

*А.Н.Цой, О.А.Шор***ДИНАМИКА ОФВ₁ В ПЕРИОД ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ
АНТИАСТМАТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ И ПОСЛЕ ИХ ОТМЕНЫ**

Московская медицинская Академия им.И.М.Сеченова, кафедра клинической фармакологии

**THE FEV₁ DYNAMICS BEFORE AND AFTER CONTINUOUS TREATMENT WITH
ANTIASTHMATIC DRUGS***A.N.Tsoy, O.A.Shor***S u m m a r y**

More than 3000 respiratory function testings were analysed in patients with bronchial asthma (BA) and chronic bronchitis (CB), who were medicated during 4—11 months with inhalational glucocorticosteroids (IGCS) of high and low doses, with theophylline, β_2 -adrenomimetics of prolonged action. The patients were supervised during 5—22 months after abolition of the medicine. The efficiency of the drugs was analysed in 67 patient with most complete data on FEV₁ dynamics with its next estimation in the period of drug abolishment.

The difference between the velocity and degree of FEV₁ decrease after abolition of the medication was found, and that decrease depended not only on the dose of IGCS but on FEV₁ initial values. FEV₁ decreased faster and greater in patients medicated with high doses of IGCS and in ones with initial FEV₁ greater than 30% pred. ($p < 0.05$). Patients with BA were more sensible to the therapy. The same differences in FEV₁ dynamics were found in patients medicated with β_2 -agonists and theophylline. The former treatment does not yields on its efficacy to IGCS treatment, especially in young patients with BA, and does not depended on the disease stage. It is necessary, however, to keep treatment constant taking into account the sharp FEV₁ decrease in patients with BA and CB after β_2 -agonist abolition. The theophylline treatment ought to be began at any stage of the disease, especially in young patients, and carried out continuously to eliminate possible worsening of the bronchial pass after medication abolition.

Р е з ю м е

Проанализированы более 3000 результатов исследований ФВД у больных бронхиальной астмой (БА) и хроническим бронхитом (ХБ), получавших 4—11 месяцев ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в высоких и низких дозах, препараты теофиллина, β_2 -адреностимуляторы длительного действия (β_2 -АС) и наблюдавшихся в течение 5—22 месяцев после их отмены. У 67 пациентов с наиболее полными данными анализировалась эффективность их влияния по динамике ОФВ₁ с последующей оценкой его в период отмены препаратов.

Выявлено различие в скорости и степени снижения ОФВ₁ после прекращения лечения, зависящее не только от дозы ИГКС, но и от исходной величины ОФВ₁: быстрее и в более выраженной степени снижалось ОФВ₁ у больных в группе с ИГКС низких доз и с исходным ОФВ₁ < 30% ($p < 0,05$), больные БА лучше поддаются лечению. Выявлены различия в динамике ОФВ₁ и у больных, принимавших β_2 -АС и ТФ. Эффективность лечения β_2 -АС не уступает ИГКС (особенно у молодых больных БА) и не зависит от стадии заболевания. Однако, учитывая резкое снижение ОФВ₁ у больных БА и ХБ после отмены β_2 -АС, лечение лучше проводить постоянно. Лечение ТФ следует начинать на любой стадии заболевания, особенно у более молодых пациентов и проводить длительно, опасаясь возможного ухудшения проходимости бронхов после отмены препаратов.

Несмотря на большое количество различных исследований, касающихся лечения бронхиальной астмы (БА), многие стороны еще остаются спорными. В частности, недостаточно данных о длительных проспективных исследованиях эффективности лечения антиастматическими лекарственными средствами (ААЛС). Большинство исследований посвящены оценке влияния какого-либо конкретного ААЛС, его фармакодинамики и фармакокинетики на рандомизированных группах больных [1,2,3]. В литера-

туре были найдены единичные сведения по наблюдению больных БА, принимающих различные ААЛС максимум в течение 1—1,5 года [4,5,8], ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и β_2 -адреностимуляторы (β_2 -АС), детей [7] и взрослых [6]. При этом авторы не оценивали качество жизни больных. Таким образом, даже такие более или менее длительные исследования не могут ответить на вопрос о том, как снижаются показатели бронхиальной проходимости и какова ее обратимость.

