

ВЛИЯНИЕ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И РЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Бронхиальная астма (БА) в настоящее время является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в большинстве стран мира, включая Россию [1, 2]. Одним из важных патогенетических звеньев в формировании и развитии БА является гиперреактивность бронхиального дерева, обуславливающая неадекватный ответ на различные воздействия (физическую нагрузку, гипервентиляцию, форсированное дыхание, повышенную влажность, туман, холодный воздух и пр.) [3]. В основе измененной реактивности бронхов лежат наследственные и приобретенные патофизиологические механизмы [4]. В их развитии играют роль как воспалительные изменения слизистой оболочки бронхов, преимущественно – аллергическое эозинофильное воспаление [5, 6, 7], приводящее к выделению различных медиаторов воспаления, так и нарушение нейровегетативной регуляции гладкомышечного тонуса, при котором имеют место усиление холинэргических и/или α -адренэргических влияний и ослабление активности β -адренорецепторов [8]. В этой связи нам представилось целесообразным изучить одновременно несколько патофизиологических механизмов, их роли и взаимосвязи в реализации повышенной реактивности бронхов.

Целью данной работы явилось изучение нарушений функции внешнего дыхания (ФВД), гиперчувствительности (ГЧБ) и гиперреактивности (ГРБ) бронхов во взаимосвязи с уровнем гистамина (Г), серотонина (С) и катехоламинов (КА) в структурах капиллярной (а) и венозной (v) крови и их динамики при воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ).

Проведено обследование 466 больных БА, в том числе 133 мужчин, 333 женщин в возрасте от 16 до 69 лет. Исследование ФВД проводили на спирографе «Метатест-2». Определяли основные показатели, характеризующие эластические свойства легких, грудной клетки и бронхиальную проходимость: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), максимальную объемную скорость на 50% (МОС₅₀) и 75% (МОС₇₅) объема выдоха. Вычисляли индекс Тиффно (ИТ) по формуле: $ИТ = ОФВ_1 / ФЖЕЛ$.

Для изучения состояния чувствительности и реактивности бронхов применяли ингаляционную бронхопровокационную пробу (ИБП) с обзиданом [9]. Пороговой дозой (ПД) считали ту концентрацию обзидана, которая приводила к снижению ОФВ₁, ЖЕЛ, МВЛ, МОС₅₀, МОС₇₅ на 20 % от исходной величины. Степень чувствительности оценивали по порогам: при ПД 250-500 мкг – низкий порог, 1000-2000 мкг – средний порог, 5000 мкг – высокий порог, 10000 мкг – сомнительный высокий порог. Изменение показателей ФВД под влиянием на-

растающих доз более чем на 20% расценивали как проявление повышенной реактивности. Клинически обструкция оценивалась появлением одышки, приступов удушья и сухих хрипов в легких после ингаляции обзидана. По полученным данным строили кривые «доза – ответ» с последующим определением угла наклона α по всем вышеуказанным показателям ФВД. Для определения угла α использовали способ, предложенный J. Orehek et al. [10].

О степени реактивности судили по величине угла α : при угле α менее 10° – умеренные изменения, от 10 до 20° – значительные изменения, более 20° – резкие изменения [11].

Больные БА в зависимости от вида терапии были разделены на 3 клинические группы: монотерапию НИЛИ получали 121 больной экзогенной БА (АБА), 46 – эндогенной БА (ИБА), 12 – смешанной БА (СБА). НИЛИ в сочетании с традиционной медикаментозной терапией (ТМТ) проводилось 108 больным АБА, 48 – ИБА, 16 – СБА. ТМТ получали 59 больных АБА, 42 – ИБА и 14 – СБА.

Для проведения НИЛИ использовалась лазерная установка ЛГ-75 (гелий-неоновый) мощностью на выходе 8 мВт, генерирующий свет в красной части видимого спектра с длиной волны 632,8 нм, оснащенный оптическим стекловолоконным световодом (изделие ОТХ-I, ОСТ (ВТУ). Использовались световоды с различным сечением: для акупунктурного воздействия – $2\pm 0,1$ мм; для воздействия на сегментарные зоны легких и на область проекции надпочечников – $5\pm 0,1$ мм; для воздействия расфокусированным лучом на зоны Захарьина–Геда – $10\pm 0,1$ мм. Экспозиция на каждую БАТ составляла 25-30 с, лечение проводили ежедневно, на курс 10-15 сеансов. За 1 сеанс воздействовали на 5-7 точек.

