

материала внутрь клетки и об участии гепатоцитов в элиминации наноразмерных частиц. Отсутствие биологической мембраны и довольно мелкие размеры наночастиц говорят о проникновении магнетита в гепатоцит механизмами, отличными от фагоцитоза (прохождение через поры, каналы, использование переносчиков и др.).

Следует отметить, что гистохимическая реакция для выявления железа по методу Перлса в гепатоцитах крыс после многократного внутривенного введения магнетита (на 40 сутки) была отрицательной. Отсутствие гистохимической реакции в цитоплазме гепатоцитов можно объяснить высокой дисперсностью описанных внутриклеточных частиц магнетита, не формирующих агломераты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многократное (20 инъекций) внутривенное введение стабилизированной суспензии немодифицированных наноразмерных частиц магнетита ( $0,1 \text{ г}(\text{Fe}_3\text{O}_4)/\text{кг}_{\text{массы тела}}$ ) к 40-м суткам приводит к их значительному накоплению преимущественно в фагосомах клеток Купфера. В цитоплазме гепатоцитов обнаруживаются свободно лежащие одиночные частицы магнетита. Ультраструктурных изменений исследованных клеток при суммарной дозе магнетита  $2 \text{ г}(\text{Fe}_3\text{O}_4)/\text{кг}_{\text{массы тела}}$  нами не описано.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lu A.-H., et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2007. — Vol. 46. — P. 1222—1244.
2. Lubbe A. S., Alexiou C., Bergemann C. // *J. Surg. Res.* — 2001. — Vol. 95. — P. 200—206.
3. Martina M. S., et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2005. — Vol. 127. — P. 10676—10685.
4. Nishimori H., et al. // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* — 2009. — Vol. 72. — P. 496—501.
5. Pankhurst Q. A., et al. // *J. Phys. D: Appl. Phys.* — 2003. — Vol. 36. — P. 167—181.
6. Semmler M., et al. // *Inhal. Toxicol.* — 2004. — Vol. 16. — P. 453—459.
7. Zhang Y., Kohler N., Zhang M. // *Biomaterials.* — 2002. — Vol. 23. — P. 1553—1561.

## Контактная информация

**Мильто Иван Васильевич** — к. б. н., руководитель научно-образовательного центра «Инновационные технологии в морфологии», ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, г. Томск, e-mail: milto\_bio@mail.ru

УДК 612.003.004.12:615.234:616.24

## ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

**В. А. Лопухова, И. В. Тарасенко**

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ*

Представлены результаты сравнительной оценки качества жизни пациентов с бронхиальной астмой и больных хронической обструктивной болезнью легких исходно и через 12 недель комбинированной терапии. Оценка проводилась с помощью русскоязычной версии специального опросника «St. George's Hospital Respiratory Questionnaire» (SGRQ).

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, качество жизни, SGRQ.

## STUDY OF LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE RECEIVING COMBINATION THERAPY

**V. A. Lopukhova, I. V. Tarasenko**

Results of a comparative estimation of quality of life in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease initially and after 12 weeks of combination therapy are presented. The estimation was performed using St. George Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ), Russian version.

*Key words:* bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, quality of life, SGRQ.

В настоящее время качество жизни (КЖ) рассматривается как критерий оценки эффективности лекарственных препаратов у больных различными хроническими заболеваниями легких [2]. Учитывая высокую распространенность и большое медико-социальное зна-

чение последствий хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА), исследование КЖ людей с этими заболеваниями является крайне актуальным. В работах, посвященных поиску оптимальной стратегии лечения, показатель КЖ используется, в

первую очередь, как надежный индикатор и важный критерий успешного лечения. Основными методами оценки КЖ являются опросники. В отличие от общих, специальные вопросники ориентированы на конкретную нозологию, что делает их более чувствительными к изменениям статуса здоровья и КЖ пациентов. Важной характеристикой этих инструментов является стандартизация, необходимая для многоцентровых исследований и возможность сопоставления полученных результатов [1]. Так, «Респираторный опросник больницы Святого Георгия» (St. George's Hospital Respiratory Questionnaire — SGRQ) может помочь в оценке влияния на КЖ больных БА и ХОБЛ не только лечебных программ, но также образовательных и реабилитационных мероприятий [3]. Исследование показателей КЖ в динамике позволяет расширить круг стандартных параметров оценки результативности терапии и судить об эффективности проводимого лечения с большей точностью [2].