Цель данной работы — оценка динамики показателей функции внешнего дыхания (ФВД) в период приема ААЛС (препараты теофиллина — ТФ, β_2 -АС длительного действия, ИГКС) от 4 до 11 месяцев и в период от 5 до 22 месяцев после их отмены у больных с бронхообструктивным синдромом. В данной работе использовали результаты динамического наблюдения за больными, получавшими ААЛС, и проведения повторных проб с β_2 -стимуляторами для определения обратимости бронхиальной обструкции.

Данное исследование проводили с использованием первичной медицинской документации по клиническому изучению применения ААЛС у больных БА и хроническим обструктивным бронхитом (ХБ), накопленной за 1985—1993 гг. работы кабинета функции внешнего дыхания кафедры клинической фармакологии ММА им.И.М.Сеченова. Исследованию подвергались пленки с записями результатов изучения ФВД (исследование объем—поток и бодиплетизмография) в исходе и пробы с β_2 -АС на обратимость бронхиальной обструкции.

Для осуществления задач исследования было проанализировано свыше 3000 пленок больных, принимавших ИГКС, ТФ и β_2 -АС длительного действия. Все исследования выполнялись на аппарате "Бодискрин II" фирмы "Jaeger", Германия.

После тщательного анализа из имевшихся первоначально данных было отобрано для дальнейшего исследования 67 записей ФВД пациентов, страдающих БА и ХБ и получавших ИГКС, ТФ и β_2 -АС (таблица).

Среди больных, получавших в течение 7—11 месяцев ИГКС (беклометазона дипропионат, пульмикорт) и наблюдавшихся в течение 8—14 месяцев после их отмены, было выделено несколько групп в зависимости от дозы и исходного значения $ОФВ_1$: получавших низкие дозы (ИГКСН) стероидов (в среднем по 200 мкг/сутки беклометазона) и высокие (ИГКСВ) дозы (800 мкг/сутки); группы с исходным значением $ОФВ_1$ ниже 30% ($ОФВ_1 < 30\%$) и свыше 30% ($ОФВ_1 > 30\%$) от должных величин. Среди больных ИГКСН $ОФВ_1 < 30\%$ было 6 человек (5 страдало БА и 1 ХБ, 1 мужчина и 5 женщин); в группе $ОФВ_1 > 30\%$ было 6 человек (5 больных БА и 1 — ХБ, 3 мужчин и 3 женщин). Больных ИГКСВ $ОФВ_1 < 30\%$ было 4 человека (3 страдало БА, 1 ХБ, 2 мужчин и 2 женщины); и

больных ИГКСВ $ОФВ_1 > 30\%$ было 4 человека (3 с БА и 1 страдал ХБ, 1 мужчина и 3 женщины).

Среди больных, принимавших ТФ (теопэк, ретафиллин, дулофиллин, теотард) в течение 5—7 месяцев и наблюдавшихся 4—6 месяцев после их отмены, были выделены группы с исходным значением $ОФВ_1 < 55\%$ и со значением $ОФВ_1 > 55\%$, а также возрастные группы до 40 лет и старше 40 ($ТФ < 40$ и $ТФ > 40$). В группе ТФ $ОФВ_1 < 55\%$ было по 7 человек из каждой возрастной группы и каждой нозологии; в группе ТФ $ОФВ_1 > 55\%$ было 11 человек, из них ТФ < 40 лет — 7 человек и 4 — ТФ > 40, из них у 5 была БА, у 4 — ХБ.

Среди больных, находившихся на лечении β_2 -АС длительного действия (формотерол) в течение 4—6 месяцев и наблюдавшихся 4—6 месяцев после их отмены, были выявлены возрастные группы β_2 -АС < 40 лет и β_2 -АС > 40 лет. В группе β_2 -АС < 40 было 3 мужчин и 9 женщин, из них 9 человек были с БА и 3 страдали ХБ; в группе β_2 -АС $ОФВ_1 > 40$ было 9 женщин и 1 мужчина, 8 с БА и 2 с ХБ.

