

the drug of bacterial cells membrane. Complex immune therapy stimulated the cell and humor immune response, the activity of phagocytes and caused the normalization of production of inflammatory immune cytokines in children with bronchial asthma.

Литература

1. Кирдей Л.Е. Пономарева А.А., Артамонова Г.А., Дмитриева Л.А., Рубашкина Э.В., Кирдей Е.Г. Сравнительная характеристика особенностей иммунного статуса детей больных бронхиальной астмой и атопическим дерматитом (сообщение 1) // Сиб. мед. журн. - 2000. - №3. - С.36-40.
2. Кирдей Л.Е. Пономарева А.А., Артамонова Г.А., Кирдей Е.Г. Сравнительная характеристика особенностей иммунного статуса детей больных бронхиальной астмой и атопическим дерматитом (сообщение 2) // Сиб. мед. журн. - 2000. - №4. - С.40-44.
3. Banner Arthur S. Non-steroidal anti-inflammatory therapy for bronchial asthma // Lancet. - 1998 - Vol.351, N.9095. - P.5-6.
4. Grayson Mitchell H., Bochner Bruce S. New concept in the pathogenesis and treatment of allergic asthma // Mount. Sinai J. Med. - 1998. - Vol.65, N.4. - P.246-256.
5. Moniuszko T, Rutkowski R, Chyrek_Borowska S. Effect of Ribomunyl therapy on production of selected cytokines by mononuclear peripheral blood cells in nonatopic bronchial asthma // Pneumonol Allergol Pol. 1995. - Vol.63, Suppl.2. - P.71-75.

© ШЕСТОВИЦКИЙ В.А., ГРИНШТЕЙН Ю.И., ЧЕРКАШИНА И.И., АРИСТОВ А.И.,
ШЕСТОВИЦКАЯ И.В.-

УДК 616.248-07-08

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ВИРУСИНДУЦИРОВАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

*В.А. Шестовицкий, Ю.И. Гринштейн, И.И. Черкашина, А.И. Аристов,
И.В. Шестовицкая.*

(Красноярская медицинская академия, ректор - акад. РАЕН и ВШ, д.м.н., проф. В.И. Прохоренков.
кафедра внутренних болезней ФПК и ППС, зав.- д.м.н., проф. Ю.И. Гринштейн)

Резюме. На примере обследования и лечения 31 больного с тяжелой вирусиндуцированной БА изучена возможность и эффективность дополнительного использования в комплексном противовоспалительном лечении фенспирида (эреспала). Изучены цитологические и оксидантные свойства воспалительного процесса в бронхах и их изменения в результате лечения. Выявленные цито - оксидантные особенности воспаления бронхов могут быть использованы как дополнительные диагностические маркеры и дополнительные критерии эффективности проводимой терапии.

Тяжелые формы бронхиальной астмы (БА) в современных условиях являются актуальной медицинской и социальной проблемой. Это определяется ростом заболеваемости и смертности от астмы, сложностями диагностики и лечения, недостаточностью исследований по гетерогенности и социальным аспектам тяжелых форм этого заболевания [10]. Среди многочисленных этиологических факторов формирования и обострения БА, значимая роль вирусной инфекции респираторной системы большинством исследователей считается общепризнанной, но недостаточно изученной [6, 9]. Тяжелые формы заболевания, связанные с обострением БА, включая астматический статус (АС), в эпидемические периоды по гриппу, прежде всего, обусловлены острой респираторно-вирусной инфекцией (ОРВИ). По данным различных авторов число обострений БА, связанных с этиологическим фактором ОРВИ колеблется от 11% и более у взрослых и до 80% - у детей [5,13,16]. В острой фазе вирусной инфекции в дыхательные пути привлекаются и активируются различные клетки, в том числе нейтрофилы с повышением уровня гранулоцитарных энзимов (в частности миелопероксидазы). Менее четко обозначена связь уровня и активации эозинофилов с вирусной

инфекцией, хотя участие их в воспалительном процессе бронхов при контакте с аллергеном, при развитии поздней фазы аллергической реакции, несомненно [12]. Повышенный уровень эозинофилов в результате вирусной инфекции сохраняется и после клинического выздоровления [18].

Целью работы явилось изучение эффективности дополнительного использования в противовоспалительном лечении эреспала и особенностей экспрессии АФК активированных цито-фагоцитарной системой воспалительного ответа у больных с тяжелым обострением вирусиндуцированной БА (ВБА).

