

Клиническая медицина

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ БРОНХИТ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДОВ К РЕАБИЛИТАЦИИ

РЫБКИН А.И., Побединская Н.С., Ларюшкина Р.М., Андрианова Е.Н., Решетова Т.Г.
ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава
Кафедра педиатрии ФДППО

РЕЗЮМЕ: Приводятся результаты многолетних исследований коллектива кафедры педиатрии ФДППО академии, посвященные рецидивирующему бронхиту, позволившие обосновать и внедрить в практи-

ческое здравоохранение комплекс профилактических и реабилитационных мероприятий при данной патологии.

Ключевые слова: рецидивирующий бронхит, патогенетический механизм, реабилитация.

Основные научные исследования кафедры педиатрии ФДППО посвящены актуальным вопросам детской пульмонологии. С 1990 по 1997 г. коллектив кафедры сосредоточил свои усилия на проблеме эколого-клинико-патогенетического обоснования комплекса профилактических и реабилитационных мероприятий при рецидивирующем бронхите (РБ) у детей. При выборе данного направления было принято во внимание, что РБ относится к числу распространенных форм поражения дыхательного тракта с тенденцией к трансформации его в более тяжелые заболевания с возможными неблагоприятными исходами. Вместе с тем, несмотря на достаточное число работ, посвященных данной проблеме, единого концептуального взгляда на патогенетические аспекты формирования и пролонгирования воспалительного процесса в бронхолегочной системе к моменту начала исследований не было.

Одним из механизмов, способствующих возникновению и рецидивированию воспалительного процесса в бронхолегочной системе, как мы полагаем, могли быть нарушения структуры и функции легочного сурфактанта. В ходе проведенного нами обследования (Вотякова О.И., 1993; Ларюшкина Р.М., 1997) в периоде обострения РБ выявлены отчетливые изменения маркеров поверхностно-активной выстилки легких: уменьшение в изучаемых биологических средах (крови, конденсате выдыхаемого воздуха) уровня фосфатидилхолина - основного структурного компонента легочного сурфактанта и повышение фосфатидилэтаноламина и сфингомиелина, что, как мы полагаем, было связано либо с повышенным расходом поверхностно-активных фосфолипидов сурфактанта в связи с активацией некоторых его функций либо с недостаточным его синтезом в силу нарушенного метаболизма. По мере клинического улучшения содер-

жание фосфатидилхолина повышалось, удельный вес фосфатидилэтаноламина и сфингомиелина, напротив, снижался, не достигая, однако, уровня у здоровых детей. Параллельно этим изменениям липидного гомеостаза верифицирована фазовая динамика липидной перекисидации и антиоксидантной защиты.

Результаты этих исследований позволили нам патогенетически обосновать включение в комплексную терапию РБ сурфактантстабилизирующих препаратов. Клиническая апробация и изучение терапевтической эффективности одного из них — лазолвана — показали, что включение его в комплекс реабилитации при РБ обеспечивает выраженный терапевтический эффект и способствует более стойкой клинической ремиссии.

Обязательным компонентом воспалительного процесса при заболеваниях органов дыхания являются изменения в системе медиаторов воспаления. Как показали наши исследования, в периоде обострения РБ уровень гистамина и серотонина в сыворотке крови повышался по сравнению с контрольной группой в 1,7-1,9 раза. Параллельно отмечалась гиперактивность как синтезирующих, так и разрушающих их ферментов (Андрианова Е.Н., 1996). Подобная направленность изменений по мере развития заболевания отмечена также для простагландинов - ПГЕ₂ и ПТ_{2a} — и катехоламинов (Побединская Н.С., 1998). В периоде неполной ремиссии изменения уровня биогенных аминов сохранялись, а дисбаланс их ферментных систем еще более усугублялся. Полная ремиссия РБ характеризовалась нормализацией исследуемых параметров.

Повышение уровня биогенных аминов в сыворотке крови в активную фазу РБ - это реакция организма на повреждающее действие вирусно-бактериальной инфекции - основной причины обострения патологического процесса. В результате взаимодействия микро- и макроорга-

низма, нарушения целостности клеточных и лизосомальных мембран происходит высвобождение биологически активных веществ, в том числе гистамина и серотонина, которые играют главную роль в развитии сосудистых реакций на повреждение, характеризующих начало воспалительного процесса.

