

- ного здоровья населения России // *Здравоохранение*. – 1999. – №11. – С.5-20.
5. Гуркин Ю.А. Гинекология детей и подростков: Руководство для врачей. – Санкт-Петербург, 1998. – С.78-96.
6. Медведев В.П. Особенности организма девушек-подростков // *Ювенильная гинекология. Пособие для врачей*. – СПб.: 1994. – С.3-8.
7. Ярославский В.К., Гуркин Ю.А. Беременность и роды у юных женщин // *Неотложная гинекология*

- детей и подростков. – СПб.: Гиппократ, 1997. – С.159-169.
8. Friedman H.L. Reproductive health in adolescents // *World Health Stat Q.* – 1994. – Vol.47, N.1. – P.31-35.
9. Lerner R.M., Galambos N.L. Adolescent development: challenges and opportunities for research, programs, and policies // *Annu. Rev. Psychol.* – 1998. – N.49. – P.413-446.

© ШЕСТОВИЦКИЙ В.А., КУЛИГИНА-МАКСИМОВА А.В., ГРИНШТЕЙН Ю.И., ЧЕРКАШИНА И.И. – УДК 616.24-06-07-08

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ ОБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ

В.А. Шестовицкий, А.В. Кулигина-Максимова, Ю.И. Гринштейн, И.И. Черкашина.

(Красноярская медицинская академия, ректор – акад. АН ВШ, д.м.н., проф. В.И. Прохоренков, кафедра терапии ФУВ, зав. – д.м.н., проф. Ю.И. Гринштейн)

Резюме. В работе на примере 145 больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ) в стадии обострения (из них 92 больных – с тяжелыми обострениями бронхиальной астмы и 53 – с обострением хронического обструктивного бронхита), в возрасте от 15 до 78 лет продемонстрированы некоторые цитоморфологические и иммунологические особенности воспаления бронхов с учетом преимущественного этиологического фактора обострения. Проведен анализ эффективности дифференцированной терапии у данной группы больных в зависимости от клинко-патогенетического варианта течения ХОБЛ и этиологических факторов, приведших к возникновению обострения.

Проблема хронических обструктивных заболеваний легких (ХОБЛ) во всем мире к началу 21 века остается чрезвычайно актуальной. Неудовлетворительное качество жизни миллионов людей, огромные экономические и социальные потери предопределены этой патологией. В значительной мере это связано и с распространенностью бронхиальной астмы (БА), которая по данным эпидемиологических исследований составляет 5-10% среди взрослого населения [8,12]. Отмечается увеличение тяжелых форм клинического течения и рост смертельных исходов при тяжелых обострениях БА.

Научные исследования и клиническая практика последних десятилетий позволили существенно пересмотреть сложившееся ранее представление о сущности этой патологии, предложить более надежные критерии диагностики, сместить акценты медикаментозного лечения [1,3,7,12]. Современные национальные рекомендации [7,9] разработаны в рамках доказательной медицины, протокольно стандартизованы, однако их регламентация не всегда может учесть индивидуальную клиническую ситуацию, не всегда учитывает местные условия и региональный уровень медицинской помощи. Кроме того, все еще остаются нерешенными проблемы оптимизации лечения, во многом обусловленные недостаточно изученным генезом иммунного воспаления при ХОБЛ.

Значимость роли местного иммунитета в поддержании хронического персистирующего воспаления при ХОБЛ не вызывает сомнения, однако динамическая вариабельность выявляемых изме-

нений вызывает большие затруднения в их трактовке. Так, хорошо известны иммунологические и цитологические особенности воспаления в бронхиальном дереве при ХОБЛ [5,13], но до настоящего времени не существует общепризнанных установок относительно лечения в зависимости от этих особенностей.

Кроме того, известное положительное действие нейтрофильного фагоцитоза при воспалении, у больных ХОБЛ сопровождается отрицательным эффектом повышения концентрации активных форм кислорода (АФК) с явлениями гипероксидантного «стресса», что, в свою очередь, способствует накоплению в тканях высокоагрессивных протеаз (эластазы и др), приводящих к патогенетическому ремоделированию бронхов [15].

