

УДК 616.248-085-092:579.252.55

Л.Ю.Ошур

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МУКОЦИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С РАЗЛИЧНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К СТАНДАРТНОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН***РЕЗЮМЕ**

Низкие стартовые (до начала лечения) показатели мукоцилиарного клиренса у больных бронхиальной астмой и отсутствие картины восстановления активности мукоцилиарной системы на фоне стандартной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами, являются факторами риска неблагоприятного исхода астмы.

SUMMARY

L.Yu.Oschur

PECULIARITIES OF MUCOCILIARY FUNCTION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH DIFFERENT SENSITIVITY TO STANDARD BASE THERAPY

Low base (before treatment) indices of mucociliar clearance in patients with bronchial asthma and absence of mucociliar system activity recovery in patients treated with inhaled glukocorticosteroids are the risk factors.

Особенности этиопатогенеза бронхиальной астмы (БА) на территории Дальневосточного региона, представляет довольно важную проблему, учитывая экстремальные климатические и экологические условия в сочетании с техногенными факторами различных его зон [3, 4]. Анализируя статистические данные за последние годы, следует отметить рост инвалидизации больных БА, увеличение первичных случаев болезни среди работоспособного населения, преобладание инфекционно-зависимой формы заболевания [5]. В последнее десятилетие значительно возрос интерес к изучению причинных факторов, способных приводить к тяжелому течению обострения БА и предрасполагающих к неконтролируемым проявлениям симптомов болезни. Быстро прогрессирующее течение БА характеризуется как сложная или нестабильная астма, адекватно не отвечающая на стандартное лечение [2, 6, 9, 12].

Нестабильная астма составляет одну из важных проблем по управлению этим заболеванием в условиях Дальневосточного региона с учетом имеющихся сведений о некоторых формах (чаще неатопической) БА с нарастанием необратимой бронхиальной обструкции. При рассмотрении вопросов, связанных с наиболее характерными патофизиологическими и морфофункциональными механизмами у больных с быстро прогрессирующим течением заболевания,

очевидна необходимость в уточнении проходимости трахеобронхиального дерева и скорости мукоцилиарного клиренса (МЦК) на разных этапах фармакотерапевтического контроля за симптомами астмы.

С современных позиций эффективность и контроль терапии оценивается на основании частоты развития симптомов БА и степени нарушения функции внешнего дыхания. До сих пор не существует единого мнения в отношении критериев контроля за течением БА [10]. Имеющиеся литературные сведения [7, 8] дают основание для выполнения исследований, аргументирующих использование таких дополнительных диагностических параметров пульмосцинтиграфической картины «поведения» ингалируемого радиофармпрепарата (РФП), как уровни и характер распределения препарата в легких у больных БА, в качестве расширения диагностики проходимости бронхиального дерева с позиции эффективности проводимой патогенетической терапии.

Цель работы: определить роль и место функционирования МЦК в моделировании бронхиальной проходимости на разных этапах фармакотерапевтического контроля БА и формирования вторичной резистентности больных БА к стандартной базисной терапии с позиций оценки адекватности ответа со стороны бронхиальной проходимости и бронхиального МЦК.

Материалы и методы исследования

Обследовано 36 больных БА (10 мужчин и 26 женщин) в течение 24 недель. Средний возраст пациентов составил $38,9 \pm 2,8$ года. Длительность заболевания от 5 до 20 лет, средняя продолжительность болезни $15,6 \pm 3,8$ года.

Диагностику БА, выделение её форм, стадий, степени тяжести проводили согласно рекомендациям Международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА на основании детального комплексного клинико-аллергологического исследования, лабораторного и инструментального исследования, включающего функциональные, эндоскопические и рентгенологические методы. Атопическая форма БА была у 4-х больных, инфекционно-зависимая – у 12, смешанная – у 20. В форме средней тяжести БА протекала у 27 пациентов, у 9 больных – носила тяжелое течение, в 69,7% случаев осложненная хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ).

