

На правах рукописи

Дружин Александр Сергеевич

**Диагностика бронхообструктивного синдрома
при хронической обструктивной болезни лёгких
методом компьютерной дермографии и мониторинг
эффективности применения тиотропия бромида**

14 00 43 – пульмонология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



Владивосток – 2007

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БО – бронхообструкция

БОС – бронхообструктивный синдром

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИБ – ипратропия бромид

ИК – индекс курильщика

КД – компьютерная дермография

ОРВИ – острая респираторная инфекция

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПСВ – пиковая скорость выдоха

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТБ – тиотропия бромид

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

COL1A1 – ген коллагена I типа

F – «базовая функция» метода компьютерной дермографии

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Несмотря на интенсивные исследования проблемы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), до сих пор затруднена ранняя диагностика этого заболевания [Чучалин А Г , 1999, Шмелев Е И, 2002] В настоящее время в диагностике бронхообструктивного синдрома (БОС) из существующих основных методов исследования функции внешнего дыхания (ФВД) наиболее широкое применение получили спирометрия и пикфлоуметрия [Кузнецова В К , Аганезова Е С , 1996] Рядом исследователей [Кваньер Ф , 1993, Дворецкий Л И , 2001] установлена недостаточная достоверность спирометрии и пикфлоуметрии, так как показатели этих методов зависят от развиваемого большим волевого усилия при форсированном выдохе, которое может быть сниженным по независимым от состояния дыхательных путей причинам, особенно у тяжелых больных

Современные методы диагностики должны быть объективными, неинвазивными, экономичными, простыми в исполнении [Сахаров Н С , 1997, Чучалин А Г , 1998] Этим требованиям, на наш взгляд, удовлетворяет метод компьютерной дермографии (КД), разработанный в Лаборатории нейрокибернетики МНИЦ Арктика ДВО РАН В клинической практике метод КД применяется с 1987 г [Шабанов Г А , Рыбченко А А , Пономарев Ю В , 1987] В 2001 г этот метод на выставке новых медицинских технологий (Москва) получил золотую медаль

Изучение БОС с позиции выделения активности β – адренорецепторов (по функции F1) при ХОБЛ было проведено ранее [Петраковская В А , 2003] Настоящее исследование является продолжением изучения метода КД в диагностике ХОБЛ по функции F5-3, характеризующей активность М-холинорецепторов

Цель исследования. Разработать критерии диагностики и изучить особенности формирования бронхообструктивного синдрома при хронической обструктивной болезни легких методом компьютерной дермографии по функции F5-3 с оценкой эффективности лечения тиотропия бромидом

Задачи исследования:

- 1 Разработать значения функции F5-3 метода КД у здоровых
- 2 Изучить показатели метода КД по функции F5-3 у больных ХОБЛ и определить его значимость в диагностике БОС
- 3 Провести лечение ТБ в течение года и в динамике изучить изменения КД по функции F5-3 по основным показателям положение ветвей, значение ветвей R и L, размах и реакция ветвей (сближение, расхождение),
- 4 Исследовать такие показатели фиброобразования как уровень оксипролина мочи и активность гена коллагена I типа (COL1A1) и определить их динамику под влиянием длительного лечения ТБ

Научная новизна. Впервые разработаны числовые значения метода КД у здоровых по функции F5-3 (положение ветвей R и L, цифровые значения ветвей R и L и размах между ними в усл ед) Впервые по функции F5-3 разработаны критерии диагностики БОС Выявлено преобладающее значение показателя размаха между ветвями R и L для диагностики БОС и оценки эффективности действия M – холинолитиков Изменение показателей функции F5-3 может быть использовано в прогнозировании лечения ТБ Установлено, что при длительной терапии ТБ по данным показателей оксипролина мочи, не отмечается прогрессирования процессов фиброобразования

Практическая значимость. Метод КД является дополнительным методом для исследования ФВД, который позволяет объективизировать некоторые его показатели (ОФV₁) и углубить возможности установления

