

УДК 624.248:678.048:615.831.6

С.С.Целуйко, Н.П.Красавина

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ТАЙЛЕДОМ И ЕГО КОМБИНАЦИИ
С НИЗКОИНТЕНСИВНЫМ ЛАЗЕРОМ У БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ***Амурская государственная медицинская академия***РЕЗЮМЕ**

Выявлено повышение миграции тучных клеток у больных бронхиальной астмой при эндобронхиальном действии инфракрасного лазера. Как положительный момент расценивается влияние лазерного облучения на сохранение структуры тучных клеток в ходе миграций через эпителий и разрушение вновь образованных волокнистых структур в слизистой бронхов.

Комбинированное воздействие тайледа и инфракрасного лазерного облучения нормализует метаболические процессы в соединительной ткани дыхательных путей.

SUMMARY

S.S.Tseluiko, N.P.Krasavina

**EVALUATION OF SODIUM NEDOCROMYL
AND LOW-INTENSIVE LASER TREATMENT
EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH
BRONCHIAL ASTHMA**

Mast cell migration increase was shown in patients with bronchial asthma during endobronchial irradiation by infra-red laser. Due to positive effect of laser irradiation mast cell structure remained intact. Besides, newly formed fibrous bodies in bronchial mucosa have been destroyed. The combined use of sodic nedocromyl and impulse infra-red laser irradiation improves metabolic processes in respiratory tract connective tissue.

Бронхиальная астма входит в группу хронических обструктивных заболеваний легких и проявляется выраженными, стойкими, относительно обратимыми явлениями сопротивления потоку воздуха во внутрилегочных дыхательных путях, что связано с нарушением бронхиальной проходимости вследствие воспаления слизистой оболочки и изменением реактивности гладкой мышечной ткани бронхов. Согласно мнению многих авторов [2, 3, 4, 8, 9, 12] использование в лечении хронических обструктивных заболеваний легких только антибактериальных средств не приводит к полному восстановлению морфоиммунологического статуса слизистой оболочки воздухоносных путей, что и определяет необходимость новых подходов в поиске дополнительных методов диагностики и лечения.

Материалы и методика

Исследование проведено на пациентах, находящихся на лечении в Амурской областной клинической больнице, при исследовании бронхобиопсий – шпора правого верхнего долевого бронха и жидкости бронхоальвеолярного лаважа из нижнего правого базального бронха у больных с диагнозом бронхиальная астма, в основном, средней степени тяжести. Повторно материал для исследования у данных больных был взят после проведенного лечения через 10-14 дней, если при бронхоскопии выявлялось отсутствие или значительное уменьшение активности воспалительного процесса. У всех больных, поступающих в клинику, эндоскопически регистрировали картины: катарально-гнойного воспаления или двухстороннего диффузного эндобронхита. Больные были разделены на две группы. Первой группе в качестве базисной терапии применяли противовоспалительный препарат тайлед ингаляционно в дозе 4 мг 3-4 раза в день и эндобронхально его водный раствор по методике, разработанной С. И. Ткачёвой (1995), общекурсовая доза 8-12 мг. Второй группе проведена базисная терапия как и в первой группе, но в сочетании с эндобронхиальной лазеротерапией, импульсным терапевтическим аппаратом: АЛТ “Узор”, длина волны излучателя $0,89 \pm 0,02$ мкм, частота повторения импульсов 300-600 Гц, мощность потока на выходе 20 мВт/см², время одной процедуры – 5 минут, число процедур – от 3 до 10 (до восстановления нормальной картины бронхиального дерева). Материал биопсий больных обрабатывали для трансмиссионной микроскопии по методу Coalson, Winteret et al. (1986). Часть материала, после получения полутонких серийных срезов, использовалась для непрямо́й иммуноцитохимической реакции J.Roth (1983); Д.Полак (1987) с целью выявления I, III, IV и V типов коллагена. Морфометрические исследования выполнены на полутонких срезах после окраски метиленовым синим. Полученные морфометрические показатели строения слизистой оболочки бронха у больных на фоне обострения в последующем послужили своеобразной “контрольной величиной” в оценке изменений, возникших в структурах воздухоносного отдела при проведении терапии [7, 8]. Исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) служит важным дополнением для интерпретации результатов бронхобиопсий с целью определения степени активности патологического процесса в лёгких

и оценке результативности проведённой терапии. Биохимическое исследование нейраминных кислот (сиаловых) в жидкости БАЛ проводили по методу Свеннерхольма (1958) в модификации Миеттинена (1959). Общий белок определяли стандартным набором БиоТест Лахема БРНО.