На момент начала исследования (при первичном поступлении пациента в стационар) базисная противовоспалительная терапия с использованием ИГКС у обследуемых пациентов носила неадекватный и не-

регулярный характер из-за отсутствия по тем или иным причинам фармакологических препаратов.

Все пациенты в течение 24 недель получали стандартную базисную терапию – флутиказон пропионат (фликсотид фирмы «Glaxo Wellcome», Великобритания), суточная доза которого у стероидозависимых больных колебалась от 1000 до 1500 мкг (средняя величина составила 1210 ± 56 мкг), а при отсутствии такой зависимости суточная доза препарата варьировала в диапазоне 500-1000 мкг (средняя величина 798 ± 28 мкг). С целью купирования обострения и для поддержания клинической ремиссии заболевания ряд больных нуждались в назначении системных глюкокортикостероидов (СГКС) – преднизолона. Начальная поддерживающая доза последнего составила $12,9 \pm 1,8$ мг/сут, которая на протяжении 24 недель терапии уменьшалась на фоне приема ИГКС и в конце наблюдения составила $3,4 \pm 1,5$ мг/сут. В качестве бронхолитических препаратов был назначен комбинированный ингаляционный бронходилататор беродуал фирмы «Boehringer Ingelheim» в количестве 6-8 доз/сут. Контрольная группа представлена 12 пациентами (средний возраст $32 \pm 1,4$ года), не страдающих острыми или обострениями хронических заболеваний кардиореспираторной системы в последние 3 месяца до включения в данную группу.

В период наблюдения предполагался перевод больных БА на ИГКС с отменой СГКС. Объемом обследования пациентов данной категории предусматривалось мониторингирование степени адекватности ответа на проводимую базисную терапию ИГКС и СГКС со стороны участников исследования по результатам клинико-функциональных тестов: клинических симптомов БА и потребности в β_2 -агонистах; показателей функции внешнего дыхания по данным объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), определяемого по стандартной методике; величин функционирования МЦК в % за 1 час [1]; содержание ингалированных частиц (СИЧ) в центральной области бронхолегочных структур (СИЧ-центр; соответственно 3-4 генерации бронхиального дерева) и на периферии (СИЧ-периферия); степени снижения интенсивности скинтиграфического изображения легких (ИСИЛ), устанавливаемой по изображениям на пульмоноскинтиграммах (ПСГ). Нами условно ИСИЛ было подразделено на три степени: I степень –

нечетко выраженное снижение скинтиграфического изображения легких, границы определяются отчетливо; II степень – умеренно выраженное снижение изображения интенсивности картины легких, границы легких «сужены»; III степень – резко выраженное снижение изображения легких, границы легких «сужены и размыты».

Результаты и обсуждение

Клинико-функциональные проявления у рассмотренных больных БА за 24-недельный курс базисной терапии продемонстрировали различную реакцию со стороны пациентов на лечение. Так, из общего числа обследованных лиц (36) у 21 (58,3%) по критериям E.D.Bateman et al. [11] установлено благоприятное течение астмы (I-я группа больных) и показатели МЦК повысились до $40,8 \pm 2,7\%$ при сравнении с исходными ($22,3 \pm 2,4\%$, $p < 0,05$). Напротив, у других 15 пациентов (41,7%) отмечен неблагоприятный исход болезни в виде отсутствия динамики изменений исходных показателей клинической характеристики (2-я группа больных), а также низкому приросту МЦК $30,6 \pm 3,1\%$ (при поступлении $13,9 \pm 3,0\%$) относительно «нормы» $44,1 \pm 2,1\%$. Статистически значимые отличия в клинических симптомах по таким параметрам как число приступов удушья, потребность в β_2 -агонистах, вариабельность величин $ОФВ_1$ в динамике исследования между больными указанных групп приведены в таблице.

