

емкость и требование специально оснащенных операционных и обученного персонала компенсируются существенным повышением эффективности лечения пульмонологических больных в тех учреждениях, где налажено регулярное применение ЭМ.

Большой арсенал экстракорпоральных методов и возможности их сочетанного применения открывают определенные перспективы развития этого направления:

создание новых селективных методов гемафереза и гемосорбции;

совершенствование методов экстракорпоральной коррекции функциональной активности форменных элементов крови;

развитие квантовой гемотерапии с использованием всего арсенала источников квантовой энергии;

создание лечебных программ с последовательным и сочетанным применением экстракорпоральных методик применительно к определенным стадиям и формам различных заболеваний органов дыхания.

Исследования в указанных направлениях не только обогатят практическую пульмонологию, но и оснастят теоретическую пульмонологию новыми представлениями о частностях патогенеза за-

болеваний органов дыхания и о возможностях их лечебной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буров А. Н. Сорбционная детоксикация в клинике туберкулеза органов дыхания: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— М., 1989.
2. Горчаков В. Д., Сергиенко В. И., Владимиров В. Г. Селективные сорбенты.— М., 1989.
3. Гравитационная хирургия крови / Под ред. О. К. Гаврилова.— М., 1984.
4. Евсеев Н. Г. Эфферентные методы в лечении больных аллергическими и аутоиммунными заболеваниями легких: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— М., 1986.
5. Иммунокоррекция в пульмонологии / Под ред. А. Г. Чучалина.— М., 1989.
6. Лопаткин Н. А., Лопухин Ю. М. Эфферентные методы в медицине.— М., 1989.
7. Мелентьева Е. М. Лимфоцитаферез и плазмаферез в лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1990.
8. Николаев В. Г. Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике.— Киев: Наукова Думка, 1984.
9. Шмелев Е. И. Иммунокорригирующая терапия хронических неспецифических заболеваний легких. Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— М., 1983.
10. Шмелев Е. И. и др. // Тер. арх.— 1983.— № 3.— С. 25—29.
11. Шмелев Е. И. и др. // Пробл. туб.— 1988.— № 10.— С. 42—46.

Поступила 12.01.91

© Х. ЛИНДРУУС, 1991

УДК 615.356:577.175.53]:615.835.5]:03:616.248

Х. Линдруус

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ КОРТИКОСТЕРОИДОВ В ВИДЕ ИНГАЛЯЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АСТМЫ

«Орион Фармацевтика», Финляндия

Одной из наиболее характерных патофизиологических особенностей течения бронхиальной астмы является воспаление дыхательных путей. Это приводит не только к гиперреактивности дыхательных путей, но также стимулирует и высвобождение определенных медиаторов воспаления, вызывающих бронхоконстрикцию, секрецию слизи и отек. Эти медиаторы в свою очередь вызывают дальнейшее усугубление воспалительного процесса, что может приводить к формированию спонтанно расширяющегося замкнутого порочного круга, существование которого способствует ухудшению состояния больного, страдающего астмой.

Сегодня фармацевтическая промышленность выпускает несколько глюкокортикоидов, предназначенных для применения в виде ингаляций. Беклометазон дипропионат является одним из наиболее широко используемых препаратов этой группы и поэтому его действие наиболее подробно изучено. Стандартная суточная доза беклометазона дипропионата для взрослых составляет 400 мкг, причем в этом случае речь идет о терапии с приме-

нением низких доз препарата. В то время как для большинства больных, страдающих бронхиальной астмой, эта доза является вполне достаточной, существует также и более малочисленная группа больных, для которых эта доза будет недостаточной. При этом может понадобиться дополнительное назначение какого-либо еще противоастматического средства. Кроме того, состояние больных этой группы может зависеть и от перорального приема стероидных препаратов. Несколько лет назад ставился вопрос относительно целесообразности назначения кортикостероидов в виде ингаляций больным, относящимся к данной группе. Сегодня же терапия с применением высоких доз стероидов широко применяется на практике, причем в случае назначения беклометазона дипропионата речь идет о суточной дозе в 1500 мкг для взрослых и 800 мкг для детей.