Статистический анализ работы выполнен на персональном компьютере IBM PC/AT с использованием разработанных для этого класса вычислительной техники статистических программ в среде Excel 97 и Statistica for Windows 6.0. При работе в программе Statistica использованы рекомендации В.П. Боровикова [12].

При исследовании ФВД у большинства больных БА выявлены признаки бронхиальной обструкции. В связи с этим, учитывая роль Γ в генезе бронхиальной обструкции, представлялось важным проанализировать его уровень в капиллярной крови при различных показателях $ОФВ_1$ – наиболее значимого параметра обструктивных нарушений (рис.1).

Более информативно ассоциировано с тяжестью обструктивных нарушений содержание Γ в моноцитах (М), тромбоцитах (Тр), базофилах (Б), эозинофилах (Э) в а крови. Эти элементы крови, как известно, играют существенную роль в обмене Γ . Обращает на себя внимание также сокращение объема положительной а- ν разницы в этих клетках и переход ее в отрицательную. Такое же уменьшение идет в Э, Тр и М. Это можно трактовать как повышение связывания Γ рабочими тканями по мере роста объема обструкции.

Обеспечение клеток крови С по мере роста обструкции также меняется. В признанных носителях С – Тр а крови – по мере роста обструкции уровень С сначала снижается, а потом резко увеличивается. Клетки ν крови характеризуются более лабильными показателями. По мере роста обструкции повышается

уровень С в лимфоцитах (Л), Б и, особенно, в Тр. а-ν разница по С при слабой степени обструкции наибольшая – в Тр и Б, чуть меньше – в М. По мере усиления обструкции в тех же клетках наблюдается тенденция к уменьшению а-ν разницы, которую можно интерпретировать как некоторую изменчивость С-связывающей способности легких. Результаты свидетельствуют о том, что по уровню С в клетках крови можно объективно оценить степень обструкции в бронхах, чем она выше, тем они больше связывают С.

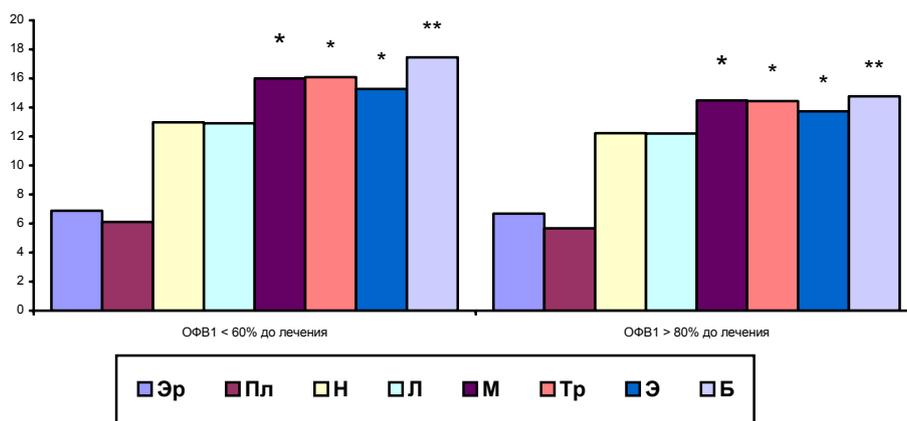


Рис. 1. Содержание Г в капиллярной крови у больных АБА в зависимости от степени обструкции

Изучение уровня КА в зависимости от степени обструкции выявило, что даже при $ОФВ_1 = 80\%$ и больше, т.е. при небольшой обструкции, содержание КА в некоторых элементах крови резко уменьшено по сравнению с нормой. Например, в эритроцитах (Эр), плазме (Пл), нейтрофилах (Н), Л и Э наблюдается двухкратное уменьшение КА, а при $ОФВ_1 < 60\%$ во всех структурах крови имеет место еще большее снижение уровня КА, особенно в ν крови (1).

По мере усиления обструкции в бронхах происходит снижение уровня КА во всех элементах крови, однако более заметное – в ν крови, нежели в а. Повышение уровня КА по мере снижения обструкции можно рассматривать как результат повышения чувствительности ткани к адреналину (Солопов В.Н., 2000).