Более высокая эффективность комбинированной терапии обусловила создание ингаляторов, содержащих фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (ДДБА) (комбинации флутиказона с сальметеролом и будесонида с формотеролом) [4]. При этом комплексная сравнительная оценка эффективности комбинированной терапии подразумевает изучение качества жизни больных БА и ХОБЛ при ее назначении.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить изменение качества жизни пациентов с БА и больных ХОБЛ при назначении им комбинированной терапии на основании проспективного сравнительного рандомизированного клинического исследования.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проведена в дизайне простого открытого клинического проспективного рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах в течение 12 недель в амбулаторно-поликлинических условиях. В исследование были включены 90 больных в возрасте от 18 до 65 лет с верифицированным диагнозом среднетяжелой БА и 90 пациентов ХОБЛ (стадия III, IV), подписавших информированное согласие. В результате рандомизации больные БА были распределены на 3 группы: группа 1 ( $n = 30$ ) получала флутиказон (фликсотид) 0,25 мг/доза две ингаляции в сутки и формотерол (оксис турбухалер) 4,5 мкг/доза две ингаляции в сутки + сальбутамол по потребности; группа 2 ( $n = 30$ ) — сальметерол + флутиказон (серетид мультидиск) 50 мкг + 0,25 мг/доза две ингаляции в сутки + сальбутамол по потребности; группа 3 ( $n = 30$ ) получала будесонид+формотерол (симбикорт турбухалер) 0,16 мг + 4,5 мкг/доза две ингаляции 2 раза в сутки + симбикорт по потребности. Начиная со второй недели терапии, доза серетида (группа 2) и препаратов первой группы могла быть изменена как в сторону увеличения, так и уменьшения; симбикорт (группа 3) назначался в виде гибкого дозирования.

Больные ХОБЛ также были рандомизированы на 3 группы: первой группе ( $n = 30$ ) были назначены будесонид (пульмикорт турбухалер) и формотерол (оксис турбухалер); второй группе ( $n = 30$ ) — сальметерол + флутиказон (серетид мультидиск); третьей группе ( $n = 30$ ) назначен будесонид + формотерол (симбикорт турбухалер). Лекарственные средства (ЛС) во всех группах назначались в течение 12 недель в фиксированной дозе в зависимости от стадии заболевания.

Оценку КЖ мы проводили с помощью русскоязычной версии специального опросника, который предназначен для объективизации изменений здоровья у пациентов с БА и ХОБЛ [6]. Составляющими критериями данного опросника являются шкалы (домены): «симптомы», «активность», «влияние болезни» и «общий показатель»; оценку проводили по 100-балльной шкале (чем выше значение показателя, тем сильнее влияние болезни) с помощью «SGRQ Calculator» [5]. Оценка КЖ на фоне проводимого лечения выполнялась исходно и через 12 недель терапии.

Работа с данными проводилась при помощи электронных таблиц Microsoft®Excel 2003. Статистическая обработка проводилась с использованием программ Statistica 6.0. Достоверность отличий между количественными данными оценивали внутри групп по критерию Вилкоксона, между группами по критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных результатов установлено, что исходные средние показатели шкал опросника SGRQ в исследуемых группах по заболеваниям достоверно не различались ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем, через 12 недель терапии выявлены изменения КЖ пациентов БА и больных ХОБЛ по всем шкалам опросника. Интерпретация результатов опросника SGRQ подразумевает, что чем ближе к 100 баллам значение параметра, тем ниже его субъективная оценка. При этом порогом для клинически значимых различий между группами пациентов и для отличий внутри исследуемых групп являются четыре балла.

Так, на фоне терапии будесонид+формотерол (симбикорт турбухалер) у больных среднетяжелой БА значение шкалы общего показателя КЖ снизилось на 12,7 баллов и составило ( $39,8 \pm 3,3$ ), что свидетельствует о значительном, статистически значимом улучшении КЖ по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,001$ ). При анализе изменения КЖ по отдельным шкалам было выявлено, что значение шкалы «симптомы» достоверно уменьшилось на 17,2 балла и оказалось равным  $48,1 \pm 4,2$  ( $p < 0,001$ ). Субъективная оценка ограничения активности в следствие БА составила ( $38,3 \pm 6,1$ ), что на 13 единиц ниже изначального значения ( $p < 0,001$ ). Уровень КЖ по шкале «влияние болезни» достоверно снизился на 11,3 балла ( $36,4 \pm 7,8$ ).

При изучении динамики КЖ пациентов БА на фоне терапии салметерол + флутиказон (серетид мультидиск) установлены следующие значения шкал: «симптомы» —  $49,7 \pm 5,1$  ( $\Delta = 15,3$ ), «активность» —  $40,1 \pm 5,9$  ( $\Delta = 11$ ), «влияние болезни» —  $39,2 \pm 8,4$  ( $\Delta = 9,2$ ) и «общий показатель» —  $41,3 \pm 3,4$  ( $\Delta = 11,4$ ), изменения которых оказались достоверными по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ).

