Arch. Intern. Med.*— 1967.— Vol.119.— P.147—156.
13. Rosen S.H., Castelman B., Liebow A. // *N. Engl. J. Med.*— 1958.— Vol.258.— P.1123—1142.

Поступила 04.10.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.249—085.23

Дрынов Г.И., Даниляк И.Г.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

В настоящее время установлено, что в патогенезе бронхиальной астмы ведущую роль играют хронические воспалительные изменения слизистой оболочки дыхательных путей, ведущие к нарушению бронхиальной реактивности и обструкции бронхов [1,2,6]. В связи с этим расширилось применение глюкокортикоидных гормонов при бронхиальной астме [4]. Использование пероральных глюкокортикоидов ведет к возникновению ряда тяжелых побочных реакций, поэтому особое внимание в последние годы уделяется применению их ингаляционных форм [8,11]. Ингаляционные кортикостероиды обладают выраженным противовоспалительным действием и в отличие от пероральных форм дают наименьшее количество побоч-

ных эффектов [7,12]. Ингаляционные стероиды дают возможность у большинства больных контролировать течение бронхиальной астмы в случае неадекватности другой терапии, предотвращают развитие тяжелой обструкции дыхательных путей, позволяют у ряда больных избежать перорального применения глюкокортикоидов или снизить их дозу вплоть до полной отмены [3,12,13]. Эндоназальные ингаляции этих препаратов нашли также широкое применение у больных с аллергическим ринитом, обусловленным различными видами сенсibilизации [10]. Во всем мире широко используется беклометазон дипропионат (беклометазон), который обладает местной противовоспалительной активностью за счет селективного действия на слизистую

дыхательных путей и создания высокой локальной концентрации в бронхах или носовых ходах [5,9].

Беклометазон выпускается многими известными фирмами. Целью нашей работы было сравнение с помощью случайного метода у больных бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом эффективности препаратов альдецин ("Шеринг-Плау", США), бекотид ("Глаксо", Великобритания), бекломет ("Орион", Финляндия), беклат ("Ципла", Индия).

Обследовано 60 больных атопической формой бронхиальной астмы со среднетяжелым течением в сочетании с аллергическим ринитом. 49 (81,7%) пациентов находились в приступном периоде бронхиальной астмы, 11 (18,3%) — в постприступном. Под наблюдением находились 32 женщины и 28 мужчин в возрасте 18—45 лет. Средняя длительность заболевания составила 10,5 года. У 26 (43,3%) больных первые приступы бронхиальной астмы возникли в детском возрасте. На момент начала исследования среднее количество приступов удушья составило 4,3 в сутки. Основными жалобами были кашель, одышка, приступы удушья, затруднение дыхания через нос, слизистые выделения из носовых ходов. У всех больных ухудшение состояния отмечалось в ночное время, в запыленных помещениях, кроме того, у 25% частота и тяжесть приступов удушья возрастали в период цветения деревьев и трав. Все пациенты до начала лечения продолжительное время получали терапию симпатомиметиками (в среднем 5,5 ингаляции в сутки), препаратами метилксантинового ряда. 13 (21,7%) больным ранее проводилась нерегулярная терапия кортикостероидами.

Пациенты с помощью случайного метода были разделены на четыре равные группы. Исследования осуществлялись в течение двух месяцев. Больным 1-й группы проводилась эндоназальная и эндобронхиальная ингаляционная терапия препаратом альдецин, пациенты 2-й группы получали эндобронхиально бекотид, эндоназально — беконазе, в 3-й группе эндобронхиально вводился бекломет, эндоназально — бекломет-назаль, в 4-й группе эндоназально и эндобронхиально применялся препарат беклат. Во всех группах суточная доза беклометазона составляла 400 мкг эндобронхиально (100 мкг 4 раза в день) и 400 мкг эндоназально (100 мкг в каждый носовой ход 2 раза в день). Результат лечения оценивался через 2 и 4 недели от назначения препарата и по окончании курса. Использовались следующие клинические критерии эффективности терапии: 1 — субъективная оценка пациентами симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита по 4-балльной системе путем ведения дневника (отличный эффект — отсутствие симптомов, хороший — уменьшение частоты и тяжести приступов удушья, проявлений ринита, удовлетворительный — сохранение симптомов в той же частоте, но меньшей интенсивности, неудовлетворительный — отсутствие изменений в течении заболевания). Учитывалось число и тяжесть приступов удушья, наличие кашля, одышки, затруднение носового дыхания, ринорея, степень обоняния, а также потребность в ингаляционных симпатомиме-

тиках; 2 — оценка динамики течения заболевания врачом 1 раз в 2 недели; 3 — исследование функции внешнего дыхания (ФВД) на автоматическом спирометризаторе "Flowscreen" фирмы "Erich Jaeger", Германия. Для оценки ФВД использовались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), максимальные потоки выдоха на уровне мелких и средних бронхов (МПВ₅₀ и МПВ₂₅).

