

- Сборник науч. практ. работ науч. практ. конф. Поликлиники МВД России. М.; 1999. 123–125.
7. Старостин Б.Д. Гастроэзофагальная болезнь и бронхиальная астма. В кн.: 60 лет Содружества СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. СПб; 1998. 128–129.

8. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов, СПб; 1995. 216–217.
9. Ayres J.G. Oesophageal reflux and asthma. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1995; 50 (6): 469–471.

Поступила 16.05.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–036.12–072.7

*А.В.Черняк, С.Н.Авдеев, Т.Л.Пашкова, З.Р.Айсанов*

## БРОНХОДИЛАТАЦИОННЫЙ ТЕСТ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

BRONCHODILATING TEST IN PATIENTS WITH CHRONIC  
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*A.V.Cherniak, S.N.Avdeev, T.L.Pashkova, Z.R.Aisanov*

### Summary

Our aim was to investigate an effect of salbutamol on bronchial obstruction, lung hyperinflation and clinical signs in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Thirty three COPD patients (the average age was  $58 \pm 2$  yrs,  $FEV_1$  was  $27.2 \pm 1.9\%$ ,  $FEV_1/FVC$  was  $33.7 \pm 1.6\%$ ) were examined using spirometry, body plethysmography; the breathlessness intensity was evaluated with a visual analogue scale (VAS), the exertion tolerance was assessed by 6-min walk test (6MWT) before and 15–20 min after inhalation of salbutamol.

There was a significant increase both in FVC and  $FEV_1$  ( $10 \pm 2\%$  and  $4 \pm 1\%$ ,  $p < 0.0001$ ) after 200 mcg of salbutamol but  $FEV_1/FVC$  ratio decreased by 0.6%. Salbutamol caused the reliable growth of lung volume values (VC, RV, FRC and IC changed by  $9 \pm 1\%$ ,  $-18 \pm 3\%$ ,  $-9 \pm 1\%$  and  $9 \pm 1\%$ ,  $p < 0.0001$  for each). TLC did not change significantly ( $8.45 \pm 0.25$  and  $8.41 \pm 0.26$  L). There was a considerable reduction in the breathlessness severity as measured by the VAS score ( $4.9 \pm 0.4$  to  $3.9 \pm 0.3$ ,  $p < 0.0004$ ) and an increase in the exertion endurance (from 63% pred. to 66% pred.,  $p < 0.0065$ ). Correlations were found between the clinical signs severity and the lung hyperinflation. Our data demonstrated that salbutamol caused a significant reduction in FRC and an increase in IC notwithstanding the absence of  $FEV_1$  dynamics in majority of the COPD patients. The lung hyperinflation dynamics resulted in the breathlessness relief and the improvement of the exertion tolerance.

### Резюме

Целью данной работы было оценить эффект сальбутамола на бронхиальную обструкцию, легочную гиперинфляцию и клинические симптомы у больных с тяжелым течением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

У 33 больных ХОБЛ (мужчины, средний возраст  $58 \pm 2$  года,  $FEV_1$   $27,2 \pm 1,9\%$ ,  $FEV_1/FVC$   $33,7 \pm 1,6\%$ ) проводили исследование функции внешнего дыхания (бодиплетизмография, спирометрия), оценивали степень одышки по визуальной аналоговой шкале и толерантность к физической нагрузке при 6-минутной пробе (6 МВТ) до и через 15–20 мин после ингаляции 200 мкг сальбутамола.

