

На правах рукописи

КАПИТАНОВА
Дарья Венедиктовна

**КУПИРОВАНИЕ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИЕЙ СУСПЕНЗИЕЙ БУДЕСониДА**

14.00.43 – пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск-2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

Волкова Людмила Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Зарипова Татьяна Николаевна

кандидат медицинских наук, доцент

Карзилов Александр Иванович

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «__» _____ 2008 г. в __. __ на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском университете (634050, г. Томск, Московский тракт, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан «__» _____ 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Системные глюкокортикостероиды рассматриваются как препараты первой линии терапии обострений бронхиальной астмы [Авдеев С.Н., 2001; Чучалин А.Г., 2005; GINA, 2006]. Их назначение приводит к уменьшению бронхообструкции и снижает уровень госпитализации больных в стационар [Edmonds M.L., 2002; Rodrigo G., 1999; Rowe B.H., 1999]. Однако показано, что эффект системных стероидов наступает не ранее чем через 6-12 часов [Rodrigo G., 1999], а частые курсы могут привести к развитию серьезных системных осложнений [Баранова И.А., 2003; Henzen C., 2000; Walsh L.J., 2001;], поэтому постоянно продолжается поиск новых эффективных медикаментозных средств и способов их доставки.

Широко обсуждается эффективность применения при обострениях астмы ингаляционных кортикостероидов. Хотя было показано, что эффективность назначения высоких доз ингаляционных стероидов через дозированный аэрозольный ингалятор и спейсер при обострении сравнима с приёмом системных стероидов [Belda J., 2007; Rodrigo, G., 2005], такая терапия часто бывает малоэффективной из-за выраженной бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности [Чучалин А.Г., 2000; Schuh S., 2000].

Относительно недавно появился альтернативный способ доставки ингаляционных стероидов - через небулайзер, что открыло новые возможности в лечении бронхиальной астмы, в том числе и при ее обострениях. В ряде исследований была показана клиническая эффективность и безопасность небулайзерной терапии будесонидом [Авдеев С.Н., 2006; Овчаренко С.И., 2003; Серeda, В.П., 2004; Ediger D., 2006; Niggenbottam T.W., 2000], однако вопрос о применении суспензии будесонида в качестве альтернативы системным стероидам при обострении астмы до сих пор не решен. К настоящему времени остается неизученным вопрос дозирования препарата. Кроме того, в некоторых исследованиях отсутствовало сравнение с традиционной терапией, был короткий срок наблюдения или малое количество больных. Во всех исследованиях эффект лечения оценивался только по динамике клинических симптомов, показателей функции внешнего дыхания и оксигенации крови. Не представлены результаты лечения суспензией будесонида, основанные на оценке влияния этой терапии на такие маркеры воспаления, как исследование клеточного состава индуцированной мокроты и определение уровней оксида азота в выдыхаемом воздухе или в конденсате выдыхаемого воздуха.

В связи с этим представляется актуальным изучить эффективность купирования обострений бронхиальной астмы суспензией будесонида при назначении различных схем лечения в сравнении с системными глюкокортикостероидами, с учётом динамики не только клинических данных и показателей спирометрии, но и показателей активности воспаления, таких как клеточный состав индуцированной мокроты и уровень оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха.

Цель исследования. Провести сравнительную оценку лечения обострений бронхиальной астмы небулайзерной терапией суспензией будесонида и системными глюкокортикостероидами.

Задачи исследования:

1. Провести анализ наиболее частых причин обострений бронхиальной астмы.
2. Изучить динамику клинических симптомов и показателей функции внешнего дыхания на фоне лечения обострения бронхиальной астмы небулайзерной терапией суспензией будесонида и системными глюкокортикостероидами.
3. Изучить динамику клеточного состава индуцированной мокроты и уровня оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха на фоне лечения обострения бронхиальной астмы небулайзерной терапией суспензией будесонида и системными глюкокортикостероидами.
4. Изучить взаимосвязи между клинико-функциональными параметрами, клеточным составом индуцированной мокроты и уровнем оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха.
5. Провести анализ наиболее частых причин недостаточной эффективности лечения обострений бронхиальной астмы.
6. Сравнить эффективность купирования обострений бронхиальной астмы и частоту встречаемости побочных явлений при использовании небулизированного будесонида и системных глюкокортикостероидов.

Научная новизна. Впервые проведена комплексная оценка эффективности и безопасности небулайзерной терапии суспензией будесонида у больных с обострением БА в сравнении с традиционной терапией системными стероидами. На основании результатов исследования маркеров воспаления (клеточный состав индуцированной мокроты, содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха) отмечено снижение активности бронхиального воспаления при лечении обострения БА небулизированным будесонидом. Показан дозозависимый эффект суспензии будесонида по влиянию на клинические показатели, ПСВ, содержание эозинофилов в мокроте и уровень оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха. Проведено сопоставление клинико-функциональных показателей и маркеров воспаления, на основании которого выделены основные причины недостаточной эффективности терапии кортикостероидами обострений БА.

Практическая значимость. Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение небулизированного будесонида при обострении БА является адекватной альтернативой системным стероидам. Терапия суспензией будесонида приводит к более быстрому купированию симптомов БА и восстановлению ПСВ, при этом риск развития побочных эффектов значительно меньше, что позволяет рекомендовать ее для применения в практическом здравоохранении.

Исследование клеточного состава индуцированной мокроты и метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха может быть использовано как дополнительный неинвазивный и объективный критерий оценки выраженности воспалительного процесса в бронхиальном дереве и контроля эффективности противовоспалительной терапии при обострении БА.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Назначение небулизированного будесонида при обострении бронхиальной астмы является адекватной альтернативой системным стероидам. Терапия суспензией будесонида сравнима с системными кортикостероидами по влиянию на функциональные параметры и показатели активности бронхиального воспаления, а по влиянию на клинические симптомы превосходит их.
2. Имеется дозозависимый эффект небулизированного будесонида по влиянию на клинические показатели, ПСВ, содержание эозинофилов в индуцированной мокроте и уровень оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха.
3. Недостаточный эффект лечения обострений бронхиальной астмы и тяжелое течение заболевания ассоциированы с нейтрофильным компонентом воспаления и более высоким уровнем метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха.

Апробация работы. Материал и основные положения работы докладывались и обсуждались на научно-практической конференции «Актуальные вопросы пульмонологии», Томск, 2005 г.; межрегионарной научно-практической конференции «Современные технологии и организация работы многопрофильной больницы», Кемерово, 2005 г.; межрегиональной научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Современные направления теоретической и практической медицины», Воронеж, 2005 г.; 15-ом Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, Москва, 2005 г.; VII конгрессе молодых учёных и специалистов, Томск, 2006 г.; 15-ом Симпозиуме молекулярной спектроскопии высокого разрешения, Нижний Новгород, 2006 г.; 16-ом Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, Санкт-Петербург, 2006 г.; 16-ом ежегодном Европейском респираторном конгрессе, Мюнхен, 2006 г.

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования применяются в работе пульмонологического отделения МКЛПМУ «Городская больница №3» и госпитальной клиники СибГМУ, а также используются в педагогической и научно-практической деятельности сотрудников кафедры внутренних болезней педиатрического факультета СибГМУ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 2 статьи в журналах, входящих в «Перечень...» ВАК РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 23 таблицами и 10 рисунками. Библиографический указатель содержит 216 источников, из них 57 отечественных и 159 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование было включено 80 больных в возрасте от 17 до 68 лет (средний возраст $49,1 \pm 14,3$ лет), из них 24 (30%) мужчины и 56 (70%) женщин. Больные находились на стационарном лечении по поводу среднетяжелого или тяжелого обострения БА. Диагноз БА устанавливался в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2002). В связи с тем, что больные были включены в исследование в фазу обострения, степень тяжести и форма БА определялись ретроспективно.