Высокий уровень биогенных аминов в фазу неполной ремиссии РБ является, как мы полагаем, следствием персистенции вирусной инфекции, приводящей к блокаде P_2 -адренорецепторов тучных клеток, уменьшению внутриклеточной концентрации цАМФ, в результате чего происходит повышенное выделение биогенных аминов. Усугубляют отмеченные сдвиги пониженная вентиляция легких и дисбаланс мезо-диэнцефальных структур в этот период заболевания (Ключева М.Г., 1995). С другой стороны, повышенная концентрация биогенных аминов в стадию неполной ремиссии, очевидно, является адаптивной реакцией организма в ответ на затяжное течение патологического процесса в бронхолегочной системе. Известно, что гистамин обладает противовоспалительным действием, ингибируя высвобождение лизосомальных ферментов и хемотаксис нейтрофилов, а серотонин - стимулятор секреции надпочечниками кортикостероидов и катехоламинов, имеющих выраженную противовоспалительную активность. Кроме того, серотонин является веноотоником, улучшает венозный отток и трофику тканей, восстанавливая тем самым патологические сдвиги, возникающие в ходе затяжного течения заболевания. Возможно, что повышенное содержание серотонина в организме — это реакция, направленная на поддержание бронхиального тонуса и адекватной легочной вентиляции.

Проведенные исследования позволили обосновать необходимость включения в комплекс терапии РБ у детей ингаляций ингакорта (флюнизолида) - синтетического кортикостероида местного действия, обладающего выраженным влиянием на все фазы воспалительного процесса. Препарат назначали в периоде обострения и в фазу неполной клинической ремиссии детям старше шести лет в дозе 1 мг/сутки (по 2 ингаляции утром и вечером). Анализ терапевтического действия ингакорта показал его высокую эффективность. У больных, которым проводили лечение с использованием этого препарата, нормализация клинических и функционально-лабораторных данных происходила значительно быстрее по сравнению с детьми, получавшими лишь комплекс базисной терапии.

Анализ основных параметров, характеризующих периферическую гемодинамику (Орлова С.Н., 1994; Малахов А.Б., 1998), показал, что наиболее лабильные компоненты системы

микроциркуляции в острой фазе заболевания - резистивное звено терминального сосудистого ложа (спазм артериол), его емкостная часть (умеренное расширение венул) и реологические свойства крови (замедление кровотока).

При исследовании центральной гемодинамики выявлялось достоверное увеличение минутного объема крови за счет повышения сердечного и ударного индексов при соответствующей возрасту ребенка частоте сердечных сокращений. Временные показатели, отражающие скорость кровотока по малому кругу, несмотря на имеющиеся признаки гипердинамического синдрома, характеризовались уменьшением времени циркуляции крови по сравнению с нормой на фоне умеренно увеличенного ОЦК в легких и депонирования ее в веноулярном отделе. Увеличенными были средний размер полости правого желудочка, градиент давления между полостью правого желудочка и легочной артерией (4,77±0,07 мм рт.ст.), что косвенно характеризовало повышение давления в *a.pulmonalae*. Отмеченные изменения расценены нами как компенсаторно-приспособительные, основой которых служит появление артерио-веноулярных анастомозов, направленное на внекапиллярный сброс крови, что препятствует значительному повышению артериального давления и увеличивает венозный возврат крови к сердцу. Развивающаяся легочная гипертензия, гипердинамический синдром, по нашему мнению, характеризовали этот процесс. Ускоренное время циркуляции крови по малому кругу может свидетельствовать о той степени функциональных и анатомических изменений в бронхолегочном аппарате, которые уже повышают тонус легочных сосудов, но еще сохраняющаяся эффективная пропульсивная способность миокарда препятствует развитию выраженных гемомикроциркуляторных нарушений в системе кровообращения. Это подтверждает и высокий коэффициент эффективности циркуляции.

Застой крови в веноулярном отделе малого круга кровообращения, интрапульмональное шунтирование кровотока, нарушение реологических свойств крови, гипоксия и легочная гипертензия с гипердинамическим синдромом, развивающиеся как компенсаторная реакция, приводят к значительным изменениям функционального состояния легких. Снижается эффективность работы аппарата внешнего дыхания, замедляется мукоцилиарный транспорт, которые также отражают степень имеющихся нарушений микрогемодинамики и, по всей видимости, опосредуются ими.