Как было указано выше, обоснованием назначения терапии с применением высоких доз кортикостероидов в виде ингаляций является оптимизация контроля за состоянием больных, страдаю-

щих нестабильной астмой, а также облегчение процесса снижения дозы или отмены перорального приема кортикостероидов. Среди первых исследователей, занимавшихся разработкой и проверкой этой гипотезы, были J. H. Toogood et al., которые в 1977 году производили сравнение эффективности применения суточной дозы беклометазона дипропионата в 1600 мкг и плацебо при лечении больных, страдающих бронхиальной астмой. Результаты этих исследований продемонстрировали, что по мере увеличения дозы беклометазона дипропионата отмечалось и более стойкое снижение выраженности симптомов, уменьшение числа астматических приступов и улучшение функции легких [1]. Позднее эти результаты были подтверждены в ходе еще нескольких исследований.

M. J. Smith и M. E. Hodson в 1983 году опубликовали сообщение об эффективности применения высоких доз беклометазона дипропионата в течение продолжительного периода времени при лечении 293 больных, у которых не удавалось добиться адекватного контроля за состоянием при назначении обычных доз препарата или которым для контроля астматических приступов требовалось назначение пероральных кортикостероидов. Улучшение степени контроля за состоянием отмечалось у 62 % больных, причем оно сопровождалось снижением числа острых астматических приступов [2].

Совсем недавно S. Salmeron et al. (1989) в ходе двойного слепого исследования производили сравнение эффективности применения беклометазона дипропионата в дозе 1500 мкг в день с плацебо. Велось наблюдение за 43 больными, страдавшими бронхиальной астмой, состояние которых не поддавалось контролю при приеме сальбутамола в виде ингаляций или при пероральном приеме теофиллина. При лечении этих больных стабилизация состояния вначале была достигнута путем назначения пероральных кортикостероидов, а затем пероральный прием был заменен приемом в виде ингаляций. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных, получавших беклометазон дипропионат, показатели форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха даже превышали оптимальные уровни до назначения преднизолона. При этом в течение 8-недельного периода исследований отмечалась тенденция к улучшению состояния. У больных, получавших плацебо, соответствующие параметры функции легких оставались ниже оптимального уровня [3].

Несколькими авторами была также сделана попытка дать количественную оценку тому, в какой мере применение высоких доз кортикостероидов в виде ингаляций сможет заменять пероральный прием стероидных препаратов. При проведении этих исследований в большинстве случаев были получены аналогичные результаты. В среднем можно считать, что у 31 % больных, у которых

ранее отмечалась зависимость от перорального приема стероидов, может быть произведена полная отмена системной стероидной терапии. В дополнение к этому еще 48 % больных могли снизить пероральный прием стероидов. Среднее снижение дневной дозы преднизолона, как сообщается, составляет 5,2 мг [4]. Прием беклометазона дипропионата позволяет более эффективно снижать дозу преднизолона, чем прием будесонида [5]. Вместе с тем, так же как и всегда в случаях снижения дозировок при стероидной терапии, следует следить за тем, чтобы оно осуществлялось постепенно.

Сейчас можно говорить о наличии достаточных доказательств в пользу того, что применение высоких доз стероидов в виде ингаляций может быть особенно благоприятным при лечении больных, страдающих нестабильной бронхиальной астмой или зависящих от перорального приема стероидных препаратов. Вместе с тем, безусловно встает вопрос и о том, увеличивается ли частота побочных явлений при увеличении дозы стероидных препаратов, предназначенных для приема в виде ингаляций.

