

- [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2002. — Vol. 162 (15). — P.1689—1694.
3. *Rumsfeld, I.S.* Heart failure disease management works, but will it succeed? / I.S. Rumsfeld, F.A. Masoudi // Eur. Heart J. — 2004. — Vol. 25 (18). — P.1565—1567.
 4. *Gonseth, J.* The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patient with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports / J. Gonseth, P. Guallar-Castillon [et al.] // Eur. Heart J. — 2004. — Vol. 25 (18). — P.1570—1595.
 5. *Беленков, Ю.Н.* Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни и показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью. Результаты Российской программы «ШАНС» / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, Г.Т. Банщиков [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2007. — № 3. — С.112—116.
 6. *Никулина, Н.Н.* Эффективность терапевтического обучения и амбулаторного наблюдения больных с ХСН III—IV функциональным классом: клинические и инструментальные доказательства / Н.Н. Никулина, С.С. Якушин, Н.В. Зайцева [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2004. — № 5. — С.240—243.
 7. *Packer, M.* Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group / M. Packer, P.A. Poole-Wilson, P.W. Armstrong [et al.] // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P.2312—2318.

© Е.В. Жилыев, К.А. Фомина, К.И. Теблоев, 2011

УДК 616.24-007.271-036.12+616.24-008.4-07

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОЛГОСРОЧНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ЕВГЕНИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ ЖИЛЫЕВ, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет», врач Консультативно-диагностического отделения ГУ «Главный клинический госпиталь МВД России» (+7-916-620-14-93; e-mail: zhilyayev@mail.ru)

КСЕНИЯ АНАТОЛЬЕВНА ФОМИНА, аспирант кафедры госпитальной терапии № 2 ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»

КОНСТАНТИН ИНАЛОВИЧ ТЕБЛОЕВ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»

Реферат. Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких представляет большой медико-социальный интерес в системе здравоохранения, а также в качестве показателя эффективности лечения. Цель — оценить скорость прогрессирования нарушений функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и влияние на нее наиболее часто используемых лекарственных средств. Дизайн — долгосрочное открытое когортное исследование. Случайная выборка из пациентов с ХОБЛ и БА, повторно проходивших лечение в ГКГ МВД РФ с 01.01.1993 по 31.12.2008 г., с подтвержденным диагнозом: хронический обструктивный бронхит (код 491, J44.0, J44.8) и бронхиальная астма (код 493, J45.1) в соответствии с Международной классификацией болезней 9-го и 10-го пересмотра по кодам, обозначающим выписные диагнозы. Включались пациенты, которым спирометрия была проведена не менее чем в двух госпитализациях. Анализировались показатели функции внешнего дыхания (ФВД) при повторных госпитализациях, данные лабораторного обследования, антропометрии, данные о всех препаратах, принимавшихся больным на протяжении наблюдения. Включено 44 пациента. Средняя продолжительность наблюдения составила $(6,7 \pm 3,1)$ года. Отмечено закономерное нарастание как рестриктивных, так и обструктивных нарушений ФВД. Выявлена корреляция средней частоты приема (СЧП) ингаляционных ГК (будесонид, бекламетазон, флутиказон) с динамикой РЕФ ($r = -0,339$, $p = 0,03$). Отмечена также связь СЧП ингаляционных бронхолитиков (сальбутамол, сальметерол, формотерол, ипратропиума бромид, тиотропиума бромид) со снижением форсированного объема выдоха за 1 с — FEV_1 ($r = +0,344$, $p = 0,027$). Подтверждено закономерное нарастание рестриктивных и обструктивных нарушений ФВД у больных ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и БА. Выявлена связь между более частым использованием ингаляционных ГК и ускоренным снижением РЕФ, а также между использованием ингаляционных бронхолитиков и замедлением падения FEV_1 .

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, функция внешнего дыхания, когортное исследование.

