

УДК616.233-002-036.12-07

А.С. Дружин, Г.И. Суханова, Г.А. Шабанов,
М.Ф. Киняйкин

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ МЕТОДОМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ДЕРМОГРАФИИ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: хронический обструктивный бронхит, компьютерная дермография, тиотропия бромид.

Эффективность современной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) тесно связана с проблемой прогрессирования бронхиальной обструкции [1,9]. Диагностика бронхообструктивного синдрома у больных ХОБЛ проводится таким методом, как спирография, которая относится к золотому стандарту исследования функции внешнего дыхания. Кроме того, с помощью портативного прибора (пикфлоуметра) в домашних условиях больной может исследовать динамику показателей бронхиальной обструкции по измерению максимальной (пиковой) скорости форсированного выдоха без участия врача. Однако показатели спирографии и пикфлоуметрии во многом зависят от развиваемого при форсированном выдохе мышечного усилия, которое может быть снижено по независимым от состояния дыхательных путей причинам, особенно у тяжелобольных и пожилых людей. М.К. Miller и О.Ф. Pedersen при сравнении пиковой скорости форсированного выдоха, получаемой при пикфлоуметрии и бодиплетизмографии, установили, что этот показатель при пикфлоуметрии снижается примерно на 8% относительно истинного значения за счет дополнительного сопротивления прибора [12]. Непрерывно возрастающие требования к качеству медицинского обслуживания ставят перед исследователями задачу изыскания новых простых, нетравматичных и вместе с тем достаточно информативных методов диагностики патологических состояний [2]. Этим требованиям, на наш взгляд, удовлетворяет метод компьютерной дермографии (КД), разработанный в лаборатории нейрокибернетики МНИЦ «Арктика» ДВО РАН и рекомендованный Министерством здравоохранения Российской Федерации к постановке на производство и применению в медицинской практике¹. С помощью этого метода возможно создание системы информационно-алгоритмической поддержки врача в комплексе лечебно-диагностических мероприятий у больных различного профиля [6,

7]. В клинической практике метод стал применяться с 1987 г. Позднее появились первые исследования и публикации об успешном использовании КД в неотложной хирургии, терапии, педиатрии, ортопедии и других областях медицины. Учитывая, что диагностическая ценность метода уже доказана и разработаны критерии диагностики различных патологических состояний (в том числе и в пульмонологии) [3,4], мы впервые сделали попытку определить его значимость для мониторинга бронхообструктивного синдрома и оценки влияния современного М-холинолитика (тиотропия бромид) на прогноз у больных ХОБЛ.

Обследованы 20 мужчин с ХОБЛ, средний возраст— 67,1±10,8 г. Индекс курения составил 210±10, стаж курения — 25±5 пачек/лет — то есть все пациенты являлись злостными курильщиками, и интенсивность курения определялась как ведущий фактор риска развития заболевания. Наличие и степень тяжести ХОБЛ устанавливались по характерным симптомам (хронический кашель, отхождение мокроты, одышка, цианотичный цвет кожных покровов, полицитемия), данным рентгенографии, электрокардиографии и исследования функции внешнего дыхания и газообмена [1]. При определении степени бронхообструкции по классификации ХОБЛ 2004 г. учитывали показатель объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и соотношение его с форсированной жизненной емкостью легких (ОФВ1/ФЖЕЛ). При оценке бронходилатационного теста учитывался прирост ОФВ1 более 12% (или более 200 мл). При получении такого прироста проба считалась положительной. При исходном ОФВ1 менее 1 л течение ХОБЛ расценивалось как тяжелое. В исследовании преобладали больные со II степенью тяжести (10 наблюдений), у остальных наблюдалось среднетяжелое (III ст.) и крайнетяжелое (IV ст.) течение ХОБЛ (6 и 4 наблюдения соответственно). Динамика бронхиальной обструкции до и после лечения оценивалась в основном в период стабилизации состояния. Исследование клинических симптомов проводилось в соответствии с модифицированной шкалой Paggiaro (1998), основанной на взвешенной балльной оценке одышки, кашля, продукции и цвета мокроты. Отсутствие обострения определялось в соответствии с «большими» и «малыми» критериями по N.R. Anthonisen et al. [10]. У части пациентов (4 человека) с крайне тяжелым течением (ОФВ1 < 50%) применялись как системные, так и ингаляционные глюкокортикоиды коротким курсом (10—14 дней). При усилении «гнояности» мокроты использовались антибиотики.