Первым и, по всей вероятности, наиболее важным в этом плане является вопрос о том, вызывает ли применение подобных дозировок стероидов подавление функции надпочечников. В 1983 году M. J. Smith и M. E. Hodson этот вопрос был поставлен в ходе наблюдений за 54 больными, страдавшими бронхиальной астмой, возраст которых составлял 17—76 лет. Больным в сутки назначались дозы беклометазона дипропионата, доходившие до 2000 мкг. Продолжительность терапии составляла от 6 до 60 месяцев. В среднем через 23 месяца после начала терапии больные подвергались обследованию. В ходе данного исследования было установлено, что суточные дозы, доходившие до 1500 мкг, не вызывали никаких признаков подавления функции надпочечников, что было установлено путем оценки уровней кортизола в плазме и непродолжительного ответа на тетракозакрин. Эти параметры оставались в пределах нормы у 91 % больных. Кроме того, у 9 больных была произведена оценка уровней суточного выделения кортизола с мочой. В 8 случаях уровни суточной экскреции кортизола оставались в пределах нормы. Вместе с тем, при дальнейшем увеличении суточной дозы беклометазона дипропионата на 33 % и доведении ее до 2000 мкг в день все же были отмечены некоторые признаки подавления функции надпочечников. Таким образом, авторы приходят к выводу о том, что при длительном приеме беклометазона дипропионата в виде ингаляций в дозах до 1500 мкг в сутки существует весьма незначительный риск развития подавления функции надпочечников [6].

Очень близкие по значению результаты были получены и R. S. Francis et al., которые вели наблюдение за небольшой группой больных, страдавших бронхиальной астмой и в течение

свыше 8 лет принимавших высокие дозы кортикостероидов в виде ингаляций [7].

Следует отметить, что эти результаты не являются столь поразительными, если иметь в виду, что беклометазон дипропионат очень плохо всасывается из легких, а также и то, что препарат частично метаболизируется уже в тканях легких. Кроме того, необходимо упомянуть о том, что биологическая инактивация беклометазона дипропионата происходит в результате первого прохождения через печень. Это означает, что незначительная часть препарата, всасываемая из легких, обладает очень непродолжительным периодом полувыведения из системного кровотока.

Другим побочным явлением, представляющим особый интерес при приеме стероидных препаратов в виде ингаляций, является развитие кандидоза полости рта и глотки. Опираясь на имеющийся в нашем распоряжении опыт, можно полагать, что в случае назначения терапии высокими дозами при разделении приема стероидных препаратов на несколько ингаляций малыми дозами риск развития кандидоза увеличивается. Вместе с тем, при использовании препаратов с более высокими концентрациями стероидных гормонов, например при использовании препарата бекломет 250 мкг/дозу, риск развития кандидоза сравним с риском, имеющим место при применении более низких доз препарата. Таким образом, было выдвинуто предположение о том, что значение имеют не общий объем принимаемого стероидного гормона, а скорее число и частота производимых ингаляций. Риск возникновения кандидоза может быть также уменьшен с помощью специальных приспособлений для проведения ингаляций (спейсеров), а также путем полоскания полости рта водой после каждой ингаляции [8].

Третьим возможным побочным явлением, возникающим при применении стероидных препаратов в виде ингаляций, является нарушение целостности слизистой оболочки дыхательных путей. Этот вопрос возникает вполне естественно, так как, основываясь на результатах дерматологических исследований, уже давно известно, что риск возникновения побочных явлений в этом плане возрастает по мере увеличения концентрации препарата и продолжительности терапии. В ходе одного из исследований проводилось наблюдение за 10 больными, страдавшими бронхиальной астмой, которые в течение 11 месяцев принимали высокие дозы стероидных препаратов в виде ингаляций. Этим больным производилась фибробронхоскопия, во время которой осуществлялся забор биопсийного материала для исследования с помощью световой и электронной микроскопии. При визуальном обследовании трахеобронхиального дерева не было обнаружено никаких признаков атрофии или изъязвлений. При микроскопическом исследовании также не было выявлено никаких специфических признаков атрофии слизистой оболочки или соединительной ткани [9].