Собственные данные и обсуждение

Независимо от генеза бронхиальной астмы, воспалительный процесс в долевых бронхах проявляется стереотипным комплексом неспецифических изменений, включающих структурную перестройку соединительной ткани слизистой оболочки, а именно: появление признаков отека, увеличение количества коллагеновых и эластических волокон, повышение интенсивности реакции на гликозаминогликаны. Толщина собственной пластинки слизистой значительно возрастает, за счёт увеличения расстояния между волокнами, регистрируется снижение электронной плотности основного вещества, выявляются признаки мукоидного набухания коллагеновых волокон, изменяется соотношение между I и V типами коллагена, в сторону увеличения последнего в 5-6 раз. В слизистой оболочке возрастает число различных по размеру и форме тучных клеток, в ряде из них наблюдается частичное или полное разрушение мембраны лаброцитов и выход гранул в окружающую ткань. Эти зоны инфильтрованы эозинофилами. Увеличивается толщина базального слоя и в нем выявляются многочисленные поры, через которые мигрируют различные клеточные элементы. В составе эпителиального пласта возрастает число “светлых” эпителиоцитов и количество мигрирующих тучных клеток. В зоне локализации “светлых” эпителиоцитов обнаруживаются многочисленные гранулы тучных клеток, как результат их дегрануляции и частичного разрушения (рис. 1). В бронхоальвеолярной жидкости

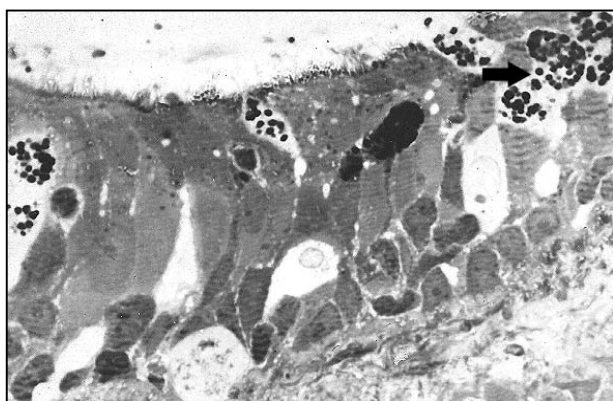


Рис. 1. Слизистая оболочка долевого бронха больного бронхиальной астмой в стадии обострения. Зональное истончение базального слоя, образование в нем обширных дефектов. Миграция тучных клеток и их разрушение в зоне “светлых” эпителиоцитов. Полутолкий срез. Окраска метиленовым синим. Увеличение $\times 700$.

в этот период регистрируется значительное содержание общего белка, что может быть связано с поступлением белков крови путём экссудации и трансудации, а также как результат деградации и распада собственных тканей и микроорганизмов [3, 9].

На фоне проведённого лечения – ингаляций и орошение бронхов тайледом, в структуре соединительной ткани отмечена положительная динамика: уменьшение размера и числа участков с явлениями отёка и дезорганизации волокнистых структур, хотя коллагеновые волокна, имеющие типичное строение, распределены неравномерно. Сохраняются зоны с увеличенным числом волокон и повышенной реакцией на гликозаминогликаны.