Целью настоящего исследования явилось изучение цитоморфологических и иммунологических особенностей воспаления бронхов и анализ эффективности дифференцированной терапии у больных с тяжелыми обострениями ХОБЛ.

Методы и материалы

В исследование были включены 92 больных с тяжелыми обострениями БА. Из них 35 мужчин и 57 – женщин, в возрасте от 15 до 76 лет. Кроме того, 53 больных с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), из которых было 31 мужчина и 22 – женщины, в возрасте от 17 до 78 лет. Больные дифференцированы по группам в соответствии с этиологической и клинической классификацией [2,7] и учетом преимущественного этиологического фактора обострения.

В I группу вошли 25 больных с экзогенной формой БА, atopическим клинико-патогенетическим вариантом течения в фазе обострения, которое было спровоцировано повторным контактом с аллергеном. Вторую группу составили 36 больных с эндогенной формой БА в фазе обострения, последнее спровоцировано полиэтиологичным триггерным фактором, за исключением связи обострения с доказанным аллергенным или инфекционным провоцирующим фактором. Третья группа включает 31 больного с эндогенной формой БА, инфекционно-зависимым клинико-патогенетическим вариантом течения в фазе обострения, вызванным активизацией вирусно-бактериальной инфекции. Четвертая группа представлена 53 больными страдающими ХОБ (группа сравнения) с тяжелым инфекционным обострением, подтвержденным клиническими анализами крови и мокроты. Пятая группа – контрольная, состоящая из 16 человек, не имеющих бронхолегочной патологии. Степень тяжести обострения БА и ХОБ определялась клиническим диагностическим критерием [7] и показателями ФВД.

На 3-4 сутки после купирования острых проявлений обострения заболевания проводили щадящую санирующую и диагностическую фибробронхоскопию (ФБС) с забором материала в виде промывных вод бронхов по методике бронхиального лаважа [11]. Полученный материал определяли термином бронхиальный секрет (БС). Морфологические изменения в слизистой оболочке бронхов оценивали визуально с видеорегистрацией по характеру и степени выраженности эндобронхита (I, II, III степени). Смыв бронхиального секрета проводили для цитоморфологии и оценки состояния местного иммунитета по следующей методике. После введения 50 мл подогретого до 37 градусов стерильного изотонического раствора натрия производилось отсасывание в стерильную посуду 10 мл смыва бронхиального секрета, который немедленно отправлялся на исследование. Выделенные из БС клетки отмывали в растворе Хенкса общепринятым методом [6]. 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 (нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов). Функциональная активность фагоцитов, выделенных из БС, определялась посредством метода хемилюминесцентного биотестирования по Мюллеру [14]. Принцип метода заключается в автоматической регистрации квантов света, излучаемого фагоцитами при метаболизме АФК. Тестирование проводили в двух параллельных пробах спонтанной хемилюминесцентной – естественная продукция АФК фагоцитами, и стимулированной хемилюминесценции – продукция АФК клетками в активированном состоянии. В качестве стимулятора использовали опсонизированный зимозан ("Sigma") в концентрации 20 мг/мл.

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

Результаты и обсуждение

Начальное лечение, включающее небулайзерную терапию и обязательную ингаляцию увлажненного кислорода, в течение первых 3-4 суток проводили в условиях палаты интенсивной терапии (ПИТ) специализированного пульмонологического отделения.