Распределение больных по форме и степени тяжести БА представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от формы и степени тяжести БА

Формы	Степень тяжести			ИТОГО
	легкая, n	средняя, n	тяжелая, n	
Экзогенная, n	23	36	5	64
Эндогенная, n	2	10	4	16
ВСЕГО	25	46	9	80

За обострение БА были приняты эпизоды нарастания одышки, кашля, появление свистящих хрипов, чувства сдавления грудной клетки или комбинация этих симптомов, сопровождающаяся снижением ПСВ и $ОФВ_1$. В исследовании участвовал 31 (38,8%) пациент с обострением средней степени тяжести и 49 (61,2%) пациентов с тяжелым обострением. При поступлении у большинства больных наблюдалась одышка в покое, тахипноэ (средняя ЧДД $23,6 \pm 2,7$ мин⁻¹) и выраженная бронхиальная обструкция (средние ПСВ $42,4 \pm 12,3\%$ долж. и $ОФВ_1$ $53,5 \pm 16,9\%$ долж.).

Критериями исключения из исследования были:

1. жизнеугрожающее обострение БА («астматический статус») – при наличии одного из признаков: спутанность сознания, «немое» лёгкое, утомление дыхательной мускулатуры, брадикардия ($ЧСС < 50$ мин⁻¹), $ПСВ < 30\%$ от должного значения;
2. гормонозависимое течение БА или приём СГКС в течение последнего месяца;
3. наличие у пациента ХОБЛ, пневмонии, пневмоторакса, тромбоэмболии ветвей легочной артерии, рака лёгкого, застойной сердечной недостаточности.

Пациенты были разделены на 3 группы:

- I группа (основная) – 24 пациента, для купирования обострения БА была назначена суспензия будесонида (Пульмикорт™, суспензия для ингаляций, Astra Zeneka) через компрессорный небулайзер Pari LC Jet Plus (Pari GmbH, Германия) 1,0 мг 2 раза в сутки
- II группа (основная) – 26 пациентов, терапия суспензией будесонида 2,0 мг 2 раза в сутки.
- III группа (сравнения) – 30 пациентов, терапия преднизолоном перорально в начальной дозе 30 мг/сутки, с дальнейшим снижением дозы и полной его отменой.

Кроме этого, пациенты во всех группах получали бронхолитик (беродуал, сальбутамол) через небулайзер 2-4 раза/сутки, при необходимости кислород,

отхаркивающие средства, антибиотики, препараты для лечения сопутствующей патологии (ИБС, сахарного диабета, гипертонической болезни и т.д.).

Более половины включенных больных не принимали препараты базисной терапии (ИГКС, β_2 -агонисты длительного действия) до настоящего обострения (таб.2). Приступы удушья подавляющее большинство пациентов купировало β_2 -агонистами короткого действия, но ни один из них не пользовался спейсером большого объема или небулайзером для проведения ингаляционной терапии на амбулаторном этапе.

Таблица 2

Лекарственные препараты для лечения БА, используемые пациентами на амбулаторном этапе

Препараты	Группа I (n=24)	Группа II (n=26)	Группа III (n=30)
ИГКС, n/%	7/30,4	5/20,8	6/20
ИГКС + β_2 -агонисты длительного действия, n/%	5/21,7	5/20,8	6/20
β_2 -агонисты короткого действия, n/%	21/91,3	19/79,2	23/76,7
β_2 -агонисты короткого действия +ипратропиума бромид, n/%	1/4,3	4/16,7	4/13,3
Теофиллины, n/%	3/13,1	4/16,7	6/20

Сопутствующая патология была выявлена у 64 (80%) пациентов, из них 28 (35%) имели два и более заболевания. Преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы – артериальная гипертензия (58,75%) и ишемическая болезнь сердца (17,5%). Далее следовали заболевания желудочно-кишечного тракта, среди которых наиболее часто встречался хронический некалькулезный холецистит (17,5%). У десяти (12,5%) пациентов имелся подтвержденный диагноз хронического описторхоза. Патология мочевыводящих путей, ЛОР-органов и эндокринной системы встречалась редко.

До окончания лечения из исследования выбыло три пациента, из них один из группы I (нарушение протокола исследования) и два из группы II (1 – нарушение протокола исследования; 2 – появление кровохарканья на 2 сутки лечения, по поводу чего проводилась бронхоскопия).

После купирования обострения БА всем пациентам назначалась базисная противовоспалительная терапия ИГКС или их комбинацией с β_2 -агонистами длительного действия согласно степени тяжести заболевания. Критериями для перевода на базисную терапию были:

1. отсутствие приступов удушья или уменьшение их количества до уровня ремиссии;
2. отсутствие ночных симптомов;
3. отсутствие потребности в β_2 -агонистах короткого действия или возврат к той дозе, которую пациент использовал перед обострением, но не чаще чем каждые 4 часа;
4. восстановление нормальной физической активности;
5. ПСВ более 70% от должных или индивидуально наилучших значений.

Группу контроля составили 20 некурящих, практически здоровых добровольца (7 мужчин и 13 женщин в возрасте 23-45 лет, средний возраст $31,6 \pm 7,3$ года).

Клиническое обследование и динамическое наблюдение больных проводили на основе разработанной нами карты, в которую заносились жалобы, анамнез настоящего и сопутствующих заболеваний, данные объективного обследования, результаты лабораторных и инструментальных исследований. У всех пациентов ежедневно оценивали по балльной шкале клинические симптомы БА, количество приступов удушья и потребность в β_2 -агонистах короткого действия.

Для оценки функционального состояния легких использовали показатели пикфлоуметрии и спирографии, проводимых в динамике. Для ежедневного мониторинга бронхиальной проходимости применялись индивидуальные пикфлоуметры Mini-Wright (Clement Clarke, Великобритания) с регистрацией ПСВ в утренние и вечерние часы. Подсчитывались процентное значение ПСВ от должных или индивидуально наилучших значений и суточная вариабельность ПСВ. Оценка функции внешнего дыхания проводилась до и после купирования обострения путем анализа легочных объемов при выполнении спокойного и форсированного дыхательных маневров, записанных в координатах «объем-время» и «поток-объем», на компьютерном спирографе «Masterscreen Pneumo» (Erich Jaeger, Германия).

Для мониторинга влияния терапии ГКС на бронхиальное воспаление применяли такие неинвазивные методы, как исследование клеточного состава индуцированной мокроты и уровней оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха. Сбор мокроты осуществляли в утренние часы после ингаляций 3, 4 и 5% раствора натрия хлорида через небулайзер Omron NE-U06 (Omron Corp., Япония). Ингаляции гипертонического раствора проводились сеансами по 5-7 минут, после чего пациент тщательно полоскал ротоглотку и старался откашлять мокроту. При получении мокроты процедуру прекращали, в случае её отсутствия переходили к ингаляции раствора с большей концентрацией. Мокрота собиралась в стерильные пластиковые контейнеры, после чего сразу же приступали к приготовлению мазков. Подсчет общего количества клеток (цитоза) выполняли в камере Горяева. Мазки фиксировались раствором метанола и окрашивались азур-эозином по Нохту. Дифференцированный подсчет клеток осуществлялся под иммерсией с использованием светооптического бинокулярного микроскопа «Биолам» МБИ-15 (ЛОМО, СССР); объектив 90, окуляр 10. На 400 клеток мазка подсчитывали процентное соотношение плазматических клеток, лимфоцитов, нейтрофилов, альвеолярных макрофагов и эозинофилов, не учитывая клетки плоского и бронхиального эпителия. В последующем производили пересчет процентного содержания каждого типа клеток на абсолютное значение. Фотосъемку препаратов проводили цифровой камерой Olympus C-5060 (Япония).

Для сбора конденсата выдыхаемого воздуха использовали конденсирующую систему, представленную γ -образной полипропиленовой трубкой, один конец которой был опущен в стеклянную пробирку. Трубка и пробирка помещались в емкость, заполненную жидким льдом. Другой конец трубки был соединен с мундштуком, в который пациент делал выдох через рот. Для получения 1-2 мл конденсата требовалось 10-15 минут. Для измерения содержания нитритов применили спектрофотометрический метод. Методика определения нитритов в водных растворах основана на цветной

реакции с реактивом Griess. После получения образцов смешивали по 250 мкл конденсата и свежеприготовленного реактива Griess, затем регистрировали оптическую плотность на микропланшетном спектрофотометре «Униплан» (Пикон, Россия) при длине волны 540 нм. Содержание нитритов определяли по калибровочной кривой стандартных растворов нитрита натрия в диапазоне концентраций от 1 до 50 мкМ/л.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0». Данные в таблицах представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Анализ основных причин обострения бронхиальной астмы. У подавляющего большинства пациентов ухудшение симптомов астмы происходило на фоне неадекватной базисной терапии. До госпитализации только 15 (19,5%) пациентов регулярно получали ИГКС в дозе, соответствующей степени тяжести заболевания. Кроме этого, 19 (24,7%) пациентов принимали ИГКС либо нерегулярно, только при ухудшении состояния, либо самостоятельно снижали рекомендованную дозу ИГКС сразу же после купирования симптоматики БА. У 43 (55,8%) больных базисная терапия ингаляционными стероидами вообще не проводилась.

