

14. *Fan Chung K., Barnes P.I.* Drugs for respiratory disease. β -adrenoreceptor agonists // *Med. Int.*— 1988.— № 60.— P.2469—2473.
15. *Feddersen C.O., Wichert P.* Glukokortikoide bei Erkrankungen der Lunge und der Bronchien // *Prax. Klin. Pneumol.*— 1987.— Bd 41, № 6.— S.197—210.
16. *Garland L.G.* Pharmacology of prophylactic anti-asthma drugs // *Pharmacology of Asthma* / Ed. C.C. Page, P.I. Barnes.— Berlin, 1991.— P.261—317.
17. *Kaliner M.A.* How the current understanding of the pathophysiology of asthma influences our approach to therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1993.— Vol.92, № 1.— P.144—147.
18. *Lurie A., Vlastos F.G., Dusser P.D. et al.* Long-term management of reversible obstructive airways disease in adults // *Lung.*— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.154—167.
19. *Okret S., Donge Y., Tinaka H.* The mechanism for glucocorticoid-resistance in a rat hepatoma cell variant that contains functional glucocorticoid receptor // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*— 1991.— Vol.40, № 1—3.— P.353—361.
20. *Petty T.L., Rollens D.R., Christopher R. et al.* Cromolyn sodium is effective in adult chronic asthmatics // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1989.— Vol.139, № 3.— P.694—701.
21. *Sakoi H., Shimada T., Fujiwara T., Matsuse H.* High-dose inhalation therapy of sodium chromogluconate is effective in steroid-dependent asthma patients // *Allergy Clin. Immunol. News.*— 1994.— Suppl.2.— P.S.383.

Поступила 04.03.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.248-067-616.131-008.331.1-085

Н.Н.Макарьянц, Е.И.Шмелев, А.Э.Эргешов

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

LUNG HYPERTENSION AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION FOR PATIENTS SUFFERING FROM SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

N.N.Makariyants, Ye.I.Shmeliov, A.E.Ergeshov

S u m m a r y

The study was aimed at the analysis of a possibility of the lung hypertension correction for patients suffering from a severe bronchial asthma with due consideration to various treatment.

48 patients with bronchial asthma were examined. Four clinical groups were specified. The first group (14 patients) took angiotensin-transforming enzyme inhibitor (iATE) — enalapril with an average dose of 20 mg/day. The second group (14 patients) took enalapril in combination with the plasmapheresis. The third group (8 people) took plasmapheresis only. The fourths group (12 patients) was a control group. These patients took basic therapy preparations only. These preparations were used for treating patients of all clinical groups.

The basic therapy preparations were cholinolytics, methylxanthines, β -agonists and corticosteroids (by indication). The clinical parameters (number of asphyxia attacks and/or coughing, dyspnea, rales in lungs — cumulative indices), indices of the external respiration function and diastolic pressure in the lung artery were assessed weekly. The latter parameter was determined by the impulse Doppler echocardiography technique on the basis of the flow shape at the lung artery's valve. The 6-stage Ali-Sadec-Ali scale (1988) was used for the assessment of diastolic pressure in the lung artery.

Initially all the patients had high diastolic pressure in lung artery ($31 \pm 2, 1$) Mercury and low FEV_1 ($49, 4 \pm 5, 1$). After the treatment a reliable diastolic pressure decrease together with the FEV_1 increase was marked for the patients of the first and second groups. The breathing insufficiency has decreased also. These first two parameters did not change for the third and fourths groups however clinical indices authentically improved.

Taking into consideration the results of the fulfilled analysis it is possible to draw a conclusion that in order to reduce the diastolic pressure in lung artery when treating severe bronchial asthma complicated with the lung hypertension, it is possible to use the isolated enalapril treatment or its combination with the plasmapheresis.

Р е з ю м е

Цель работы: изучить возможности коррекции легочной гипертензии у больных с тяжелой формой бронхиальной астмы (БА) в условиях разных режимов лечения.

Обследовано 48 больных БА. Выделено 4 клинические группы: 1 группа (14 человек) получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприл в средней дозе 20 мг/сутки; 2 группа (14 человек) получали эналаприл в сочетании с плазмаферезом (ПА), 3 группа (8 человек) — ПА; 4

контрольная группа (12 человек) получали только средства базисной терапии, которые использовались также при лечении больных всех клинических групп.