а-ν разница при возникновении обструкции бронхов меняет свой знак. Если в норме во всех элементах имелась положительная разница, то при $ОФВ_1 < 60$ все показатели отрицательные. Самую большую отрицательную разницу при $ОФВ_1 < 60$ имеют Н, Л, М, Тр, Э и Б. Очевидно, именно эти клетки оставляют КА, направленные на требуемую дилатацию, в тканях бронхов. Однако абсолютная величина разницы по мере нарастания обструкции уменьшается. В Пл при высокой степени обструкции ($ОФВ_1 < 60$) показатель а-ν разницы становится отрицательным. Все эти факты можно понимать как снижение способности ткани к связыванию КА. Перемена знака разницы в Пл подтверждает это.

Таблица 1

Содержание КА в зависимости от степени обструкции у больных АБА

СПК	Норма	ОФВ ₁		p<		
		<60	>80	1-2	1-3	2-3
Эр	8,46±0,12	1,00±0,43	3,60±0,66	0,05	–	–
	7,95±0,13	3,48±0,58	3,88±0,26	–	–	–
Пл	9,63±0,14	1,21±0,57	6,88±3,72	–	–	–
	8,47±0,07	2,87±0,37	3,43±0,23	–	–	–
Н	11,13±0,11	1,78±0,41	3,70±0,27	–	0,01	–
	10,08±0,20	4,04±0,38	4,58±0,25	–	–	–
Л	10,36±0,14	2,09±0,60	4,86±0,37	0,05	0,01	0,05
	10,08±0,13	5,28±0,58	5,91±0,34	–	–	–
М	9,55±0,15	3,70±0,60	5,83±0,34	0,05	0,05	–
	9,16±0,17	5,02±0,31	6,31±0,28	0,05	0,05	–
Тр	10,71±0,14	4,52±0,41	6,67±0,29	–	0,01	0,05
	10,37±0,12	7,00±0,53	7,47±0,24	–	–	–
Э	11,22±0,13	2,75±0,35	4,23±0,27	0,01	0,05	0,01
	11,2±0,12	5,58±0,57	5,37±0,24	0,01	–	–
Б	9,07±0,13	3,82±0,44	6,08±0,31	–	0,01	0,01
	8,64±0,11	6,41±0,64	7,24±0,24	–	–	–

Примечание: в верхней строке – показатели в в крови, в нижней строке – в а крови.

Таким образом, показатели уровня КА в клетках крови и показатели а-в разницы взаимозависимы и подтверждают положение В.Н. Солопова [13], что прогрессирование БА – это постоянная потеря чувствительности тканей к адреналину.

По мере усиления обструкции в бронхах происходит снижение уровня КА во всех элементах крови, однако более заметное – в в крови, нежели в а. Повышение уровня КА по мере снижения обструкции можно рассматривать как результат повышения чувствительности ткани к адреналину [13].

Корреляционные связи уровня Г в элементах крови с показателями ФВД прослежены нами по следующим причинам: во-первых, потому, что Б, Тр и Э капиллярной крови при АБА в подавляющем большинстве случаев имеют очень высокий уровень Г; во-вторых, интерес к этому биоамину обусловлен тем, что он, являясь медиатором воспаления, играет, как известно, немалую роль в бронхоконстрикции. Из рис. 2 следует, что корреляционная зависимость Г элементов капиллярной крови с показателями ФВД всегда имеет отрицательный знак.

Это означает, что чем больше уровень Г в клетке крови, тем меньше показатели ФВД. В этом ряду наиболее тесная зависимость (значимая корреляция) имеется у Б с МОС₇₅ (-0,43). Удовлетворительные корреляции (-0,41) имеются у Б с ОФВ₁, у Тр с МВЛ. Чуть менее значимая связь (-0,40) – у Б с

МВЛ. Что касается Э, то они вообще слабо связаны с показателями ФВД, не имея ни одной значимой корреляции. Г в Тр и Б также обладают высоко значимыми отрицательными связями с чувствительностью по ОФВ₁, МОС₅₀ МОС₇₅. Так: с чувствительностью по ЖЕЛ – 0,51, с чувствительностью по ОФВ₁ – 0,49. Чуть слабее, но все же высокую связь с функциональными тестами проявляют Тр. Менее значимы связи Э и М. Низкоудовлетворительные – у Л. Самые малозначимые – у Эр.