Достаточно часто к ухудшению состояния приводили ОРВИ (17 случаев), неблагоприятные погодные условия (8 случаев) и контакт с аллергеном (7 случаев) (таб.3). Высокая частота обострений, развившихся на фоне ОРВИ или ухудшения метеорологических условий, вероятно, связана с особенностями климата Томской области, для которого характерны длительный холодный период, резкие колебания температуры и атмосферного давления, высокая влажность. Кроме этого, все пациенты указывали на то, что физическая нагрузка и воздействие аэрополлютантов способствовали персистенции симптомов. У всех пациентов, принимавших адекватную базисную терапию, анамнестически причина обострения была нами определена. Большинство пациентов (33,7%), получавших недостаточную дозу ИГКС или вообще не получавших их, не смогли назвать вероятную причину настоящего обострения.

Таблица 3

Причины обострения БА в зависимости от базисной терапии

Причина обострения	Адекватная базисная терапия, n/%	Нерегулярная или недостаточная терапия, n/%	Отсутствие базисной терапии, n/%	ИТОГО
ОРВИ	7/9,1	5/6,5	12/15,6	24/31,2
Аллерген	3/3,9	1/1,3	6/7,8	10/13,0
Неблагоприятные погодные факторы	2/2,6	2/2,6	6/7,8	10/13,0
Обострение полипозного синусита	2/2,6	0/0	1/1,3	3/3,9
Эмоциональный стресс	0/0	0/0	2/2,6	2/2,6
Лекарства	1/1,3	1/1,3	0/0	2/2,6
Причина не выяснена	0/0	10/13,0	16/20,7	26/33,7
ВСЕГО	15/19,5	19/24,7	43/55,8	77/100

При ОРВИ и в отсутствии эффективной базисной терапии астмы часто наблюдалось медленное ухудшение симптомов, напротив быстрое развитие обострения отмечено при контакте с аллергеном, приеме НПВС и эмоциональном стрессе. Большинство больных получали лечение на догоспитальном этапе, которое оказывалось неэффективным. Для купирования удушья чаще всего применялись β_2 -агонисты короткого действия, но ни в одном случае не был использован спейсер большого объема или небулайзер. Также в план лечения не включались СГКС, что приводило к прогрессированию бронхообструкции и госпитализации пациента.

При анализе клинических симптомов, показателей спирометрии и неинвазивных маркеров воспаления в зависимости от триггера обострения выявлено, что при поступлении в стационар у пациентов с обострением БА на фоне ОРВИ по сравнению с пациентами, у которых приступ был спровоцирован контактом с аллергеном, была достоверно больше частота дыхания, меньше ОФВ₁ и относительное количество эозинофилов в мокроте (таб.4). После купирования обострения группы различались между собой только по ОФВ₁ и ФЖЕЛ, при этом значимых различий в приросте этих показателей в обеих группах не было.

Таблица 4

Клинические и функциональные показатели и маркеры воспаления в зависимости от причины обострения БА (M \pm SD)

Показатель	ОРВИ (n=24)		Аллерген (n=10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Потребность в β_2 -агонистах, доз/сутки	12,5 \pm 3,7	2,1 \pm 1,7	10,0 \pm 3,5	1,8 \pm 1,8
ЧДД, мин ⁻¹	24,1 \pm 3,5 ¹	16,0 \pm 2,3	21,1 \pm 1,5	15,4 \pm 2,0
ПСВ, % долж.	53,7 \pm 14,2	80,0 \pm 19,0	61,1 \pm 8,3	92,0 \pm 13,0
ОФВ ₁ , % долж.	50,3 \pm 16,9 ¹	72,7 \pm 16,5 ²	64,7 \pm 24,3	98,0 \pm 21,9
ФЖЕЛ, % долж.	73,9 \pm 22,9	89,3 \pm 21,4 ²	88,6 \pm 40,5	111,4 \pm 22,2
Цитоз, 10 ⁶ клеток/мл	1,85 \pm 0,7	1,4 \pm 0,5	1,6 \pm 0,3	1,3 \pm 0,3
Альвеолярные макрофаги, %	37,4 \pm 11,2	51,5 \pm 7,8	33,3 \pm 14,5	53,9 \pm 10,3
Нейтрофилы, %	35,2 \pm 10,9	29,6 \pm 8,0	28,4 \pm 7,6	25,4 \pm 5,4
Эозинофилы, %	22,0 \pm 15,1 ¹	14,1 \pm 6,3	33,5 \pm 18,6	16,3 \pm 11,5
Лимфоциты, %	5,5 \pm 2,5	4,7 \pm 1,7	4,6 \pm 3,5	4,5 \pm 2,0
НО, мкМ/л	10,1 \pm 4,3	4,4 \pm 1,6	9,0 \pm 5,2	3,5 \pm 1,5

¹ - p<0,05, различия между показателями у пациентов с обострением БА на фоне ОРВИ и контакта с аллергеном до лечения

² - p<0,05, различия между показателями у пациентов с обострением БА на фоне ОРВИ и контакта с аллергеном после лечения

2. Сравнение эффективности лечения обострений БА небулизированным будесонидом и пероральным преднизолоном.

Динамика клинических симптомов. У всех пациентов в результате проведенного лечения наблюдалось значительное улучшение состояния, что выражалось в увеличении физической активности, улучшении сна и общего самочувствия на 2-3 сутки лечения. Во всех группах достоверно уменьшилось количество приступов удушья, потребность в β 2-агонистах короткого действия и частота дыхания, при этом различий по этим показателям между группами выявлено не было (таб.5).

Таблица 5

Динамика клинических показателей при лечении обострения БА (M \pm SD)

Показатель	Группа I (n=23)		Группа II (n=24)		Группа III (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Приступы удушья, сут ⁻¹	8,0 \pm 3,5	0,8 \pm 1,1 ¹	7,8 \pm 3,9	0,5 \pm 1,1 ²	7,4 \pm 2,9	0,6 \pm 1,1 ³
Потребность в β 2-аг, доз/сут	11,9 \pm 4,8	0,8 \pm 1,2 ¹	11,4 \pm 5,7	0,6 \pm 1,2 ²	11,7 \pm 4,6	0,6 \pm 1,1 ³
ЧДД, мин ⁻¹	23,1 \pm 3,0	16,3 \pm 2,1 ¹	23,6 \pm 2,6	15,4 \pm 1,9 ²	24,0 \pm 2,5	16,2 \pm 2,5 ³

¹ - p<0,001, различия между показателями до и после лечения обострения БА в группе I

² - p<0,001, различия между показателями до и после лечения обострения БА в группе II

³ - p<0,001, различия между показателями до и после лечения обострения БА в группе III

Отмечалось значительное уменьшение кашля в группе I с 2,75 \pm 0,86 до 0,79 \pm 0,62 баллов (p<0,001), в группе II - с 2,79 \pm 0,83 до 0,54 \pm 0,51 баллов (p<0,001) и в группе III - с 2,67 \pm 0,61 до 0,83 \pm 0,7 баллов (p<0,001). Межгрупповых различий по динамике кашля не выявлено. Одышка уменьшилась в группе I с 3,44 \pm 0,71 до 0,42 \pm 0,51 баллов (p<0,001), в группе II - с 3,38 \pm 0,82 до 0,29 \pm 0,55 баллов (p<0,001) и в группе III - с 3,53 \pm 0,68 до 0,6 \pm 0,67 баллов (p<0,001). Уменьшение уровня одышки было более выражено у больных группы II, различия с двумя другими группами по этому показателю были достоверными со второго дня терапии (рис. 1). Наблюдалось значительное улучшение аускультативной картины в легких, интенсивность свистящего дыхания уменьшилась в группе I с 3,32 \pm 0,54 до 0,26 \pm 0,28 баллов (p<0,001), в группе II - с 3,25 \pm 0,44 до 0,17 \pm 0,38 баллов (p<0,001) и в группе III - с 3,27 \pm 0,52 до 0,5 \pm 0,68 баллов (p<0,001). Опять же в группе II динамика этого показателя была более выражена, достоверные различия с группой I наблюдались на 3 и 5 день лечения, а с группой III – с 3 по 10 день (рис. 2). Кроме этого, на 7 и 10 сутки у пациентов группы I количество свистящих хрипов было достоверно меньше, чем в группе III.