Эффективность тиотропия бромида анализировалась методом КД по функции F5—3, которая отражает активность М-холинорецепторов. Известно, что значительная продолжительность действия указанного препарата обеспечивается за счет медленной диссоциации его с М3-холинорецепторами гладкомышечных

¹ Регистрационное удостоверение № ФС 022а2004/0892-04 от 18 ноября 2004 г., выдано Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Изделие медицинской техники: Дермограф компьютерный для функционально-топической диагностики очагов патологии внутренних органов человека ДгКТД-01. Нормативный документ — ТУ 9442-001-15246669-2004. Код ОКП — 94 4280.

клеток. Холиноблокирующее действие тиотропия бромида в дозе 18 мкг/сут почти в 10 раз превосходит таковое ипратропия бромида. Тиотропия бромид как М-холинолитик длительного действия вызывает наибольший по продолжительности бронходилатирующий эффект — более 24 ч. Долговременное (6–12 мес.) применение этого препарата сопровождается улучшением показателей бронхиальной проходимости, регрессом респираторной симптоматики, улучшением качества жизни пациентов [8, 11]. Результаты 12-месячных исследований свидетельствуют, что тиотропия бромид снижает частоту обострений ХОБЛ, увеличивает время до первого обострения и уменьшает число госпитализаций, связанных с обострением заболевания (уровень доказательности А). При длительном лечении больных ХОБЛ доказано терапевтическое превосходство тиотропия бромида над инотропия бромидом и сальметеролом [12, 13].

Цифровые показатели изменений F5–3 рассматривались в основном по сегментам T1–T2. В норме ветвь L расположена выше ветви R, амплитуда колебаний (размах или A) равен 0,2–0,4 у.е. Положительный эффект от тиотропия бромида отмечался, если при том же положении ветвей наблюдалось сближение их до величин менее 0,2 у.е. вплоть до слияния (рис. 1, а, б). Это указывало на полную локальную блокаду M1- и M3-холинорецепторов, что по ОФВ1 — основному показателю бронхиальной обструкции — должно было выявить улучшение функции внешнего дыхания. Если после лечения менялось положение ветвей, R становилась выше L и уменьшения амплитуды (A) между ветвями не наблюдалось, то это расценивалось как отрицательный ответ (рис. 2).

Компьютерная дермография проводилась всем пациентам до и через 40 мин. после приема тиотропия бромида в первый день исследования, а также неоднократно на протяжении каждой госпитализации в течение 6–12 месяцев по той же схеме.

Система КД-01 и методика съема многократно описаны различными авторами [3, 5]. Статистическая обработка результатов производилась при помощи пакетов статистических программ Microsoft Excel, Statistica 6.0. Среди методов обработки использовались простая статистика, t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ, ранговый критерий Спирмена. Различие между изучаемыми параметрами признавалось достоверным при $p < 0,05$.

Из 20 больных ХОБЛ положительный КД-ответ на тиотропия бромид наблюдался у 14. У всех этих пациентов ветвь L была выше ветви R, при этом у 7 из них до длительного применения препарата, наоборот, ветвь R располагалась выше ветви L, что характерно для бронхиальной обструкции. У всех 14 больных после длительного лечения тиотропия бромидом отмечалось сближение ветвей вплоть до их слияния, что отражало блокаду М-холинорецепторов. Отрицательный КД-ответ отмечен у 6 человек. У 3 из них после лечения отмечалось некоторое расхождение ветвей L