После ингаляции 200 мкг сальбутамола отмечалось достоверное увеличение как FVC, так и  $FEV_1$  (на  $10 \pm 2$  и  $4 \pm 1\%$  соответственно,  $p < 0,0001$ ), но отношение  $FEV_1/FVC$  снижалось на 0,6%. Сальбутамол приводил к достоверному увеличению VC ( $9 \pm 1\%$ ), IC ( $9 \pm 1\%$ ) и снижению FRC ( $-9 \pm 1\%$ ), RV ( $-18 \pm 3\%$ ), TLC не изменялась ( $8,45 \pm 0,25$  и  $8,41 \pm 0,26$  л). Было отмечено достоверное снижение степени одышки с  $4,9 \pm 0,4$  до  $3,9 \pm 0,3$  балла ( $p = 0,0004$ ) и увеличение толерантности к физической нагрузке (с 63 до 66% долж.,  $p = 0,0065$ ), изменение тяжести клинических симптомов коррелировало с изменением степени легочной гиперинфляции. Сальбутамол приводит к снижению FRC и повышению IC даже при отсутствии изменений  $FEV_1$  у большинства больных с ХОБЛ. Изменение легочной гиперинфляции приводит к снижению степени тяжести одышки и увеличению толерантности к физической нагрузке.

Согласно современным представлениям о сущности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальная обструкция является главным и универсальным источником всех патологических событий, развивающихся при постоянном прогрессировании заболевания и приводящих к дыхательной недостаточности [2]. Применение бронхорасширяющих препаратов — базисная терапия — обязательно при лечении больных ХОБЛ. Предпочтение отдается применению ингаляционных форм бронхолитиков: холинолитиков и  $\beta_2$ -агонистов [2,9].

Для оценки реакции на бронхорасширяющие препараты используют объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $FEV_1$ ), при этом не прекращаются дискуссии о пороговом значении, которое определяет достоверную клиническую реакцию. В настоящее время, как Американское торакальное общество (ATS), так и Европейское респираторное общество (ERS), рекомендуют считать реакцию на бронходилататор достоверной, если отмечается увеличение  $FEV_1$  на 12% и абсолютный прирост превышает 200 мл [5,18]. Но эти критерии в большей степени основываются на статистических, чем на клинических соображениях.

*Filuk R.B. и соавт.* [8] показали, что большинство пациентов с ХОБЛ демонстрируют значительное увеличение воздушного потока после однократной ингаляции бронходилататоров. Однако у трети больных  $FEV_1$  не изменяется [14]. Но даже в отсутствии изменений  $FEV_1$  могут наблюдаться улучшение клинических симптомов и толерантность к физической нагрузке [11]. Более того, тяжесть одышки в большей степени коррелирует с уровнем конечного экспираторного объема легких (FRC — функциональная остаточная емкость легких), чем со спирометрическими показателями [6]. Это наиболее характерно для больных с ХОБЛ тяжелого течения, для которых свойственно ограничение экспираторного потока даже при спокойном дыхании, т.е. уже при спокойном выдохе они достигают максимального для себя потока [13].

Целью исследования было оценить динамику показателей респираторной функции после однократной ингаляции сальбутамола у больных с ХОБЛ тяжелого течения и выявить взаимосвязь клинических симптомов и функциональных показателей.

### Материалы и методы

В данном исследовании приняли участие 33 пациента (все мужчины) в возрасте от 35 до 76 лет (средний возраст пациентов  $58,2 \pm 1,5$  года) с ХОБЛ тяжелой степени. Индекс массы тела по *Quetelet* ( $ИМТ = \text{масса} / \text{рост}^2$ ) составил  $23,6 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>. Все пациенты курильщики, стаж курения в среднем составил  $30 \pm 9$  пачек/лет. Диагноз ХОБЛ и степень тяжести были выставлены в соответствии с Федеральной программой, подготовленной по инициативе Всероссийского научного общества пульмонологов [2]. Все больные имели значительно выраженные

обструктивные нарушения ( $FEV_1$   $0,86 \pm 0,06$  л,  $FEV_1/FVC$   $33,7 \pm 1,6\%$ ) и не страдали другими легочными, сердечно-сосудистыми заболеваниями или заболеваниями скелетно-мышечного аппарата. Пациенты находились в клинически стабильном состоянии в течение 2 нед до исследования функции внешнего дыхания (ФВД), которое проводилось одним и тем же специалистом функциональной диагностики, всем пациентам были даны стандартные инструкции. Никто из пациентов не ингалировал  $\beta_2$ -агонисты короткого действия или антихолинергические препараты в течение 8 ч перед исследованием, а  $\beta_2$ -агонисты пролонгированного действия — в течение 24 ч.