Таким образом, пероральный преднизолон и небулизированный будесонид одинаково эффективно уменьшали количество приступов удушья и потребность в β 2-агонистах короткого действия, однако в группе пациентов, получавших небулизированный будесонид в дозе 4 мг/сутки, наблюдалось более быстрое улучшение таких клинических симптомов, как одышка и свистящее дыхание. При сравнении групп I и II отмечался дозозависимый эффект суспензии будесонида по

влиянию на клинические показатели. При приеме будесонида в дозе 4 мг/сутки наблюдалось более быстрое и более выраженное действие на симптомы БА.

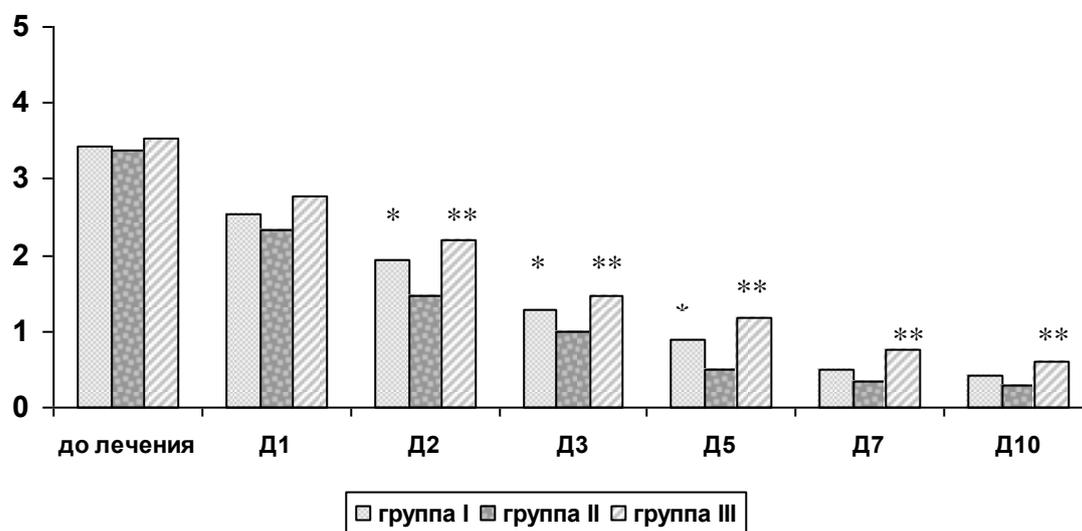


Рис. 1. Динамика одышки в течение курса терапии обострения БА

* - $p < 0,05$, различия между пациентами I и II группы

** - $p < 0,05$, различия между пациентами II и III группы

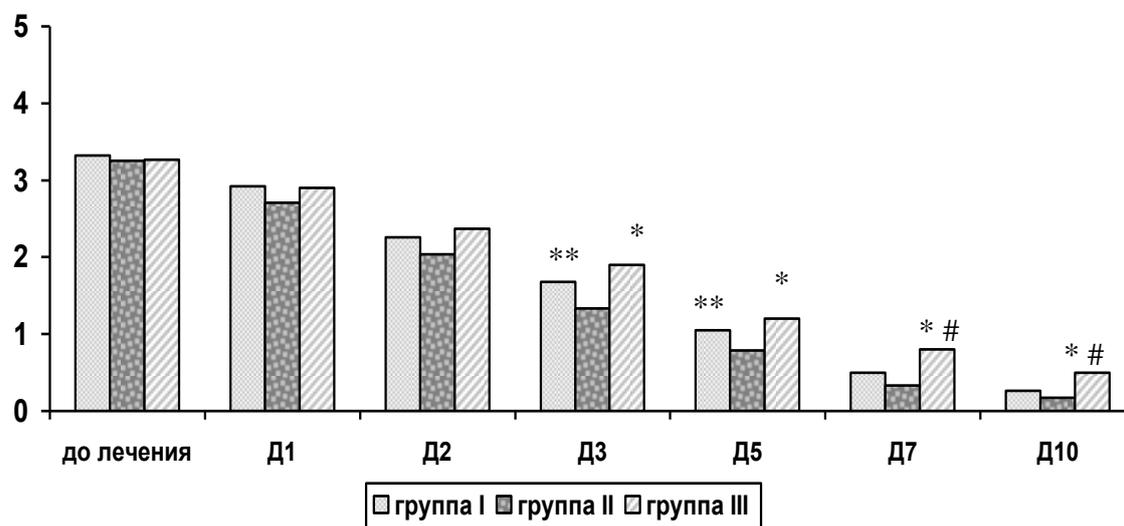


Рис. 2. Динамика сухих хрипов в легких в течение курса терапии обострения БА

* - $p < 0,05$, различия между пациентами II и III группы

** - $p < 0,05$, различия между пациентами I и II группы

- $p < 0,05$, различия между пациентами I и III группы

Сроки пребывания больных в стационаре соответствовали срокам, определяемым страховыми компаниями, и поэтому были одинаковыми во всех группах (таб.6). Наибольшая продолжительность терапии стероидами была у пациентов, получавших преднизолон. Вероятно, это связано с тем, что после купирования обострения поддерживающую терапию ИГКС назначали на фоне снижения дозы СГКС, и несколько дней пациенты получали и преднизолон, и ИГКС. В группах небулизированного будесонида перевод на поддерживающую терапию осуществлялся одновременно с отменой небулайзерной терапии, и был основан на принципе step-down. Курс лечения суспензией будесонида был продолжительнее у пациентов группы I, при этом общая доза препарата была достоверно больше у пациентов группы II ($14,5\pm 3,3$ и $24,2\pm 4,1$ мг, соответственно, $p<0,000$).

Таблица 6

Продолжительность лечения при обострении БА

Показатель	Группа I (n=23)	Группа II (n=24)	Группа III (n=30)	p
Койко-день, сутки	$15,3\pm 1,1$	$15,0\pm 1,6$	$15,6\pm 1,1$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Длительность терапии ГКС, сутки (min-max)	$7,3\pm 1,7$ (6-10)	$6,1\pm 1,0$ (5-8)	$9,3\pm 1,1$ (7-12)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$

Динамика показателей функции внешнего дыхания. К окончанию курса лечения у всех пациентов наблюдалось улучшение бронхиальной проходимости и вентиляционной способности легких. В группах небулизированного будесонида и перорального преднизолона отмечалась сравнимая положительная динамика показателей ФВД, что выражалось в значительном увеличении $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и $СОС_{25-75\%}$ (таб. 7). У всех пациентов на фоне лечения происходило постепенное повышение ПСВ и снижение её суточной вариабельности (рис. 3-5). Однако во второй группе ПСВ достигала «зеленой зоны» (80% должного или наилучшего значения) на 3 сутки исследования, в то время как в первой и третьей группе – на 5 и 6 сутки, соответственно.