Толщина собственной пластинки слизистой снижается и составляет $18,51 \pm 0,58$ мкм (табл.). В базальном слое выявляются многочисленные зоны, через которые мигрируют клеточные элементы, в основном, тучные клетки. Их число составляет $4,35 \pm 0,31$ на 100 мкм пласта. Характер строения эпителия особенно варьирует по высоте. В участках с более низким эпителием, имеющим в своём составе большее число “светлых” эпителиоцитов, количество тучных клеток более значительно, они частично дегранулируют, преимущественно в апикальной части клеток эпителия. Реакция при выявлении I и III типов коллагена примерно одинакова и достаточно высокая. Зоны со значительной активностью чередуются с участками слабой интенсивности. Реакция на коллаген IV типа практически отсутствует. Интенсивность реакции на коллаген V типа почти не изменяется, остаётся высокой. Анализ жидкости БАЛ показал, что до проведения лечения содержание общего белка составляло: $8,68 \pm 1,69$ мг/мл, после проведённой терапии отмечено снижение показателя до $6,66 \pm 1,62$ мг/мл. Сиаловые кислоты на фоне обострения составляли $0,71 \pm 0,14$ ммоль/мл, после лечения тайледом – $0,55 \pm 0,16$ ммоль/мл.

Таблица
Морфометрические показатели материала биопсий больных бронхиальной астмой до и после лечения

Показатели	Толщина базального слоя, мкм	Толщина собственной пластинки слизистой, мкм	Число тучных клеток в эпителии на 100 мкм длины пласта
До лечения	$1,89 \pm 0,1$	$21,15 \pm 0,65$	$2,55 \pm 0,23$
После лечения тайледом	$2,0 \pm 0,07$	$18,51 \pm 0,58^*$	$4,35 \pm 0,31^{**}$
После лечения тайледом и лазером	$2,26 \pm 0,1^*$	$14,92 \pm 0,59^*$	$5,1 \pm 0,34^{**}$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - по сравнению показателей данного ряда и ряда больных до лечения.

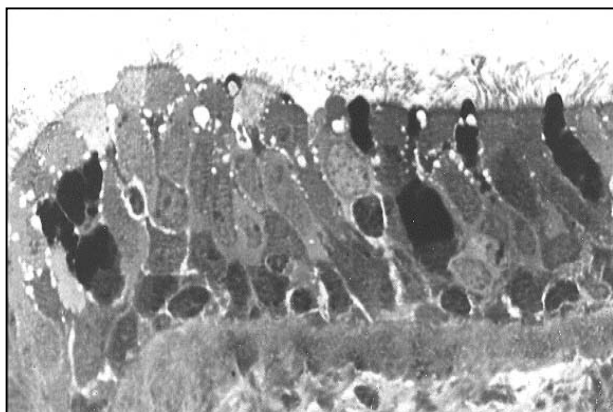


Рис. 2. Слизистая оболочка стенки долевого бронха больного бронхиальной астмой после лечения: введение тайледа и облучения лазером. Увеличение толщины базального слоя. Уменьшение "светлых" клеток в эпителии. Тучные клетки, мигрирующие через эпителий имеют интенсивную окраску цитоплазмы и чёткие границы. Полутонкий срез. Окраска метиленовым синим. Увеличение $\times 700$.

У больных, получавших сочетанную терапию тайледом и эндобронхиальное облучение инфракрасным лазером, в соединительной ткани бронхов практически исчезают зоны с явлениями отёка и дезорганизацией волокон. Значительно снижается толщина собственной пластинки слизистой оболочки до $14,92 \pm 0,59$ мкм. Базальный слой эпителия на большем протяжении имеет более ровные и чёткие границы, и его толщина достоверно возрастает до $2,26 \pm 0,1$ мкм. Число тучных клеток в эпителии составляет на 100 мкм эпителиального пласта - $5,1 \pm 0,34$ (табл.). Структура эпителия на большем протяжении приближается к нормальному плану строения, отмечается снижение числа "светлых" клеток и восстановление реснитчатого слоя (рис. 2). И хотя, возрастает миграция тучных клеток через эпителиальный пласт, большинство из них сохраняют значительное количество гранул в своей цитоплазме, здесь очень редко регистрируются явления дегрануляции. Выход тучных клеток через эпителий без явлений разрушения и дегрануляции можно расценить как положительный момент, так как при этом не происходит массивного выброса биологически активных веществ, которые могут вызвать повреждение эпителиального барьера. Снижается интенсивность реакции на коллаген I типа по ходу волокнистых структур, практически исчезают зоны скопления грубых пучков волокон. Реакция на коллаген III типа по интенсивности и распределения соответствует коллагену I типа. Диффузно повышается уровень реакции на коллаген IV типа по ходу волокон и в базальных мембранах кровеносных сосудов. В жидкости БАЛ показатель общего белка при первичном исследовании составил $8,92 \pm 1,19$ мг/мл, а после проведённого лечения достоверно снизился до $5,63 \pm 1,75$ мг/мл. Содержание сиаловых кислот изменялось незначительно, хотя оно имеет некоторую тенденцию к повышению.