CHANGES OF RESPIRATORY FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES. RESULTS OF LONG-TERM COHORT STUDY

E.V. ZHILYAEV, K.A. FOMINA, K.I. TEBLOYEV

Abstract. Changes of respiratory function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma during a long follow-up are of particular interest for public health and for estimation of therapy efficacy. Aim: to assess the rate of respiratory function deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma and influence by routine medical treatment on it. Design — long-term open cohort study. Random sampling of the patients with proven diagnosis of COPD or asthma (codes 491 and 493 of ICD-9 and codes J44.0, J44.8, J45.1 of ICD-10 according discharge

report), who were repeatedly hospitalized to Main Clinical Hospital of IAM Russia since 01.01.1993 to 31.12.2008, who at least twice have performed spirometry during these hospitalizations. The following data of medical records were analyzed: all spirometry variables at the first and at subsequent admissions, sex, age, disease duration, height, weight, all medications used during follow-up, all events of disease exacerbation. Average frequency of usage (AFU) was calculated as ratio of summarized duration of the medication intake during follow-up. 44 patients were included. Mean follow-up duration was $(6,7 \pm 3,1)$ yrs. We found significant progression of both restrictive and obstructive respiratory dysfunction. There was a significant inverse correlation between the AFU of glucocorticoids (budesonide, beclometasone, fluticasone) and change of PEF ($r = -0,339, p = 0,03$). AFU of broncholytic drugs (salbutamol, salmeterol, formoterol, ipratropium bromide, tiotropium bromide) positively correlated with change of FEV_1 ($r = +0,344, p = 0,027$). We proved that in patients with COPD and asthma in long-term perspective restrictive and obstructive respiratory dysfunctions are progressively worsening. We found significant associations between inhaled glucocorticoids usage and rapid decrease of PEF, between broncholytics inhalation and slow decrease of FEV_1 .

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, asthma, respiratory function, cohort study.

Несмотря на прогресс современной пульмонологии, проблема хронических обструктивных болезней легких остается актуальной и в настоящее время [1].

И хроническая обструктивная болезнь легких, и бронхиальная астма представляют собой серьезные медико-социальные проблемы, поскольку оба этих заболевания приводят к прогрессирующему стойкому ограничению вентиляционной функции легких с развитием дыхательной недостаточности, что является основной причиной инвалидизации и смерти пациентов.

Результаты исследования факторов, влияющих на темпы прогрессирования нарушения вентиляционной функции при хронических обструктивных заболеваниях легких, неоднородны и противоречивы.

Так, например, в проспективных, контролируемых и рандомизированных исследованиях было показано, что отказ от курения приводит к сокращению вдвоиха за первую секунду ($ОФВ_1$). В первый год после прекращения курения $ОФВ_1$ даже возрастает. Просто сокращение курения не имеет клинически значимого эффекта в отношении прогрессирования ХОБЛ и не облегчает симптомов [2].

Для оценки скорости снижения $ОФВ_1$ были специально спланированы исследования, такие как EUROSCOP (European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease), ISOLDE (Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe), Lung Health Study II и BRONCUS (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study), скорость снижения этого показателя после пробы с бронхолитиком варьировала от 44 до 47 мл/год в группах активного лечения и от 47 до 69 мл/год в группах плацебо. В ходе этих исследований было показано, что ни ингаляционные холинолитики короткого действия, ни ингаляционные кортикостероиды, ни N-ацетилцистеин не уменьшают темпы снижения объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) [3]. Даже в последнем долгосрочном испытании UPLIFT (Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium), завершившемся в 2008 г., было показано, что применение в течение 4 лет 18 мкг тиотропиума бромид — холинолитика длительного действия в дополнение к другой современной терапии не снижает темпов ухудшения функции легких, измеренной по скорости снижения $ОФВ_1$. С другой стороны, из всех проведенных исследований в UPLIFT наблюдались наименьшие показатели скорости снижения $ОФВ_1$ в группе лечения в среднем на 30 и 41 мл/год при определении соответственно до и после пробы с бронхолитиком. Кроме того, использование тиотропиу-

ма сопровождалось лучшими показателями функции внешнего дыхания и качества жизни, меньшим риском обострений заболевания и госпитализаций, меньшими уровнями общей смертности, а также респираторной и сердечной заболеваемости [3].