Поскольку все системные глюкокортикоиды обладают диабетогенным эффектом, возникает вопрос о наличии подобного эффекта и у ингаляционных стероидов. Эта проблема явилась предметом исследования Р. Ebden и соавт., изучавших влияние беклометазона дипропионата в суточной дозе 2000 мкг на тест толерантности к глюкозе, уровень инсулина и концентрацию холестерина и триглицеридов у 14 здоровых и 10 страдающих сахарным диабетом больных, получавших диетотерапию. Ни в одной из обследованных групп не было выявлено значимых нарушений углеводного и липидного обмена. Суточная доза преднизолонa на фоне терапии беклометазоном уменьшилась в среднем на 5,2 мг. В перерасчете на преднизол беклометазон дипропионат является более эффективным по сравнению с другими стероидами для ингаляционного применения (будесонид) [10].

При назначении терапии с применением высоких доз стероидных препаратов в виде ингаляций рекомендуется использовать так называемые спейсеры. Это приспособление обеспечивает распределение большей части препарата в легких, что приводит к лучшей эффективности терапии. Кроме того, поскольку меньшее количество стероидного препарата задерживается в полости рта, применение спейсера сводит к минимуму риск возникновения кандидоза. Подобное приспособление особенно удобно для детей и пожилых людей, так как его применение облегчает проведение ингаляций. Используя спейсер, больному не требуется добиваться синхронизации вдоха со временем распыления дозы препарата из аэрозольного баллончика, и таким образом скорость проведения ингаляции может контролироваться непосредственно больным.

В заключение следует указать, что применение терапии с использованием высоких доз стероидов в виде ингаляций предоставляет явные преимущества для больных, страдающих нестабильной бронхиальной астмой, в особенности для тех, у которых развилась зависимость от перорального приема стероидных препаратов. Учитывая опыт применения подобного типа терапии, накопленный нами в течение приблизительно десяти лет, можно с достаточным основанием говорить о ее безопасности и отсутствии связи с возникновением сколько-нибудь серьезных побочных явлений. Таким образом, вместо того, чтобы говорить о применении ингаляционной кортикостероидной терапии с точки зрения использования высоких или низких доз, было бы более адекватным говорить о применении широкого диапазона дозировок в зависимости от тяжести астмы и реакции больного на предпринимаемую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Toogood J. H., Lefcoc. N. M., Haines D. S. M. et al. // J. Allergy.— 1977.— Vol. 59.— P. 298—308.

2. Smith M. J., Hodson M. E. // Lancet.— 1983.— Vol. 1.— P. 265—269.
3. Salmeron S., Guerin J. C., Godard P. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1989.— Vol. 140.— P. 167—171.
4. Karalus N. C., Harrison A. C. // N. Z. med. J.— 1987.— Vol. 1900, N 824.— P. 306—308.
5. Rafferty P., Tucker L. G., Frame M. H. et al. // Brit. Dis. Chest.— 1985.— Vol. 79.— P. 244—250.
6. Smith M. J., Hodson M. E. // Thorax.— 1983.— Vol. 38.— P. 676—681.
7. Francis R. S. // Clin. Allergy.— 1984.— Vol. 14.— P. 49—53.
8. Laursen L. C., Taudorf E., Weeke B. // Europ. J. resp. Dis.— 1986.— Vol. 68.— P. 19—28.
9. Laursen L. C., Taudorf E., Borgeskov S. et al. // Allergy.— 1988.— Vol. 43.— P. 284—288.
10. Ebden P., McNally P., Samanta A., Fancourt G. J. // Resp. Med.— 1989.— Vol. 83.— P. 289—291.