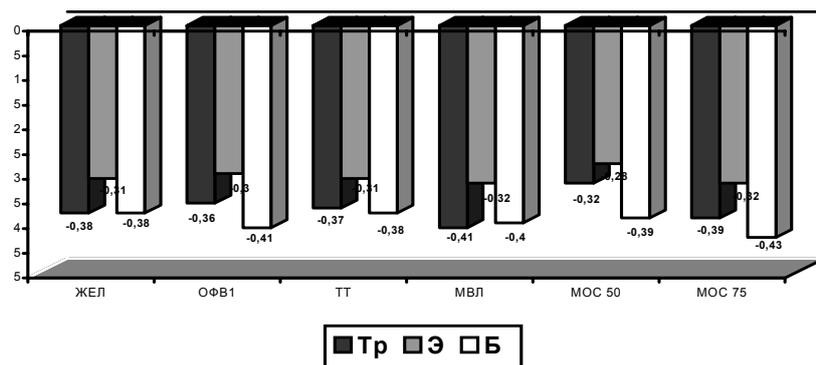


Рис. 2. Достоверные коэффициенты корреляции уровней Г при БА с показателями ФВД

Указанные отрицательные корреляционные связи Г подтверждаются при исследовании ГРБ. Здесь наиболее значимая корреляция также у Б и Э с МОС₇₅ ($r=-0,61$ и $-0,60$), чуть меньше – у М и Тр ($r=-0,58$ и $-0,55$), еще слабее – у Л, Н. Корреляционная зависимость С с показателями ГРБ также имеет отрицательный знак. Наиболее тесная зависимость обнаружена у Тр и М. Исследование корреляционной зависимости КА структур капиллярной крови с показателями ГРБ у больных БА выявило положительные связи. Лучшим показателем, отражающим связь с ГРБ, был уровень КА в Э по МОС₇₅ ($r=0,60$).

При терапии с участием НИЛИ повышение ПД обзидана происходит примерно в полтора-два раза. В группе больных при ТМТ также идет рост порога чувствительности, но менее интенсивно. Такая же ситуация имеет место при легкой, средней и тяжелой степени заболевания. Так, например, при НИЛИ+ТМТ у больных легкой степени АБА ПД обзидана равнялась по ОФВ₁ и МОС₇₅ до лечения в мкг 6409 ± 653 ; 3455 ± 670 , после лечения -8424 ± 475 и 6727 ± 662 соответственно ($p < 0,001$) (рис. 3).

При ТМТ эти же показатели составляли до лечения 5375 ± 875 и 3438 ± 757 , а после лечения – 5375 ± 875 и 4625 ± 785 мкг соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, при всех видах лечения уменьшается ПД обзидана. Соответственно, уменьшается не только ГЧБ, но и ГРБ. Наибольший эффект снижения ГЧБ и ГРБ при легкой форме ИБА наблюдается при НИЛИ-терапии и сочетании НИЛИ с ТМТ. При средней степени тяжести монотерапия НИЛИ не дает желаемого улучшения показателей, как сочетанная терапия НИЛИ+ТМТ, а при тяжелой форме ТМТ не приводит к хорошему эффекту лечения и здесь предпочтительнее использовать

НИЛИ+ТМТ. При средней степени тяжести обращает на себя внимание то, что наибольшая реакция снижения ГЧБ отмечена при НИЛИ. При тяжелой степени ИБА наиболее активно снижается ГЧБ по Мос50, МОС75, МВЛ при НИЛИ и НИЛИ+ТМТ.

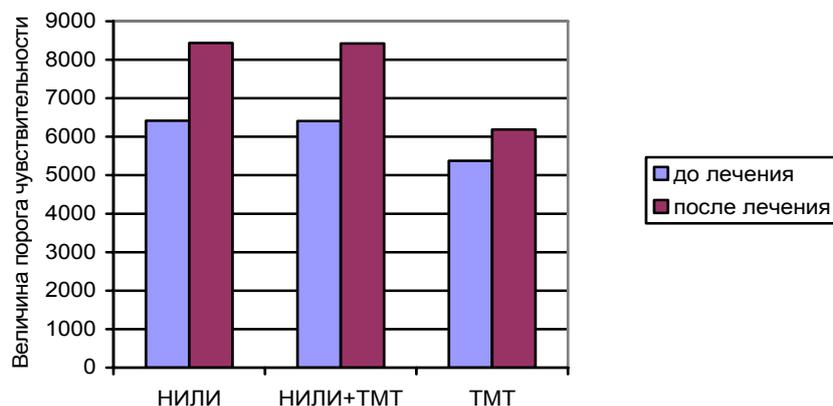


Рис. 3. Изменение порога чувствительности по OFV_1 в динамике лечения АБА (легкое течение)