Анализ показателей КЖ показал достоверное улучшение в группе флутиказон (фликсотид) и формотерол (оксис турбухалер) по домену «симптомы» и общему показателю через 12 недель терапии с 65,8 до 59,1 баллов ( $p < 0,01$ ) и 52,6 до 46,7 ( $p < 0,05$ ). По другим доменам установлена тенденция к улучшению показателей КЖ, однако статистически значимой динамики показателей на фоне проводимой терапии не прослеживалось ( $p > 0,05$ ).

При оценке динамики КЖ больных ХОБЛ на фоне терапии симбикортом (группа 3) через 12 недель установлены статистически и клинически значимые изменения ( $\Delta$ , баллы) по сравнению с исходными параметрами КЖ ( $p < 0,001$ ). При этом значения по шкалам в баллах составили: «симптомы» —  $57,3 \pm 6,2$  ( $\Delta = 15,1$ ), «активность» —  $49,1 \pm 5,4$  ( $\Delta = 9,8$ ), «влияние болезни» —  $38,5 \pm 6,4$  ( $\Delta = 9,1$ ) и «общий показатель» —  $44,5 \pm 3,2$  ( $\Delta = 11,4$ ).

В группе серетида через 12 недель терапии значение шкалы общего показателя КЖ снизилось на 9,8 баллов и составило  $46,4 \pm 3,8$  ( $p < 0,001$ ). При оценке показателей КЖ по отдельным шкалам отмечается достоверное снижение по шкале «симптомы» на 12,2 балла ( $59,2 \pm 5,9$ ). Субъективная оценка степени психологических проблем, вызванных ХОБЛ составила  $38,9 \pm 7,6$ , что на 8,7 баллов ниже изначального значения ( $p < 0,001$ ). Уровень КЖ по шкале «активность» достоверно снизился на 9,2 балла ( $49,7 \pm 4,8$ ).

Оценка параметров КЖ выявила достоверное улучшение в группе будесонид (пульмикорт турбухалер) и формотерол (оксис турбухалер) общего показателя КЖ, который составил  $51,8 \pm 4,1$  ( $\Delta = 4,4$ ,  $p < 0,05$ ). Значения шкал «симптомы» и «активность» достоверно ( $p < 0,01$ ) снизились на 7,3 балла ( $63,1 \pm 6,4$ ) и 4,1 балла ( $54,3 \pm 4,9$ ) соответственно. При изучении субъективной оценки степени психологических проблем, вызванных ХОБЛ, отмечается тенденция к улучшению показателей КЖ, однако статистически значимой динамики показателей на фоне проводимой терапии не установлено ( $p > 0,05$ ).

При межгрупповом сравнении уровня КЖ через 12 недель лечения пациентов с БА и больных ХОБЛ выявлены достоверные отличия по шкалам опросника SGRQ ( $p < 0,05$ ) с преимуществом у групп симбикорта и серетида по сравнению с нефиксированной комбинацией ЛС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценка КЖ больных ХОБЛ и пациентов с БА является важным параметром, характеризующим успешность проводимого лечения. В исследовании установлено, что уровень КЖ больных на фоне терапии симбикортом или серетидом был статистически достоверно выше по сравнению с пациентами, получавшими нефиксированную комбинацию флутиказон (фликсотид) и формотерол (оксис турбухалер) в группе больных БА, и будесонид (пульмикорт турбухалер) и формотерол (оксис турбухалер) у пациентов ХОБЛ. Вместе с тем через 12 недель терапии во всех группах выявлено статистически значимое улучшение КЖ по сравнению с исходными значениями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Издательство «Атмосфера», 2004. — 256 с.
2. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко, 2-е изд. — М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. — 320 с.
3. Хамитов Р. Ф., Пальмова Л. Ю., Новоженев В. Г. // Российские медицинские вестн. — 2004. — Т. 9, № 3. — С. 13—20.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). — National institutes of health Heart, Lung, and Blood Institute, 2009.
5. SGRQ Calculator — URL: [http://www.readaptsante.com/stock/fra/10-st-george\\_respiratory\\_questionnaire\\_calculator.xls](http://www.readaptsante.com/stock/fra/10-st-george_respiratory_questionnaire_calculator.xls). (дата обращения: 01.08.2011).
6. St. George's Hospital Respiratory Questionnaire — URL: <http://www.healthstatus.sgul.ac.uk>. (дата обращения: 01.08.2011).

## Контактная информация

**Тарасенко Иван Викторович** — к. м. н., докторант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ, e-mail: [tarivanvik@gmail.com](mailto:tarivanvik@gmail.com)