Поступила 23.02.90

Заметки из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.24-006.6-039:616.24-002.2

*И. Г. Даниляк, А. А. Овчинников, Л. К. Романова, Т. Б. Младковская,
Ф. Е. Гуляева, А. А. Воробьев*

СЛУЧАЙ БРОНХИОЛОАЛЬВЕОЛЯРНОГО РАКА ЛЕГКИХ

Кафедра внутренних болезней № 2 1-го лечебного факультета (зав.— проф. А. В. Сумароков), кафедра хирургических болезней № 1 2-го лечебного факультета (зав.— проф. Г. И. Лукомский) ММА им. И. М. Сеченова и лаборатория пульмонологии (рук.— проф. Л. К. Романова) НИИ морфологии человека АМН СССР

Бронхиолоальвеолярный рак (БАР), нередко протекающий под маской хронических неспецифических заболеваний легких или туберкулеза, недостаточно знаком практикующим врачам [1, 2]. Именно этим можно объяснить распознавание этой грозной болезни при жизни лишь у половины больных [3], причем, как правило, в ее финале. Вот почему описание каждого случая прижизненного диагноза БАР представляет большой интерес. Приводим наше наблюдение.

Б-я А., 49 лет, медсестра, была направлена в клинику в январе 1984 года с диагнозом хроническая пневмония.

При поступлении жаловалась на кашель с небольшим количеством светлой мокроты, периодически кровохарканье, боли под левой лопаткой, одышку при физической нагрузке. В 22-летнем возрасте у нее была выявлена киста верхней доли левого легкого. В возрасте 33 лет проведена резекция нагноившейся кисты, после чего в течение 16 лет был период полного клинического благополучия. Затем возник кашель с небольшим количеством мокроты. Была диагностирована сначала правосторонняя нижнедолевая, а через 2 года двусторонняя пневмония, перешедшая в хроническую, протекавшую с ежегодными обострениями, которые сопровождалась усилением кашля, увеличением количества мокроты до 20—30 мл за сутки, субфебрильной температурой. За 2 года до поступления в клинику отмечена отрицательная рентгенологическая динамика: появление фокуса затемнения в средних отделах левого легкого на фоне послеоперационных рубцовых изменений. В течение последнего года отмечает появление прогрессирующей одышки и периодически кровохарканье. Лечилась амбулаторно, неоднократно госпитализировалась в различные стационары. Лечение антибактериальными препаратами эффекта не давало. При рентгенологическом исследовании отмечалось прогресси-

рование процесса с образованием сливающихся затемнений в нижних долях обоих легких.

Состояние при поступлении относительно удовлетворительное. Нормального питания. Периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка в дыхании участвует симметрично, число дыханий в покое 22 в минуту. Перкуторно над обоими легкими в задненижних отделах определялось притупление, более выраженное слева. Прослушивались ослабленное дыхание и рассеянные сухие хрипы. В нижних отделах с обеих сторон, больше слева, крепитация. Пульс 74 удара в минуту, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены.

В анализе крови нейтрофильный лейкоцитоз ($12 \cdot 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ до 30 мм в час, повышение α_2 -глобулинов до 13%. Другие лабораторные показатели в пределах нормы.

Мокрота слизисто-гнойная. При цитологическом исследовании двукратно обнаружены атипичные эпителиальные клетки.

По данным спирорографии и радиоспирографии отмечено резкое снижение вентиляции легких со стойким нарушением бронхиальной проходимости в средненижних отделах левого легкого.

Наличие двустороннего патологического процесса в легких, его волнообразное течение, неуклонное прогрессирование, несмотря на адекватную антибактериальную терапию, кровохарканье и неоднократное выявление атипичных клеток в мокроте позволило заподозрить бронхиолоальвеолярный рак, диагноз которого подтвердился при рентгенологическом исследовании.

Рентгенография (рис. 1): в обоих легких отмечаются многочисленные участки затемнения различной величины (ацинозные, дольковые, субсегментарные), локализующиеся во всех долях легких, кроме верхушек, которые находятся в состоянии гипервентиляции. Преобладает поражение нижних и средних отделов легких. Оба легких, особенно левое, окутаны плевроальвеолярными наслоениями. Заключение: Двусторонний распространенный БАР.