Эффективность небулайзерной монотерапии (беротек, вентолин, беродуал у больных БА и атровент, беродуал у больных ХОБ), проводимой через каждые 20 минут в течение 1 часа лечения оказалось менее эффективной (у 50-55% больных соответственно) в сравнении с последовательной комбинированной бронхолитической терапией (беродуал 1 мл + лазикс 1 мл + лазолван 30 мг) через каждые 20 минут в течение 1 часа лечения (у 75-80% больных соответственно). Эффективность терапии оценивали по субъективным ощущениям, клиническим симптомам регрессии обострения, а также увеличению пиковой скорости выдоха (ПСВ) на 10% и более по сравнению с исходными значениями. Низкая эффективность комбинированной небулайзерной терапии практически в 100% случаев оказалась у больных со строидозависимой формой БА (группа больных, постоянно принимающих поддерживающие дозы системных глюкокортикостероидов (ГКС). Дальнейшую небулайзерную терапию проводили еще в течение 3-4 суток в соответствии с рекомендациями доказательной медицины [7] и назначали дополнительное лечение, ориентированное с учетом этиологических факторов обострения. Проведенное исследование в подострой стадии заболевания, после купирования самых острых клинических проявлений обострения и по достижении ОФВ₁ 60% и более от должного показало следующее.

У больных I группы с atopическим генезом БА и преимущественным аллергенным обострением визуальная оценка морфологических изменений в слизистой оболочке бронхов соответствовала обострению обструктивного серозно-слизистого эндобронхита I-II степени (умеренно выраженная диффузная гиперемия и отечность слизистой оболочки, усиление сосудистого рисунка, сглаженность хрящевого рисунка, умеренное количество вязкой стекловидного характера мокроты с сероватым оттенком в просвете субсегментарных бронхов). Цитологическое исследование БС в сравнении с контролем (табл.1) показало достоверное повышение содержания эозинофилов (Эо) и повышение содержания нейтрофилов (Нф) ($p < 0,001$), снижение количества альвеолярных макрофагов (АМ) ($p < 0,001$) и неизменное содержание лимфоцитов (Лф). Функциональная активность фагоцитирующих клеток воспаления в БС по показателям метаболизма АФК оказалась достоверно повышена как в спонтанной, так и в

Таблица 1.

Показатели лейкограммы бронхиального секрета у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом в подострой стадии тяжелого обострения

Группы	Нейтрофилы, %	Макрофаги, %	Эозинофилы, %	Лимфоциты, %
I n=25	59,6±3,6*	21,4±2,5*	15,8±1,6*	3,2±0,4
II n=36	65,8±2,8*	27,4±5,9* **	5,4±1,2* **	4,5±0,6**
III n=31	68,4±4,4*	20,0±4,1*	9,4±3,1*	2,5±0,5
IV n=53	73,5±2,6*	19,3±2,3*	2,6±0,8	4,2±0,5
V n=16	27,8±3,5	67,2±3,6	1,5±0,8	3,5±1,4

Примечание: * – $p < 0,001$ при сравнении значений с показателями контрольной группы; ** – $p < 0,001$ при сравнении значений с показателями I группы.

стимулированной хемилюминесцентной пробе по сравнению с контролем ($p < 0,001$, табл.2). Дальнейшее лечение этой группы больных было ориентировано с учетом рекомендаций стандартного протокола [7], цитоморфологических особенностей воспалительного процесса в бронхах и этиологического фактора обострения БА. Сущность рекомендаций стандартного протокола заключается в продолжении стационарного лечения до прекращения ночных симптомов и до тех пор, пока ПСВ не достигнет уровня более 75% от должного, или наилучшего для больного. Целью лечения является достижение этих результатов при минимальном количестве симптомов, минимальной потребности в β_2 -агонистах короткого действия, лучших возможных показателей ФВД и минимальными побочными эффектами от приема препаратов. Продолжалось лечение ингаляционными β_2 -агонистами короткого действия 3-4 раза в день с последующим постепенным снижением и индивидуальным подбором необходимых доз “по требованию”, и назначалась противовоспалительная терапия: ингаляционные мембраностабилизаторы (интал или тайлед) и/или ингаляционные ГКС (альдецин, ингакорт и др.) с постепенным подбором индивидуальных доз для базисной терапии по клиническим и функциональным показателям.

Таблица 2.