У больных I-й группы с хорошо контролируемым течением астмы не возникало показаний к госпитализации, коррекция лечения осуществлялась в амбулаторных условиях. Во 2-й группе пациентов с признаками частичной стероидной резистентности на фоне ХОБ отмечались частые и тяжелые обострения заболевания, с необходимостью увеличения дозы постоянно принимаемых стероидов и включения в арсенал медикаментозных средств муколитических и мукорегулирующих препаратов с целью улучшения МЦК. В некоторых случаях (18,9%) для купирования приступов астмы таким больным требовалось добавление внутривенной гормональной терапии. При мукоцилиарной недостаточности (МЦН) I-II ст., как правило, назначались препараты секретомоторного и секретолитического действия: амброксол и ацетилцистеин в виде растворов для ингаляций и инъекций.

Таблица

Анализ эффективности применения ИГКС у больных БА

Критерии E.D.Bateman	Период обследования, нед.					
	до лечения		12 недель		24 недели	
	I-я группа	II-я группа	I-я группа	II-я группа	I-я группа	II-я группа
Приступы удушья днем, число/сут	$5,9 \pm 1,4$	$6,8 \pm 1,2$ $p > 0,05$	$1,8 \pm 0,1$	$6,3 \pm 1,5$ $p < 0,01$	$0,5 \pm 0,1$	$5,6 \pm 1,2$ $p < 0,001$
Приступы удушья ночью и/или рано утром, число/сут	$1,3 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2$ $p > 0,05$	$0,2 \pm 0,0$	$0,8 \pm 0,2$ $p < 0,01$	$0,7 \pm 0,0$	$0,8 \pm 0,2$ $p < 0,001$
Потребность в β_2 -агонистах, число/сут	$4,1 \pm 0,8$	$4,9 \pm 1,2$ $p > 0,05$	$1,6 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,8$ $p < 0,01$	$0,3 \pm 0,0$	$3,2 \pm 0,9$ $p < 0,001$
Вариабельность $ОФВ_1$, %	$46,6 \pm 6,5$	$52,9 \pm 7,9$ $p > 0,05$	$13,5 \pm 4,6$	$42,8 \pm 8,2$ $p < 0,01$	$6,1 \pm 0,9$	$35,5 \pm 8,6$ $p < 0,001$

Примечание: p – достоверность различий показателей между 1 и 2 группами больных БА.

Больные с III ст. МЦН для дополнительной активной эвакуации бронхиального секрета принимали ингаляцию щелочей (4%-ный раствор бикарбоната натрия) 2 раза в сутки с интервалом 2 часа с использованием индивидуальных аэрозольных ингаляторов и протеолитические ферменты (трипсин и др.). Последние широко использовались при лечебной бронхоскопии. Дополнительно пациенты употребляли горячую воду каждый час в течение дня до 1-1,5 л для повышения эффективности отхаркивающих средств.

У 3-х из 15 больных 2-й группы по окончании исследования оставалась потребность в постоянном приеме СГКС (средняя доза после 24-недельного лечения составила $6,2 \pm 0,4$ мг преднизолона, начальная – $13,2 \pm 0,5$ мг). Остальные 12 пациентов нуждались в назначении коротких курсов СГКС (7-14 дней) в дозе, не превышающей 15 мг преднизолона. В то же время, из 6-ти пациентов со стероидозависимой астмой с адекватным ответом на стандартные дозы базисной терапии фликсотидом 3-е пациентов были полностью переведены на ИГКС по окончании 12-недельного курса терапии и 3-е больных – по завершению 24-недельного лечения.

Таким образом, у исследованных больных БА среднетяжелого и тяжелого течения, включая и стероидозависимую форму астмы, на различных этапах наблюдений за реакцией на предложенную патогенетическую базисную терапию зарегистрированы разные варианты ответа в виде различной динамики клинико-функциональных показателей и скорости МЦК.