Выявленные нами при РБ нарушения микрогемодинамики и реологии крови обосновали необходимость включения в программу ле-

карственной терапии средств, улучшающих центральную и периферическую гемодинамику. Сравнительное исследование терапевтической эффективности различных лекарственных препаратов (ксантинола никотинат, кавинтон) показало, что быстрее и эффективнее устраняет нарушения микроциркуляции, нормализует функцию внешнего дыхания, легочную гемодинамику и мукоцилиарный клиренс кавинтон, особенно при введении его путем эндоназального электрофореза (курс - 7-10 процедур).

В настоящее время одно из важных, а в ряде случаев и основных, мест в становлении и реализации патогенетических механизмов при хронических неспецифических заболеваниях легких отводится дисбалансу минерального гомеостаза. Как показали наши наблюдения (Решетова Т.Г., 1997), у больных РБ в периоде обострения отмечен внутриклеточный и эндобронхиальный дисбаланс электролитов: кальция, магния, калия, натрия. Самые разнообразные воздействия, имеющие место в остром периоде заболевания: цитотоксические влияния, активация свободно-радикального окисления липидов, гипоксия - ведут к изменениям мембранной проницаемости и развитию эффекта Гардоша: утечке ионов калия и трансмембранному потоку кальция. Обратная зависимость между внутриклеточными концентрациями кальция и натрия, с одной стороны, магния и калия - с другой, свидетельствуют, что нарушения их гомеостаза могут взаимообуславливать друг друга. Как известно, АТФ-азы, осуществляющие транспорт кальция из цитоплазмы клеток, являются магнием-зависимыми ферментами и, следовательно, низкая концентрация магния приводит к понижению их активности. В свою очередь, избыток кальция в клетке стимулирует выход магния во внеклеточное пространство, а также угнетает деятельность К/Na-АТФ-азы. Таким образом, возникает «порочный круг», поддерживающий эффект Гардоша. Избыток кальция в клетке ингибирует аденилатциклазу и активирует фосфодиэстеразу, разрушающую цАМФ. Магний, напротив, повышает активность аденилатциклазы, участвующей в образовании цАМФ из АТФ. Таким образом, дисбаланс двухвалентных катионов снижает синтез этого мессенджера, повышая концентрацию цГМФ, через который реализуется гиперреактивность бронхиального дерева, гиперсекреция слизи, снижение активности ресничек мерцательного эпителия и повышение проницаемости клеточных мембран.

Итогом проведенных исследований стали рекомендации по включению в комплекс лечения наряду с традиционной терапией эндоназального электрофореза 2% раствора сульфата магния (курс — 10 процедур).

Перспективным в решении проблемы рецидивирующей бронхолегочной патологии является изучение механизмов дисбаланса в регуляторных системах, особенно центральной нервной и вегетативной (Ключева М.Г., 1995; Побединская Н.С., 1998).

Период обострения РБ характеризовался достоверной гиперсимпатикотонией, активацией центрального контура регуляции, ухудшением показателей электрической активности головного мозга с преобладанием патологических типов ЭЭГ, характеризующих преимущественную заинтересованность мезодиэнцефальных структур, выраженными нарушениями мозговой гемодинамики с преобладанием венозной дистонии. В периоде стойкой клинической ремиссии все показатели вегетативного гомеостаза практически не отличались от таковых у здоровых детей. Нивелировались ирритативные сдвиги на ЭЭГ, при этом наиболее существенные изменения происходили у детей с I, II и IV типами ЭЭГ: именно в этих группах увеличивалось число детей с нормально организованным типом ЭЭГ в 3 раза. Отмечена положительная динамика артериальной и венозной гемодинамики, однако у 25,2% больных сохранялись признаки венозного застоя.

Верифицирована и патогенетическая основа высокой кашлевой готовности больных с РБ в период стойкой ремиссии (Побединская Н.С., 1998). У большей части детей (92,9%) отмечена повышенная пороговая чувствительность к бронхоконстрикторам (ацетилхолину и гистамину). Что касается реактивности бронхов, то у подавляющего числа детей она расценена нами как ослабленная и средняя. Повышенная пороговая чувствительность и измененная реактивность бронхов зависели от состояния биоэлектрической активности головного мозга, вегетативной нервной системы, мозговой гемодинамики, а также фазовых изменений концентрации биологически активных веществ и электролитов.

Базовый комплекс терапии у данных больных включал кавинтон в сочетании с физиотерапевтическим воздействием (электросон или гальванический воротник по Щербаку с бромом). Уже через 14 дней отмечали нормализацию всех показателей мозговой гемодинамики.