Отобранные и отсортированные для дальнейшего анализа данные по пациентам, включавшие пленки с многочисленными записями показателей ФВД, сделанных во время повторных контрольных осмотров больных, находившихся на вышеописанных длительных лечебных программах, далее вносились в специально составленную для этой цели компьютерную базу данных. В нее входили фамилия, имя, отчество больного, регистрационный номер исследования, диагноз, цель исследования, дата исследования, результат исследования и важнейшие показатели ФВД и бодиплетизмографии с включением должных величин и процентов от должного значения. Программное обеспечение позволяло проводить быструю компьютерную сортировку данных по любому показателю и признаку исследования, а также осуществлять поиск любых заданных характеристик, что существенно облегчало в дальнейшем статистическую обработку данных.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики и корреляционного анализа. В случае нормального распределения признака в группах использовался критерий Стьюдента и рассчитывалась линейная корреляция. При ненормальном распределении применялись непараметрические

Т а б л и ц а

Характеристика данных ФВД по возрасту, полу, нозологии пациентов и исследуемому препарату ($X \pm SEM$)

	Средний возраст больных, лет		Больные, получавшие ингаляционные стероиды, чел.		Больные, получавшие теофиллины, чел.		Больные, получавшие β_2 -агонисты, чел.	
	БА	ХБ	БА	ХБ	БА	ХБ	БА	ХБ
Мужчины	43±0,6	46±0,7	5	2	4	6	1	3
Всего ...			7		10		4	
Женщины	41±0,2	44±0,8	11	2	8	7	16	2
Всего ...			13		15		18	

кие методы: рассчитывался критерий Вилкоксона и корреляция Спирмена. Эти расчеты проводились также при помощи компьютерной обработки с использованием программ *Statgraph*, *FoxPro 2.5 LAN* и *Fox-Graph*® *Fox Software* под управлением операционной системы *DOS 6.0*, а также в среде *Windows 3.1*® *Microsoft Corp.*

В группе больных ИГКСН $ОФВ_1 < 30\%$ выявились следующие закономерности (рис.1). Через 1—2 месяца после начала терапии происходило достоверное увеличение показателя $ОФВ_1$ на 25 % по сравнению с исходным значением у больных БА и на 15—20% у больных ХБ. В течение всей лечебной программы (7—11 месяцев) это значение оставалось постоянным, после прекращения лечения в течение 3—4 месяцев показатель оставался прежним, но в последующий период времени 8—14 месяцев $ОФВ_1$ снижался постепенно до значения, на 50% превышающего исходное (50%).

В группе больных, принимавших ИГКСН $ОФВ_1 > 30\%$ у больных БА и ХБ в первые два месяца лечения показатель возрастал на 20% и держался так в течение всего периода лечения (7—10 месяцев) и спустя 3—4 месяца после прекращения его; затем наступало его снижение и в течение 8—14 месяцев достигало значения, превышающего на 60% исходное (60%).

У больных, принимавших ИГКСВ, $ОФВ_1 < 30\%$ за первые 2 месяца показатель увеличился на 20% у больных БА и на 15% у больных ХБ (рис.2); это значение оставалось постоянным в период лечения (6—9 месяцев) и через 6—7 месяцев после его прекращения, затем происходило снижение его в последующие 8—15 месяцев до значения, на 80% превышавшего исходное (80%).

