

bronchitis, importance of fenspiride // Presse Med. — 2002. — Spec. №1. — P.11—15.

21. *Rahman I., Adcock I. M.* Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28. — № 1. — P. 219—242.

22. *Umeda M., Ichiyama T., Hasegawa S. et al.* Theophylline inhibits NF-kappaB activation in human peripheral blood mononuclear cells // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2002. — Vol. 128. — № 2. — P. 130—135.

23. *Van Overveld F. J., Demkow U., Gyrecka D. et al.* Differences in responses upon corticosteroid therapy between smoking and non-smoking patients with COPD // J. Physiol. Pharmacol. — 2006. — Vol. 57, Suppl. 4. — P. 273—282.

Поступила 22.09.09.

УДК 616.248:056.3:07 (0.053.6)

ОЦЕНКА БРОНХИАЛЬНОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПОДРОСТКОВ И ЮНОШЕЙ-ПРИЗЫВНИКОВ

Олеся Валерьевна Скороходкина, Вера Николаевна Цибулькина, Алексей Владимирович Лунцов

Кафедра клинической иммунологии с аллергологией (зав. — проф. В.Н. Цибулькина)

Казанского государственного медицинского университета, Республиканская клиническая больница (главврач — М.В. Кормачев) МЗ РТ, г. Казань, e-mail: lounitsov@rambler.ru

Реферат

Проведен анализ результатов обследования 343 подростков и юношей, направленных военкоматами с целью уточнения диагноза бронхиальной астмы. Дана оценка информационной значимости тестов на выявление бронхиальной гиперреактивности (пробы с физической нагрузкой, ингаляционные тесты с гистамином и гипертоническим раствором хлорида натрия) с определением их места в алгоритме диагностики бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, бронхиальная гиперреактивность, бронхомоторные тесты, лица призывного возраста.

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, которым, по данным различных авторов, страдают от 5 до 10% детей. Алгоритм диагностики и лечения БА регламентирован современными международными и российскими документами по этой патологии. Тем не менее даже у больных с характерным анамнезом диагностика БА оказывается затруднительной при отсутствии объективных признаков нарушения бронхиальной проходимости и нормальных показателях функции внешнего дыхания (ФВД). Подобная картина нередко наблюдается

ON THE PATHOGENIC THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

E.Yu. Pronina, A.A. Vizel

Summary

Currently an active search of drugs that suppress the inflammatory process in chronic obstructive pulmonary disease is being done. Conducted was a comparison of the effectiveness of different variants of combined treatment of patients with moderately severe chronic obstructive pulmonary disease in the outpatient setting. All patients in the main group received fenspirid, as well as theophylline and N-acetylcysteine; the comparison group received inhaled glucocorticosteroids. It was found that the use of fenspirida combined with theophylline and N-acetylcysteine of standard doses was effective and comparable with the average doses of inhaled glucocorticosteroids.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, fenspirid, theophylline, N-acetylcysteine.

при интермиттирующей или персистирующей легкой форме БА [2, 6].

Особую социальную значимость имеет проблема диагностики БА в подростковом и юношеском возрасте, что связано с медицинским освидетельствованием призывников. Известно, что в этом возрастном периоде преобладают легкие формы заболевания, сопровождающиеся частыми и длительными ремиссиями, что осложняет своевременную постановку диагноза БА [2]. При верификации диагноза у больных этой категории особое значение приобретают методики выявления синдрома бронхиальной гиперреактивности [6].

В соответствии с современными представлениями неспецифическую бронхиальную гиперреактивность (БГР) оценивают прямым или непрямым путем [3, 4]. Общепринятыми «прямыми» методами выявления БГР являются провокационные тесты с гистамином или метахолином, реакция на которые оценивается по выраженности бронхоспазма, возникающего в ответ на ингаляции названных препаратов, непосредственно действующую

щих на гладкомышечную мускулатуру бронхов. Непрямой метод оценки БГР — регистрация бронхоконстрикции в ответ на физическую нагрузку, вдыхание сухого холодного воздуха, а также ингаляции через небулайзер гипо-, гиперосмолярных растворов хлорида натрия или маннитола. В отличие от прямых проб, положительные результаты непрямых тестов отражают патологическую реактивность стенки бронхов, обусловленную воспалительной инфильтрацией. Разные механизмы бронхоспазма в прямых и непрямых тестах обуславливают степени их чувствительности и специфичности. Соответственно актуальной становится информативность обсуждаемых бронхомоторных тестов.