Всем пациентам определялся уровень кортизола в плазме крови до и после лечения радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов, подсчет радиоактивности производился с помощью счетчика "Gamma-Trac 1290", США. Забор крови у больных осуществляли в одно и то же время суток, натощак до приема лекарственных препаратов. Кроме того, больным проводили общеклиническое и специфическое аллергологическое обследование, кожное тестирование с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами. У всех больных была выявлена выраженная сенсibilизация к аллергенам домашней пыли и у 15 больных — реакция на различные пыльцевые аллергены. Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Т а б л и ц а 1

Динамика показателей ФВД больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом на фоне лечения беклометазоном (M±m)

Показатели	Исходно	2 недели	4 недели	8 недель
Альдецин				
ФЖЕЛ	73,93±4,38	79,83±5,87	82,17±4,18	86,49±4,30*
ОФВ ₁ , %	76,18±6,10	79,62±7,86	82,03±4,60	88,45±3,50*
МПВ ₅₀ , %	29,06±2,48	34,16±3,36	40,11±6,52*	48,13±2,34*
МПВ ₂₅ , %	26,31±1,18	31,82±3,08	38,82±2,11*	43,63±1,36*
Бекотид				
ФЖЕЛ	74,39±3,67	78,36±5,35	83,75±5,78	85,35±4,56*
ОФВ ₁ , %	75,56±6,34	79,45±6,96	81,56±5,32	89,89±6,78*
МПВ ₅₀ , %	30,45±4,34	35,61±4,32	40,17±6,72	46,67±3,43*
МПВ ₂₅ , %	28,50±2,41	33,23±3,54	38,05±5,21*	40,16±1,98*
Бекломет				
ФЖЕЛ	76,93±3,56	79,89±5,45	83,67±6,48	87,67±4,78*
ОФВ ₁ , %	77,56±6,34	79,45±6,39	84,58±3,51	89,42±4,58*
МПВ ₅₀ , %	30,65±4,08	34,56±3,69	41,48±3,21*	51,37±4,34*
МПВ ₂₅ , %	25,54±2,81	30,28±4,80	39,32±2,73*	40,35±4,62*
Беклат				
ФЖЕЛ	76,45±4,38	78,93±8,12	81,57±5,04	82,12±6,78
ОФВ ₁ , %	77,17±6,93	79,83±8,46	82,10±5,53	82,16±5,42
МПВ ₅₀ , %	28,14±6,95	30,42±4,16	36,45±5,48	38,20±6,54
МПВ ₂₅ , %	27,75±1,43	29,73±4,09	34,98±6,41	37,74±4,75*

П р и м е ч а н и е. Звездочка — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

Уровень кортизола плазмы крови (нмоль/л) у больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, получавших лечение беклометазоном

Определение	Альдецин	Бекотид	Бекломет	Беклат
Исходно	382,32±24,46	423,83±34,62	398,10±56,78	401,16±46,73
Через 8 недель	397,75±15,71	429,73±45,94	404,98±45,12	421,74±41,90

Результаты обследования показали, что существенное улучшение самочувствия больных, получавших беклометазон, наступало в течение первых двух недель и продолжалось все время лечения. У 14 пациентов, получавших альдецин, отмечалось улучшение состояния: отличный результат лечения наблюдался у 9, хороших — у 3, удовлетворительный — у 2 больных. Потребность в ингаляциях симпатомиметиков уменьшилась с $5,6 \pm 0,43$ до $2,1 \pm 0,40$ вдохов в сутки ($p < 0,05$). У одного больного ухудшение состояния можно было связать с присоединением ОРВИ.

При применении бекотида и беконазе клинический результат был достигнут у 12 пациентов. При этом отличный эффект от лечения наблюдался у 9 больных, хороший — у 3, отсутствие эффекта — у 3 больных. Частота ингаляций β_2 -агонистов снизилась с $5,3 \pm 0,32$ до $2,6 \pm 0,29$ ($p < 0,05$) вдохов в сутки.

Терапия препаратами бекломет и бекломет-назаль дала клинический эффект у 14 больных: отличный — у 8, хороший — у 5, удовлетворительный — у 1 пациента. Снижение частоты ингаляций симпатомиметиков наблюдалось с $5,5 \pm 2,0$ до $2,4 \pm 0,36$ ($p < 0,05$). На фоне применения альдецина, бекотида и бекломета в течение 2 месяцев побочных реакций местного и общего характера не отмечалось.

У 8 больных из 15, получавших лечение беклатом, наблюдалось клиническое улучшение. Хороший результат был получен у 7 пациентов, удовлетворительный — у одного. Потребность в симпатомиметиках снизилась с $5,7 \pm 0,43$ до $3,5 \pm 0,28$ ингаляций в сутки. Семи пациентам курс лечения был прерван из-за развившихся явлений фарингита и жалоб на осиплость голоса, несмотря на регулярное полоскание водой полости рта и зева после ингаляций.