Таблица 7

Динамика функциональных показателей при лечении обострения БА (M±SD)

Показатель	Группа I (n=23)		Группа II (n=24)		Группа III (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
$ОФВ_1$, % долж.	$53,1\pm 16,6$	$79,3\pm 19,7^1$	$54,0\pm 16,4$	$81,8\pm 14,8^2$	$53,5\pm 17,8$	$83,4\pm 28,4^3$
ФЖЕЛ, % долж.	$79,8\pm 24,9$	$94,5\pm 21,6^1$	$78,2\pm 21,3$	$97,9\pm 18,0^2$	$81,1\pm 27,3$	$97,3\pm 24,2^3$
$СОС_{25-75\%}$, % долж	$23,5\pm 16,1$	$37,7\pm 24,0^1$	$23,2\pm 15,5$	$40,3\pm 21,3^2$	$21,5\pm 18,2$	$40,3\pm 24,7^3$

¹ - $p<0,001$, различия между показателями до и после лечения обострения БА в группе I² - $p<0,001$, различия между показателями до и после лечения обострения БА в группе II³ - $p<0,001$, различия между показателями до и после лечения обострения БА в группе III

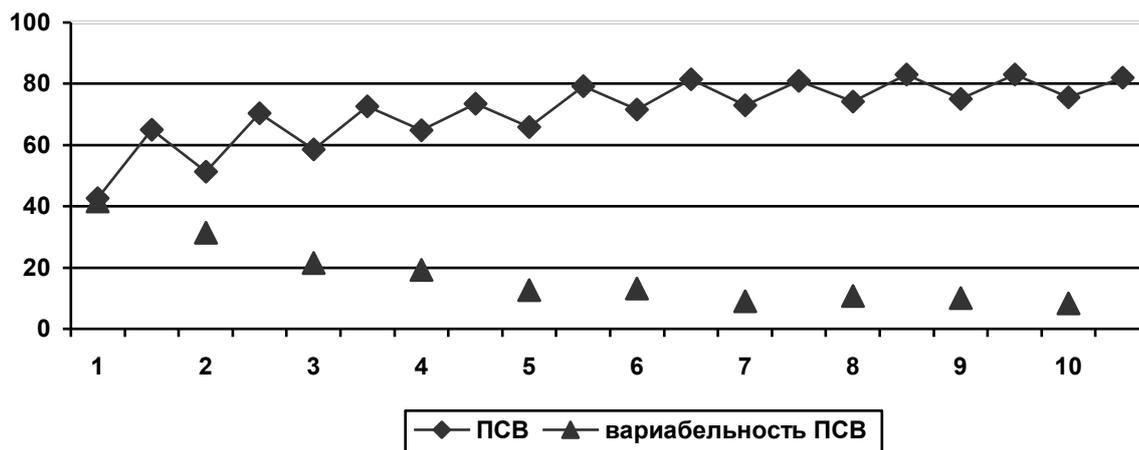


Рис. 3. Динамика ПСВ и её вариабельности в течение курса терапии обострения БА у пациентов, получавших небулизированный будесонид в дозе 2 мг/сутки

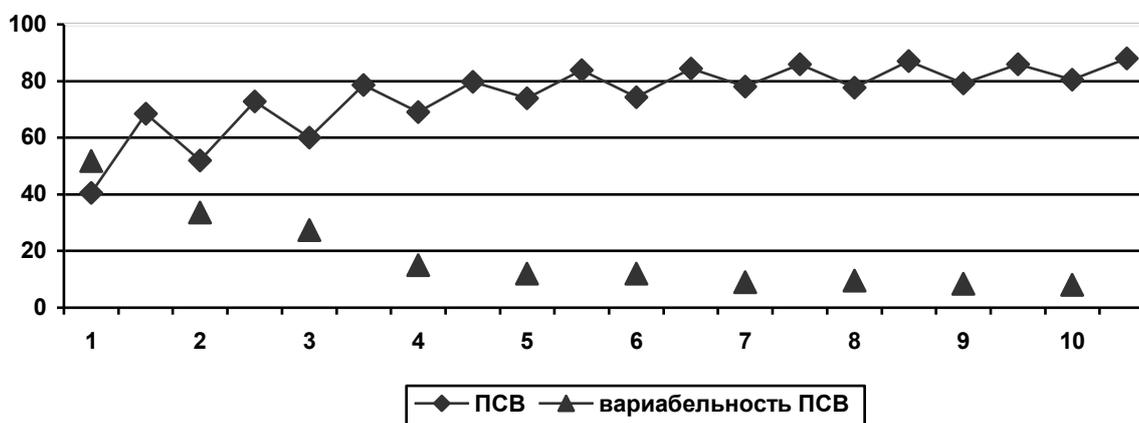


Рис. 4. Динамика ПСВ и её вариабельности в течение курса терапии обострения БА у пациентов, получавших небулизированный будесонид в дозе 4 мг/сутки

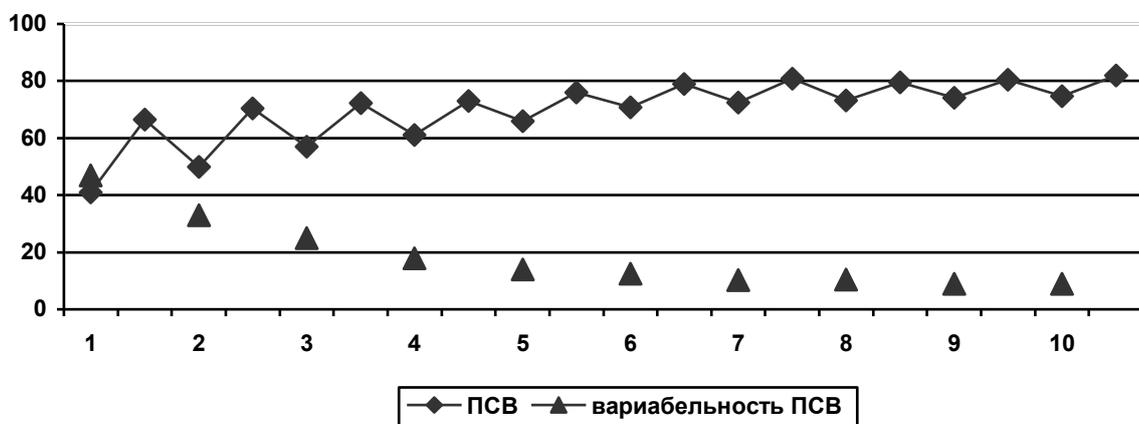


Рис. 5. Динамика ПСВ и её вариабельности в течение курса терапии обострения БА у пациентов, получавших пероральный преднизолон

Динамика клеточного состава индуцированной мокроты и уровня оксида азота в КВВ. В мокроте пациентов с обострением БА по сравнению со здоровыми лицами отмечался достоверно больший цитоз, большее количество нейтрофилов и эозинофилов и меньшее количество альвеолярных макрофагов (таб. 8). Уровни NO в КВВ при астме были значительно повышены. После купирования обострения во всех группах достоверно уменьшился цитоз мокроты, количество эозинофилов и нейтрофилов, увеличилось содержание макрофагов. Значительно снизился уровень метаболитов NO в КВВ, что свидетельствует об уменьшении активности воспаления. Различий между группами по этим показателям до и после купирования обострения БА не выявлено.

Однако наблюдались значимые различия в уменьшении по сравнению с исходным уровнем таких показателей, как количество эозинофилов в мокроте и содержание NO в КВВ. Снижение абсолютного количества эозинофилов ИМ в группе I составило 46,5% от исходного уровня и было достоверно меньше, чем в группах II и III (58,7 и 55,6%, соответственно) (рис. 6).

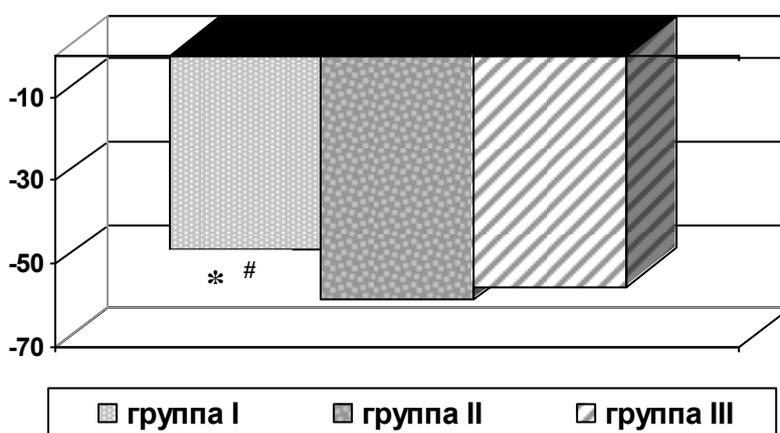


Рис. 6. Уменьшение абсолютного количества эозинофилов в ИМ после лечения обострения БА по сравнению с исходными значениями (%), * - $p < 0,05$, различия показателей между пациентами групп I и II, # - $p < 0,05$, различия показателей между пациентами групп I и III.

Уровень метаболитов NO уменьшился в группе I на 52,4, в группе II – на 63,4 и в группе III – на 55,8%. Статистически значимое различие ($p < 0,05$) по этому показателю выявлено между пациентами групп I и II (рис. 7).