Данные, касающиеся факторов, влияющих на темпы прогрессирования нарушения вентиляционной функции при бронхиальной астме, также противоречивы. В части исследований показана роль таких факторов, как пожилой возраст, мужской пол, черная раса, продолжение курение или курение в анамнезе, непереносимость аспирина, длительность заболевания более 10 лет [5]. А в других показано, что ни пачка/лет курения, ни возраст, в котором началась болезнь, ни продолжительность астмы, ни количество эозинофилов в крови, ни высокий уровень сывороточного IgE, а также статус реактивности аллергического кожного теста не влияют на процент FEV_1 [4].

При бронхиальной астме эффект от лечения ингаляционными кортикостероидами более значительный, чем при ХОБЛ, и приводит к улучшению FEV_1 , пиковой скорости выдоха и симптомов. Показано, что это первоначальное улучшение может сохраняться на длительное время (около 5 лет), но не у всех пациентов [6].

Это же было подтверждено в исследовании START, в котором улучшение как базальных значений $ОФВ_1$, так и его величины на фоне ингаляции бронхолитика после применения небольших доз ингаляционного будесонида в сравнении с плацебо сохранялось в течение 3 лет наблюдения [7].

Некоторые исследования указывают, что задержка подключения ингаляционных кортикостероидов у пациентов с астмой приводит к замедленному ответу [8].

Влияние различных лекарственных средств на скорость прогрессирования вентиляционной дисфункции в условиях реальной клинической практики практически неизвестно.

Цель исследования — оценить скорость прогрессирования нарушений функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой (БА) и хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) и влияние на нее наиболее часто используемых лекарственных средств.

Материал и методы. Был использован дизайн открытого когортного долгосрочного исследования. По электронной базе данных были ретроспективно идентифицированы пациенты, проходившие лечение в ГКГ МВД с 01.01.1993 г. по 31.12.2008 г., с основным диагнозом: хронический обструктивный бронхит (код 491, J44,0, J44,8) и бронхиальная астма (код 493, J45,1) в соответствии с Международной классификацией болезней 9-го и 10-го пересмотра по кодам, обозначающим выписные диагнозы. Для включения в исследование

было обязательным наличие данных спирометрии не менее чем в двух госпитализациях. В исследование не включались больные с другими (сопутствующими) заболеваниями органов дыхания (туберкулез, саркоидоз, интерстициальные заболевания, поражение плевры и т.п.) и внелегочными болезнями (неврологическая патология, застойная сердечная недостаточность, онкологические заболевания), способными повлиять на показатели ФВД, а также пациенты с диагнозом ХОБЛ, по показателями $FEV_1 \geq 100\%$.

Путем случайной выборки лиц из общей когорты электронной базы данных госпиталя для первоначального анализа были отобраны истории болезни повторных госпитализаций 51 больного. Обработана 181 история болезни. Из них 7 пациентов не удовлетворяли критериям включения: у 1 пациента с диагнозом ХОБ и у 2 пациентов с диагнозом БА отсутствовали данные спирометрии для того, чтобы оценить динамику снижения FEV_1 ; у 4 пациентов с диагнозом ХОБ наблюдались нормальные показатели $FEV_1 (\geq 100\%)$. Таким образом, в исследование было включено 44 больных.

Количество пациентов с БА, ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ с БА составило 2, 11 и 31 соответственно. Средний возраст в трех группах — (38,6±10,60) года; (46,8±20,7) года; (50,8±14,2) года. В группах с БА и ХОБЛ все были мужчины (100%), в группе с БА+ХОБЛ мужчины составили 72,4%, женщины — 27,6%. Средние показатели FEV_1 в трех группах составили (3,7±1,0) мл/год; (2,2±0,8) мл/год; (2,3±0,9) мл/год. Демографическая и инструментальная характеристика включенных пациентов приведена в *табл. 1*.

Статистическая обработка проведена в пакете программ SPSS 9.0. Сравнение групп проводилось с помощью рангового теста Манна—Уитни. Для оценки корреляционных связей использовался ранговый метод Спирмена. За уровень статистической значимости принимали вероятность нулевой гипотезы, $p < 0,05$.