В группе больных с ИГКСВ $ОФВ_1 > 30\%$ динамика $ОФВ_1$ была одинакова у больных БА и ХБ: на 20% увеличивалось значение $ОФВ_1$ в течение 1—2 месяцев, сохранялось на этом уровне в течение всего периода лечения и спустя 6—8 месяцев после окончания программы снижалось до значения, на 80% (80%)

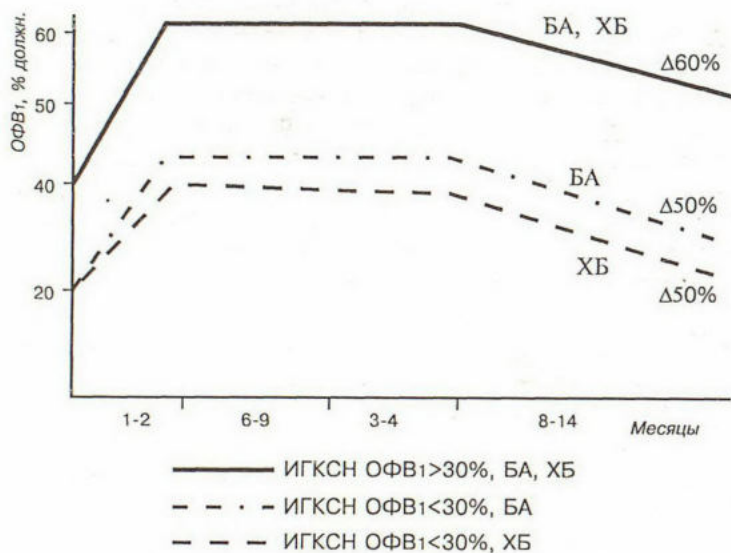


Рис.1. Динамика показателей $ОФВ_1$ больных БА и ХБ в группе ИГКСН $ОФВ_1 > 30\%$ и ИГКСН $ОФВ_1 < 30\%$.

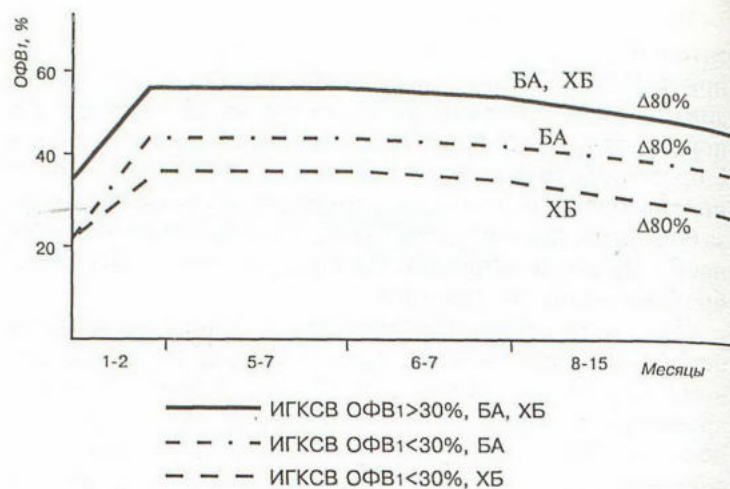


Рис.2. Динамика $ОФВ_1$ больных БА и ХБ в группе ИГКСВ $ОФВ_1 > 30\%$ и $ОФВ_1 < 30\%$.

превышающего исходное, в течение последующих 8—12 месяцев.

Таким образом, различие в скорости и степени снижения $ОФВ_1$ у больных зависело не только от дозы ИГКС, но и от исходной величины $ОФВ_1$: быстрее и в более выраженной степени снижалось $ОФВ_1$ ($p < 0,05$) у больных, принимавших низкие дозы ИГКС и с исходными значениями $ОФВ_1 < 30\%$.

На рис.3 отображена графически динамика показателей $ОФВ_1$ у больных БА и ХБ в группе принимавших β_2 -АС длительного действия в возрасте до и старше 40 лет (β_2 -АС < 40 и β_2 -АС > 40). Через 3—4 месяца от начала приема препарата в группе β_2 -АС < 40 значение $ОФВ_1$ увеличилось на 20% и оставалось таким в течение всего периода лечения (4—8 месяцев), после отмены препарата наблюдалось постепенное снижение $ОФВ_1$ в течение 1—4 месяцев, а через 4—6 месяцев снизилось до значения, которое оказалось на 25% ниже исходного (-25%), при этом не была выявлена зависимость динамики показателей от исходного значения $ОФВ_1$ в обеих группах больных.