Материалы и методы

В исследование были включены 31 больной ВБА в стадии тяжелого обострения заболевания. Из них - 13 мужчин и 18 - женщин, в возрасте от 17 до 78 лет. Контрольную «группу составили из 16 практически здоровых лиц призывного возраста, не имеющих бронхолегочного анамнеза. Тяжесть обострения заболевания определяли по критериям стандартного протокола [8].

В клиническом течении у больных с вирусиндуцированной БА, наряду с проявлениями высокоактивной респираторно-вирусной инфекции (лихорадочный синдром, симптомы ринита, фа-

рингита, головная и мышечная боль, интоксикационный синдром), быстро или медленно, но всегда интенсивно прогрессировали и симптомы обострения БА. Ингаляций Б₂-агонистов, применяемых "по требованию" и усиленных ингаляций в течение 1 часа, как правило, оказывалось недостаточно. При диагностике тяжелого обострения БА, соответственно стандартного протокола [8], больные госпитализировались в ПИТ для проведения интенсивной терапии. При верификации этой подгруппы больных учитывалась эпидемиологическая ситуация в регионе по гриппу, анамнестические данные (обострению БА непосредственно предшествовали респираторно-вирусные заболевания или продолжались вместе с обострением БА), клинические симптомы гриппа общего и местного характера. Интегральный показатель обострения (ИО) оценивали в баллах (от 0 до 3) по 10 параметрам, включающим клинические, функциональные и газометрические показатели.

На 3-4 сутки, после купирования самых острых проявлений обострения заболевания, проводили щадящую санирующую и диагностическую фибробронхоскопию (ФБС) с забором материала в виде промывных вод бронхов по методике бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) [2]. Морфологические изменения в слизистой оболочке бронхов изучали визуально с помощью мониторной видеорегистрации по характеру и степени выраженности эндобронхита (I, II, III степени). ЖБАЛ для цитологического анализа и интегральной оценки общей генерации АФК получали по следующей методике. После введения 50 мл подогретого до 37 градусов стерильного изотонического раствора натрия производилось отсасывание в стерильную посуду 10 мл ЖБАЛ, которую немедленно направляли на исследование. Выделенные из ЖБАЛ клетки отмывали в растворе Хенкса общепринятым методом [11]. После подсчета цитоза пробирочным методом в камере Горяева готовили мазки, которые окрашивали по Романовскому-Гимзе. На 300 клетках мазка определяли процентное соотношение отдельных клеточных элементов (эозинофилов, макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов). Общую генерацию АФК, отражающую функциональную активность фагоцитирующих клеток воспаления, выделенных из ЖБАЛ, определяли посредством метода хемилюминесцентного биотестирования по Мюллеру [15]. Принцип метода заключается в автоматической регистрации квантов света, излучаемого фагоцитирующими клетками при метаболической экспрессии общей генерации АФК. Тестирование проводили в двух параллельных пробах: спонтанной хемилюминесценции (СпХЛ) - естественная продукция АФК фагоцитами и стимулированной хемилюминесценции (СтХЛ) - продукция АФК клетками в активированном состоянии. В качестве стимулятора использовали опсонизированный зимозан ("Sigma") в концентрации 20 мг/мл. Исследование проводили до- и после 3-х недельного стационарного

лечения в специализированном пульмонологическом отделении.

Полученные данные подвергнуты компьютерной статистической обработке, достоверность различий анализировали с помощью t-критерия Стьюдента в доверительном интервале более 95%.

Результаты и обсуждение

У больных ВБА, после купирования острой стадии тяжелого обострения, визуальная бронхоскопическая оценка слизистой оболочки бронхов соответствовала обострению диффузного серозно-геморрагического эндобронхита II-III степени (отек с явлениями выраженной гиперемии слизистой оболочки бронхов с участками мелкоочечных кровоизлияний, умеренное количество слизистой или слизисто-геморрагической мокроты в просветах сегментарных и субсегментарных бронхов).

На фоне индивидуального подбора доз противовоспалительного лечения ингаляциями ГКС, Б₂-агонистов "по требованию" через небулайзер и вспомогательных методов симптоматического лечения, в комплексную терапию у 11 больных дополнительно был назначен внутрь эреспал (фенспирид) в дозе 80 мг x 2 раза в сутки. Основанием для назначения эреспала в этой группе больных послужили данные о хорошей переносимости препарата, уникальном противовоспалительном и бронхолитическом механизме действия, а также положительном результате при использовании у больных с острой респираторно-вирусной инфекцией [3].