Установлено, что анализ данных ПСГ на уровне бронхиального дерева у больных БА между I и 2 группами, отличаются низкими показателями скорости МЦК бронхиального содержимого, качественными и количественными параметрами ПСГ изображений легких, а именно: по характеру фиксации меченого микроальбумина в отдельных областях легких и по степени снижения ИСИЛ на уровне бронхиального дерева [8]. Так, у больных 2-й группы зафиксировано преимущественное содержание ингалированных частиц в центральной зоне легких за счет выраженного ($p < 0,05$) уменьшения их количества на периферии. На этом фоне у рассматриваемых больных в основном в 88,6% случаев определялась II и III ст. ИСИЛ, а I ст. ИСИЛ встречалась лишь в 10,6% случаев. У 41,7% пациентов с неконтролируемым течением астмы признаки диффузного и неомогенного отложения РФП в бронхиальной системе сохранялись до 24 недельного курса лечения. У больных I-й группы (58,3% случаев) с хорошо контролируемой астмой в ходе базисной терапии довольно рано, уже на этапе 12 недель лечения, по мере улучшения клинико-функциональных показателей БА, снижались признаки неравномерного распределения РФП в бронхиальной системе, границы легких приобретали отчетливые контуры на фоне гомогенного отложения меченых микрочастиц альбумина. Указанный эффект положительной картины ПСГ прослеживался и на момент окончания исследования.

Таким образом, несостоятельность функциониро-

вания МЦК у больных БА ведет к нарушению местной защиты респираторного тракта от экзогенных патогенных факторов (бактерии и другие частицы химической или органической природы), создавая тем самым условия для возникновения и прогрессирования хронического воспалительного процесса в нижних дыхательных путях с последующим развитием необратимых изменений слизистой оболочки бронхов, усугубляя клиническую картину течения болезни, несмотря на проводимую патогенетическую терапию астмы. Другими словами, в группе больных с быстро прогрессирующим течением БА наличие стойкой МЦН, вероятно, и является одной из многих причин невозможности достижения контроля за симптомами болезни, а низкие стартовые (до начала лечения) показатели МЦК у больных БА и отсутствие картины восстановления активности МЦС на фоне стандартной терапии ИГКС являются факторами риска неблагоприятного исхода астмы.

Выводы

1. Высокие темпы прогрессирования изменений картины распределения радиоактивного аэрозоля в легких и выраженные расстройства функции мукоцилиарной системы могут выступать в роли эндогенных факторов высокого риска в формировании вторичной (частичной) резистентности пациентов, страдающих БА, к стандартной базисной терапии.

2. С учетом имеющихся сведений о высокой значимости функционирования МЦК в контроле процессов, формирующих проходимость дыхательных путей, считаем вполне целесообразным использование диагностического комплекса отдельных и совмещенных признаков ПСГ картины для расширения клинико-диагностических методов в оценке эффективности патогенетической терапии и прогнозирования течения БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кобылянский В.И. Отложение ингалированных веществ и регионарный мукоцилиарный клиренс при болезнях органов дыхания, коррекция нарушений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.-СПб., 1995.-42 с.
2. Княжеская Н.П. Тяжелая бронхиальная астма//Consilium Medicum.-2002.-Т.4, №4.-С.189-195.
3. Ландышев Ю.С., Ковшик В.И. Распространенность аллергических и неспецифических заболеваний лёгких у рабочих северных леспромхозов Амурской области//Профессиональная астма и аллергия: Тез. докл. 2 междунар. симпозиума.-СПб., 1997.-С.22-23.
4. Влияние экологических техногенных факторов на характер течения НЗЛ/М.Т.Луценко, Ю.М.Перельман, Е.А.Дэвис и др.//Экологические аспекты пульмонологии: Тез. докл. региональной науч.-практ. конф., окт., 1994.-Благовещенск, 1994.-С.10-11.
5. Показатели инвалидизации больных БА, проживающих в Амурской области, за 1994–1996 гг./М.В.Лысенко, Е.В.Орлова, О.В.Демура, В.И.Бойчук//Организация медицинской помощи, современные методы диагностики, лечения и профилактики

заболеваний внутренних органов.-Благовещенск: Полисфера, 1998.-С.64-66.