У больных БА в группе β_2 -АС > 40 в течение 3—4 месяцев значение $ОФВ_1$ недостоверно изменилось — увеличилось на 5—10% ($p > 0,05$), а у больных бронхитом на 5—7% ($p > 0,05$), и сохранилось на этом уровне 1—2 месяца с последующим снижением за 5—10 месяцев до значения на 25% ниже первоначального (-25%).

Таким образом, динамика $ОФВ_1$ в группе β_2 -АС < 40 была одинакова как у больных БА, так и ХБ, в группе же β_2 -АС > 40 увеличение $ОФВ_1$ во время лечения было достоверным лишь у больных БА. Однако динамика $ОФВ_1$ после отмены препаратов была одинакова в обеих группах.

Не выявилось достоверных различий в динамике показателей $ОФВ_1$ у больных БА и ХБ в группе ТФ < 40 в зависимости от исходного значения $ОФВ_1$. Через 3—4 месяца от начала лечения показатель возрос на 10—20% ($p < 0,05$), начал снижаться сразу после отмены препарата и через 7—10 месяцев достиг значения на 15% ($p < 0,05$) меньше исходного (-15%). В группе

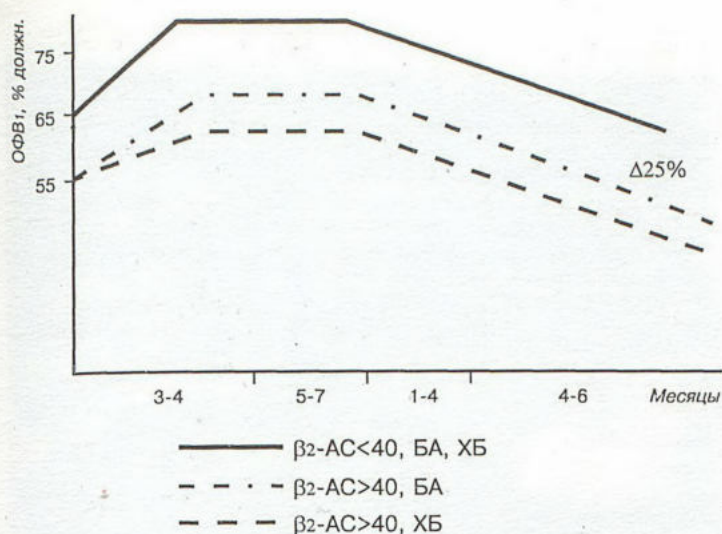


Рис.3. Динамика показателей ОФВ₁ в группе β_2 -АС<40 лет и β_2 -АС>40 лет.

ТФ>40 у больных как БА, так и ХБ с исходным ОФВ₁>55% произошло увеличение показателя на 15% ($p<0,05$), в подгруппе с исходным ОФВ₁<55% на 10% ($p<0,05$) показатели держались на достигнутом уровне в течение периода лечения (5—7 месяцев), затем они снизились на 25% ниже первоначального значения (–25%) — рис.4.

Таким образом, снижение ОФВ₁ после отмены ТФ у более молодых больных было менее выражено и происходило не так резко, как в группе ТФ>40.

З а к л ю ч е н и е

Принимая во внимание полученные результаты, можно сделать некоторые теоретические и практические выводы.

Лечение ИГКСН одинаково эффективно при любом исходном значении ОФВ₁, однако при большем значении этого показателя, то есть при менее тяжелом течении заболевания, после окончания лечения показатели ФВД остаются дольше на увеличенном уровне и снижаются до значений, превышающих исходные. Больные БА лучше поддаются лечению, чем больные ХБ. Из этого следует, что при более раннем начале ингаляционной гормонотерапии можно дольше поддерживать достигнутый лечебный эффект и после отмены ИГКС у больных как БА, так и ХБ.