Исследование ФВД (спирометрия, общая бодиплетизмография, определение диффузионной способности легких и ограничение воздушного потока при спокойном дыхании) проводили в утренние часы. Для оценки ограничения воздушного потока при спокойном дыхании использовали сравнительный метод, предложенный *Hyatt* в 1961 г. [12]. Суть данного метода заключается в сравнении кривой поток-объем при спокойном дыхании с соответствующей кривой максимальный поток-объем. Пациенты, у которых при равных легочных объемах экспираторная объемная скорость при спокойном дыхании равна или превышает объемную скорость, полученную при выполнении маневра форсированной жизненной емкости легких, имеют ограничение воздушного потока при спокойном дыхании. После ФВД у 20 больных исследовали толерантность к физической нагрузке с помощью 6-минутного нагрузочного теста (*6 min walking test* — *6 MWT*), результаты которого коррелируют с результатами стандартного нагрузочного теста [10]. Во время проведения теста мониторировали насыщение крови кислородом методом пульсоксиметрии (*SatTrac*, "SensorMedics", США). Результаты нагрузочного теста представлены в абсолютных значениях и сопоставлены с должными величинами [7]. Сразу после этого ингалировали 200 мкг сальбутамола (вентолин, "GlaxoWellcome") с помощью спейсера. Спейсер использовали, чтобы облегчить выполнение ингаляции, увеличить ее эффективность. И через 20 минут повторяли исследование ФВД и оценивали толерантность к физической нагрузке. Выраженность одышки оценивали по визуальной аналоговой шкале (VAS) (0 мм — отсутствие симптомов, 10 мм — максимально тяжелая одышка).

Спирометрические и бодиплетизмографические исследования проводили на оборудовании *Autobox 6200 DL* ("SensorMedics", США) и анализировали следующие параметры (FVC — форсированная жизненная емкость легких,  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ ,  $FEF_{25-75}$  — максимальный среднеэкспираторный поток, PEF — пиковый экспираторный поток, VC — жизненная емкость легких, TLC — общая емкость легких, RV — остаточный объем легких,  $RV/TLC$ , FRC, IC — инспираторная емкость легких, ERV — резервный объем выдоха, Raw in — инспираторное аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, Raw ex —

экспираторное аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, Raw — общее аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, sGaw — удельная проводимость дыхательных путей, DLCO: диффузионная способность легких и Va: альвеолярный объем, измеренный при определении диффузионной способности легких), также был рассчитан резерв дыхания по стандартной формуле [4].

Данные представлены как среднее  $\pm$  ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Изменение показателей респираторной функции, толерантности к физической нагрузке и степени тяжести одышки до и после ингаляции салбутамола оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для связанных выборок. Для того чтобы выявить взаимосвязь клинических симптомов и функциональных показателей использовали регрессионный анализ. Доверительный интервал более 95% считали статистически достоверным.

## Результаты

У всех больных были выявлены значительно выраженные обструктивные нарушения ( $FEV_1$   $27,2 \pm 1,9\%$  долж.) со значительным увеличением конечного экспираторного объема (FRC  $6,68 \pm 0,27$  л, или  $193,3 \pm 7,3\%$  долж.). Для всех больных была характерна выраженная гиперинфляция легких, отмечалось снижение диффузионной способности легких и резерва дыхания. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице. У всех больных сравнительным методом, предложенным Hyatt, было выявлено ограничение экспираторного потока уже при спокойном дыхании. Как видно из рис.1, у больных ХОБЛ при равных легочных объемах максимальная объемная скорость выдоха не превышает объемной скорости выдоха при спокойном дыхании, т.е. существует ограничение экспираторного воздушного потока.

После ингаляции салбутамола отмечалось достоверное увеличение как  $FEV_1$ , так и других скоростных показателей. Однако абсолютный прирост  $FEV_1$

не превышал 200 мл (среднее увеличение  $FEV_1$  составило  $3,7 \pm 0,7\%$  долж., или  $114 \pm 21$  мл) и был значительно ниже значений, рекомендованных ERS и ATS в качестве маркеров положительной реакции на бронходилататор. При этом отношение  $FEV_1/FVC$  снижалось на 0,6%.