Проведенное исследование показало, что инфракрасный лазер является фактором, стабилизирующим

структуру мембран самих тучных клеток и их гранул [1, 5, 6]. Повышение стабильности мембраны тучных клеток может быть обусловлено изменением структуры рецепторов для фиксации иммуноглобулина Е или же блокированием самих молекул, находящихся на клеточной мембране [10, 11]. Анализ вышеизложенного, свидетельствует, что усиление миграции тучных клеток на фоне лазерного облучения позволяет соединительной ткани освободиться от элементов провоцирующих активность воспалительного процесса. Применение комбинированной терапии ведет к снижению интенсивности воспалительного процесса, уменьшению толщины собственной пластинки слизистой оболочки, понижению явлений отека в соединительной ткани. Об эффективности эндобронхиального лазерного облучения свидетельствует достоверное снижение показателей общего белка в жидкости БАЛ.

Сравнение морфометрических показателей слизистой оболочки бронхов больных бронхиальной астмой до и после проведённой терапии с помощью пошагового дискриминантного анализа позволило вывести уравнение оценки состояния морфологических изменений только у больных, которым проведено комплексное лечение препаратом тайлед и облучение инфракрасным лазером. Данное уравнение иллюстрирует зависимость от показателей числа тучных клеток (ЧТК) и толщины базального слоя эпителия (ТБСЭ):

$$D = -1,609 \cdot \text{ЧТК} - 2,091 \cdot \text{ТБСЭ}.$$

Таким образом, наиболее положительный эффект, свидетельствующий о восстановлении структуры соединительной ткани слизистой оболочки бронхов, выявляется у больных, которым проводилось комбинированное введение тайледа и эндобронхиальное облучение инфракрасным лазером по сравнению с пациентами, получавших только ингаляции и орошение тайледом. Вместе с тем необходимо отметить запаздывание процесса нормализации морфологических структур соединительной ткани слизистой оболочки бронхов относительно данных бронхоскопии и клинической картины у больных. Наши исследования показали, что морфологические, иммуноцитохимические и морфометрические данные по исследованию биоптата бронхов и биохимические показатели жидкости БАЛ являются адекватными и необходимыми методами контроля в оценке эффективности терапии при хронических обструктивных заболеваниях лёгких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барковский В.С. Влияние лазерного облучения на процесс васкуляризации ткани после её повреждения // Арх. патол.-1983.-№8.-С.72-76.
2. Белоусов. Ю. Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. - М.: Универсум Паблишинг, 1996.-176 с.
3. Бронхиальная астма / Под ред. М.Э.Гершвина: Пер. с англ.- М.: Медицина, 1984.-464 с.
4. Воспаление: Руководство для врачей / Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова.- М.: Медицина, 1995.- 640 с.

5. Козлов В.И. Современные направления лазерной медицины // Лазерная медицина.-1997.- Т.1, Вып. 1. - С.6-12.

6. Осин А.Я., Ицкович А.И., Гельцер Б.И. Лазерная терапия в пульмонологии. - Владивосток: Дальнаука, 1999. -222 с.

7. Целуйко С.С., Прокопенко А.В. Системный анализ компенсаторно-приспособительных реакций в легких. - Благовещенск, 2001.-124 с.

