

*И.М.Лаптева, З.В.Лавор, Л.К.Суркова, Г.Л.Зубович, Н.В.Поночевная,
Н.Н.Полещук*

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ ОБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА И СПОСОБЫ ЕГО КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

НИИ пульмонологии и фтизиатрии, НИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ РБ, Минск

DIAGNOSTIC CRITERIONS FOR SEVERITY OF BRONCHIAL OBSTRUCTION AND METHODS OF ITS CORRECTION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC BRONCHITIS

I.M.Lapteva, Z.V.Lavor, L.K.Surkova, G.L.Zubovich, N.V.Ponochevnaja, N.N.Poleshuk

S u m m a r y

The combination of bronchial asthma and chronic bronchitis is inevitable in old astmatic patients. The tolerance for sympatomimetic bronchodilators and small reversebility are the grounds for elaboration of optimal schemes of bronchodilatation therapy. The including of anticholinergic agents into medical programs allow to obtain improvement of bronchial conduction and decrease the use of sympatomimetics.

Р е з ю м е

Сочетание бронхиальной астмы и хронического бронхита неизбежно у пожилых астматиков. Толерантность к симпатомиметикам, малая обратимость бронхиальной обструкции являются предпосылкой для разработки оптимальных схем бронхолитической терапии. Включение в лечебную программу антихолинергических препаратов позволяет добиться улучшения бронхиальной проходимости на фоне снижения потребности в симпатомиметиках.

Несоответствие эпидситуации, связанной с бронхиальной астмой (БА), и достижений в разработках антиастматических препаратов явилось предпосылкой для поиска унифицированных подходов к фармакотерапии этого заболевания. Итогом проведенной работы стал Международный доклад [2], подготовленный ведущими экспертами по бронхиальной астме из 18 стран мира. Этот документ предложен в качестве основополагающей схемы ведения больного хронической астмой и рекомендован для применения в других странах с учетом местных условий и накопленного опыта работы с больными БА.

В Республике Беларусь БА болеют 50 тыс. человек, что составляет 0,5 на 100 тыс. населения. Статистический анализ обнаруживает высокий удельный вес среднетяжелых и тяжелых форм в структуре заболеваемости БА, что связано с поздней диагностикой и недостаточной эффективностью проводимых лечебных мероприятий [1]. В последние годы наметилась тенденция к росту заболеваемости, тяжелой инвалидности и смертности, связанных с БА. Изменился возрастной состав больных, увеличилось количество больных детей и лиц старше 50 лет. Чаще встречаются сочетания БА с воспалительными заболеваниями органов дыхания, в том числе с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ).

Необратимость бронхиальной обструкции, обусловленная ХОБ, нивелирует классические симптомы БА,

затрудняет диагностику и оценку лечения, является одной из причин его недостаточной эффективности [3]. Толерантность к бронхолитическим препаратам создает дополнительные трудности в лечении этих больных и требует новых подходов в разработках адекватных медикаментозных режимов [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение функционально-морфологических особенностей дыхательных путей и эффективности режимов бронхолитической терапии у больных БА с сопутствующим ХОБ. Исследование проведено у 30 больных среднетяжелой БА (1-я группа наблюдения) и у 50 — при сочетании среднетяжелой БА с ХОБ (2-я группа наблюдения). Средний возраст больных — 52 года, средняя продолжительность болезни — 8,5 года.

У всех больных дневные приступы удушья с частотой более двух раз в неделю сочетались с ночными и сопровождались хронической симптоматикой в межприступном периоде. Симптомы астмы были отягощены хроническим непродуктивным кашлем и одышкой с ограничением физической активности у 40% больных. Курили 50% больных. Группы наблюдения по составу больных были идентичными.