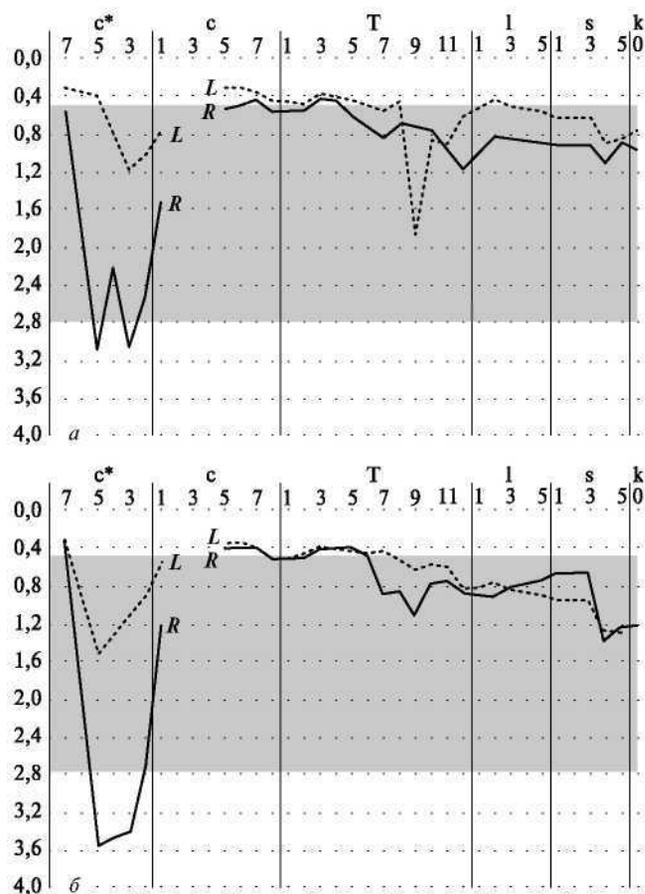


Рис. 1. КД больного С., 68 лет. ХОБЛ тяжелой ст., ДН III. а — до приема; б — через 40 мин. после приема тиотропия бромида.

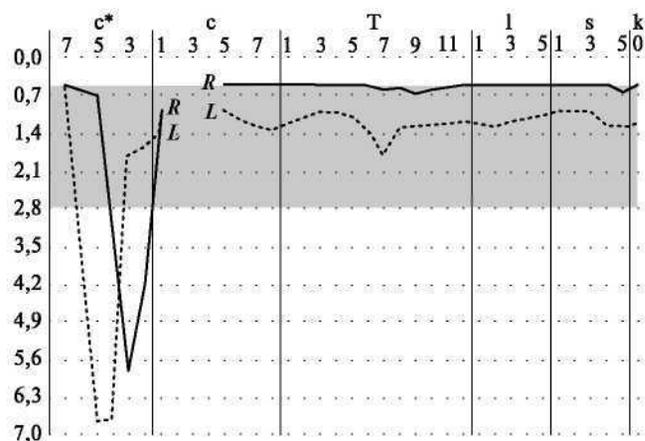


Рис. 2. КД больного З., 56 лет. ХОБЛ тяжелой ст., ДН III. Через 40 мин. после приема тиотропия бромида.

и R (хотя и в диапазоне допустимой нормы — 0,2–0,5 у.е.), что указывало на возможность дальнейшего приема препарата. Но еще у 3 человек с КД-отрицательным ответом по ОФВ1 в динамике через год приема препарата отмечалось прогрессирование дыхательной недостаточности, отрицательный ОФВ1 находился в диапазоне 60–270 мл. Это были пациенты с крайне тяжелой ХОБЛ, и данные динамики изменений по КД у них совпадали с клинической картиной и динамикой ОФВ1. Один из этих больных умер в течение года от легочно-сердечной недостаточности.

Для оценки значимости КД по функции F5—3 в диагностике бронхообструктивного синдрома важно было сравнить динамику изменений показателей КД по функции F5—3 и ОФВ1 по данным спирографии. Так, из 14 больных с КД-положительным ответом совпадение с положительными данными по ОФВ1 отмечено у 8. При контроле эффективности длительного лечения тиотропия бромидом (исследование проводилось до приема бронходилатирующих препаратов) и в этих наблюдениях отмечался прирост ОФВ1 — в среднем на 155 ± 35 мл. Хотя это и не очень большой прирост, он указывал не только на отсутствие прогрессирования дыхательной недостаточности, но и на определенное ее уменьшение. У всех этих больных наблюдалось и клиническое улучшение состояния, уменьшение одышки, частоты и тяжести обострений ХОБЛ, улучшение качества жизни. Еще в 6 случаях отмечалось падение показателей ОФВ1, при этом у всех пациентов отмечалось снижение ФЖЕЛ от 50 до 110 мл и ОФВ1 от 85 до 300 мл. Реакция М-холинорецепторов по КД здесь, как отмечено, была отрицательной (расхождение ветвей L и R — «извращенная реакция») или незначительно положительной, что совпадало с отрицательной динамикой ОФВ1.

