

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ НА СЕВЕРЕ

Ушаков В. Ф.¹, Конрат О. Н.², Шевченко О. В.³, Шашкова Т. В.¹

¹ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Хант-Мансийск, Россия (628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40), hmgmi2006@mail.ru

²БУ ХМАО-Югра Сургутская Окружная клиническая больница, г. Сургут.

³ГБОУ ВПО Сургутский государственный университет, г. Сургут, СОКБ, г. Сургут.

Проведён анализ показателей спирографии, характеризующих эффективность профилактики холодового бронхообструктивного синдрома у больных холодовой бронхиальной астмой, а также у курящих (n=22) и не курящих (n=20) больных бронхиальной астмой с ХОБЛ и АГ при проведении холодовой пробы и предварительного приёма форадил-комби+спирива+сингуляр. Установлено, что у некурящих больных на фоне фармакологической защиты от холодового бронхообструктивного синдрома отмечался более выраженный прирост показателей спирографии, а у курящих пациентов эти показатели едва достигли исходного их уровня. При этом ОФВ₁ был ниже (p<0,05) исходного уровня, что свидетельствовало о низкой степени обратимости этих показателей у курящих лиц по сравнению с пациентами, которые не курят. Таким образом, наиболее выраженный терапевтический эффект установлен у некурящих больных с микст-патологией.

Ключевые слова: оценка эффективности, холодовой бронхообструктивный синдром, холодовая бронхиальная астма, холодовая проба, курящие, микст-патология.

PECULARITIES OF CHRONIC PULMONARY DISEASE COURSE AND TREATMENT IN THE NORTH

Ushakov V. F.¹, Konrat O. N.², Shevchenko O. V.³, Shashkova T. V.¹

¹Khanty - Mansiysk State Medical Academy, Khanty - Mansiysk, Russia (628011, Khanty-Mansiysk, Mira street, 40), hmgmi2006@mail.ru

²SOKB, Surgut

³Surgut State University, Surgut, SOKB, Surgut

The analysis of indicators spirometry the efficacy of cold prevention of bronchial obstruction in patients with bronchial asthma cold, as well as in smokers (n = 22) and non-smokers (n = 20) of patients with COPD, asthma and hypertension during the cold test and pre-admission Foradil combi + Spiriva + singular. Established that smoking patients during pharmacological protection from cold bronchial obstruction was observed a more pronounced increase in the index spirometry and in smoking patients, these figures barely reached their original level. While FEV₁ was lower (p <0,05) the initial level, indicating a low degree of reversibility of these parameters in tobacco smoking compared with those who do not smoke. Thus, the most pronounced therapeutic effect is set in non-patients with mixed pathology.

Key words: performance evaluation, cold bronchial obstruction, bronchial asthma, cold, cold test, smokers, mixed-pathology.

В настоящее время можно привести достаточно большое количество примеров экологической, в том числе «холодовой травмы» бронхолегочной системы, сопровождающейся проявлением дезадаптации и холодового бронхита [1,2]. Выраженная холодовая гиперреактивность у больных БА, а также при сочетании БА с ХОБЛ формируется через 2–6 лет с момента проживания на Севере и характеризуется тяжелыми приступами удушья со свистящими хрипами, снижением в 2–5 раз показателей функции внешнего дыхания при выходе на открытый воздух при температуре от – 20°С до – 45°С и ниже [3,5]. До сих пор ничего не сделано для того, чтобы у подобного рода

больных был поставлен правильный диагноз, не разработаны эффективные фармакологические меры защиты, предотвращающие холодовые «приступы удушья».

Цель исследования

Оценить в рамках биоинформационного анализа показатели терапевтической эффективности методов профилактики холодового бронхообструктивного синдрома у больных холодовой бронхиальной астмой и бронхиальной астмой с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией у курящих и не курящих пациентов на Севере.

Объекты и методы исследования

Апробирован способ диагностики холодовой бронхиальной астмы (ХБА) и предотвращения холодового бронхообструктивного синдрома (БОС) у больных со среднетяжелым течением болезни (n=20). В группу сравнения вошли больные БА средней степени тяжести (n=20). Проведен анализ эффективности длительного предотвращения холодового БОС у больных БА+ХОБЛ с АГ – курящих. Эффективность метода оценивалась у пациентов с микст-патологией (n=22, средний возраст $52,6 \pm 2,3$). Данные сопоставлены с аналогичными больными с микст-патологией – некурящими (n=20, средний возраст $54,5 \pm 2,2$).