Действие фенспирида (эреспала) - препарата фармакологической фирмы "Сервье", хорошо изученное и клинически апробированное на больных хроническим бронхитом, опосредовано несколькими положительными механизмами:

1. Антагонист H₁-гистаминовых рецепторов.
2. Подавляет миграцию воспалительных клеток (макрофагов, лейкоцитов).
3. Ингибирует фосфолипазу А₂, положительно влияя на метаболизм арахидоновой кислоты.
4. Тормозит образование медиаторов воспаления: лейкотриенов, простагландинов, цитокинов и других биологически активных веществ (БАВ).
5. Предотвращает избыточную секрецию слизистых желез бронхов, блокируя, альфа-1 рецепторы.

Сравнительная динамика клинических проявлений по интегральным значениям ИО у больных с тяжелым вирусиндуцированным обострением БА представлена на рисунках 1 (без назначения эреспала) - 20 человек и 2 - с включением в комплексную терапию эреспала - 11.

Полученный интегральный показатель обострения ИО по клиническим, функциональным и газометрическим параметрам через 3 недели лечения в условиях специализированного пульмонологического отделения в сравниваемых группах имел значения соответственно: (11,3±1,1 и 7,6±0,9) и был достоверно ниже (P<0,001) показателя

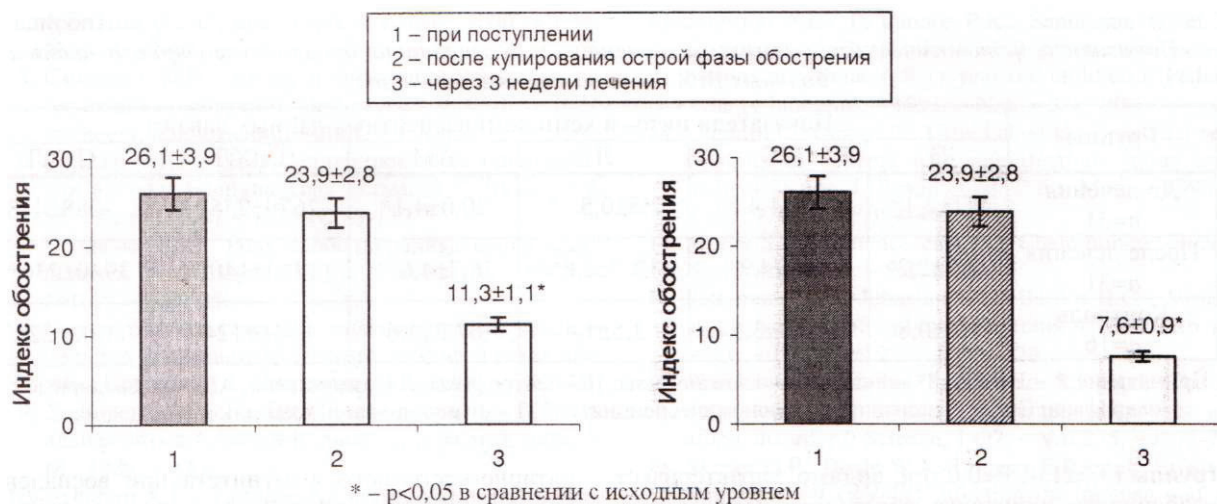


Рис. 1. Динамика клинических проявлений по индексу обострения у больных ВБА в основной группе (n=20).

Рис. 2. Динамика клинических проявлений по индексу обострения у больных ВБА в подгруппе получавших эреспал (n=11).

при легком обострении БА, среднее значение которого равно $14,8 \pm 0,8$, что свидетельствует о достижении отчетливой медикаментозной ремиссии заболевания. В группе сравнения больные, получавшие дополнительное лечение эреспалом, в дозе 160 мг. в сутки, имели достоверно лучший показатель ИО ($7,6 \pm 0,9$ против $11,3 \pm 1,1$; $P < 0,05$), что можно оценить как положительный результат включения этого препарата в комплексное лечение ВБА (рис. 1 и 2). Подтверждением эффективности эреспала является и дополнительно проведенное исследование функции внешнего дыхания (табл.1).