Средства базисной терапии включали в себя холинолитики, метилксантины, β -агонисты и кортикостероиды (по показаниям). Ежедневно оценивались клинические параметры (количество приступов удушья и/или кашель, одышка, наличие хрипов в легких — кумулятивный индекс), показатели ФВД и диастолическое давление в легочной артерии (ДЛА). ДЛА определяли методом импульсной доплерэхокардиографии (ДЭхоКГ) по форме потока на клапане легочной артерии. В оценке ДЛА использовалась 6-ступенчатая шкала Али-Садек-Али (1988).

Исходно все больные имели повышенное ДЛА ($31 \pm 2,1$) мм.рт.ст. и сниженный ОФВ₁ ($49,4 \pm 5,1$). После лечения в 1-й и 2-й группе отмечено достоверное снижение ДЛА, повышение ОФВ₁, а так же уменьшение выраженности дыхательной недостаточности. В 3-й и 4-й группах ДЛА и ОФВ₁ не изменились, а клинические показатели достоверно улучшились.

Исходя из результатов проведенного исследования можно сделать вывод о том, что изолированное применение эналаприла или сочетание его с плазмаферезом может быть использовано для снижения уровня ДЛА при лечении больных с тяжелой формой БА, осложненной легочной гипертензией.

Одной из главных причин инвалидизации и смертности больных обструктивными болезнями легких является хроническое легочное сердце.

Основной признак хронического легочного сердца, определяющий содержание этого термина, — гипертрофия правого желудочка. Патогенез гипертрофии правого желудочка сложен и включает много факторов, ведущих к повышению легочного сосудистого сопротивления и гипертензии малого круга. На уровень легочной гипертензии влияет не только степень бронхиальной обструкции, но и многие другие факторы, например, соотношение эндотелина-1 и “эндотелиального релаксирующего фактора” [6], которое в значительной мере зависит от выраженности гипоксии.

Среди множества методических подходов, направленных на нормализацию давления в легочной артерии, особое место принадлежит ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), которые наряду с гипотензивным действием [2,6] уменьшают потребность миокарда в кислороде [2,7], пред- и постнагрузку на миокард [1] и даже способны вести к обратному развитию желудочковую гипертрофию [7,8]. Несмотря на очевидные достоинства препаратов этой группы, использование их у больных с тяжелой формой брон-

хиальной астмы (БА) возможно лишь после соответствующего клинического испытания препарата.

Цель исследования: изучение давления в легочной артерии (ДЛА) и функции внешнего дыхания (ФВД) в условиях разных методов лечения больных с тяжелой формой БА с явлениями легочной гипертензии.

В соответствии с целью исследования изучены изменения ДЛА, ФВД и клинические показатели у 48 больных с тяжелой формой БА.

Все больные получали общепринятую базисную терапию: глюкокортикоиды, β -агонисты, метилксантины и холинолитики (по показаниям). Наряду со средствами базисной терапии 14 человек (1-я клиническая группа) получали иАПФ—эналаприл (Энам, фирма “Д-р Реддис Лабораторис Лтд.”, Индия) в средней дозе 20 мг/сутки. 2-я клиническая группа (14 человек) представлена больными, в лечении которых наряду со средствами базисной терапии, эналаприлом использован плазмаферез (ПА). 3-я клиническая группа — 8 человек, в лечении которых средства базисной терапии сочетались с ПА. ПА проводился в изоволемическом режиме с изъятием от 800 до 1000 мл плазмы. 4-я группа — 12 больных, в лечении которых использованы только средства базисной терапии.

Результаты клинического мониторинга оценивались по балльной шкале: одышка (1 — одышка отсутствует, 2 — возникает при сильной физической нагрузке, ранее хорошо переносимой, 3 — возникает при незначительной физической нагрузке, 4 — одышка в покое), кашель (1 — отсутствует, 2 — периодический, слабой интенсивности, 3 — сильный, приступообразный), наличие хрипов в легких по данным аускультации (1 — отсутствуют, 2 — выслушиваются), количество приступов удушья, и рассчитывался кумулятивный индекс, являющийся интегральной цифровой индексацией выраженности клинических симптомов.