Для реализации разработанного способа пролонгированной профилактики холодового бронхоспазма и отека слизистой оболочки бронхов у больных с холодовой бронхиальной астмой и экзогенной бронхиальной астмой, а также у больных с микст-патологией у курящих и у не курящих в кабинете функциональной диагностики была проведена регистрация $ОФВ_1$, $МОС_{75}$, $СОС_{75/85}$ на аппарате «Masterlab» (Германия), далее пациенту предлагалось совершить прогулку на открытом воздухе при температуре от -20 °С до -45 °С и ниже по Арнольди в течение 30 минут, после чего повторно проводилась регистрация спирографических показателей. Затем пациент проводил ингаляцию фородил-комби 2 дозы, тиотропия бромид 1 доза и принимал монтелукаст 10 мг, после чего через 90 минут пациент совершал повторную прогулку в течение 30 минут на открытом воздухе с последующей регистрацией спирографических показателей. Через 7 часов осуществлялась регистрация спирографических показателей, а затем после 30-минутной прогулки на открытом воздухе при такой же температуре проводилась регистрация спирографических показателей [4].

Наряду с данными классического метода статистического анализа обработка данных по поведению аттракторов ВСОЧ в m-мерном пространстве состояний для больных БА и АГ производилась с использованием программы: «Идентификация параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в m-мерном фазовом пространстве» [1].

Результаты исследования.

В процессе холодовой пробы показатели $ОФВ_1\%Д$, $ПОС\%Д$, $МОС_{25}\%Д$ у больных всех групп достоверно ($p<0,05$; $p<0,001$) уменьшались вследствие холодового бронхоспазма, отека слизистой бронхов.

При этом после холодовой пробы у больных ХБА наблюдалось более выраженное ($p<0,05$; $p<0,001$) снижение $ОФВ_1$ (до $40,8 \pm 3,2 \%$ Д) в 2,5 раза, $ПОС$ (до $38,2 \pm 2,7 \%$ Д) в 2,4 раза, $МОС_{25}$ (до $24,4 \pm 3,6 \%$ Д) в 3,9 раза, $МОС_{75}$ (до $17,2 \pm 2,4 \%$ Д) в 5,0 раз, чем у пациентов экзогенно-аллергической БА (составляли в $\%$ к Д: $65,4 \pm 2,6$; $63,4 \pm 2,7$; $51,6 \pm 3,2$; $37,6 \pm 2,8$; т.е. снижалось соответственно в 1,6; 1,5; 1,8; 2,4 раза).

Следует отметить, что даже в период ремиссии у больных ХБА после холодовой пробы отмечалось значительное ($p<0,01$) снижение всех скоростных показателей ($ОФВ_1$, $ПОС$, $МОС_{25}$, $МОС_{75}$) соответственно с $82,5 \pm 2,6 \%$ Д, $85,2 \pm 2,4 \%$ Д, $79,4 \pm 3,2 \%$ Д, $77,4 \pm 2,8 \%$ Д до $67,4 \pm 3,2$; $62,1 \pm 3,4$; $52,8 \pm 3,5$; $43,2 \pm 3,5 \%$ Д вследствие бронхоспазма.

В дальнейшем для диагностики холодовой гиперреактивности выбран показатель $МОС_{75}$, который изменялся у больных ХБА, экзогенной БА по сравнению с таковыми у здоровых и больных ХБА в фазе ремиссии после холодовой пробы в большей мере, чем остальные показатели – $ОФВ_1$, $МОС_{25}$, $ПОС$.

У здоровых респондентов ($n=14$) при проведении холодовой пробы отмечалась тенденция к незначительному снижению $МОС_{75}$ (на 4,8 %) вследствие умеренного бронхоспазма на уровне мелких бронхов и существенно не изменялись $ОФВ_1$ (на 0,6 %) и $МОС_{25}$ (на 2,4 %), характеризующие проходимость на уровне крупных бронхов.

У больных с «холодовой» БА (у которых холод являлся основным патогенетическим фактором) скоростные показатели ($ОФВ_1$ на 30,4 %, $МОС_{25}$ на 34,8%, $МОС_{75}$ на 32,4 %) после пробы достоверно снизились по сравнению со здоровыми соответственно в 50, в 14 и в 7 раз.

У больных экзогенной БА (у которых холод был только триггером бронхоспазма) скоростные показатели ($ОФВ_1$ на 7,8 %, $МОС_{25}$ на 12,7 %, $МОС_{75}$ на 10,6 %) снизились всего в 13, в 5 и в 2 раза по сравнению со здоровыми.

У больных холодовой БА даже в период ремиссии эти показатели после холодовой пробы снизились ($ОФВ_1$ на 15 %, $МОС_{25}$ на 26,6 %, $МОС_{75}$ на 34,2 %) достоверно в 25, в 11 и в 7 раз по сравнению со здоровыми.