Анализ полученных данных функционального контроля проведенного лечения показал, что основные показатели ФВД достоверно улучшились ($P < 0,05$; $0,001$) в обеих исследуемых подгруппах. Однако в группе сравнения с дополнительным назначением эреспала, показатели ОФВ₁ были достоверно выше ($51,1 \pm 3,9$ и $67,6 \pm 2,2$; $P < 0,05$) и значительно различались в сравнении между группами после лечения ($58,1 \pm 3,1$ и $67,6 \pm 2,2$; $P_2 < 0,05$). Досто-

верные различия получены и по показателю суточного разброса ПСВ в процентах ($P_2 < 0,05$), соответственно $23,1 \pm 2,3$ и $15,9 \pm 2,1$ (табл.1).

У всех больных при лечении эреспалом отмечали хорошую переносимость препарата. Встречающиеся в литературе упоминания о нежелательных явлениях в виде головокружения, сонливости, тахикардии нами не отмечено.

Изучение цито-оксидантных свойств воспалительного процесса в бронхах у больных ВБА до и после проведенного лечения отражено в таблице 2. При поступлении больных процентное содержание эозинофилов и нейтрофилов в ЖБАЛ достоверно снизилось ($9,1 \pm 2,1$ против $2,7 \pm 2,2$ и $68,4 \pm 4,4$ против $47,9 \pm 4,3$ соответственно) и приблизилось по своим значениям к аналогичным показателям контрольной группы ($1,5 \pm 0,8$ и $27,8 \pm 3,5$). Увеличилось процентное содержание альвеолярных макрофагов (с $20,0 \pm 4,1$ до $36,7 \pm 4,6$; $P < 0,05$) и значительно повысилось содержание лимфоцитов (с $2,5 \pm 0,5$ до $12,7 \pm 2,6$; $P < 0,001$), что достоверно превышает показатели контрольной

Таблица 1.

Динамика показателей ФВД под влиянием лечения у больных ВБА ($M \pm m$).

Параметры ФВД	Количественная характеристика показателей ФВД		P.	P ₂
	до лечения	после -		
ЖЕЛ, % от должного	63,7±3,4	72,8±2,9	<0,05	>0,05
	63,1±2,9	73,7±3,3	<0,05	
ОФВ ₁ , % от должного	51,8±4,4	58,1±3,1	>0,05	<0,05
	51,1±3,9	67,6±2,2	<0,05	
БО, %	31,3±1,9	17,2±1,8	<0,001	>0,05
	32,1±1,8	15,2±1,3	<0,001	
Суточный разброс ПСВ, %	39,9±2,7	23,1±2,3	<0,001	<0,05
	40,1±2,8	15,9±2,1	<0,001	

Примечание: ЖЕЛ - жизненная емкость легких; ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за 1 сек; БО - бронхиальная обратимость; ПСВ - пиковая скорость выдоха, ВБА - вирусиндуцированная бронхиальная астма. В числителе - показатели ФВД в группе больных, получавших традиционное лечение (n=20); в знаменателе - показатели ФВД в группе больных, получавших лечение с дополнительным назначением эреспала (n=11). P₁ - достоверность различия показателей до и после лечения. P₂ - достоверность различия показателей в сравниваемых группах.

Таблица 2.

Показатели цитологического и хемилюминесцентного исследования бронхоальвеолярного лаважа больных ВБА до- и после лечения (M+m)

Группы	Показатели цито- и хемилюминесцентных данных лаважа					
	Э	Н	Л	АМ	СпХЛ	СтХЛ
До лечения n=31	9,112,1*	68,4+4,4 **	2,5+0,5 **	20,0+4,1 *	2679+235**	30881418
После лечения «=31	2,712,2	47,9+4,3*	12,7+2,6*	36,7+4,6**	1344+140**	3940+236**
Контроль «=16	1,510,8	27,8+3,5	3,5+1,4	67,2+3,6	566+124	608+228

Примечание: * - $P<0,05$; ** - $P<0,001$. Э - эозинофилы; Н - нейтрофилы; Л - лимфоциты; АМ - альвеолярные макрофаги; СпХЛ - спонтанная хемилюминесценция; СтХЛ - стимулированная хемилюминесценция.