Для решения вопроса о роли инфекции в утяжелении обструктивного синдрома у больных БА и сопутствующим ХОБ проведены серологические исследования с использованием реакции торможения гема-

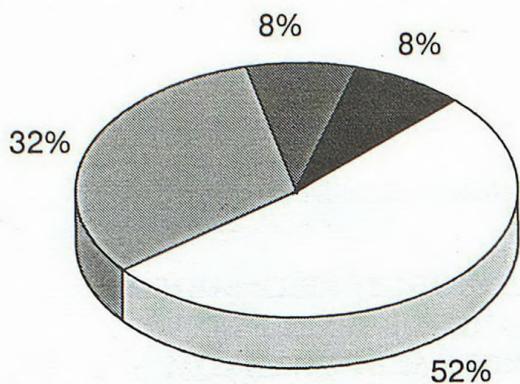


Рис.1. Структура вирусно-микоплазменной инфекции у больных БА с сопутствующим ХОБ.

агглютинации при нарастании титра антител в парных сыворотках в 4 раза и более в сочетании с реакцией иммунофлюоресценции при исследовании мазков из носа и зева и микроскопии мокроты. При этом были обнаружены различные комбинации вирусов респираторно-синцитиальной инфекции, парагриппа, аденовирусов и микоплазмы (рис.1)

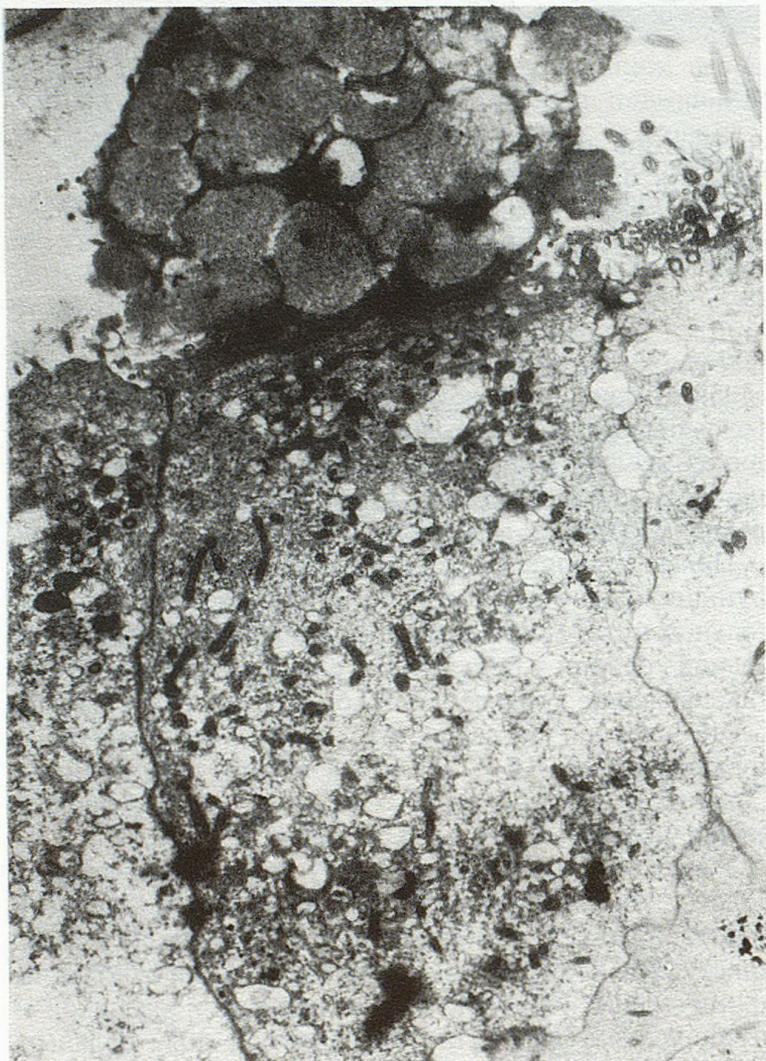


Рис.2. Биопсия бронха больного БА с сопутствующим ХОБ. Реснитчатые и бокаловидные клетки в участке воспаления. Бокаловидные клетки содержат крупные гранулы секрета, выбухают над поверхностью, реснитчатые клетки сохраняют нормальное строение. Сканирующая электронная микроскопия, $\times 20\ 000$.