Для оценки количества принимаемых препаратов различных классов был введен показатель средней частоты приема (СЧП), который рассчитывался как отношение суммарной длительности периодов приема препаратов соответствующего класса у пациента к длительности периода наблюдения за этим больным.

Снижение показателей FEV_1 в группе БА составило в среднем (−45,4±2,9) мл/год, в группе ХОБ — (−47,3±111,9) мл/год, в группе БА + ХОБЛ — (−99,7±97,0) мл/год. Отмечено увеличение показателя PEF в группе БА и ХОБЛ на (0,023±0,131) л/год и (0,016±0,472) л/год соответственно и снижение в группе сочетания БА + ХОБЛ на (−0,223±0,264) л/год. Темпы изменений показателей функции внешнего дыхания (ФВД) приведены в *табл. 2*.

Статистически значимые различия были выявлены в темпе снижения пиковой скорости потока (PEF) между больными ХОБЛ и пациентами с сочетанием ХОБЛ и БА ($p=0,035$). По другим показателям между исследуемыми клиническими группами больных значимых различий выявлено не было.

Изучена связь динамики вентиляционной функции с использованием препаратов следующих классов: антибиотики, системные ГКС, ингаляционные ГКС, бронхолитики, отхаркивающие препараты. Выявлена корреляция СЧП ингаляционных ГК (будесонид, бекламетазон, флутиказон) с динамикой PEF ($r = -0,339, p=0,03$). Корреляции СЧП с исходными значениями вентиляционных показателей (жизненная емкость, форсированный объем выдоха, PEF) имели положительную направленность, но не достигали уровня статистической значимости. Отмечена также связь СЧП ингаляционных бронхолитиков (сальбутамол, сальметерол, формотерол, ипротропиума бромид, тиотропиума бромид) с динамикой объема

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа			Всего
	БА	ХОБЛ	ХОБЛ+БА	
Количество пациентов	2	11	31	44
Возраст, лет	38,6±10,6	46,8±20,7	50,8±14,2	49,0±15,8
Пол	мужской, %	100	100	80,5
	женский, %	—	—	27,6
Курение	курит, %	—	83,3	88,9
	не курит, %	—	16,7	—
	бросил, %	—	—	11,1
ДН	0	33,3	16,7	5,6
	1	66,7	36,7	37,4
	2	—	46,7	57,0
VC, л	4,6 ± 0,8	3,0 ± 1,0	3,4 ± 1,1	3,4 ± 1,1
FEV ₁ , л	3,7 ± 1,0	2,2 ± 0,8	2,3 ± 0,9	2,3 ± 1,0
PEF, л/с	8,2 ± 2,6	6,0 ± 2,0	5,7 ± 2,3	5,9 ± 2,3
Среднее время наблюдения, лет	4,5 ± 3,7	6,1 ± 3,1	7,5 ± 2,9	6,9 ± 3,1

Таблица 2

Динамика показателей функции внешнего дыхания

Показатель	Группа			Всего
	БА	ХОБЛ	ХОБЛ+БА	
VC, мл/год	−78,1±2,7	−6,9±175,8	−87,5±108,4	−66,9±129,0
FEV ₁ , мл/год	−45,4±2,9	−47,3±111,9	−99,7±97,0	−84,1±100,4
PEF, л/с/год	0,023±0,131	0,016±0,472	−0,223±0,264	−0,151±0,336

форсированного выдоха за 1 с — FEV₁ (r = +0,344, p=0,027).

Результаты и их обсуждение. В данное исследование были включены преимущественно пациенты с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и БА. Результаты анализа подтверждают, что у таких больных при длительном наблюдении (около 7 лет) отмечается закономерное нарастание как рестриктивных, так и обструктивных нарушений внешнего дыхания. Так, жизненная емкость легких (VC) снижается в среднем на (66,9±128,9) мл в год (p<0,001), а PEF — на 0,152 л/сек за год (p<0,01).

Корреляционный анализ выявил, что более интенсивное применение ингаляционных ГК ассоциируется с большей скоростью снижения PEF. Природа данной связи не вполне понятна. Она не может быть объяснена исходной большей тяжестью заболевания, поскольку отмечена тенденция к лучшему исходному функциональному состоянию лиц, чаще употреблявших эти препараты.