группы ($3,5\pm 1,4$; $P<0,05$) и, видимо, характеризует особенности вирусного обострения заболевания. Функциональная активность фагоцитирующих клеток в ЖБАЛ по показателям СпХЛ и СтХЛ до противовоспалительного лечения имеет почти пятикратное превышение в сравнении с показателями здоровых лиц (2679 ± 235 ; 3088 ± 1418 и 566 ± 124 ; 608 ± 228).

В результате лечения произошло снижение показателей в СпХЛ пробе до 1344 ± 140 ($P<0,001$) и выявлена некоторая тенденция к повышению показателей в СтХЛ пробе до 3940 ± 236 ($P>0,05$), оставаясь достоверно повышенной в сравнении с контролем ($P<0,001$).

Особенности патогенеза вирусного обострения БА остаются сложными и до конца не изученными. Например, из материалов некоторых публикаций известно, что ОРВИ, перенесенные в раннем детском возрасте, также как и инфицированность ребенка с положительной реакцией на туберкулин, могут снизить риск развития аллергии и астмы [17,19].

Роль местного иммунитета в острой фазе обострения и в поддержании хронического персистирующего воспаления при любой форме БА не вызывает сомнения. Однако клиническая оценка выявляемых изменений вызывает большие затруднения в их трактовке [4,14]. Кроме того, хорошо известно положительное действие местного фаго-

цитарно-клеточного иммунитета при воспалении бронхов у больных ХОБЛ нередко сопровождается отрицательным эффектом повышенной экспрессии АФК с явлениями высокоагрессивного гипероксидантного "стресса". Прямое повреждающее действие АФК и кислородных радикалов на окружающие ткани, в сочетании с чрезмерным накоплением протеолитических ферментов, сопровождается прогрессирующим при обострении патологическим ремоделированием бронхов [1,7].

При назначении фенспирида (эреспала) в комплексную терапию у больных с тяжелыми формами вирусиндуцированной БА имеет место уменьшение интенсивности кашля, снижение одышки, уменьшение количества отделяемой мокроты, изменение характера выделяемой мокроты и других параметров обострения, более выраженное по ИО (рис.2), и более значимое улучшение показателей ФВД (табл.1). Выявленные изменения в показателях цитологической организации воспалительного процесса в бронхах и в хемилюминесцентных показателях фагоцитарной функции активированных клеток при изучении ЖБАЛ, в сравнении с контролем, в сравнении до- и после лечения, являются статистически достоверными. Это также, видимо, отражает особенности вирусного патогенеза обострения заболевания и может быть использовано в диагностике и оценке эффективности лечения.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SEVERE FORMS OF VIRUS-INDUCED BRONCHIAL ASTHMA

V.A. Shestovitsky, Yu.I. Grinshtein, I.I., Chercashina, A.I. Aristov, I.V. Shestovickja

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

The possibility and efficacy of fenspirid (Erespal) as a supplement to a complex anti-inflammatory treatment was evaluated in 31 patients with severe virus-induced bronchial asthma. Cytological and oxidative parameters changes of bronchial inflammation were studied before and after the treatment. It was revealed that cytological and oxidative features of bronchial inflammation may be used as additional markers and additional criteria of therapy, effectiveness.

Литература

- Абдрахманова Л.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р. Особенности экспрессии активных форм кислорода клетками крови у больных хроническим бронхитом // Тер. арх. - 2001. - Т.73, №3. - С.45-48.
- Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патолого-анатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии // М., 1984. - 288 с.
- Белевский А.С. Возможности оптимизации терапии острых бронхитов на фоне ОРВИ // Лечащий врач. - 2001. - №8. - С.58-60.
- Волкова Л.И., Будкова А.А., Кустов В.И. Диагностические возможности морфологического и цитологического исследования биоптатов слизистой бронхов при бронхиальной астме и хроническом