Помимо общепринятых методов обследования всем больным проводилось динамическое наблюдение за показателями ФВД: ОФВ₁, ЖЕЛ, МСВ_{75,50,25}, (Пневмоскрин 2, “Эрих Егер”) и гемодинамическими показателями, которые определялись с помощью эхоплеркардиографии (ЭхоДКГ, “Пикер Интернешнл”, LSC-7000) из стандартного парастернального доступа. ДЛА оценивали косвенным методом по форме потока

Таблица 1

Исходные данные о состоянии ФВД, ДЛА в разных клинических группах

Показатели	Клинические группы			
	Э (1 гр.)	Э + ПА (2 гр.)	ПА (3 гр.)	К (4 гр.)
Кумулятивный индекс, балл	7 \pm 0,4	7 \pm 0,3	7 \pm 0,2	7 \pm 0,3
ДЛА, мм рт.ст.	30 \pm 2,6	30 \pm 2,7	30 \pm 3,0	28,8 \pm 0,4
ЖЕЛ, % должн.	59 \pm 7,2	64,5 \pm 5,9	81 \pm 7,9	79,6 \pm 6,0
ОФВ ₁ , % должн.	46 \pm 7,0	42 \pm 6,7	53 \pm 8,5	65,5 \pm 6,0
МСВ ₇₅ , % должн.	35,5 \pm 10,6	31,5 \pm 8,2	48 \pm 11,7	32,6 \pm 10,2
МСВ ₅₀ , % должн.	21 \pm 7,7	30 \pm 6,1	38,5 \pm 10,0	37,1 \pm 8,9
МСВ ₂₅ , % должн.	18,5 \pm 7,4	15,5 \pm 7,5	36 \pm 8,0	29,4 \pm 9,1