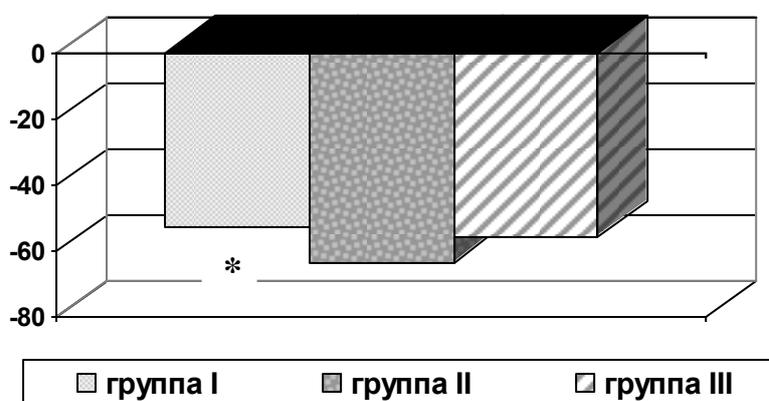


Рис. 7. Уменьшение уровня NO в КВВ после лечения обострения БА по сравнению с исходными значениями (%), * - $p < 0,05$, различия показателей между пациентами групп I и II.

Таблица 8

Клеточный состав индуцированной мокроты и содержание метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха в период обострения бронхиальной астмы и после его купирования (M±SD)

Показатель	Группа I (n=23)		Группа II (n=24)		Группа III (n=30)		Контроль (n=20)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Цитоз, 10 ⁶ клеток/мл	1,6±0,3 ⁴	1,3±0,28 ¹	1,56±0,3 ⁴	1,22±0,23 ²	1,56±0,32 ⁴	1,36±0,42 ³	1,09±0,37
Альвеолярные макрофаги, %	35,0±9,7 ⁴	49,4±6,8 ¹	33,3±14,2 ⁴	51,1±9,5 ²	35,1±13,0 ⁴	52,1±9,1 ³	70,2±22,9
Альвеолярные макрофаги, 10 ⁶ /мл	0,56±0,16 ⁴	0,64±0,09 ¹	0,52±0,22 ⁴	0,62±0,12 ²	0,55±0,20 ⁴	0,71±0,12 ³	0,76±0,25
Нейтрофилы, %	32,8±6,7 ⁴	28,3±5,9 ¹	32,4±13,9 ⁴	28,0±4,7 ²	31,8±9,3 ⁴	28,8±7,6 ³	23,4±23,7
Нейтрофилы, 10 ⁶ /мл	0,52±0,11 ⁴	0,37±0,07 ¹	0,51±0,22 ⁴	0,34±0,06 ²	0,50±0,14 ⁴	0,39±0,10 ³	0,25±0,26
Эозинофилы, %	26,8±14,2 ⁴	17,5±7,3 ¹	29,6±17,3 ⁴	15,8±9,4 ²	28,5±19,6 ⁴	14,4±7,8 ³	0,55±0,79
Эозинофилы, 10 ⁶ /мл	0,43±0,23 ⁴	0,23±0,09 ¹	0,46±0,27 ⁴	0,19±0,12 ²	0,45±0,31 ⁴	0,20±0,11 ³	0,006±0,008
Лимфоциты, %	5,3±2,3	4,8±1,8	4,7±2,7	4,9±2,3	4,7±2,7	4,8±2,5	3,5±2,36
Лимфоциты, 10 ⁶ /мл	0,08±0,04 ⁴	0,06±0,02	0,07±0,04 ⁴	0,06±0,03	0,07±0,04 ⁴	0,06±0,03	0,04±0,02
NO, мкМ/л	9,7±4,5 ⁴	4,6±1,8 ¹	10,1±3,9 ⁴	3,7±1,6 ²	9,5±4,0 ⁴	4,2±1,7 ³	0,88±0,2

¹ - p<0,01, различия показателей до и после лечения обострения БА в группе I.

² - p<0,01, различия показателей до и после лечения обострения БА в группе II

³ - p<0,01, различия показателей до и после лечения обострения БА в группе III

⁴ - p<0,01, различия между показателями у пациентов с обострением БА и здоровыми

3. Взаимосвязи между клинико-функциональными показателями, клеточным составом ИМ и уровнем оксида азота в КВВ до и после купирования обострения БА. В стадию обострения БА обнаружена отрицательная корреляционная связь между $ОФВ_1$ и количеством приступов удушья ($r=-0,39$, $p=0,001$), цитозом ИМ ($r=-0,35$; $p=0,038$). Также прослеживалась отрицательная корреляционная связь между содержанием NO и ПСВ ($r=-0,41$; $p=0,013$), $ОФВ_1$ ($r=-0,63$, $p=0,0001$), относительным количеством альвеолярных макрофагов в ИМ ($r=-0,54$; $p=0,001$) и положительная корреляционная связь между содержанием NO и относительным количеством эозинофилов в ИМ ($r=0,55$; $p=0,001$), что может свидетельствовать о том, что уровень NO отражает степень воспаления в слизистой бронхов. В то же время корреляций между выраженностью клинических симптомов и количеством эозинофилов в ИМ или концентрацией метаболитов NO в КВВ при обострении БА не выявлено. После купирования обострения заболевания сохранялась отрицательная корреляция между $ОФВ_1$ и количеством приступов удушья ($r=-0,53$, $p=0,0001$), а также между содержанием NO и ПСВ ($r=-0,34$; $p=0,04$), $ОФВ_1$ ($r=-0,45$, $p=0,005$), количеством альвеолярных макрофагов в ИМ ($r=-0,37$; $p=0,027$). Появилась положительная связь между уровнем метаболитов NO и количеством приступов удушья ($r=0,31$, $p=0,007$).

Анализ взаимосвязей выявил зависимость концентрации NO в КВВ от выраженности бронхиальной обструкции и уровня макрофагов в ИМ. На фоне лечения увеличиваются показатели ФВД (ПСВ, $ОФВ_1$) и доля макрофагов в ИМ, а уровень NO в КВВ уменьшается, т.е. эти процессы параллельны и отражают снижение активности воспаления в бронхиальном дереве. Во время обострения астмы концентрация метаболитов NO в КВВ коррелировала с относительным количеством эозинофилов в ИМ. На фоне терапии наблюдалось уменьшение уровня NO в КВВ и эозинофилии мокроты, однако изменение количества эозинофилов происходило более медленно, что, вероятно, объясняет отсутствие корреляции между этими показателями после лечения.

4. Анализ причин недостаточной эффективности терапии ГКС обострений БА. К окончанию лечения хорошего эффекта по клинико-функциональным показателям (ПСВ более 80% должного или наилучшего значения, отсутствие приступов удушья, восстановление нормальной физической активности) достигли в группе I 12 (52,2%), в группе II - 18 (75%) и в группе III - 19 (63,3%) пациентов, неполный эффект наблюдался в 11 (47,8%), 6 (25%) и 11 (36,7%) случаях, соответственно. Межгрупповые различия по этому показателю не были статистически значимыми. Ни одному пациенту, получавшему суспензию будесонида, не потребовалось назначение СГКС вследствие неэффективности лечения.

Анализ клеточного состава ИМ показал, что при обострении БА у пациентов с недостаточным эффектом наблюдается большее содержание нейтрофилов и меньшее эозинофилов по сравнению с пациентами, имеющими хороший эффект лечения (таб. 9). К окончанию лечения у пациентов с неполным эффектом сохранялась достоверно более выраженная нейтрофилия ИМ и меньшее количество альвеолярных макрофагов. Что касается содержания метаболитов NO , то отмечено более выраженное снижение их уровня в группах пациентов с хорошим эффектом лечения.