У здоровых отмечалась тенденция к незначительному снижению $МОС_{75}$ на 4,8 %, вследствие умеренного бронхоспазма на уровне мелких бронхов, и существенно не изменились, $ОФВ_1$ на 0,6 % и $МОС_{25}$ на 2,4 %, характеризующих проходимость на уровне крупных бронхов.

При анализе эффективности длительного предотвращения холодового БОС у больных БА с ХОБЛ II стадии было установлено значительное ($p<0,001$) снижение после 30-минутной

холодовой пробы (при температуре – 20 °С до – 45 °С и ниже по Арнольди) ОФВ₁ (с 69,0 ± 1,34 до 48,4 ± 2,19 % Д), МОС₇₅ (42,25 ± 1,04 до 17,9 ± 2,08% Д), СОС_{75/85} (с 42,3 ± 1,08 до 19,45 ± 1,95 % Д), как у не курящих, а также выраженное снижение (p < 0,001) этих показателей у курящих пациентов соответственно: ОФВ₁ с (62,0 ± 1,9 до 41,0 ± 2,72 %Д); МОС₇₅ (с 35,9 ± 1,01 до 11,1 ± 1,0 %Д); СОС_{75/85} (с 34,6 ± 0,9 до 11,6 ± 1,03 %Д), с последующим значительным (p < 0,001) повышением этих показателей как у некурящих лиц (соответственно до 75,5 ± 1,16; 69,9 ± 0,77; 73,2 ± 0,96 %Д), так и у курящих пациентов (соответственно: до 54,8 ± 3,3; 37,5 ± 2,36; 37,04 ± 2,40 %Д) после второй холодной пробы и профилактического приема противоастматических препаратов (за 90 минут до выхода на открытый воздух).

При этом обращает на себя внимание, что у некурящих лиц на фоне фармакологической защиты от холодного БОС даже при холодной пробе отмечался более выраженный прирост уровня показателей спирографии, а у курящих пациентов эти показатели едва достигли исходного их уровня. При этом ОФВ₁ был ниже (p < 0,05) исходного уровня, что свидетельствовало о низкой степени обратимости этих показателей у курящих лиц по сравнению с пациентами, которые не курят.

Наряду с этим изучаемые показатели сохранялись на этом же уровне через 7 часов наблюдения, как у некурящих (составляли соответственно: 76,4 ± 1,22; 67,9 ± 0,91; 74,6 ± 1,18% Д), так и у курящих пациентов (составляли: 66,2 ± 3,2; 38,8 ± 2,2; 38,7 ± 2,68 %Д). При этом уровень этих показателей после 3-ей холодной пробы (30-и минутной) у курящих пациентов достоверно снизился: до 41,1 ± 2,66; 29,9 ± 1,95; 21,6 ± 1,28 %Д, хотя в меньшей мере, чем при 1-й холодной пробе. У пациентов некурящих эти показатели существенно не изменились и составляли: 75,3 ± 1,21; 65,6 ± 0,77; 68, 1,21 %Д) по сравнению с показателями, зарегистрированными через 7 часов.

Таким образом, положительный терапевтический эффект защиты от холодного БОС у курящих пациентов был выражен в меньшей мере, хотя приступов удушья после 3-й холодной пробы не отмечалось.

В процессе наблюдения больных экзогенной БА и ХБА отмечалось изменение уровня цитокинов в зависимости от времени года (табл.1).

Таблица 1

Уровень цитокинов и ферментов крови у больных экзогенной бронхиальной астмой и холодной формой бронхиальной астмой (ХБА) летом, осенью и зимой на Севере

ПОКАЗАТЕЛИ	ИЮНЬ- ИЮЛЬ +10 +22 ⁰ С ЭКЗ. БАСТ n=15 ХБА . СТ n = 12	НОЯБРЬ - 20 – 300 ⁰ С по Арнольди ЭКЗ. БАСТ n = 15/ ХБА . СТ n = 12	ЯНВАРЬ – ФЕВРАЛЬ - 35 – 480 ⁰ С по Арнольди ЭКЗ. БАСТ n = 15/ ХБА . СТ n = 12
IL – 4	<u>28,2 + 1,4</u> 2,1 + 0,5	<u>29,5 + 1,8</u> 16,4 + 1,3	<u>31,3 + 2,6</u> 28,8 + 2,8
IL- 5	<u>9,3 + 1,6</u> 1,6 + 0,3	<u>10,3 + 1,9</u> 7,2 + 1,5	<u>10,6 + 2,2</u> 10,3 + 2,3
ФНОα	<u>16,3 + 2,5</u> 1,2 + 0,08	<u>17,6 + 2,7</u> 80,3 + 2,2	<u>16,4 + 3,1</u> 14,6 + 1,4
ТБК	<u>3,1 + 1,2</u> 1,1 + 0,08	<u>3,4 + 1,08</u> 3,3 + 1,08	<u>3,6 + 1,6</u> 3,7 + 0,8
СОД	<u>26,4 + 3,1</u> 52,3 + 3,4	<u>27,6 + 3,2</u> 36,4 + 3,1	<u>28,4 + 3,3</u> 25,2 + 3,4
ОФВ ₁	<u>71,2 + 3,2</u> 84,3 + 3,4	<u>72,3 + 3,4</u> 78,6 + 2,6	<u>71,7 + 2,6</u> 69,4 + 3,2

Примечание: в числителе – показатели экзогенной бронхиальной астмой, в знаменателе – показатели холодовой бронхиальной астмой средней степени тяжести.