У больных, получавших альдецин, бекотид, бекломет, через 8 недель от начала лечения достоверно возросли все показатели ФВД, в то время как у пациентов, получавших беклат, достоверно повысились только значения МПВ₂₅ (табл.1). За период лечения альдецином прирост МПВ₅₀ составил в среднем 19%, МПВ₂₅ — 17%. На фоне терапии беклатом эти показатели возросли в среднем только на 10%.

После лечения препаратами беклометазона уровень базального кортизола плазмы крови достоверных изменений не претерпел у больных всех исследуемых групп (табл.2).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности глюкокортикоида беклометазона при комбинированном исполь-

зовании в терапии бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом. Наибольшая эффективность была достигнута при лечении препаратами альдецин, бекотид в комбинации с беконазе, бекломет совместно с бекломет-назаль. Использование этих препаратов в терапевтической дозировке не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами. На фоне терапии беклатом у значительного числа больных отмечались местные побочные реакции, заставившие пациентов отказаться от дальнейшего использования этого препарата. Подтверждением клинической эффективности применения беклометазона явилось достоверное уменьшение потребности в ингаляционных симпатомиметиках, применявшихся больными ранее. Исследование показателей ФВД продемонстрировало достоверное повышение ФЖЕЛ, ОФВ₁, МПВ₅₀, МПВ₂₅ при лечении альдецином, бекотидом и беклометом. Терапия беклатом отличалась меньшей динамикой показателей ФВД — достоверно повысились лишь значения МПВ₂₅.

С целью изучения системного побочного действия от применения беклометазона оценивался уровень кортизола в сыворотке крови, было выявлено отсутствие его динамики после 8 недель лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что беклометазон в дозе 400 мг в сутки эндоназально и 400 мкг эндобронхиально не оказывает подавляющего влияния на функцию коры надпочечников, что соответствует данным литературы [11,12].

В ы в о д ы

1. Беклометазон эффективен при лечении больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, о чем свидетельствует достоверное уменьшение симптомов заболевания и понижение потребности в ингаляционных симпатомиметиках.

2. Анализ показателей ФВД указывает на большую эффективность альдецина, бекотида и бекломета в сравнении с беклатом.

3. В дозе 400 мкг эндобронхиально и эндоназально в сутки беклометазон не оказывает подавляющего действия на продукцию кортизола корковым веществом надпочечников.

4. Местные побочные реакции в виде фарингита и осиплости голоса наблюдаются только у больных, получавших беклат.

5. Наличие в комплекте препарата альдецин двух насадок делает его более удобным в комбинированной терапии бронхиальной астмы, сочетающейся с аллергическим ринитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Караулов А.В. Бронхиальная астма: новое понимание проблемы диагностики и лечения // Практикующий врач.— 1995.— № 1.— С.23—25.
2. Чучалин А.Г. Современные подходы к лечению бронхиальной астмы // Клин. фармакол. и тер.— 1993.— № 1.— С.17—22.
3. Dutoit J.I., Salome S.M., Woolcock A.J. Inhaled corticosteroids reduce the severity of bronchial hyperresponsiveness in asthma but oral theophylline does not // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.136.— P.1174—1178.
4. International Consensus Report on Treatment of Asthma.— 1992.— Vol.4.— P.601—641.
5. Johansson S.A. Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man // Eur. J. Respir. Dis.— 1982.— Vol.63, Suppl.122.— P.74—82.
6. Kerby J., Hargreave F., Gleich G., O'Byrne P. Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.136.— P.379—383.
7. Kerrebijn K.F. Use of topical corticosteroids in the treatment of childhood asthma // Ibid.— 1990.— Vol.141.— P.77—81.
8. Konig P. Inhaled corticosteroids their present and future role in the management of asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1988.— Vol.82.— P.297—306.
9. Law C.M., Marchant J.L., Honour J.W., Preece M.A., Warner J.O. Nocturnal adrenal suppression in asthmatic children taking inhaled beclomethasone dipropionate // Lancet.— 1986.— Vol.1.— P.942—944.
10. McGivern D.V. A comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate in perennial rhinitis // EAACI Congress, 12-th: Abstracts.— Stockholm, 1985.— № 215.
11. Toogood J. High-dose inhaled steroids therapy for asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83.— P.528.
12. Tukiainen P., Landensuo A. Effect of inhaled budesonide on severe steroids dependent asthma // Eur. J. Respir. Dis.— 1987.— Vol.70.— P.239—244.
13. Wilson N.M., Silverman M. Treatment of acute episodic asthma in pre-school children using intermittent high dose inhaled steroids at home // Arch. Dis. Child.— 1990.— Vol.65.— P.407—410.

Поступила 17.07.95.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Приглашаем Вас принять участие в 6-м Национальном Конгрессе по Болезням Органов Дыхания, который состоится в Новосибирске с 1 по 4 июля 1996 года.

1 июля 1996 года в рамках Конгресса будет проходить Школа Европейского Респираторного Общества.

Конгресс будет сопровождаться международной выставкой медицинского оборудования и фармацевтических препаратов.

По всем вопросам просим обращаться в Оргкомитет Конгресса в Москве по телефонам: (095) 465-48-52, (095) 465-53-64.