Клеточный состав ИМ и содержание метаболитов NO в КВВ у пациентов с обострением БА в зависимости от эффективности лечения (M±SD)

Показатель	Группа хорошего эффекта		Группа неполного эффекта	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	Группа I			
Цитоз, 10 ⁶ /мл	1,58±0,3	1,2±0,2	1,62±0,5	1,4±0,2
Альвеолярные макрофаги, %	37,1±10,9	53,2±7,2 ²	33,0±8,2	45,7±6,5
Нейтрофилы, %	29,2±15,2 ¹	26,1±6,6 ²	37,9±8,4	31,1±8,8
Эозинофилы, %	27,6±11,4 ¹	14,7±7,4	24,8±16,7	19,8±10,6
Лимфоциты, %	5,5±3,6	4,9±2,8	5,2±3,7	4,8±2,6
NO, мкМ/л	9,6±3,8	3,3±1,6 ²	9,9±4,7	5,8±1,2
	Группа II			
Цитоз, 10 ⁶ /мл	1,54±0,3	1,2±0,2	1,6±0,4	1,3±0,2
Альвеолярные макрофаги, %	33,6±14,9	53,7±8,2 ²	32,9±8,7	48,1±6,5
Нейтрофилы, %	30,1±13,8 ¹	27,0±4,6 ²	38,1±10,4	32,4±5,5
Эозинофилы, %	29,9±19,7 ¹	16,0±7,2	23,6±19,6	15,4±11,3
Лимфоциты, %	4,7±3,6	4,8±2,8	4,9±3,7	5,0±2,6
NO, мкМ/л	9,7±3,8	2,9±1,5 ²	11,0±4,7	5,0±1,0
	Группа III			
Цитоз, 10 ⁶ /мл	1,5±0,3	1,15±0,2 ²	1,67±0,4	1,5±0,7
Альвеолярные макрофаги, %	36,3±13,8	56,1±8,3 ²	34,1±8,7	47,8±8,5
Нейтрофилы, %	28,1±6,2 ¹	24,7±4,2 ²	36,0±7,8	33,1±8,2
Эозинофилы, %	31,5±18,4 ¹	15,5±9,2	23,0±11,8	13,2±5,4
Лимфоциты, %	4,6±3,1	4,9±3,0	4,8±2,7	4,7±2,6
NO, мкМ/л	9,3±4,4	3,5±1,2 ²	10,0±4,1	5,45±1,5

¹ - p<0,05, различия между показателями до начала лечения обострения БА в группах полного и неполного эффекта.

² - p<0,05, различия между показателями после купирования обострения БА в группах полного и неполного эффекта.

При анализе результатов проводимой терапии нами выявлено несколько подгрупп пациентов, у которых лечение оказалось недостаточно эффективным. У некоторых пациентов, получавших суспензию будесонида, одной из причин неэффективности лечения было нарушение техники проведения ингаляции. Нами был проведен подробный инструктаж с медицинскими сестрами отделения, а также каждому

пациенту, получавшему суспензию будесонида, подробно объяснялась техника ингаляции. Также мы стали использовать одновременное добавление раствора бронхолитика и суспензии будесонида в один небулайзер. Это позволило уменьшить общее время ингаляции и повысить комплаенс больного к проводимой терапии.

У части больных к десятому дню лечения показатели ПСВ достигли «зеленой зоны», но отмечались приступы удушья в течение дня, часто связанные с нагрузкой, вдыханием резких запахов или выходом на улицу, неинтенсивный кашель, одышка при нагрузке, была потребность в β_2 -агонистах короткого действия 1-2 ингаляции/сутки. Вероятно, это является клиническим отражением сохраняющейся гиперреактивности бронхов, снижение которой на фоне лечения происходит гораздо медленнее, чем улучшение клинической симптоматики и показателей ФВД. Поэтому мы считаем, что этим пациентам для достижения контроля БА может быть достаточным назначение поддерживающей терапии, согласно международным рекомендациям.

У остальных пациентов к концу лечения сохранялись и клинические симптомы, и ПСВ менее 80% должного или наилучшего значения. При этом в группе III у четырех пациентов на фоне лечения наблюдалась выраженная положительная динамика симптомов и ПСВ. Однако на 5-7 сутки у них развилось обострение бронхолегочной инфекции, которое, видимо, явилось причиной ухудшения клинических симптомов и показателей ФВД. У этих пациентов содержание NO в КВВ уменьшилось с $9,8 \pm 3,8$ до $6,2 \pm 2,1$ мкМ/л ($p < 0,01$), в мокроте значительно увеличился цитоз с $1,56 \pm 0,3$ до $1,85 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) и относительное количество нейтрофилов с $30,1 \pm 12,5$ до $54,3 \pm 21,1\%$ ($p < 0,001$), в то время как количество макрофагов и эозинофилов достоверно уменьшилось.

Также нами отмечено, что все пациенты с тяжелой БА, независимо от применяемой терапии, имели недостаточный эффект и невысокие показатели ФВД после лечения (средние ПСВ $65,4 \pm 10,6$ и $ОФВ_1$ $58,3 \pm 18,3\%$ долж.). У этих пациентов ведущее место в патогенезе заболевания, по-видимому, занимает проградентно текущее воспаление дыхательных путей, которое приводит к тому, что бронхиальная обструкция становится не полностью обратимой и снижается эффективность лечения ГКС. У всех этих пациентов, кроме одного больного с аспириновой БА и высоким содержанием эозинофилов в ИМ, наблюдалась нейтрофилия мокроты. Кроме того, тяжелое течение заболевания оказалось ассоциировано с более высоким уровнем NO в КВВ. С одной стороны, это может быть проявлением продолжающегося воспаления в дыхательных путях. С другой стороны, сохранение нейтрофилии ИМ может быть причиной недостаточной эффективности ГКС у этих пациентов.

Учитывая полученные нами данные о том, что имеется дозозависимый эффект небулизированного будесонида по влиянию на клинические симптомы и ПСВ, можно предположить, что у части пациентов с недостаточным эффектом лечения лучший результат может быть достигнут посредством увеличения суточной дозы будесонида. При этом целесообразно применять суспензию будесонида в разовой дозе 1-2 мг дважды в день, а при необходимости назначения дозы более 4 мг/сутки следует увеличивать количество ингаляций в сутки, а не разовую дозу. Также у пациентов с тяжелой БА и недостаточным ответом на терапию может быть эффективно назначение

небулизированного будесонида в дополнение к СГКС, так как, согласно данным литературы, это приводит к более быстрой и более выраженной положительной динамике клинических и функциональных показателей [Середа В.П., 2004].

5. Побочные явления при лечении обострения БА небулизированным будесонидом и пероральным преднизолоном. В целом терапия небулизированным будесонидом хорошо переносилась пациентами. Нежелательные эффекты наблюдались в группе I у 8 (34,8%) и в группе II у 6 (25%) пациентов, чаще всего в виде раздражения слизистой глотки, трахеи и связанного с этим сухого кашля и першения в горле после ингаляции (таб. 10). В группе I один больной отметил усиление аппетита на фоне приема ИГКС, у двух больных периодически после ингаляции будесонида появлялись неинтенсивные головные боли, а у одного – боли по ходу межреберий. В группе II в двух случаях отмечалось появление болей в грудной клетке и в одном – повышение артериального давления. Ни в одном случае отмены препарата не потребовалось.

Таблица 10

Частота побочных явлений у пациентов с обострением бронхиальной астмы

Побочный эффект	Группа I (n=23)		Группа II (n=24)		Группа III (n=30)		p
	n	%	n	%	n	%	
Повышение АД	-	-	1	4,2	4	13,3	$p_{1-2} = 0,511$ $p_{1-3} = 0,094$ $p_{2-3} = 0,253$
Головная боль	2	8,7	-	-	-	-	$p_{1-2} = 0,234$ $p_{1-3} = 0,184$
Изжога	-	-	-	-	6	20	$p_{1-3} = \mathbf{0,026}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,023}$
Тошнота	-	-	-	-	2	6,7	$p_{1-3} = 0,316$ $p_{2-3} = 0,304$
Боли в эпигастрии	-	-	-	-	2	6,7	$p_{1-3} = 0,316$ $p_{2-3} = 0,304$
Повышение аппетита	1	4,3	-	-	6	20	$p_{1-2} = 0,490$ $p_{1-3} = 0,102$ $p_{2-3} = \mathbf{0,023}$
Боли в костях	-	-	-	-	2	6,7	$p_{1-3} = 0,316$ $p_{2-3} = 0,304$
Боли в грудной клетке	1	4,3	2	8,3	-	-	$p_{1-2} = 0,516$ $p_{1-3} = 0,434$ $p_{2-3} = 0,193$
Першение в горле, сухой кашель	4	17,4	3	12,5	-	-	$p_{1-2} = 0,475$ $p_{1-3} = \mathbf{0,030}$ $p_{2-3} = 0,081$
Бронхо-легочная инфекция	-	-	-	-	4	13,3	$p_{1-3} = 0,094$ $p_{2-3} = 0,087$
ВСЕГО	8	34,8	6	25	26	86,7	$p_{1-2} = 0,340$ $p_{1-3} = \mathbf{0,000}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,000}$

У пациентов, принимавших перорально преднизолон, побочных эффектов было достоверно больше. Чаще всего развивались симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта – боли в эпигастрии, изжога, тошнота. Достоверное различие между группами обнаружено по развитию таких симптомов, как повышение аппетита и изжога. Кроме этого, в группе преднизолона у четырех пациентов на 5-7 сутки лечения появились признаки обострения бронхолегочной инфекции – повышение температуры тела до фебрильных цифр, усиление кашля со слизисто-гнойной мокротой, насморк, общая слабость, по поводу чего трём пациентам потребовалось назначение курса антибиотика.