6. Комбинированная терапия: современный подход к ведению пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой//Л.М.Огородова, О.С.Кобякова, Ф.И.Петровский, Ю.А.Петровская//Лечащий врач.-2001.-№10.-С.25-32.

7. Показатели мукоцилиарного клиренса и состояние β-адренергической рецепции у больных бронхиальной астмой при различных вариантах медикаментозной терапии//А.Б.Пирогов, И.Н. Лукьянов, А.Н.Одиреев и др.//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-1999.-Вып.4.-С.12-16.

8. Мукоцилиарный клиренс как маркер эффективности контроля базисной терапии больных брон-

хиальной астмой//А.Б.Пирогов, А.Н.Одиреев, М.Т.Луценко, Б.Е.Бабцев//Там же.-2002.-Вып.12.-С.28-32.

9. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы//Тер. арх.-2001.-№3.-С.5-9.

10. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакотерапия бронхиальной астмы с точки зрения медицины, основанной на доказательствах//Тер. арх.-2003.-№3.-С.73-75.

11. Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study//Eur. Respir. J.-2001.-Vol.17.-P.589-595.

12. Mechanisms of glucocorticoid-resistant asthma//D.Y.Leung, M. de Castro, S.J. Szeffler, G.P.Chrousos//Ann. N.Y. Acad. Sci.-1998.-Vol.840.-P.735-746.



УДК 616.248+616.233-002-036.12]-073.7:611.778:681.3

Г.И.Суханова, Л.И.Иванова, В.А.Петраковская, М.Ф.Киняйкин

МЕТОД КОМПЬЮТЕРНОЙ ДЕРМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Владивостокский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

SUMMARY

Цель исследования: оценить значимость метода компьютерной дермографии (КД) в диагностике скрытой бронхообструкции (БО) в период ремиссии бронхиальной астмы (БА) и истинной степени тяжести бронхообструктивного синдрома (БОС), скрытой обратимой обструкции при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Обследованы 183 человека: 43 больных БА интермиттирующей и легкой формой вне обострения, 110 больных ХОБЛ I-IV стадий заболевания в период обострения и 30 практически здоровых лиц. Для диагностики нарушений бронхиальной проходимости использованы инструментальные методы: метод КД, спирометрия и пикфлоуметрия. Больным БА проводили пробу с физической нагрузкой для выявления скрытой БО. Для оценки обратимости БО у больных БА проводились функционально-фармакологические пробы с салбутамолом (200 мкг) и у больных ХОБЛ с беродуалом (4 дозы). Установлено, что метод КД является более чувствительным методом по сравнению со спирометрией и пикфлоуметрией в выявлении скрытой БО и гиперреактивности бронхов у больных интермиттирующей и легкой БА вне обострения. Выявлены диагностические КД-критерии степени тяжести БОС при ХОБЛ.

G.I.Sukhanova, L.I.Ivanova, V.A.Petrakovskaya, M.Ph.Kinaikin

COMPUTER DERMOGRAPHY METHOD USED IN BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DIAGNOSTICS

The purpose of this study was to assess a significance of computed dermography (CD) method for detecting latent bronchoobstruction (BO) in patients with bronchial asthma (BA) during clinical remission and the actual degree of severity of bronchoobstructive syndrome (BOS), latent reversible obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 183 persons were examined: 43 patients with intermittent and mild BA during clinical remission, 110 patients with COPD at the I-IVth stages during exacerbation period and 30 healthy persons. The bronchial patency was diagnosed by instrumental methods: CD, spirometry, peak flowmetry. The physical exertion test has been done to detect latent BO in BA patients. We performed the pharmacologic test with salbutamol (200 mkg) in BA patients and with berodual (4 doses) in COPD patients so as to assess BO reversibility. The CD method was found to be more sensitive compared with spirometry and peak flowmetry,