После ингаляции салбутамола было выявлено снижение общей емкости легких на 0,7%, которое не было статистически достоверным ( $p=0,291$ ). Салбутамол привел к достоверному снижению RV, RV/TLC и FRC (на 17,6, 4,5 и 9,3% соответственно) и увеличению VC, IC (на 9,0 и 8,9% соответственно). Изменения остальных показателей респираторной функции более подробно представлены в таблице. Большинство пациентов после ингаляции салбутамола демонстрировали значимое изменение легочных объемов — более чем на 12% долж. Например, снижение RV отмечалось у 73% пациентов, увеличение VC — у 42% пациентов, тогда как  $FEV_1$  существенно вырос только у 6% пациентов. Частота положительной реакции на бронходилататор показателей респираторной функции легких представлена на рис.2.

Существовала достоверная корреляционная связь между изменением VC и  $FEV_1$ , RV, RV/TLC, FRC, IC ( $r=0,44$ ,  $p=0,011$ ;  $r=-0,69$ ,  $r=-0,92$ ,  $r=-0,59$  и  $r=0,73$ ,  $p<0,0001$  соответственно), между IC и RV/TLC, FRC ( $r=-0,61$  и  $r=-0,55$ ,  $p<0,005$  соответственно).

Исходно пациенты смогли пройти  $372,6 \pm 33,4$  м (95% доверительный интервал (ДИ) 302,5–442,6 м), что составило  $63,3 \pm 4,9\%$  долж. При этом отмечалось падение насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ) на  $6,2 \pm 1,2\%$ . Эти данные свидетельствуют о снижении толерантности к физической нагрузке у тяжелых больных ХОБЛ и о том, что рутинная нагрузка может вызвать гипоксемию. После ингаляции салбутамола было выявлено достоверное увеличение расстояния, которое пациенты проходили в течение 6 мин, по сравнению с исходным показателем  $387,5 \pm 32,7$  м (95% ДИ 318,9–456,2 м) (см. таблицу). При этом

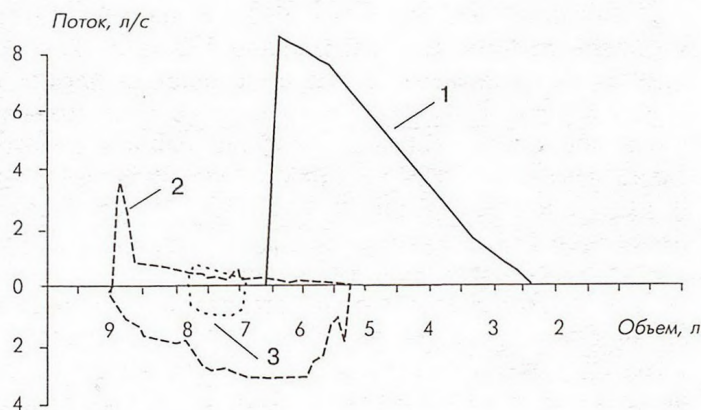


Рис.1. Кривые поток-объем ( $V' - V$ ) в норме у больного К. с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). 1 — кривая максимальный поток-объем в норме. Сравнение кривой максимальный поток-объем (2) и кривой поток-объем в покое при спокойном дыхании (3), полученных с помощью бодиплетизмографа, демонстрирует ограничение экспираторного потока в покое.