ВЫВОДЫ

1. У большинства пациентов обострения БА происходят при отсутствии адекватной поддерживающей терапии, при этом самыми частыми причинами являются респираторные инфекции, контакт с аллергеном и неблагоприятные погодные условия. При обострении астмы на фоне ОРВИ наблюдается более выраженная бронхиальная обструкция, а при контакте с аллергеном – значительная эозинофилия мокроты.

2. Небулизированный будесонид и пероральный преднизолон одинаково эффективно уменьшают количество приступов удушья и потребность в β_2 -агонистах короткого действия и обеспечивают сравнимый прирост показателей ФВД. Однако небулизированный будесонид в дозе 4 мг/сутки приводит к более быстрому уменьшению респираторных симптомов и нормализации ПСВ по сравнению с системными стероидами и небулизированным будесонидом в дозе 2 мг/сутки.

3. При назначении суспензии будесонида и преднизолона наблюдается выраженный противовоспалительный эффект, что отражается в уменьшении цитоза, количества эозинофилов и нейтрофилов, увеличении содержания макрофагов в цитограммах индуцированной мокроты и значительном снижении уровня метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха. При этом отмечается дозозависимый эффект небулизированного будесонида по действию на количество эозинофилов в мокроте и уровень метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха.

4. Недостаточный эффект лечения обострения БА и тяжелое течение заболевания ассоциированы с нейтрофильным компонентом воспаления и более высоким уровнем метаболитов NO.

5. Назначение небулизированного будесонида при обострении БА является адекватной альтернативой системным стероидам. Риск развития побочных клинических эффектов при назначении суспензии будесонида значительно меньше, чем при лечении СГКС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лечение среднетяжелого или тяжелого обострения БА в стационаре следует начинать с назначения небулайзерной терапии бронхолитиками и суспензией будесонида. Оптимальным режимом является назначение суспензии будесонида в дозе 1-2 мг дважды в день в течение 5-10 дней, при этом для сокращения общего времени

ингаляции и повышения комплайенса больного можно использовать одновременное добавление раствора бронхолитика и суспензии будесонида в один небулайзер.

2. Необходимости ступенчато снижать дозу суспензии будесонида нет, препарат можно отменить при улучшении клинических симптомов и показателей ФВД. При этом перевод на базисную терапию ИГКС через дозированный ингалятор или его комбинацией с β_2 -агонистами длительного действия производится согласно степени тяжести заболевания.

3. У некоторых пациентов с обострением БА терапия небулизированным будесонидом может быть недостаточно эффективной. Одной из причин неэффективности лечения может быть нарушение техники проведения ингаляции. Эта причина достаточно легко устранима, поэтому, сначала всегда следует проверить, как пациент выполняет ингаляцию: правильно ли выбрана небулайзерная система для доставки суспензии будесонида, правильно ли дозируются лекарственные препараты, соблюдается ли необходимое время небулизации и т.д..

4. У части пациентов с недостаточным эффектом лечения обострения БА лучший результат может быть достигнут посредством увеличения суточной дозы будесонида. При необходимости назначения суспензии будесонида в дозе более 4 мг/сутки следует увеличивать кратность ингаляций, а не разовую дозу препарата.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Капитанова, Д. В. Сравнительная оценка лечения обострений бронхиальной астмы небулайзер-терапией суспензией будесонида и системными глюкокортикостероидами / Д. В. Капитанова // Современные направления теоретической и практической медицины. Сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции молодых учёных с международным участием - Воронеж, 2005. - С. 14-16.
2. Значение исследования индуцированной мокроты в клинической практике / Л. И. Волкова, О. А. Аничкина, В. В. Боярко, Д. В. Капитанова и др. // 15-й Национальный конгресс по болезням дыхания / Пульмонология. - 2005. - С. 78.
3. Капитанова, Д. В. Эффективность суспензии будесонида при обострении бронхиальной астмы / Д. В. Капитанова, Л. И. Волкова, И. В. Березко // 15-й Национальный конгресс по болезням дыхания / Пульмонология. - 2005. - С. 277.
4. Волкова, Л. И. Новые технологии в лечении обострений бронхиальной астмы / Л. И. Волкова, Д. В. Капитанова, Сапрыкина Э.В. // Медицина в Кузбассе. - 2005. - № 7 (Спецвыпуск). - С. 92.
5. Капитанова, Д. В. Купирование обострений бронхиальной астмы суспензией будесонида / Д. В. Капитанова // Материалы I Международной (X Всероссийской) Пироговской студенческой научной медицинской конференции / Вестник РГМУ. - 2006. -Т. 49, №. 2. - С. 28-29.
6. Капитанова, Д. В. Исследование клеточного состава индуцированной мокроты и оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха для контроля лечения бронхиальной астмы / Д. В. Капитанова // Науки о человеке: материалы VII конгресса молодых учёных и специалистов / СибГМУ. - Томск, 2006.- С. 158.

7. Optical-acoustic spectroscopy of the expired air at a human respiratory pathology / Б. Г. Агеев, Ю. Н. Пономарев, О. Ю. Никифорова, Л. И. Волкова, Е. Ю. Дьякова, Л. В. Капилевич, Д. В. Капитанова и др. // XV Symposium on High Resolution Molecular Spectroscopy. Abstract of reports / Институт оптики атмосферы СО РАН. – Томск, 2006. – С. 158.
8. Капитанова, Д. В. Efficacy of budesonide inhalation suspension in acute exacerbation of bronchial asthma in adults / Д. В. Капитанова, Л. И. Волкова // Eur. Respir. J. Abstracts 16th ERS Annual Congress. – Munich, 2006. - Vol.28. - P. 500.
9. Капитанова, Д. В. Diagnostic value of induced sputum cytology and nitric oxide in exhaled breath condensate to control treatment in patients with bronchial asthma / Д. В. Капитанова, Л. И. Волкова, В. В. Боярко // Eur. Respir. J. Abstracts 16th ERS Annual Congress. – Munich, 2006. - Vol.28. - P. 503.
10. Неинвазивные методы оценки воспаления при бронхиальной астме и ХОБЛ / В. В. Боярко, Л. И. Волкова, Д. В. Капитанова, О. А. Аничкина // 16-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса. – СПб, 2006. – С. 13.
11. Клеточный состав индуцированной мокроты и оксид азота в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме / Л. И. Волкова, Д. В. Капитанова, В. В. Боярко, Э. В. Сапрыкина // Бюллетень Сибирской медицины. - 2007. - Том 6, № 4. - С. 17-21.
12. Капитанова, Д. В. Сравнение эффективности лечения обострений бронхиальной астмы суспензией будесонида и системными глюкокортикостероидами / Д. В. Капитанова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. - №1. – С. 214-215.
13. Волкова, Л. И. Эффективность небулайзерной терапии суспензией будесонида в лечении обострения бронхиальной астмы / Л. И. Волкова, Д. В. Капитанова // Пульмонология. - 2008. - № 2. - С. 25-32.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – бронхиальная астма
 ГКС - глюкокортикостероиды
 ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
 ИМ – индуцированная мокрота
 КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха
 НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
 ПСВ – пиковая скорость выдоха
 СГКС – системные глюкокортикостероиды
 СОС₂₅₋₇₅ – среднеэспираторная объемная скорость
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ФВД – функция внешнего дыхания
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ЧДД – частота дыхательных движений
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 NO – оксид азота