Целью нашего исследования являлась оценка информативности и практической значимости тестов, направленных на выявление симптомов бронхиальной гиперреактивности при верификации БА у подростков и юношей-призывников.

Для достижения поставленной цели на базе Республиканского центра клинической иммунологии МЗ РТ мы обследовали подростков и юношей (343 чел.), направленных военкоматами Республики Татарстан для верификации диагноза БА. Доля юношей в возрасте 16, 17 и 18 лет составляла 12,2%, 28,6% и 51,3% соответственно (в среднем — $16,8 \pm 0,4$ года).

Диагноз устанавливался по результатам комплекса исследований, предусмотренного стандартами диагностики и лечения больных БА [1, 5]. В соответствии с указанными документами всем пациентам проводилось общеклиническое обследование: изучение функции внешнего дыхания (ФВД), тест с β_2 -агонистом (оценка прироста объема односекундного форсированного выдоха — $ОФВ_1$, пиковой объемной скорости — ПОС после ингаляции 400 мкг сальбутамола). Прирост $ОФВ_1$ на 12% и более (или 200 мл и более) принимался за диагностически значимый. Кроме того, с целью выявления этиологии заболевания каждый пациент проходил дополнительное аллергологическое обследование с оценкой анамнеза, постановкой кожных проб с неинфекционными аллергенами, определением уровня общего и специфических иммуноглобулинов класса Е методом иммуноферментного анали-

за, а также проведением по показаниям ингаляционных провокационных проб (ИПП) с аллергенами в условиях стационара. ИПП осуществлялись по модифицированному протоколу в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [4].

Для выявления синдрома бронхиальной гиперреактивности у 97 (28,3%) пациентов был проведен дополнительный комплекс исследований: тест с дозированной физической нагрузкой и ингаляционные пробы с гистамином и гипертоническим (4,5%) раствором хлорида натрия.

С учетом особой социальной значимости для наблюдаемого контингента анамнестических данных о триггерной роли физического усилия тест с физической нагрузкой проводился у них в первую очередь. У 35 (1-я группа) из 67 больных нагрузка дозировалась на эргометре типа бегущей дорожки с электрокардиомонитором; 32 человека второй группы выполняли свободный бег на горизонтальной поверхности в течение 6 минут. Регистрация показателей ФВД, аускультация легких проводилась на 2, 5, 10, и 15-й минутах после нагрузки; диагностически значимым считалось снижение $ОФВ_1$ на 15% или более по сравнению с исходными показателями [3, 4].

При отрицательных результатах теста с физической нагрузкой, а также удовлетворительной её переносимости, по данным анамнеза, у 43 больных проводились ингаляционные пробы с фармакологическими агентами — гистамином и гипертоническим раствором хлорида натрия [4]. При ингаляционном тесте с 4,5% гипертоническим раствором хлорида натрия показатели ФВД и пикфлоуметрии измеряли исходно, а также через 60 и 90 секунд после каждой ингаляции аэрозоля. Исследование прекращали после ингаляции 15 мл раствора или при снижении $ОФВ_1$ или ПОС на 15% или более по сравнению с исходными величинами — последние изменения ФВД считались критериями положительного результата данного исследования. В свою очередь, при постановке ингаляционного теста с гистамином использовался протокол непрерывного нормального дыхания с помощью струйного небулайзера. После измерения исходных показателей ФВД проводились ингаля-