Изменение клинических и функциональных показателей у больных по группам

Показатели	До лечения $m \pm \Delta$	1-я неделя	P_{1-2}	2-я неделя	P_{1-3}	3-я неделя	p_{1-4}	4-я неделя	P_{1-5}
	1	2		3		4		5	
1 - я группа									
Кумулятивный индекс	7±0,4	6±0,3	>0,05	5±0,2	<0,05	4±0,2	<0,05	5±0,2	<0,05
ДЛА	34,3±2,6	31,4±2,5	>0,05	26,5±1,5	<0,05	26±1,4	<0,05	25±1,4	<0,05
ОФВ ₁	54,6±7,0	61,6±7,6	>0,05	69,7±6,9	>0,05	63±8,1	>0,05	70,1±7,1	<0,05
ЖЕЛ	65,4±7,2	67,2±7,3	>0,05	75,5±6,1	>0,05	74,1±7,0	>0,05	74,5±5,9	<0,05
МСВ ₇₅	48,6±10,6	49,1±7,8	>0,05	58,2±9,7	>0,05	55,5±11,5	>0,05	56,1±8,8	>0,05
МСВ ₅₀	29±7,7	32,6±6,6	>0,05	38±7,0	>0,05	36,4±9,6	>0,05	35,4±6,9	>0,05
МСВ ₂₅	26,5±7,4	28,1±6,2	>0,05	31,8±6,5	>0,05	34,3±8,1	>0,05	31,4±6,2	>0,05
2 - я группа									
Кумулятивный индекс	6,6±0,4	6,2±0,3	>0,05	5,1±0,3	<0,05	4,5±0,2	<0,05	4,7±0,3	<0,05
ДЛА	33,9±2,7	32,8±2,3	>0,05	32,8±2,3	>0,05	25,9±1,5	<0,05	27,1±1,4	<0,05
ОФВ ₁	42,4±6,7	53,9±6,4	>0,05	60,1±6,5	>0,05	55,3±6,9	<0,05	58,1±5,9	<0,05
ЖЕЛ	55,2±5,9	55,4±6,1	>0,05	56,8±5,7	>0,05	59,7±7,8	>0,05	59,9±6,2	>0,05
МСВ ₇₅	43,9±8,2	49,7±7,3	>0,05	54,9±7,4	>0,05	62,5±8,9	>0,05	58,6±7,2	>0,05
МСВ ₅₀	35,4±6,1	35,9±5,3	>0,05	36,6±4,9	>0,05	48,2±6,5	>0,05	39,7±4,9	>0,05
МСВ ₂₅	29,5±7,5	36,6±7,9	>0,05	37,4±7,2	>0,05	39,8±8,5	>0,05	42,9±7,9	=0,05
3 - я группа									
Кумулятивный индекс	7,1±0,2	6±0,5	>0,05	5±0,4	<0,05	5,3±1,2	<0,05	5,3±0,6	<0,05
ДЛА	30±3,0	30±3,0	>0,05	27±3,5	>0,05	27±1,0	>0,05	27±3,1	>0,05
ОФВ ₁	53±8,5	58,5±8,4	>0,05	74±7,1	>0,05	65±11,3	>0,05	71±10,8	>0,05
ЖЕЛ	81±7,9	77,5±7,5	>0,05	80±7,3	>0,05	80±10,3	>0,05	81±7,0	>0,05
МСВ ₇₅	48±11,7	37,5±11,7	>0,05	44±11,5	>0,05	71±18,6	>0,05	38±10,7	>0,05
МСВ ₅₀	38,5±10,0	27±10,9	>0,05	27±11,4	>0,05	70±19,2	>0,05	28±9,7	>0,05
МСВ ₂₅	36±8,0	29,5±7,2	>0,05	43±8,3	>0,05	60±14,5	>0,05	35,5±8,1	>0,05
4 - я группа									
Кумулятивный индекс	6,6±0,4	5,4±0,5	<0,05	5±0,5	<0,05	5,8±1,1	>0,05	4,9±0,4	<0,05
ДЛА	28,9±0,5	28,9±0,5	>0,05	29±0,5	>0,05	29±1,0	>0,05	28,6±0,5	>0,05
ОФВ ₁	77,4±6,6	79,8±6,2	>0,05	79,8±7,3	>0,05	54±8,0	>0,05	82,0±5,9	>0,05
ЖЕЛ	80,5±6,2	85±5,0	>0,05	86,5±6,1	>0,05	64,7±3,8	>0,05	88,5±4,8	>0,05
МСВ ₇₅	67,8±7,0	71,7±7,7	>0,05	72,1±8,9	>0,05	56±11,2	>0,05	78,3±6,1	>0,05
МСВ ₅₀	53,5±8,0	57,2±7,1	>0,05	53,3±7,3	>0,05	38,3±11,1	>0,05	58,1±6,7	>0,05
МСВ ₂₅	46,8±0,4	48,1±7,5	>0,05	41,9±6,8	>0,05	34,3±11,1	>0,05	46,7±7,1	>0,05

на клапане легочной артерии (приведенные в работе цифры соответствуют диастолическому ДЛА). В оценке данных использовалась 6-ступенчатая шкала, введенная Али-Садек-Али и соавт. в 1988 г. [1].

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью компьютерной программы *Stat graf* и методов вариационной статистики.

Переносимость препарата у всех больных была хорошая. Результаты клинического и функционального исследования на этапе разделения на 4 основных группы представлены в табл.1

Исходя из показаний кумулятивного индекса, выраженность клинической симптоматики в разных клинических группах была идентичной. Функциональные показатели свидетельствуют об одновременном повы-

шении ДЛА (больше чем в 2 раза) и выраженной бронхиальной обструкции, что характерно для больных тяжелой формой БА.

Результаты 4-недельного клинического и функционального исследования больных 1-й группы (базисная терапия и эналаприл) представлены в табл.2. Ко 2-й неделе лечения произошло достоверное уменьшение симптоматики (по выраженности кумулятивного индекса). К этому же сроку уменьшилась выраженность легочной гипертензии. Статистически значимое улучшение бронхиальной проходимости (ОФВ₁, МСВ₇₅) в этой группе произошло на 2 недели позже.