Обнаруженная достоверная связь частоты использования ингаляционных бронхолитиков с динамикой FEV₁ может свидетельствовать в пользу позитивного действия препаратов этого класса.

Данное исследование имеет ряд серьезных ограничений, связанных с малым объемом выборки, что не позволило провести коррекцию выявленных корреляций на влияние других факторов. Поэтому обнаруженные связи не могут быть с уверенностью отнесены к воздействию собственно препаратов. Влияние различных неучтенных причин на выбор терапии также могло быть источником указанных ассоциаций.

Другим ограничением исследования является включение в него только повторно госпитализировавшихся больных, что приводит к исключению из анализа случаев с более доброкачественным течением болезни. В результате скорость снижения вентиляционных показателей в изучавшейся выборке могла оказаться завышенной по сравнению с общей популяцией больных с данной патологией.

Заключение. В рамках многолетнего когортного исследования подтверждено закономерное нарастание рестриктивных и обструктивных нарушений внешнего дыхания у больных с ХОБЛ и сочетании ХОБЛ и БА.

Выявлена связь между более частым использованием ингаляционных ГК и ускоренным снижением PEF, а также между использованием ингаляционных бронхолитиков и замедлением падения FEV₁.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких / А.Г. Чучалин. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. — 568 с.
2. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study / P.D. Scanlon, J.E. Connett, L.A. Waller [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2000. — Vol. 161. — P.381—390.
3. A 4-Year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease / D.P. Tashkin, B. Celli, S. Senn [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359. — P.1543—1554.
4. Determinants of percent predicted FEV1 in current asthmatic subjects / M.G. Cline, R. Dodge, M.D. Lebowitz [et al.] // Chest. — 1994. — Vol. 106. — P. 1089—1093.
5. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study / J.H. Lee, T. Haselkorn, L. Borish [et al.] // Chest. — 2007. — Vol. 132. — P.1882—1889.
6. Initial improvements in lung function and bronchial hyperresponsiveness are maintained during 5 years of treatment with inhaled beclomethasone dipropionate and terbutaline / W.R.Douma, H.A.M. Kerstjens [et al.] // Chest. — 2002. — Vol. 121. — P.151—157.
7. Effects of early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthma / P.M. O'Byrne, S. Pedersen, W.W. Busse [et al.] // Chest. — 2006. — Vol. 129. — P.1478—1485.
8. Is delayed introduction of inhaled corticosteroids harmful in patients with obstructive airways disease (asthma and COPD)? The Dutch chronic nonspecific lung disease (CNSLD) study group / S.E. Overbeek, H.A.M. Kerstjens, J.M. Bogaard [et al.] // Chest. — 1996. — Vol. 110. — P.35—41.

© Е.А.Оськина, Е.В.Паравина, А.В.Жестков, О.Л.Кулагин, 2011

УДК 616.2-022-053.9-085.28:614.21

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ГЕРИАТРИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА ОСЬКИНА, главный специалист фармацевтического управления, Министерство здравоохранения и социального развития Самарской области
[+7 (846) 332-25-58; e-mail: OskinaEA@samregion.ru]

ЕЛЕНА ВИКТОРОВНА ПАРАВИНА, аспирант кафедры фармакологии, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»
[+7 (846) 996-04-44; e-mail: paravel@mail.ru]

АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ ЖЕСТКОВ, докт. мед. наук, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» [+7(846)260-33-61; e-mail: zhestkov@rambler.ru]

ОЛЕГ ЛЬВОВИЧ КУЛАГИН, докт. мед. наук, профессор кафедры фармакологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»
[+7(846)260-33-67; e-mail: kulagin2000@yandex.ru]

Реферат. В статье рассматривается комплексный подход к анализу антимикробной химиотерапии у пациентов старших возрастных групп с инфекциями дыхательных путей с использованием клинических, микробиологических и фармакоэпидемиологических методов исследования.

Ключевые слова: гериатрия, пневмония, антимикробная химиотерапия, клинико-экономический анализ, потребление лекарственных средств.