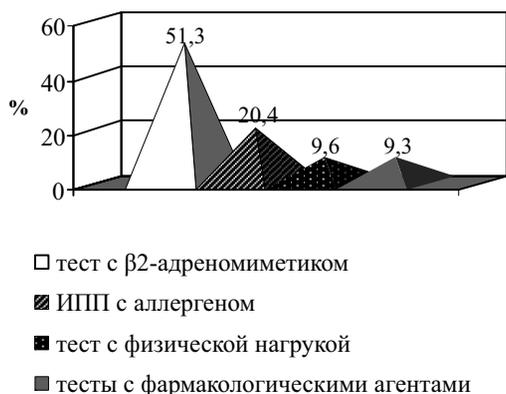


Рис. 1. Распределение случаев БА в соответствии с тестами, позволившими верифицировать заболевание.

ции раствора гистамина дифосфата производства «Sigma» (Швейцария) в фосфатном буфере в двукратно возрастающих концентрациях от 0,003 мг/мл до 32 мг/мл. При снижении ОФВ₁ на 20% или более по сравнению с исходными данными исследование прекращали. Тест считался положительным при значении ПД₂₀, менее или равном 8 мг/мл.

Статистическая обработка полученных результатов производилась в пакете программ Statistica 6.0. Вероятность различий в группах считали статистически значимой при $p < 0,05$.

У 176 (51,3%) обследованных диагноз БА был верифицирован по результатам обязательных исследований, позволивших выявить синдром обратимой бронхиальной обструкции (главным образом с помощью теста с β_2 -адреномиметиком), часто в сочетании со специфической гиперчувствительностью (рис. 1).

В то же время почти у 48,7% (167 чел.) обследованных призывного возраста, несмотря на характерные жалобы и анамнез, на момент осмотра отсутствовали объективные признаки бронхиальной обструкции и регистрировались нормальные показатели ФВД, что потребовало проведения дополнительных диагностических тестов. При аллергологическом обследовании у 90,9% пациентов этой группы была выявлена специфическая гиперчувствительность преимущественно к бытовым аллергенам (95,9% положительных случаев). Подавляющее большинство этих юношей указывали на причинно-следственную связь между контактом с аллергеном и приступами удушья, что

при отсутствии обструктивных изменений ФВД послужило основанием для дополнительной постановки ингаляционных провокационных проб с аллергенами. В нашем исследовании последние были выполнены у 115 подростков и юношей. Положительный результат на этом этапе позволил подтвердить диагноз БА у 70 (60,9%) пациентов.

В отдельную группу были выделены 97 (28,3%) пациентов с нормальными показателями ФВД и отрицательными результатами аллергологического обследования с помощью ингаляционных провокационных проб. В таких случаях с целью верификации диагноза БА проводились повторные исследования на выявление синдрома бронхиальной гиперреактивности.

Диагностически значимые результаты тестов с физической нагрузкой и фармакологическими агентами отмечены у 52 (53,6%) обследованных этой группы. Тест с дозированной физической нагрузкой позволил подтвердить наличие БА в 34,3% случаев. Частота положительных результатов при использовании «бегущей дорожки» и свободного бега составила соответственно 36,1% и 33,7% ($p > 0,05$). Положительные результаты теста с физической нагрузкой чаще регистрировались у пациентов с персистирующей БА (66,7% больных), чем при интермиттирующей БА.

При сравнительном анализе результатов ингаляционных тестов обнаружена более высокая чувствительность пробы с гистамином (74,3%), чем с гипертоническим раствором хлорида натрия (45,5%; $p < 0,001$). В отличие от теста с дозированной физической нагрузкой, в нашем исследовании пробы с фармакологическими агентами оказались более информативными при БА интермиттирующего течения (у 71,4%). У 8 (8,9%) пациентов с данной формой заболевания синдром бронхиальной гиперреактивности удалось выявить именно по результатам проб с фармакологическими агентами. При этом в группе пациентов с интермиттирующим течением БА PC₂₀ для гистамина, большая или равная 1 мг/мл, отмечалась у 75,0% подростков и юношей, тогда как при персистирующем легком течении — лишь у 37,5% ($p < 0,001$).