Хемилюминесцентная активность лейкоцитов бронхиального секрета у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом в подострой стадии тяжелого обострения

Группы	Показатели хемилюминесценции	
	спонтанной, усл. ед.	стимулированной, усл. ед.
I n=25	5770±705*	7190±1102*
II n=36	3279±495* **	3940±108* **
III n=31	2679±235* **	3088±418* **
IV n=53	10049±1828*	10751±1354*
V n=16	556±124	608±228

Примечание: * – $p < 0,001$ при сравнении значений с показателями контрольной группы; ** – $p < 0,001$ при сравнении значений с показателями I группы.

У больных II группы с мультитриггерным причинным фактором обострения БА визуальная бронхоскопическая оценка слизистой оболочки бронхов соответствовала обострению диффузного атрофического серозно-слизистого эндобронхита I-II степени (диффузно истонченная слизистая оболочка бледно-розового пергаментного оттенка с умеренной отечностью и малым количеством слизисто-серозной мокроты). Цитология БС характеризовалась достоверно более низким содержанием Эо ($p < 0,001$) и тенденцией к снижению числа Нф по сравнению с первой группой, а также более высоким количеством других изучаемых клеточных элементов (табл.1). Функциональная активность фагоцитирующих клеток БС как в спонтанной, так и стимулированной хемилюминесцентной пробе оказалась достоверно сниженной в сравнении с первой группой ($p < 0,001$) (табл.2). Эффективность лечения обострения в этой группе больных достигалась одновременным назначением интенсивной комбинированной небулайзерной терапии с применением ингаляционных ГКС: раствор будссонида (пульмикорта) по 2 мг через небулайзер каждые 20 минут в течение 1 часа и по 2 мг 2 раза в сутки в последующие 2-3 дня. После купирования острых проявлений обострения к комплексной терапии добавляли эреспал (фенспирид) в дозе 80 мг 3 раза в день в первые 4-5 дней и по 80 мг 2 раза в день в последующие 2-3 недели. Обоснованием для назначения эреспала послужили данные о хорошей переносимости препарата, уникальном противовоспалительном и бронхолитическом действии с подавлением миграции клеток воспаления и снижением уровня провоспалительных медиаторов (лейкотринов, простагландинов, цитокинов и др.) [10]. Положительные результаты эффективности лечения эреспалом в наших наблюдениях подтверждены клиническими и функциональными данными. Стабильный прирост функциональных показатели к концу стационарного лечения в сравнении со стадией подострого обострения составил по ОФВ₁ – 13,9%, по ПСВ – 24,5%. Последующее снижение объема лекарственной нагрузки и подбор базисной терапии осуществлялся в течение 2-3 недель в соответствии с рекомендациями стандартного протокола [7].

В III группе больных, с инфекционно-зависимым патогенезом БА и вирусно-бактериальным

этиологическим фактором обострения, бронхоскопическая оценка макроморфологического состояния слизистой оболочки бронхов соответствовала обструктивному гипертрофическому эндобронхиту II-III степени (выраженная диффузная гиперемия, явления отека и набухания слизистой оболочки, участки мелкоточечных кровоизлияний, слизисто-гнойная или слизисто-геморрагическая мокрота в просветах сегментарных и субсегментарных бронхов, доступных для осмотра). В цитологическом исследовании БС в сравнении с первой группой выявлена тенденция к снижению количества Эо, повышению содержания Нф, а также более высокое содержание АМ в сравнении с первой группой и их пониженное количество по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Процентное содержание Лф оказалось пониженным по сравнению с контролем и с больными первой группы (табл.1). Функциональная активность фагоцитирующих клеток в БС оказалась достоверно сниженной как в спонтанной, так и в стимулированной пробе ($p < 0,001$) по сравнению с первой группой, а также достоверно повышенной ($p < 0,001$) по сравнению с контролем (табл.2). Эффективность лечения тяжелых обострений БА в этой группе больных достигалась купированием самых острых симптомов бронхиальной обструкции назначением ингаляционной комбинированной терапии в течение 1 часа у 80-85% больных. В особо тяжелых случаях (у 15-20% больных) дополнительно через 1 час от начала лечения назначались системные ГКС и метилксантины. Исходя из установленных особенностей воспаления в бронхах и сведений о роли вирусов в более частой активизации атипичной флоры больным III группы назначали короткий курс (5-7 дней) лечения макролидами. Дальнейшая базисная терапия подбиралась индивидуально в соответствии с рекомендациями стандартного протокола [7].