Исследования показали, что даже у одного из здоровых лиц (2,5%) из 40 было умеренное повышение реактивности. Исследование реактивности у больных АБА выявило в 29,86% случаев низкую степень ГРБ, в 48,96% случаев – среднюю, и в 19,79% случаев – высокую степень ГРБ. При ИБА выявило у 19,12% – низкую, в 55,13% случаев среднюю степень ГРБ, у 25,75% – высокую. У больных СБА преобладало резкое повышение реактивности (50%), средняя степень ГРБ выявлена у 38,1% больных и лишь у 11,9% больных отмечена низкая степень ГРБ.

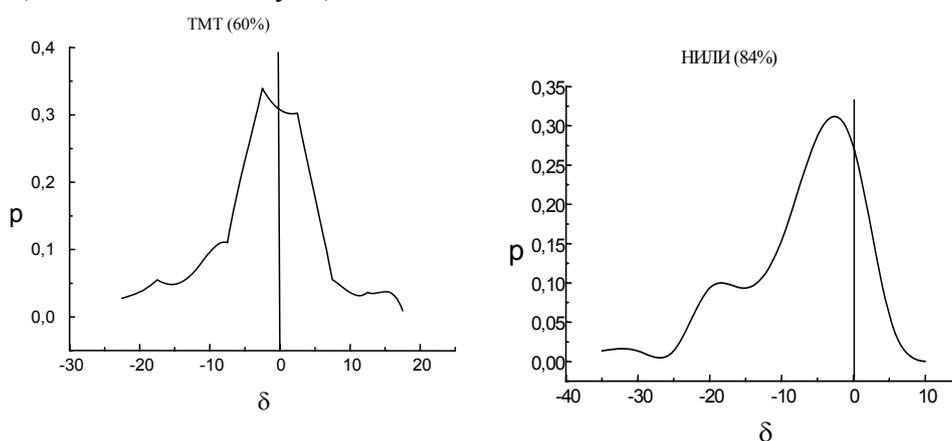


Рис. 4. Динамика гиперреактивности бронхов у больных АБА

Примечание: по оси абсцисс: δ – динамика реактивности бронхов по ofv_1 ; по оси ординат: p – доля больных, у которых наблюдалось соответствующее снижение реактивности.

НИЛИ, проведенная в подгруппах основной группы, привела к значительному снижению ГЧБ и ГРБ. Улучшились показатели бронхиальной проходимости на уровне средних и мелких бронхов. Прирост МОС₇₅ соответственно $11,9\% \pm 2,4\%$ и $18,6\% \pm 1,3\%$. В группе с ТМТ ОФВ₁ увеличился на $8,4\% \pm 1,9\%$, а МОС₇₅ – лишь на $4,4\% \pm 1,5\%$ ($p < 0,01$). Терапия с участием НИЛИ как в ближайшее, так и в отдаленное время дает более оптимальные результаты, чем ТМТ. Снизились ГЧБ и ГРБ. Последняя находилась в прямой зависимости от формы и степени тяжести заболевания. Анализ динамики ГРБ у больных свидетельствует о высокой эффективности НИЛИ при АБА легкой и средней степени тяжести. Как видно из рис. 4, у 84% больных, получавших монотерапию НИЛИ, выявлено снижение ГРБ. При сочетании НИЛИ с ТМТ ГРБ снизилась у 93% больных, в то время как при ТМТ наблюдалось снижение ГРБ в меньшей степени.

При легком течении ИБА преобладала средняя и низкая степень ГРБ (58,49% и 33,96% соответственно), средней тяжести – средняя и высокая степень ГРБ (51,21% и 36,59%), тяжелом течении – высокая и средняя степень ГРБ (54,75% и 38,1%).