8. Целуйко С.С., Доровских В.А., Красавина Н.П. Морфологическая характеристика соединительной ткани органов дыхания при общем охлаждении. - Благовещенск, 2000. - 254 с.

9. Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни легких.- М.: ЗАО БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 1998. - 512 с.

10. Franconi G. M., Rubinstein I., Levine E. H. et al. Mechanical removal of airway epithelium disrupts mast cells and releases granules // Am.J.Physiol.-1990.- Vol.259, №6.- Pt.1.-P.372-377.

11. Parwaresch M. R., Horny H. P., Lennert K. Tissue mast cells in health and disease // Path.Res.Pract.-1985.- Vol.179.-P.439-461.

12. Rainey D. K. Nedocromil sodium (Tilade): a review of preclinical studies // Eur. Respir. J. Suppl. - 1989.-Vol.6.- P.561-565.



УДК 616-053. 2.085 «061.3»

**В.К.Козлов, С.В.Пичугина, Я.Н.Рыбальченко, Г.Г.Супрунова,
О.А.Локалова, Т.Н.Шишкина, Е.Н.Самарская, С.В.Дьяченко, С.П.Карлов**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

*Хабаровский филиал ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства,
детская больница №2, Дальневосточный государственный медицинский университет*

РЕЗЮМЕ

Ингаляционная терапия с использованием небулайзера является основным методом доставки лекарственных препаратов у детей, особенно в раннем возрасте.

В объем исследования было включено 129 детей в возрасте от 2 до 15 лет. Степень выраженности приступа бронхиальной астмы у 22 (17%) больных была легкой, в 75 случаях (58%) – средней тяжести, у 32 больных (25%) – тяжелая. Причинами обострения послужили: 37,5% – прекращение базисной терапии, 40,6% – ОРВИ, 9,2% – влияние триггеров, 12,7% – провоцирующий фактор не был определен.

Оценка эффективности проводимой терапии проводилась в соответствии с основными признаками: оценки показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ), хрипы в лёгких, кашель. В группе детей, получавших небулайзерную терапию, одышка исчезала на 2 сутки, показатели ПСВ – к концу 3 суток, хрипы исчезали через 2,5 суток.

SUMMARY

**V.K.Kozlov, S.V. Pichugina, Ya. N. Ribalchenko,
G.G. Suprunova, O.A. Lokalova, T.N. Shishkina,
E.N. Samarskaya, S. V. Diachenko, S.P. Karlov**

NEBULIZER THERAPY EFFECTIVENESS IN YOUNG PATIENTS WITH ACUTE BRONCHIAL ASTHMA

**Inhalation therapy with nebulizer is success-
fully used for young patients. Study population**

included 129 children at the age of 2-15 years. In 22 patients (17%) bronchial asthma was mild, in 75 cases (58%) it was more severe and 32 patients (25%) it was severe. There were several reasons for this acute condition: basic therapy cessation (37,5%), ARVD (40,6%), trigger effect (9,2%). In 12,7% of cases inducing factor was not determined.

The following values were used to assess therapy effectiveness: peak expiratory rate, lung wheezing sound, cough. Nebulizer therapy resulted in dyspnoe disappearing after 2 days, peak expiratory rate values - by the end of the third day, wheeze disappeared after 2,5 days.

Бронхиальная астма (БА) занимает особое место среди аллергических заболеваний у детей [1, 2]. По данным эпидемиологов, от 4 до 8% населения мира страдает БА, причем в детской популяции ее частота повышается до 10-15%. Рост уровня госпитализации детей с астмой за 5 лет вырос более чем на 7%.

Классическим клиническим проявлением БА является типичный приступ экспираторного удушья. В таких случаях не требуется больших дифференциально-диагностических усилий при установлении диагноза. Принципиально важным является распознавание ранних симптомов обострения БА и как можно более раннее оказание неотложной помощи больному ребенку. При этом необходимо помнить, что в лечении больного должны быть учтены особенности течения заболевания, причины вызвавшие обострение и ответ на ранее проводимое лечение.

Развитие выраженных симптомов дыхательной