Бактериальная флора у 60% больных была представлена *Streptococcus pneumoniae*. Этиологическая значимость инфекционных возбудителей или их ассоциаций подтверждалась наличием интоксикационного синдрома разной степени выраженности у большинства (85%) больных. Наличие персистирующей вирусно-бактериальной инфекции свидетельствовало об иммунологическом дисбалансе, который усугублял течение воспалительного процесса при БА и ХОБ.

Важное значение в прогрессировании обструктивного синдрома при ХОБ и утяжелении течения симптомов БА имеют нарушения регенерации и дифференцировки эпителия слизистой оболочки бронхов и состояние стромы [5]. Мы провели прижизненные исследования бронхиальных биопсий у 7 больных БА с сопутствующим ХОБ, взятых во время диагностических бронхоскопий. Подготовка кусочков ткани для трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии осуществляли по общепринятой методике. Получали ультратонкие срезы, которые после окраски уранилацетатом с докраской цитратом свинца исследовали на электронном микроскопе JEM-100. Сканирующая электронная микроскопия обнаружила гипертрофированные бокаловидные клетки с крупными гранулами секрета в виде грибовидных выбуханий



Рис.3. То же. Среди сурфактанта расположены отдельные дегенерирующие клетки; внутрицитоплазматические органеллы полностью отсутствуют. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 18\ 000$.

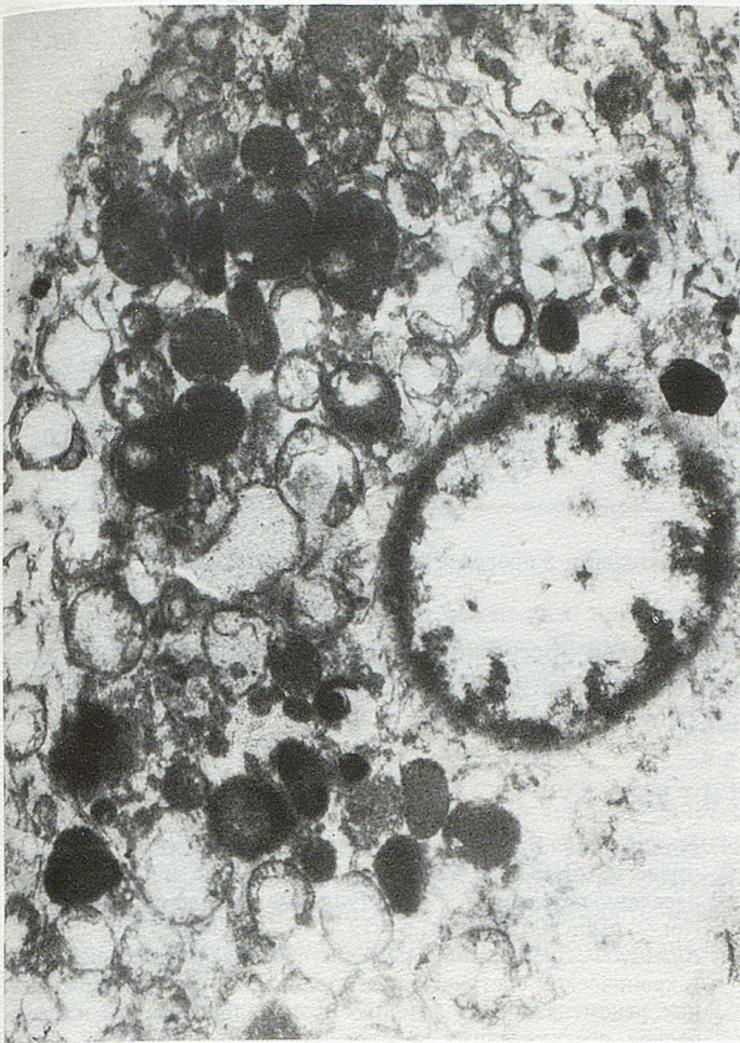


Рис.4. То же. Грубые дистрофические изменения в клетке с накоплением липидных вакуолей и полной гибелью митохондрий. Плазматические мембраны во многих участках разрушены. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 18\ 000$.