Сочетание средств базисной терапии, эналаприла и ПА (2-я клиническая группа) показало существенное клиническое улучшение на 2-й неделе, что аналогично

Таблица 3

Изменение ДЛА и ДФПЖ до и после проведения ПА

Пациенты	До ПА		Сразу после ПА		Через час после ПА	
	ДЛА, мм рт.ст.	ДФПЖ	ДЛА, мм рт.ст.	ДФПЖ	ДЛА, мм рт.ст.	ДФПЖ
1-й больной А	52	<1	52	>1	52	<1
2-й больной М.	52	<1	52	>1	52	<1

результатам, полученным в 1-й группе. Однако выраженность легочной гипертензии уменьшилась на 1 неделю позже (к 3-й неделе). При этом существенное улучшение бронхиальной проходимости (по ОФВ₁) произошло на 1 неделю раньше, чем в 1-й группе, то есть одновременно со снижением уровня ДЛА.

Сочетание средств базисной терапии с ПА (3-я клиническая группа) вело лишь к уменьшению выраженности клинической симптоматики, не влияя существенно на показатели ФВД и ДЛА.

В 4-й группе, где применялись только средства базисной терапии, уровень легочной гипертензии остался прежним, а изменения со стороны ФВД также не были достоверными. Тем не менее клинические характеристики больных улучшились, в основном за счет использования системных кортикостероидов.

Как следует из вышеизложенного, только иАПФ — эналаприл стабильно и существенно снижает ДЛА. Однако по клиническим параметрам БА не выявлено различий между пациентами, принимавшими эналаприл, и теми, в лечении которых он не использовался.

Полученные данные ставят под сомнение влияние ПА на ДЛА, в то время как по клиническим показателям и по технологии использования ПА должен действовать на уровень ДЛА. Для ответа на этот вопрос нами был выполнен "острый клинический опыт" у двух больных, в лечении которых использовался ПА. Здесь нами исследовался дополнительный показатель — диастолическая функция правого желудочка (ДФПЖ), которая измеряется отношением систолического потока к диастолическому на трикуспидальном клапане методом ЭхоДКГ. В норме ДФПЖ

всегда больше 1. Результаты "острого опыта" показаны в табл. 3, из которой видно, что ПА кратковременно (на 1 час) улучшает ДФПЖ, вероятно, вследствие разгрузки малого круга кровообращения, однако не снижает уровень ДЛА.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности использовать эналаприл в терапии больных тяжелой формой БА с легочной гипертензией. Следует подчеркнуть, что даже при успешном применении базисной терапии тяжелой формы БА легочная гипертензия сохраняется.

Выводы

Эналаприл хорошо переносится больными с тяжелой формой БА. Он снижает ДЛА у больных с тяжелой формой.

Наблюдаемое улучшение бронхиальной проходимости у больных БА, в лечении которых не использовался эналаприл, происходит при сохраняющейся легочной гипертензии.

Плазмаферез показывает кратковременное корригирующее действие на центральную гемодинамику у больных БА — улучшение диастолической функции правого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Али-Садек-Али. Диагностика легочной гипертензии с помощью доплерэхокардиографии: Дис... д-ра мед. наук.— М., 1988.
2. Белова Е.В. Применение эналаприла в клинике внутренних болезней.— М., 1995.
3. Кудинова Л.И. Изменения миокарда и центральной гемодинамики: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1993.
4. Мухарлямов Н.М. Легочное сердце.— М.: Медицина, 1973.
5. Павлицук С.А., Кокарев Ю.С. Изменения центральной гемодинамики на ранних этапах легочного сердца // Кардиология.— 1987.— № 12.— С.48—51.
6. Higenbottan T., Rodriguez-Roisin R. Highlights on pulmonary hypertension: a commentary // Eur. Respir.— 1993.— Vol.6, № 7.— P.932—934.
7. Pouler H. Angiotenzin-converting enzyme inhibitors in the treatment of clinical heart failure // Basic Res. Cardiol.— 1993.— Vol.88, Suppl.1.— P.203—211.
8. Stoll M., Kambery V., Goheke P. Capillary growth induced by ACE inhibitors: *in vivo in vitro* studies // ACE Inhibitors, Endotelial Function and Atherosclerosis.— Amsterdam, 1993.— P.27—43.

Поступила 18.02.97.