- бронхите 11 Сиб. мед. журн. - Томск., 2000. - Т. 15, №3. - С.42-47.
5. Смоленов И.В. Астма и свистящие хрипы, индуцированные вирусной инфекцией // CONSILIUM medicum, приложение. - 2001. - С.9-14.
 6. Солдатов Д.Г. Вирусиндуцированная бронхиальная астма / Бронхиальная астма, А.Г. Чучалин // М.: "Агар", 1997, - Т.2. - С.83-117.
 7. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ // Атмосфера. - 2002. - №1(4). - С.24-25.
 8. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких / Под ред. А.Г. Чучалина // М., 1999. - С. 17-22.
 9. Хечинашвили Г.Н. Вирусиндуцированная бронхиальная астма / Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - М., 1989. - 43 с.
 10. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма // Рус. мед. журн. - 2000. - Т.8, №12. - С.482-486.
 11. Яковлев М.Ю., Зубаирова Л.Д., Крупник А.Н. и др. Альвеолярные макрофаги в физиологии и патологии легких // Арх. патологии. - 1991. - №4. - С.3-8.
 12. Folkerts Z. G., Basse W.W., Nijkamp F.P. et al. Virus - induced airway hyper responsiveness and asthma // Am J. Respir. Crit Care Med. - 1998. - Vol.157. - P.1708-1713.
 13. Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G. et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children // Pediatr. Allergy Immunol. - 1991. - N.2. - P.95-99.
 14. Lamblin C., Gosse P., Tillie L.J. et al. Bronchial neutrophilia in patients with noninfectious status asthmaticus // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1998. - Vol.157, N.2. - P.394-402.
 15. Muller S. Bioluminescence and Chemiluminescence // New York, 1981. - P.721-727.
 16. Pattemore P.K., Johnston S.L., Bardin H.G. Viruses as precipitants of asthma symptoms // Clin. Exp. Allergy. - 1992. - N.22. - P.325-329.
 17. Shirekawa T., Enomoto T., Shimazu S.J. et al. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder // Science, 1997. - Vol.275. - P.77-79.
 18. Skoner D.P., Doyle W.J., Tannery E.P. et al. Effect of rhinovirus 39 (RV-19) infection on immune and inflammatory parameters in allergic and non-allergic subjects // Clin. Exp. Allergy. - 1995. - Vol.25. - P.561-566.
 19. Strachan D.P., Harkins L.S., Johnston S.L. et al. Childhood antecedents of allergic sensitization in young British adults // J. Allergy Clin. Immunol. - 1997. - Vol.99. - P.6-9.

© ГРИНШТЕЙН Ю.И., ШЕСТОВИЦКИЙ В.А. -
УДК 616.233-002:615.835.56

КОМБИНИРОВАННАЯ НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ В ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ю.И. Гринштейн, В.А. Шестовицкий.

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор - акад. РАЕН и ВШ, проф. В.И. Прохоренков, кафедра терапии ФПК и ППС, зав. - проф. Ю.И. Гринштейн)

Резюме. Оптимальными средствами доставки лекарств при ХОБЛ являются ингаляционные устройства, которые представляются наиболее логичными и эффективными, так как лекарственный препарат непосредственно направляется к тому месту, где он должен действовать - в дыхательные пути. Достоинством небулайзеров является возможность доставки большей дозы в дистальные отделы дыхательных путей, дополнительное использование кислорода, продукция аэрозоля с высокой пропорцией (>50%) респираторных частиц, наиболее оптимального размера (<5 мкм), в течение короткого временного интервала [1]. Проведенное исследование показало достоверно более высокую эффективность комбинированной небулайзерной терапии у больных с тяжелыми формами БА.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что дискуссия о выборе бронходилатирующей терапии при обострении БА и ХОБ в настоящее время не завершена. Особенно это касается аргументов "за" и "против" комбинированной бронходилатирующей терапии [17].

В последние годы представления о сущности БА, как о воспалительном заболевании дыхательных путей, в нашей стране претерпели значительные изменения. На основании рекомендательных документов международного консенсуса по БА разработана национальная программа по БА "Бронхиальная астма - глобальная стратегия" [10], "Стандарты (протоколы) по диагностике и лечению неспецифических заболеваний легких (взрослое население)" [4], куда вошли и стандартные протоколы по ведению больных с БА и

ХОБЛ. Эти рекомендательные документы значительно усилили позиции практикующего врача при этой патологии. Однако все также сложной остается проблема лечения тяжелых форм БА, что подтверждается клиническим анализом историй болезней стационарных больных специализированного пульмонологического отделения и значительно возросшим в последние годы числом публикаций по этой проблеме [5,6,8,11-13].

Начальная цель лечения обострения БА, любой степени тяжести, заключается в возможно быстрейшем устранении обструкции дыхательных путей, устранении гипоксемии и восстановлении легочной функции [4]. Самым эффективным способом лечения острой стадии прогрессирующего обострения БА и тяжелого обострения ХОБ в современных условиях следует признать метод ин-