(рис.2) над поверхностью слизистой оболочки бронхов и сохранение островков функционально активного реснитчатого эпителия.

При трансмиссионной электронной микроскопии обнаружены дегенерирующие клетки с опустошенной цитоплазмой (рис.3) в сурфактанте и дистрофические изменения в клетках глубокого слоя с полной гибелью митохондрий и разрушением плазматической мембраны (рис.4).

Исследования показали, что сочетание БА и ХОБ сопровождается феноменом взаимного отягощения, морфологическая картина имеет признаки эозинофильного и нейтрофильного воспаления. В то же время сохраняется функциональная активность структур мукоцилиарного клиренса, что делает возможным получение положительного эффекта от адекватной терапии.

Функциональные методы исследования органов дыхания включали оценку газового состава крови и состояния бронхиальной проходимости, в том числе и при мониторинге функции внешнего дыхания (ФВД). Исследования проводили на аппарате "Спироанализатор" (Япония), газоанализаторе AVL-510 (Дания) и с помощью пикфлоуметра у больных 1-й и 2-й групп

наблюдения до и после курса базисной терапии, назначенной соответственно клинико-функциональным критериям тяжести процесса (ступень 3). Использовали противовоспалительные и бронхолитические препараты (режим: ингаляционный кортикостероид + ингаляционный симпатомиметик). Контрольные исследования проводились через 1 и 2 мес с разными лечебными режимами: с включением антихолинергических препаратов — ипратропиума бромид (группа А) и без них (группа Б).

Сравнение эффективности лечения с учетом данных клинического исследования и показателей ФВД обнаруживает их улучшение в обеих группах наблюдения. Достоверное улучшение $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$ и SaO_2 (табл.1) произошло в 1-й группе наблюдения на фоне положительного ответа на фармакологическую пробу с симпатомиметиком. У больных с сочетанными процессами показатели бронхиальной проходимости и насыщение крови кислородом не достигли нормальных значений. Проба с беротеком свидетельствовала о толерантности к симпатомиметикам и низкой обратимости бронхиальной обструкции. На этом фоне насыщение крови кислородом не достигло нормальных значений. С учетом остаточных клинико-функциональных изменений после купирования обострения была предложена ступенчатая схема контроля за состоянием больных с включением в группе с сочетанными процессами ипратропиума бромид. Динамическое наблюдение с анализом показателей ФВД (табл.2) при сочетанных процессах по-прежнему выявляет отрицательный ответ на симпатомиметик у больных обеих групп. На фоне сохраняющейся толерантности к симпатомиметикам в группе с включением в комплекс лечебных мероприятий ипратропиума бромида проис-

Т а б л и ц а 1

Динамика показателей ФВД на фоне базисной терапии у больных БА (1-я группа) и при сочетании БА и ХБ (2-я группа)

Группа наблюдения	Показатели	До лечения		После лечения	
		Исходные показатели	После пробы с беротеком	Исходные показатели	После пробы с беротеком
1-я	$ОФВ_1$	$59,0 \pm 2,8$	$84,0 \pm 2,9^*$	$85,0 \pm 2,9^{**}$	—
	$ОФВ_1/ЖЕЛ$	$62,1 \pm 2,7$	$75,0 \pm 2,8$	$83,9 \pm 2,7^{**}$	—
	PaO_2 , мм рт.ст.	$59,2 \pm 2,1$	—	$86,3 \pm 2,6^{**}$	—
	SaO_2 , %	$85,0 \pm 1,6$	—	$93,2 \pm 1,7^{**}$	—
	$PaCO_2$, мм рт.ст.	$37,0 \pm 0,7$	—	—	—
2-я	$ОФВ_1$	$53,1 \pm 2,6$	$57,2 \pm 2,5$	$60,1 \pm 2,6$	$65,1 \pm 2,6$
	$ОФВ_1/ЖЕЛ$	$59,2 \pm 2,7$	$62,0 \pm 2,7$	$62,0 \pm 2,7$	$63,6 \pm 2,8$
	PaO_2 , мм рт.ст.	$58,7 \pm 2,0$	—	$63,4 \pm 2,1$	—
	SaO_2 , %	$85,5 \pm 1,6$	—	$88,0 \pm 1,6$	—
	$PaCO_2$, мм рт.ст.	$36,5 \pm 0,6$	—	—	—