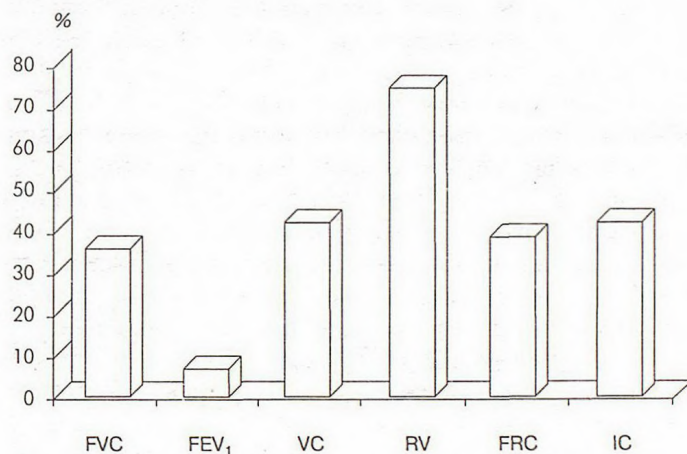


Рис.2. Частота значимой бронходилатационной реакции (изменение более 12% долж.) у больных с ХОБЛ после ингаляции 200 мкг салбутамола.

65% пациентов после ингаляции сальбутамола смогли пройти расстояние больше, чем исходно. Были выявлены достоверные связи между изменением толерантности к физической нагрузке и изменениями показателей ФВД ( $r_{VC}=0,46$ ,  $p=0,042$ ;  $r_{RV/TLC}=-0,48$ ,  $p=0,031$ ;  $r_{FRC}=-0,53$ ,  $p=0,017$  и  $r_{IC}=0,64$ ,  $p=0,002$ ).

73% больных после сальбутамола отмечали улучшение самочувствия, в целом в группе степень тяжести одышки была достоверно ниже после ингаляции сальбутамола по сравнению с исходными данными: 3,9 балла (95% ДИ 2,9–4,9) и 4,9 балла (95% ДИ 3,9–5,9) соответственно, ( $p=0,0004$ ). Изменение степени тяжести одышки коррелировало с показателями респираторной функции ( $r_{VC}=-0,52$ ,  $p=0,013$ ;  $r_{RV/TLC}=0,51$ ,  $p=0,016$  и  $r_{IC}=-0,47$ ,  $p=0,028$ ).

### Обсуждение

Главным патофизиологическим критерием ХОБЛ является снижение воздушного потока, особенно экспираторного [2,3,9]. В нашем исследовании у больных с ХОБЛ тяжелой степени было выявлено значительное снижение объемных скоростей, что замедляет опорожнение альвеол. Кроме того, снижение эластичности легких и утрата сил, поддерживающих просвет дыхательных путей, способствуют перемещению точки равного давления в сторону несодержащих хрящ дистальных бронхов, что приводит к динамической компрессии дыхательных путей и задержке воздуха в альвеолах. Все эти нарушения ведут к тому, что конечный экспираторный объем легких (FRC) является более высоким, чем объем релаксации (объем, когда эластическая отдача легких, направленная внутрь, уравновешена эластической отдачей грудной клетки, направленной наружу), т.е. к динамической гиперинфляции легких [1].

Конечный экспираторный объем легких до ингаляции сальбутамола составил 193% долж., что свидетельствует о перерастяжении легких. Как результат, в конце выдоха у таких больных давление релаксации становится положительным (выше атмосферного), т.е. существует внутреннее положительное конечно-экспираторное давление (PEEPi). PEEPi действует как пороговая нагрузка, которую нужно преодолеть для начала вдоха [1]. Кроме того, динамическая гиперинфляция вызывает уплощение диафрагмы, что ставит ее в механически невыгодное положение, поскольку мышечные волокна уплощенной диафрагмы функционируют не в оптимальной точке кривой длина–напряжение. В результате перерастянутые легкие занимают новое положение и на кривой давление–объем. Теперь требуется большая степень изменения внутригрудного давления, чтобы изменить объем легких [3]. Возникает необходимость использовать такие дополнительные мышцы, как грудиноключично-сосцевидные и трапециевидные, и активно использовать мышцы выдоха, что увеличивает потребление кислорода и продукцию двуокси углерода. Это приводит к утомлению дыха-

тельных мышц, возникновению одышки и снижению толерантности к физической нагрузке, что подтверждают данные нашего исследования. Расстояние, которое прошли наши пациенты, невелико и составило 63% долж., субъективное ощущение одышки достаточно выражено (5 баллов по визуальной аналоговой шкале).