При сравнении результатов наблюдения за больными, лечившимися разными дозами ИГКС, можно сделать вывод, что показатели ФВД у больных, получавших ИГКСВ после отмены препаратов оставались на уровне значений, намного превышающих исходные показатели больных, лечившихся как ИГКСН, так и ИГКСВ. Эта зависимость наблюдалась при обеих нозологиях и различных значениях исходного ОФВ₁. Так что более эффективным можно считать лечение, начатое в более ранние стадии болезни и сразу ИГКСВ у больных БА и ХБ.

При оценке результатов наблюдения за больными, принимавшими β_2 -АС длительного действия, выяснилось,

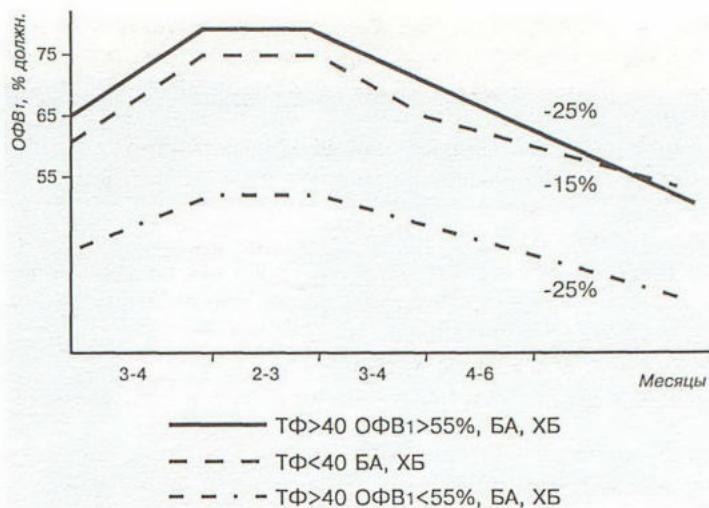


Рис.4. Динамика ОФВ₁ у больных в группах ТФ<40 и ТФ>40 ОФВ₁<55% и >55%.

что после отмены препарата происходило постепенное ухудшение функции внешнего дыхания и оно не зависело от исходного значения ОФВ₁ и от возраста пациентов. Однако лечение больных более молодого возраста (β_2 -АС<40) было более эффективным, чем пожилых больных, а пациенты, страдавшие ХБ, хуже отвечали на лечение по сравнению с больными БА. Таким образом, эффективность лечения β_2 -АС длительного действия не уступает по эффективности лечению ИГКС (особенно у больных до 40 лет), не зависит от стадии заболевания и является более эффективным у молодых пациентов (до 40 лет) и больных БА; однако, учитывая резкое ухудшение показателя ОФВ₁ пациентов с бронхообструктивным синдромом после отмены препаратов, лечение этими препаратами следует проводить постоянно или проявить осторожность при решении вопроса о постоянном их назначении.

Доказанная многочисленными исследованиями эффективность препаратов ТФ подтверждается и в данной работе, она сравнима с эффектом от лечения ИГКС препаратами, особенно в более молодой группе больных, и одинакова с результатами лечения β_2 -АС длительного действия. Однако после отмены препарата, как и в случае применения β_2 -АС, происходило постепенное ухудшение состояния пациентов, однако конечные показатели ОФВ₁ при лечении ТФ были несколько выше по сравнению с β_2 -АС. Это ухудшение было более выражено у больных старше 40 лет и не зависело от исходного значения ОФВ₁ и нозологии обструктивного синдрома. Улучшение функции дыхания в начале терапии было заметно у более молодых больных БА и ХБ и также не зависело от исходного значения ОФВ₁. Таким образом, лечение ТФ следует начинать на любой стадии заболевания, особенно у более молодых пациентов, и проводить длительно, опасаясь возможного ухудшения проходимости бронхов после отмены препаратов.