Итак, при всех видах лечения уменьшается ПД обзидана. Соответственно, уменьшается не только ГЧБ, но и ГРБ. Наибольший эффект снижения ГЧБ и ГРБ при легкой форме ИБА наблюдается при НИЛИ-терапии и сочетании НИЛИ с ТМТ. Наши данные совпадают с результатами исследований других авторов. Так, Р.Т. Сатыбаева и соавт. [14] пишет, что после 1-3 курсов лазерной пунктуры число больных с ГРБ снизилось до 26% со средним уровнем реактивности. Применение ЛП в лечении детей с БА приводит к нормализации вегетативного баланса, что сопровождается снижением выброса биологически активных веществ. По данным Самсонова [15], степень снижения уровня Г и С коррелировала с улучшением скоростных показателей ФВД и снижением ГЧБ и ГРБ. Прирост ОФВ₁ составил в группе больных, леченных НИЛИ, $15,3\% \pm 2,1\%$, а в группе НИЛИ+ТМТ – $8,2\% \pm 1,5$ ($p < 0,01\%$).

Таким образом, у больных БА выявлена ГЧБ и ГРБ, которые имеют прямую коррелятивную связь с уровнем Г и С и обратную – с уровнем КА. Применение НИЛИ в сочетании с ТМТ существенно улучшает скоростные показатели ФВД, снижает ГЧБ и ГРБ. Наилучшие результаты наблюдаются у больных АБА, а также легкой и средней степени тяжести ИБА и СБА.

Литература

1. Беличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Агар, 1997. Т. 1. С. 400-419.
2. Global Initiative for Asthma, 2003. The global burden of asthma: A summary. GINA. <http://207.159.65.33/wadsetup/materials/03/sum.doc>.
3. Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения: Пер. с англ. / Под ред. М.Э. Гершвина. М., 1984. С. 79-104.
4. Руководство по пульмонологии / Под ред. Н.В. Путова, Г.Б. Федосеева. М., 1984. С. 283-284.

5. Будкова А.А., Волкова Л.И., Кустов В.И. Диагностические возможности морфологического и цитологического исследования биоптатов слизистой при бронхиальной астме и хроническом обструктивном бронхите // Сибирский мед. журнал. 2000. № 3. С. 42-48.
6. Gibson P.G., Girgis-Gabargo A., Morris M.M. et al. Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis // Thorax. 1989. № 44. P. 693-699.
7. Brightling C.E., Ward R., Woltmann G., Bradding P., Sheller J.R., Dworski R., Pavord I.D. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma // Am J Respir Crit Care Med. 2000. Sep. 162(3 Pt 1). P. 878-882.
8. Руководство по патологической физиологии / Под ред. Н.Н. Сиротинина. М.: Медицина. 1996. Т. 2. С. 35-47.
9. Синицына Т.М., Шемелина Т.И., Болобон С.А. Использование ацетилхолинового теста для выявления измененной чувствительности и гиперчувствительности у больных предастмой и бронхиальной астмой // Ранняя диагностика и профилактика неспецифических заболеваний легких: Сб. научн. трудов. Л., 1987. С. 99-104.
10. Orehek J., Gayraud P., Smith A.P. et al. Airway response to carbachol in normal and asthmatic subjects // Amer. Rev. Resp. Dis. 1977. V. 115, № 6. P. 937-943.
11. Мартин Г.Л. Чувствительность и реактивность бронхов у больных хроническим бронхитом, предастмой и бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1988. 22 с.
12. Боровиков В.П. Программа Statistica для студентов и инженеров. М.: Компьютер Пресс. 2001. 301 с.
13. Солопов В.Н. Эволюция бронхиальной астмы – эволюция бронхиального ответа на адреналин. Интернет – личный сайт, 2003. <http://www.medline.ru>.
14. Самсонов В.П., Колосов В.П., Перельман Ю.М. и др. Лазерная терапия синдрома гиперреактивности у больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 8-й: Сб. рез. М., 1998. № XX.15. С. 207.

ОСРОНОСОВА НИНА СЕВАСТЬЯНОВНА родилась в 1939 г. Окончила Новосибирский медицинский институт. Кандидат медицинских наук, профессор, заведующая курсом поликлинической терапии кафедры факультетской терапии Чувашского государственного университета. Имеет более 100 научных публикаций в области ревматологии, пульмонологии, иммунологии и алергологии.