После ингаляции сальбутамола отмечалось достоверное увеличение FEV<sub>1</sub>, однако изменение этого показателя было ниже критериев, рекомендованных ERS и ATS в качестве маркеров положительной реакции на бронходилатационный препарат [5,18], и не превышало спонтанной вариабельности (увеличение FEV<sub>1</sub> при бронходилатационном ответе на 7,7–10,5%, или 220–315 мл, превышает 95% ДИ) [18]. Следовательно, формально, в соответствии с настоящими рекомендациями пришлось бы признать, что сальбутамол является неэффективным. Кроме того, снижение FEV<sub>1</sub>/FVC указывает на то, что увеличение воздушного потока является следствием снижения остаточного объема легких и последующего увеличения жизненной емкости легких. Существует достоверная корреляционная связь между изменениями VC и RV, FRC.

Однако на рис.2 видно, что в отличие от FEV<sub>1</sub> большинство пациентов продемонстрировали значительное изменение (более 12% долж.) легочных объемов. При этом отмечается достоверное снижение легочной гиперинфляции, что указывает на то, что, несмотря на выраженные обструктивные нарушения и ограничения воздушного потока при спокойном дыхании, после ингаляции сальбутамола происходит более полное опорожнение легких как при спокойном дыхании (снижение конечно-экспираторного объема до 184%), так и при форсированном выдохе (снижение остаточного объема легких до 231%). В результате больные могут дышать и обеспечивать адекватную легочную вентиляцию при меньших легочных объемах, что снижает работу дыхания и улучшает нейровентиляторную связь дыхательной "помпы" [6].

У большинства пациентов после сальбутамола отмечалось достоверное увеличение VC и IC как результат более эффективного опустошения легких и снижения RV, FRC. Мы не проводили исследование с плацебо, однако согласно опубликованным данным такие изменения объема превышают 95% ДИ [16]. В нашем исследовании не произошло достоверных изменений TLC, хотя и отмечалась тенденция к снижению этого показателя (в среднем на 0,7%, или на 36 мл). *S.Tantucci и соавт.* исследовали бронходилатационную реакцию на сальбутамол у 18 больных с ХОБЛ тяжелого течения и получили аналогичные результаты: после ингаляции 400 мкг сальбутамола не наблюдалось достоверных изменений TLC [19]. Тогда как *O'Donnell и соавт.* [16], обследовав 84 больных с ХОБЛ, показали, что при многочисленной выборке (когда снижается ошибка II типа, т.е. риск ложноположительного результата) отмечается

Таблица

## Характеристика пациентов (n=33)

Показатель	До сальбутамола	После сальбутамола	p
Возраст, годы	58,15±1,54		
Рост, см	171,8±1,0		
Масса тела, кг	69,7±3,0		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,57±0,93		
Диспное (VAS), мм	4,87±0,51	3,90±0,48	0,0004
FVC, л	2,56±0,13	2,93±0,13	<0,00001
FVC, % долж.	64,1±3,1	73,7±3,3	<0,00001
FEV <sub>1</sub> , л	0,86±0,06	0,97±0,07	<0,00001
FEV <sub>1</sub> , % долж.	27,2±1,9	30,9±2,2	<0,00001
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	33,7±1,6	33,0±1,6	0,3317
FEF <sub>25-75</sub> , % долж.	8,5±0,7	9,5±0,8	0,0107
PEF, % долж.	37,6±2,1	37,9±2,2	0,7878
VC, % долж.	67,8±3,4	76,8±3,4	<0,00001
TLC, % долж.	127,6±3,1	126,8±3,0	0,25408
RV, % долж.	248,1±13,0	230,5±13,1	<0,00001
RV/TLC, %	65,9±1,8	61,5±1,8	<0,00001
FRC, л	6,68±0,27	6,36±0,27	<0,00001
FRC, % долж.	193,3±7,3	184,1±7,3	<0,00001
ERV, л	1,05±0,08	1,13±0,07	0,0268
IC, л	1,77±0,10	2,05±0,10	<0,00001
IC, % долж.	56,1±3,0	65,0±3,0	<0,00001
Raw in, см вод.ст/л/с	6,27±0,48	4,39±0,29	0,0001
Raw ex, см вод.ст/л/с	12,46±1,26	9,76±0,98	0,0245
sGaw, 1/см	0,037±0,003	0,045±0,003	<0,00001
DLCO, % долж	53,8±4,7	-	
DLCO/Va, % долж.	59,7±5,1	-	
S-6 MWT, м	372,5±33,4	387,5±32,7	0,0108
S-6 MWT, % долж.	63,3±5,6	66,0±5,5	0,0065
РД, л/мин	15,1±1,7	18,1±2,1	0,0043