Все вышеуказанные выводы нуждаются в подтверждении на большем количестве рандомизированных групп больных БА и ХБ в сопоставлении с контрольными группами при длительном лечении ААЛС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Budesonide. Clinical Experience in Asthma and Rhinitis / Ed. P.J.Barnes, N.Mygind.— Manchester: ADIS Press Int. Limited, 1988.— P.26—32.
2. Byrne P.O. The management of adult asthma // Inhaler Therapy in Asthma (Highlights of a Satellite Symposium Organized by Astra at the First Congress of the European Respiratory Society) — Brussels, 1991.— P.13—15.
3. Fabbri N.J. The diagnosis and management of asthma // Asthma Management and Drug Design (Highlights of a Satellite Symposium Organized by Astra at the Second Annual Congress of the European Respiratory Society)— Vienna, 1992.— P.15—17.
4. Flenley D.C. Can today's treatment prevent tomorrow's obstruction // Br. J. Clin Pract.— 1988.— Vol.42, № 2.— Suppl.59.— P.25—36.
5. Gross N.J. Anticholinergic Therapy in Obstructive Airways Disease.— London: Franklin Scientific Publ., 1993.— P.19—23.
6. Juniper E.F., Kline P.A., Vanzieleghem M.A., Ramsdale E.H., O'Bryne P.M., Hargreave F.E. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in non-steroid-dependant asthmatics // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.142.— P.632—636.
7. Kerrebijn K.F., van Ess-Zandvliet E.M., Neijens H.J. Effects of long-term treatment with inhaled corticosteroids and β -agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1987.— Vol.79.— P.653—659.
8. Petty T.L. Early identification and intervention in chronic obstructive pulmonary disease // Lung Respir.— 1993.— Vol.10.— P.2—3.

Поступила 31.10.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.233-002-06

Т.В.Спичак, В.С.Реутова

СТОЙКИЕ БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО БРОНХИОЛИТА

НИИ педиатрии РАМН, Москва

RESPECTIVE BRONCHOPULMONARY IMPAIRMENTS AFTER BRONCHIOLITIS RELIEF

T.V.Spichack, V.S.Reutova

S u m m a r y

Examination results in 95 children after bronchiolitis relief caused the obliteration development are presented in the article. The patients were divided into the following groups relatively to prevalence of obliteration: the group with McLeod syndrome, the "lobar obliteration" group, and the "focal obliteration" group. The characteristics of every marked obliteration types was observed. The data of histology studies in pulmonary tissue were observed in 4 operated children.

Р е з ю м е

В статье представлены результаты обследования 95 детей, перенесших бронхиолит, приведший к развитию облитерации в легких, по распространенности которых выделены следующие группы: больные с синдромом Маклеода, с "долевой" и "очаговой" облитерацией. Дана характеристика каждого из выделенных вариантов облитерации. Приведены данные гистологического исследования легочной ткани 4 детей, оперированных по поводу облитерирующих процессов в легких.

Одним из неблагоприятных воздействий вирусов на легочную ткань является формирование облитерирующих процессов в легких. Облитерирующий бронхиолит представляет собой фиброзный процесс, который в первую очередь поражает мелкие дыхательные пути и в значительной степени снижает перфузию легочной ткани за счет нарушений на уровне капилляров [11]. Клинически облитерирующие процессы в легких часто протекают по типу хронической обструктивной болезни. В настоящее время установлено, что одним из вариантов облитерирующих бронхиолитов является синдром Маклеода, или "одностороннего сверхпрозрачного легкого" [5,7,9].

Целью наших исследований явилось изучение клинико-рентгенологических и функциональных особенностей облитерирующих процессов в легких у детей.

Больные обследовались по программе, включающей тщательный сбор анамнестических данных, оценку особенностей клинических проявлений и рентгенограмм в динамике патогенетического процесса, проведение бронхографии традиционным методом, сцинтипневмографии с макроагрегированным альбумином (ММА), меченным технецием, в ряде случаев — проведение бронхоскопии. Детям старше 5 лет, наряду с исследованием статических и динамических легочных объемов по общепринятой методике, проведено исследование