Примечание. Одна звездочка — достоверность различий при проведении фармакологических проб; две — достоверность различий исходных показателей до и после лечения.

Динамика показателей ФВД в отдаленных наблюдениях у больных с ХБ в процессе ступенчатой терапии с применением ипратропиума бромида (А группа) и без него (Б группа)

Группа наблюдения	Показатели	Исходные величины		Отдаленные наблюдения			
		До пробы с беротеком	После пробы с беротеком	Через 1 месяц		Через 2 месяца	
				до пробы с беротеком	после пробы с беротеком	до пробы с беротеком	после пробы с беротеком
А	ОФВ ₁	60,2±2,6	65,0±2,6	68,0±2,7	72,8±2,7	76,8±2,5*	79,5±2,5
	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	62,1±2,7	63,2±2,7	65,0±2,5	65,6±2,5	79,0±2,4*	79,2±2,4
Б	ОФВ ₁	63,1±1,7	62,8±1,7	65,5±1,2	67,0±1,2	68,2±1,0	68,0±1,0
	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	65,1±1,7	66,2±1,7	67,0±1,2	68,1±1,2	69,0±1,0	69,0±1,0

Примечание. Звездочка — достоверность различий исходных показателей и в процессе отдаленных наблюдений.

ходит нарастающее улучшение показателей бронхиальной проходимости и к концу 2-го месяца лечения эти изменения достигают достоверных значений. Полученные данные свидетельствуют об эффективности антихолинергических препаратов и целесообразности их включения в комплекс лечебных мероприятий при выраженном обструктивном синдроме на фоне толерантности к симпатомиметикам.

Таким образом, сочетание БА и ХОБ, неизбежное у пожилых астматиков, представляет собой серьезную проблему как при выборе адекватной лечебной программы, так и при осуществлении контроля за ее эффективностью. Выраженные морфологические изменения с признаками эозинофильного и нейтрофильного воспаления, наличие персистирующей вирусной и бактериальной инфекции усугубляют состояние больных. Толерантность к симпатомиметикам, опасность их передозировки, малая обратимость бронхиальной обструкции являются предпосылкой для разработки оптимальных схем бронхолитической терапии.

Включение в лечебную программу антихолинергических препаратов позволяет добиться улучшения

показателей бронхиальной проходимости на фоне толерантности к симпатомиметикам и снижения потребности в их применении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борщевский В.В., Калечиц О.М., Богомазова А.В. Эпидемиология ХНБОД и организация пульмонологической помощи населению Беларуси // Актуальные проблемы пульмонологии.— Минск, 1995.— С.5—12.
2. Куммер Ф. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы и хронических обструктивных заболеваний легких. Современные рекомендации по лечению бронхиальной астмы и хронических обструктивных заболеваний легких // Тер. арх.— 1996.— № 12.— С.66—71.
3. Чумаков А.А., Бойкова С.П., Попкова А.М., Игонина Н.П., Бойков К.А. Морфологические исследования бронхиальных биоптатов при хроническом бронхите до и после лечения // Арх. пат.— 1966.— № 6.— С.21—26.
4. International Consensus Report of Diagnosis and Management of asthma // Allergy.— 1992.— Vol.47, № 13.— P.1—61.

Поступила 16.02.96.