У больных IV группы с тяжелым обострением ХОБ, преимущественно вирусно-бактериальной этиологии, визуальная оценка макроморфологических изменений в слизистой оболочке бронхов соответствовала обструктивному диффузному слизисто-гнойному эндобронхиту II-III степени выраженности (гиперемия, отек, набухание слизистой бронхов, сужение сегментарных и субсегментарных бронхов за счет воспалительной деформации и слизисто-гнойной мокроты в значительном количестве). В цитологическом исследовании БС в сравнении с БА в фазу обострения выявлено более низкое содержание Эо, но оно оставалось повышенным при сравнении с контрольной группой; сниженное количество АМ и высокое содержание Нф (при сравнении с контролем, $p < 0,001$) (табл.1). Функциональная активность фагоцитирующих клеток БС значительно (в 20 раз в спонтанной пробе) превышала как показатели контрольной группы ($p < 0,001$), так и показатели больных с БА в фазу обострения (в два и более раза в спонтанной пробе) (табл.2).

Как известно, начальной целью лечения тяжелого обострения обструктивного заболевания легких заключается в возможно быстрейшем устранении обструкции дыхательных путей, устранении гипоксемии и восстановлении легочной функции [2,3,7]. Оптимальным вариантом достижения этой цели в условиях ПИТ, по нашим наблюдениям, является комбинированная последовательная небулайзерная терапия, направленная на основные механизмы обратимой бронхиальной обструкции (острой, подострой и обтурационной) в сочетании с небулайзерной оксигенацией. Подобный подход начального интенсивного лечения может быть достаточно унифицированным, за исключением больных со стероидозависимым вариантом течения БА, которым с самого начала лечения показано одновременное назначение системных ГКС. Полученные данные цитоморфологического и иммунологического изучения воспалительного процесса в бронхах характеризуют подострую стадию тяжелого обострения БА и ХОБ, которые в рекомендуемой трактовке можно оценивать только для данного конкретного момента времени. Статистически достоверное повышение процентного содержания нейтрофилов, снижение альвеолярных макрофагов в БС у всех больных ХОБЛ ($p < 0,001$), а также повышение содержания эозинофилов ($p < 0,001$) в группе больных с атопической БА при тяжелом аллергическом обострении (табл.1), повышение показателей ХЛ активности фагоцитирующих клеток БС ($p < 0,001$) во всех группах (табл.2) можно рассматривать в качестве дополнительных маркеров активности воспаления. В изучаемых группах больных не удалось выявить значимой корреляции между показателями ХЛ активности и уровнем содержания нейтрофилов в БС, однако в сравнении между группами прослеживается доминирующая достоверность повышенного содержания: эозинофилов и нейтрофилов в I группе (аллергический фактор обострения, $p < 0,001$), нейтрофилов во II группе (триггерный фактор обострения, $p < 0,001$), нейтрофилов и эозинофилов в III группе (инфекционный фактор обострения БА, $p < 0,001$), нейтрофилов в IV группе (инфекционный фактор обострения ХОБ, $p < 0,001$) с одновременным снижением содержания альвеолярных макрофагов в БС ($p < 0,001$) во всех изучаемых группах (табл.1). Повышенную хемилюминисцентную активность фагоцитирующих клеток у больных ХОБ и инфекционно-зависимой БА в сравнении с контролем можно отчетливо связать с достоверно повышенным содержанием Нф в БС и их значимым участием в воспалительном процессе бронхов в стадию обострения заболевания. У больных с атопической формой БА и обострением в результате воздействия аллергена в БС хемилюминисцентной активности клеток, что вероятно, можно объяснить повышением содержания Эо и их ролью в поддержании гипероксидантного "стресса" в бронхах в период обострения у этой группы больных. Выявленные в ходе исследования цитомор-