Установлено, что у больных экзогенной БА как в теплый, так и в холодный период года уровень провоспалительных цитокинов IL- 4, IL-5 , ФНОα был значительно повышен, что свидетельствовало о выраженном воспалительном процессе в дыхательных путях у данной категории больных. Последнее сопровождалось активацией оксидантной системы, учитывая высокий уровень ТБК, депрессией антиоксидантной системы отмечалось резкое снижение СОД, снижением ОФВ₁.

Наряду с этим по мере снижения температуры воздуха от июня к ноябрю, к январю, февралю у больных ХБА отмечалось достоверное ($p < 0,001$) значительное повышение цитокинов, что сопровождалось значительным снижением СОД, ОФВ₁ и свидетельствовало о повышении степени выраженности воспалительного процесса в дыхательных путях, постепенном активации антиоксидантов в крови, значительном ухудшении проходимости бронхов по мере снижения температуры воздуха. При этом степень выраженности холодового БОС (кашель, одышка при ходьбе, частота и тяжесть приступов удушья) нарастала от июня к январю – февралю.

Результаты этих исследований послужили обоснованием применения разработанного метода пролонгированной профилактики холодового БОС у данной категории больных для предотвращения осложнений в холодный период года.

Обсуждение. В настоящее время известно, что адаптация к холоду как к главному неблагоприятному фактору в регионах Сибири, Крайнего Севера сопровождается морфофункциональными изменениями, прежде всего, со стороны органов дыхания. Они характеризуются: гипервентиляцией, увеличением дыхательного мертвого пространства, развитием легочной гипертензии, возрастанием респираторных теплотерь, бронхоконстрикторной реакцией, интерстициальным отеком, развитием гипоксемии, гипокании, снижением растяжимости легких, изменениями сурфактантной системы.

Холодный воздух является триггером бронхоспазма. Нами доказано, что холодовой бронхообструктивный синдром наиболее выражен при холодовой БА (в отличие от экзогенной аллергической БА) и сопровождается приступами удушья у больных на открытом воздухе при температуре – 20 °С – 45 °С по Арнольди. При этом повышается уровень цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ФНО α) на фоне нормальных показателей IgE. Установлен холодовой отек слизистой бронхов при диагностической ФБС, значительное повышение нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Вероятно, в развитии холодового БОС преобладают неиммунные механизмы. Установлено, что β 2-агонисты, антихолинергические препараты и ГКС, применяемые у больных ХБА в отдельности не купируют холодовой БОС. Поэтому был применен комплекс препаратов для купирования холодового БОС у исследуемых групп больных. При этом у курящих пациентов частично необратимый компонент БОС был более выражен.

Выводы

1. Разработанный алгоритм пролонгированной профилактики холодового бронхообструктивного синдрома – высоко эффективный как у некурящих, так и курящих больных БА и ХОБЛ с микст-патологией, проживающих в условиях Севера.
2. Установлено, что у больных ХБА в развитии холодового бронхообструктивного синдрома участвуют провоспалительные цитокины.

Список литературы

1. Еськов В. М., Кулаев С. В., Лакшев В. А. Программа расчёта степени синергизма в биологических динамических системах с хаотической организацией // Патент России № 2005012885. 2005.
2. Зуевский В. П. Мониторинг экологической и медицинской ситуации в Ханты-Мансийском автономном округе // Экология и здоровье человека: сб., конгр. Самара, 2008. С.164-167.
3. Ушаков В. Ф. Холодовая бронхиальная астма / Монография. – Сургут. - Дефис. – 2008. – с.112.
4. Цой А. Н., Архипов В. В. Клиническая фармакология тиотропия бромидом // Терапевтический архив. – Т. 75, 2003. – С.1–5.
5. Щеглова Н. Ю. Изменение цитокинового профиля после холодового воздействия у больных бронхиальной астмой // Тезисы докл. Нац.конгр. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 90.

Рецензенты:

Добрынина И. Ю., д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии Сургутского государственного университета, г. Сургут.

Попова М. А., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Сургутского государственного университета, г. Сургут.