Многолетняя практика использования

Характеристика эффективности бронхомоторных тестов

Тесты	Специфичность	Чувствительность (по лит./собст. данным, %)	Информативность при выявлении легких форм заболевания	Соответствие физиологическим триггерам	Безопасность теста	
Тест с физической нагрузкой	>99	40–70/40	+	3+	+	
Тесты с фармакологическими агентами	гистамин	70–90	70–90/70	3+	-	2+
	нейзотонический аэрозоль раствора хлорида натрия	>90	30–40/40	+	-	2+
Примечание: «+» – удовлетворительный уровень, «2+» – высокий, «3+» – очень высокий, «±» – недостаточный, «-» – низкий.						

ингаляционных тестов с фармакологическими агентами, по данным литературы, позволяет сделать вывод об их высокой чувствительности (до 90%) при выявлении бронхиальной гиперреактивности. В нашем исследовании чувствительность ингаляционного теста с гистамином составляла 74,3%. Ингаляционная проба с гипертоническим раствором хлорида натрия характеризовалась более низкой чувствительностью (45,5%). При определении места проб с фармакологическими агентами в разрабатываемом алгоритме диагностики БА нами учитывалась не только чувствительность, но и специфичность этих исследований. Известно, что аллергический ринит, атопический дерматит и инфекции органов дыхания могут сопровождаться бронхиальной гиперреактивностью и положительным результатом ингаляционной пробы с гистамином или метахолином. В связи с этим специфичность прямых тестов существенно ниже, чем у проб с физической нагрузкой или ингаляционными провокационными тестами с аллергенами. Поэтому результаты теста с гистамином необходимо интерпретировать только в сочетании с другими клиническими данными.

Ингаляционный тест с гипертоническим раствором хлорида натрия продемонстрировал чувствительность, близкую к показателям теста с физической нагрузкой, что можно объяснить сходством механизмов провокации синдрома БГР (табл. 1).

Таким образом, анализ данных литературы и результатов собственных исследований позволяет охарактеризовать специфичность, чувствительность, информативность и безопасность, а также место

в алгоритме диагностики БА основных бронхомоторных тестов у подростков и юношей призывного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы // Интернет-источник: www.ginasthma.com, 2007.
2. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Гусева А.Ю. Особенности функциональной диагностики бронхиальной астмы у лиц призывного возраста // Аллергология. – 2002. – № 2. – С. 21–26.
3. Новик Г.А. (ред.) Бронхиальная астма физического напряжения и методы ее лечения. / Метод. реком. – СПб: Изд. ГИМА, 2005. – 45 с.
4. Стандартизация легочных функциональных тестов. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества: Пер. с англ. / Пульмонология. – 1993 (приложение). – 143 с.
5. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (взрослое население). Приказ МЗ РФ № 300 от 9.10.98. – М., 1998. – 38 с.
6. Цибулькина В.Н. Бронхиальная астма: распространенность, механизмы развития, факторы, определяющие тяжесть заболевания, общие принципы специфической и неспецифической терапии // Казанский мед. ж. – 2005. – Т.86. – №5. – С. 353–360.

Поступила 12.05.09.

ASSESSMENT OF BRONCHIAL HYPERREACTIVITY IN THE DIAGNOSIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN ADOLESCENTS AND YOUNG CONSCRIPTS

O.V. Skorohodkina, V.N. Tsibulkina, A.V. Luntzov

Summary

Conducted has been an analysis of the results of examination of 343 adolescents and young men, referred to the doctor by the military registration and enlistment office to clarify the diagnosis of bronchial asthma. Given was the evaluation of information value of tests aimed at detecting bronchial hyperactivity (physical stress tests, inhalation tests with histamine and hypertonic sodium chloride solution) to identify their place in the algorithm program for diagnosing bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, bronchial hyperreactivity, bronchial motor tests, a person of military age.