фологические особенности и показатели ХЛ активности фагоцитирующих клеток БС вместе с учетом этиологических факторов обострения ХОБЛ явились основой дифференцированного подхода в лечении подострой стадии тяжелого обострения. Так, в первой группе больных базисное лечение ориентировано на применение ингаляционных ГКС, во второй – эrespала, в третьей – на антибиотики группы макролидов, в четвертой – на антибиотики широкого спектра действия. Та-

ким образом, современный дифференцированный подход с применением рекомендаций стандартного протокола [7] и изложенных в статье методов диагностики и лечения больных БА и ХОБ в фазе тяжелого обострения позволяет в более короткие сроки купировать обострение, оптимизировать базисную терапию, снизить стоимость лечения и пролечить большее количество больных, нуждающихся в специализированной пульмонологической помощи.

THE DIAGNOSIS AND THERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASES OF LUNG.

V.A. Shestovicky, A.V. Kuligina-Maksimova, Yu. I. Grinstein, I.I. Cherkashina

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

The aim of our study was to assess cytomorphological and immunological peculiarities of inflammations in bronchial trees. 145 patients with chronic obstructive diseases of lung (92 patients with bronchial asthma and 53 patients with chronic obstructive bronchitis) aged from 15 to 78 years were recruited to our study. All patients were divided into four groups with due regard to aetiological factors of exacerbations. Analysis of efficiency of differential therapy in this group of patients was held according to clinical forms of diseases and aetiological factors which cause exacerbations.

Литература

1. Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: "Агар", 1997. – Т.1. – 339 с.
2. Бронхиальная астма. Глобальная инициатива // Пульмонология. – 1996. – (Приложение). – 165 с.
3. Бронхиальная астма. Диагностика и лечение обострения / Под ред. Ю.И. Гринштейна. – Красноярск, 2000. – 10 с.
4. Ведущие направления в диагностике и лечении бронхиальной астмы // ЕРР. – 2. – 1997.
5. Волкова Л.И., Будкова А.А., Кустов В.И. Диагностические возможности морфологического и цитологического исследования биоптатов слизистой бронхов при бронхиальной астме и хроническом бронхите // Сиб. мед. журн., Томск. – 2000. – №3. – С.42-47.
6. Методические аспекты современной иммунологии / Под ред. В.А. Козлова. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение РАМН, 1991. – С.57-78.
7. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (взрослое население) / Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 1999. – С.4-33.
8. Сизых Т.П., Лысов В.П., Николаева С.С и др. Распространенность аллергических заболеваний в Иркутской области // "Улучшение качества жизни при астме и аллергии": Сборник трудов международной конференции. – С.-Пб. – 13-15 июня 1995. – С.128.
9. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (формулярная система). – М., "Пульмонология". – 1999. – 41 с.
10. Akoun G., Amaud F., Blanchon F. et al. Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients // Eur. Resp. Rev. – 1991. – N.1. – P.111-125.
11. European Society of Pneumology Task Group on BAL, Technical recommendation and guidelines for broncho-alveolar lavage (BAL) // Eur. Resp. J. – 1989. – Vol.2. – P.561-585.
12. Global Initiative for asthma. – NHLB/WHO Workshop Report. – National Heart Lung Blood Institute, Publication number 95-3659, 1995. – 176 p.
13. Lamblin C., Gossef 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.
14. Muller S. et al. // Bioluminescence and Chemiluminescence. – New York, 1981. – P.721-727.
15. Veksman M.J., Lui M.C., Bickel C.A. et al. Phenotypic analysis of alveolar macrophages and monocytes in allergic inflammation // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 1997. – Vol.155. – N.3. – P.858-863.