Наряду с отчетливой дисфункцией вегетативной нервной системы у всех детей с РБ верифицировано хроническое психоэмоциональное напряжение (Ключева М.Г., 1995). В связи с этим больным детям назначался комплекс респираторно-звуковой гимнастики в сочетании с музыкотерапией, что улучшало вентиляционную функцию легких, приводило к снижению уровня тревожности, стабилизации вегетативного гомеостаза.

Достаточно отчетливыми у больных РБ были и изменения суточного ритма параметров респираторной и метаболической активности легких (Ларюшкина Р.М., 1997). Все изучаемые нами параметры были взаимосвязаны с изменениями показателей функции внешнего дыхания и мукоцилиарного клиренса, которые в остром периоде заболевания характеризовались снижением форсированной жизненной емкости легких, пиковой скорости выдоха, нарушением бронхиальной проходимости, в основном, на уровне крупных и средних бронхов, замедлением очистительной функции респираторного тракта.

Таким образом, выявленные нами патогенетические механизмы регуляторных нарушений, включающих изменения гемо- и нейродинамики, составляют, как мы полагаем, основу дестабилизации гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса, вегетативной дисрегуляции функциональной активности внутренних органов и метаболизма, сопровождаются нарушением синтеза регуляторных пептидов, нейротрансмиттеров и других биологически активных веществ, что ведет к формированию иммунологической и вторичной надпочечниковой недостаточности, активизации микробной флоры, электролитному дисбалансу, нарушению сурфактантной системы легких и связанных с ней функций органов дыхания и, в конечном итоге, к длительному течению и рецидивированию воспалительного процесса в бронхолегочной системе.

Совокупность полученных нами данных позволила разработать и предложить вариант группировки рецидивирующего бронхита с выделением простого рецидивирующего и обструктивного рецидивирующего бронхитов с детализацией по периодам и исходам заболевания, уровень поражения бронхиального дерева и, наконец, особенностям воспалительного процесса. Данный проект классификационных критериев РБ доложен нами на 5 Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (1995).

Учитывая, что эффективность любых методов лечения и профилактики РБ, в том числе и рекомендованных нами, предусматривает необходимость проведения ряда организационных мероприятий, мы разработали и внедрили в работу детских лечебно-диагностических учреждений г. Иваново и области целостную систему медицинской помощи, выделив не только методические подходы, но и реализующие действия

с формулировкой цели и задач каждого этапа наблюдения.

Таким образом, проведенные нами многоуровневые комплексные исследования при рецидивирующем бронхите позволили обосновать и внедрить в практику здравоохранения комплекс профилактических и реабилитационных мероприятий, способствующих снижению заболеваемости и улучшению качества жизни детей с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианова Е.Н. Диагностика и коррекция обменных изменений биогенных аминов (гистамина и серотонина) при рецидивирующем бронхите у детей: Дис. ... канд. мед. наук. - Иваново, 1996. - 128 с.
2. Вотякова О.И. Изменения сурфактантной системы и организационно-методические принципы профилактики и реабилитации при рецидивирующем бронхите у детей: Дис.... канд. мед. наук. - Иваново, 1993. - 176 с.
3. Ключева М.Г. Диагностика и коррекция функциональных нарушений центральной и вегетативной нервной системы при рецидивирующем бронхите у детей: Дис. ... канд. мед. наук. - Иваново, 1995. - 183 с.
4. Ларюшкина Р.М. Сурфактантная система легких при рецидивирующем бронхите у детей (патогенетические механизмы, диагностика, прогнозирование и коррекция ее отклонений): Дис.... докт. мед. наук. - Иваново, 1997. - 402 с.
5. Малахов А.Б. Клинико-функциональный и морфологический анализ изменения гемодинамики при рецидивирующем и хроническом течении бронхитов у детей (патогенетические механизмы, диагностика, прогнозирование и реабилитация): Дис. ... докт. мед. наук. — Иваново, 1997. - 268 с.
6. Побединская Н.С. Клинико-патогенетический анализ изменений регуляторных систем организма у детей с рецидивирующим бронхитом: Дис. ... докт. мед. наук. - Иваново, 1998. - 276 с.
7. Радецкая С.Н. Изменения периферической гемодинамики и легочного кровотока, способы их коррекции при рецидивирующем бронхите у детей: Дис. ... канд. мед. наук. - Иваново, 1994. - 183 с.
8. Решетова Т.Г. Диагностика и коррекция электролитных нарушений при рецидивирующем бронхите у детей: Дис. ... канд. мед. наук. - Иваново, 1997. - 123 с.

Поступила 07.02.2005 г.