Таким образом, оценка тяжести бронхообструктивного синдрома методом КД по функции F5—3, отражающей М-холиноактивность, является информативной и пригодной для мониторинга эффективности лечения при применении М-холиноблокаторов. Незначительная, невыраженная или отрицательная оценка состояния внешнего дыхания по функции F5—3 методом КД, как правило, совпадает с прогрессирующим падением показателей ОФВ1, и в этой ситуации у конкретного пациента после 6 месяцев приема тиотропия бромида дальнейшее применение этого препарата может быть определено как бесперспективное. Метод КД в оценке тяжести бронхообструктивного синдрома и контроле лечения по функции F5—3 является дополнительным тестом к характеристике бронхообструктивного синдрома по функции F1, ранее установленной в наших исследованиях.

Литература

1. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких. — Доклад рабочей группы Национального института сердца, легких и крови и Всемирной организации здравоохранения, 2004.
2. Кузнецова В.К., Садовская М.П., Буланина Е.М. // Современные проблемы клинической физиологии дыхания : сб. науч. тр. /Под. ред. Р.Ф. Клемента и В.К. Кузнецовой. - Л., 1987. - С. 71-89.
3. Липкин Ю.Г. Исследование метода КД в клинике заболеваний органов дыхания : дис. ... канд. мед. наук. - М., 1993.
4. Петраковская В.А. Оценка диагностической значимости метода компьютерной дермографии и эффективности применения тинростима-СТу больных

хронической обструктивной болезнью легких : дис. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 2003.

5. Рыбченко А.А., Шабанов Г.А. Методические рекомендации по применению в клинической практике диагностического комплекса «Компьютерный дермограф — КД-01» : руководство для врача-оператора. — Владивосток, 1997.
6. Соломонов В.Г., Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Пономарев Ю.В. Способ невосдействующего измерения и анализа биоэлектрической аномальности и устройство для его осуществления. — Патент № PST/SU 8900053от 24.02.1989г.
7. Соломонов В.Г., Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Пономарев Ю.В. // Бюл. изобретений и открытий. — 1989.-№48.-С. 37.
8. Синопальников А.И. // Русский медицинский журнал. - 2003. - Т. 11, № 22. - С. 11-17.
9. Хроническая обструктивная болезнь легких : практическое руководство для врачей / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Колор ИТСтудио, 2004.
10. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. // Ann. Intern. Med. - 1987. - Vol. 106. - P. 196-204.
11. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. // Eur. Respir. J. - 2002. - Vol. 19. - P. 217-224.
12. Miller M.R., Pedersen O.F. // J. Appl. Physiol. - 2000. - Vol. 89, No. 1. - P. 283-290.
13. Tashkin D., Kesten S. // Chest. - 2003. - Vol. 123. - P. 1441-1449.
14. Vincken W., van Noord J.A., Greethorst A.P.M. et al. // Eur. Respir. J. - 2002. - Vol. 19. - P. 209-216.

Поступила в редакцию 16.12.05.

THE ESTIMATION OF THE ACTIVITY OF THE CHOLINERGIC RECEPTORS OF THE PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE BY THE COMPUTED DERMOGRAPHY METHOD

A.S. Druzhin, G.I. Sukchanova, G.A. Shabanov, M.F. Kiniaykin

Vladivostok State Medical University

Summary — The main aspect in treatment of the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the detecting of the progressing bronchoobstruction (BO). The detecting of BO is carried out by such well-known methods as spirography and peakflowmetry. Some investigators emphasized insufficient evidence of these methods that is connected with subjectivism under realization of the research. The up-to-date methods must be objective, uninvasive, economical and easy. One of such methods is the computed dermography (CD-method) developed in Primorsky region and recommended by the Department of Health for application in medical practice. From the beginning of 2004 in Russia the new preparation of anticholinergic group of prolonged action — tiotropium bromide was registered. The purpose of this research was a clinical-functional estimation of the efficiency of the tiotropium bromide (activity cholinergic receptors) in the patients with COPD of the CD-method of the function F5-3. 20 patients with COPD III-IV stages with clinical manifestations of the COPD has been had necessary therapy according to the stage of weight were observed in Regional pulmonary center. So, the CD-method was determined to be an objective and more sensitive method which allows detecting of the BO's progressing and prognosticate it in the patients with COPD after the long treatment tiotropium bromide.