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, VAS — визуальная аналоговая шкала, FVC — форсированная жизненная емкость легких, FEV<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1 с, FEF<sub>25-75</sub> — максимальный среднеэспираторный поток, PEF — пиковый экспираторный поток, VC — жизненная емкость легких, TLC — общая емкость легких, RV — остаточный объем легких, FRC — функциональная остаточная емкость легких, IC — инспираторная емкость легких, ERV — резервный объем выдоха, Raw in — инспираторное аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, Raw ex — экспираторное аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, Raw — общее аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, sGaw — удельная проводимость дыхательных путей, DLCO — диффузионная способность легких, Va — альвеолярный объем, S-6MWT — расстояние, пройденное в течение 6-мин нагрузочного теста, РД — резерв дыхания, рассчитанный по стандартной формуле [4].

достоверное снижение TLC на 2,5%, или 120 мл, а у 13% пациентов снижение остаточного объема легких наблюдается в отсутствие увеличения жизненной емкости легких. Все это позволяет сделать заключение, что в клинической практике увеличение IC достаточно точно отражает степень динамики легочной гиперинфляции [15], однако в некоторых случаях простое спирометрическое измерение VC и IC может недооценивать изменение RV и FRC. Можно сделать вывод, что бодиплетизмографическое исследование более точно оценивает степень изменения легочных объемов и, следовательно, эффективность лекарственной пробы.

Кроме достоверного улучшения респираторной функции легких, после ингаляции сальбутамола отмечалось достоверное снижение тяжести хронической одышки и увеличение толерантности к физической нагрузке. При этом отмечалась достоверная корреляционная связь между динамикой снижения легочной гиперинфляции (наличие воздушных ловушек) и клиническими симптомами. Наличие такой взаимосвязи было выявлено и в других исследованиях как после ингаляции β-агонистов [6], так и после антихолинергических препаратов [17]. Причем клинический эффект бронхорасширяющих препаратов более выражен у больных ХОБЛ с большей степенью легочной гиперинфляции [16]. Это еще раз подчеркивает положительный эффект сальбутамола у больных с ХОБЛ тяжелого течения.

Таким образом, в настоящем исследовании мы продемонстрировали, что даже в отсутствие изменений FEV<sub>1</sub> — традиционного критерия оценки реакции на бронходилатационный препарат у большинства больных с ХОБЛ тяжелого течения сальбутамолом улучшает респираторную функцию (достоверно увеличиваются легочные объемы (VC и IC) и снижается легочная гиперинфляция (RV и FRC)), облегчает тяжесть хронической одышки и увеличивает толерантность к физической нагрузке. Поэтому в клинической практике для оценки бронходилатационного ответа кроме FEV<sub>1</sub> полезно оценить динамику легочных объемов (VC, IC, RV и FRC).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Дыхательная недостаточность при хронической обструктивной болезни легких. В кн.: А.Г. Чучалин (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО Изд-во Бино; СПб: Невский диалект; 1998. 249–275.
2. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9–34.
3. Гринни М.А. Патофизиология легких. М.: ЗАО Изд-во "Бино"; СПб: Невский диалект; 1999.
4. Мухорлямов Ю.И., Агранович А.И. Органы дыхания. В кн.: Кассирский И.А. (ред.) Справочник по функциональной диагностике. М.: Изд-во "Медицина"; 1970. 244–283.
5. American Thoracic Society. 1987. Standardization of spirometry — 1987 update. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 136 (5): 1285–1298.
6. Belman M.J., Botnick W.C., Shin J.W. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with

- chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 967–975.
7. *Enright P.L., Sherrill D.L.* Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Ibid.* 1998; 158 (5, Pt 1): 1384–1387.
  8. *Filuk R.B., Easton P.A., Anthonisen N.R.* Response to large dose of salbutamol and theophylline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 871–874.
  9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO Workshop report. – NIH Publication 2701, April 2001. 1–100.
  10. *Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J.* The 6-min walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can. Med. Assoc. J.* 1985; 132: 919–923.
  11. *Guyatt G.H., Townsend M., Pugsley S.O.* Bronchodilators in chronic air-flow limitation effects on airway function exercise capacity and quality of life. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1069–1074.
  12. *Hyatt R.E.* The interrelationship of pressure flow and volume during various respiratory manoeuvres in normal and emphysematous patients. *Ibid.* 1961; 83: 676–683.
  13. *Koulounis N.G., Valta P., Lavoie A.* A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur. Respir. J.* 1995; 306–313.
  14. *Nisar M., Hams J.E., Pearson M.G., Calverley P.M.A.* Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 555–559.
  15. *O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A.* Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 542–549.
  16. *O'Donnell D.E.* Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: is spirometry useful? *Chest* 2000; 117: 42–47.
  17. *O'Donnell D.E., Forkert L., Webb K.A.* Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 914–920.
  18. *Quanjer Ph. H., Tammelin G.J., Cotes J.E. et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party "Standardization of Lung Function Tests". European Coal and Steel Community. *Ibid.* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
  19. *Tantucci C., Duguet A., Similowski T. et al.* Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Ibid.* 1998; 12: 799–804.

Поступила 23.09.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–085.234

*С.Н.Орлов<sup>1,2</sup>, Г.Г.Рязжский<sup>3</sup>, А.С.Соколов<sup>3</sup>, А.Г.Чучалин<sup>3</sup>*

## КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: РОЛЬ ГЕНОМНЫХ И ВНЕГЕНОМНЫХ СИГНАЛЬНЫХ СИСТЕМ

<sup>1</sup> Научно-исследовательский центр университета г. Монреаль, Канада;

<sup>2</sup> Лаборатория физико-химии биомембран биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова;

<sup>3</sup> Институт пульмонологии Минздрава РФ, Москва

CELLULAR MECHANISMS OF DRUG INTERACTION IN BRONCHIAL ASTHMA THERAPY:  
A ROLE OF GENOMIC AND EXTRAGENOMIC SIGNALING SYSTEMS

*S.N.Orlov, G.G.Ryazhsky, A.S.Sokolov, A.G.Chuchalin*

### Summary

The present review discusses data on cellular mechanisms of interaction of beta-adrenergic agonists and glucocorticoids which are a basis of beneficial asthma therapy being inhaled in common. We show that besides inhibition of myosin light chains beta-agonists can influence the smooth muscle cells modulating the Ca<sup>2+</sup>-channels' activity due to cytoskeleton's proteins, and regulate the smooth muscle cell contraction independently on protein kinase A. Moreover, the beta-agonists are able to stimulate gene expression and to control the initiation of programme cell death (apoptosis) like steroid hormones do. In turn the steroids can be involved to the pathogenesis of bronchial asthma without the expression of genes controlling inflammatory reactions, while the beta-agonists effect the inflammation via production of extracellular cyclic AMP and adenosine.

### Резюме

В настоящей работе рассмотрены данные о клеточных механизмах взаимодействия агонистов β-адренергических рецепторов и глюкокортикоидов, которые составляют основу успешной терапии бронхиальной астмы, отмеченной при совместной ингаляции этих соединений. Мы приводим данные о том, что помимо ингибирования киназы легких цепей миозина β-агонисты могут влиять на гладкомышечные клетки (ГМК) через модуляцию активности Ca<sup>2+</sup>-каналов, опосредованную белками цитоскелета, и регулировать контрактуру ГМК вне зависимости от протеинкиназы А. Более того,