патогенеза компонентов бронхообструкции (БО) Установлены дополнительные значения изменения функции F5-3 в диагностике БОС Установлены критерии как положительного действия М-холинолитиков (сближение ветвей R и L), но и у части больных отсутствие сближения и даже расхождение ветвей R и L в ответ на пробу с ТБ, что позволяет оценить эффективность применения препарата Метод КД является дополнительным методом, позволяющим прогнозировать в сопоставлении с клиникой и данными спиррографии течение и эффективность лечения ХОБЛ

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Русско-китайской международной фармакологической конференции (Харбин, 2005), конгрессе «Человек и Лекарство» (Владивосток, 2005), Приморском краевом научно-практическом терапевтическом обществе (Владивосток, 2006, 2007) Работа прошла апробацию на заседании проблемной комиссии по внутренним болезням ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава (Владивосток, 2007)

Основные положения, выносимые на защиту.

- 1 Метод КД дополнительный, информативный, простой метод исследования ФВД как у здоровых, так и у больных с БОС, который может применяться в лечебно-профилактических учреждениях города и края для обследования пульмонологических больных
- 2 Метод КД при комплексном исследовании не только по функции F1 (активность β -адренорецепторов), но и по функции F5-3 (активность М-холинорецепторов) позволяет получить объективные данные о БО, а по функции F5-3 и выраженность компонентов БО
- 3 Разработанные критерии значений функции F5-3 могут быть использованы в определении компонентов БОС – бронхоспазма и отека, дискринии
- 4 Применение метода КД в мониторинге больных ХОБЛ является дополнительным методом, дающим возможность оценивать тяжесть течения

ХОБЛ и контролировать эффективность лечения, в том числе и пролонгированного применения М-холинолитика ТБ

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ

Объем и структура диссертации. Материал диссертации изложен на 125 страницах машинописного текста на русском языке. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 260 источников (из них 144 отечественных и 116 иностранных источников). Материал иллюстрирован 8 рисунками, 10 таблицами

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Обследовано 120 больных ХОБЛ, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ПККБ №1 в течение 2003–2007 гг. Из них было 102 мужчины (85%) и 18 женщин (15%) в возрасте от 38 до 70 лет (средний возраст $55,9 \pm 0,7$ лет)

80 больных из 120 получали длительную терапию ТБ, 40 больных длительную терапию ИБ

Контрольную группу составили 45 здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста не курящих, без клинических и инструментальных признаков заболеваний легких

У 38 больных (31,7%) установлена II стадия ХОБЛ (среднетяжелая) – $50 \leq \text{ОФВ}_1 < 70\%$ от должных величин, $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70\%$, у 56 больных (46,7%) выявлена III стадия ХОБЛ (тяжелая) – $30 \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$ от должных величин, $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70\%$, у 26 пациентов (21,6%) наблюдалась IV стадия (крайне тяжелая) – $\text{ОФВ}_1 < 30\%$ от должных величин, $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70\%$

У большинства больных в причинных факторах ХОБЛ отмечены курение (98 человек – 81,6%) и профессиональная вредность, работа в угольных шахтах (22 человека – 18,4%)

Индекс курильщика (ИК) составил от 120 до 480 (в среднем $236,0 \pm 9,6$), показатель количество «пачек/лет» составил от 10 до 105 (в среднем $32,6 \pm 1,8$)

Ведущими жалобами у больных ХОБЛ являлись кашель (85%) и одышка (73,3%) Симптомы интоксикации (слабость, потливость) наблюдались у трети пациентов (табл 1) При объективном обследовании у большего числа больных выслушивалось жесткое дыхание (58,3%) и сухие хрипы (70%) Из осложнений ХОБЛ у 23,3% обследованных выявлена эмфизема легких, у 16,7% больных хроническое легочное сердце, у 1 больного – вторичные бронхоэктазы

Из сопутствующих заболеваний ишемическая болезнь сердца диагностировались – у 15,25%, стенокардия напряжения у 10,2% обследованных, артериальная гипертензия у 11,9%, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у 3,4% больных - все перечисленные заболевания были вне обострения Лица со стойкой, тяжелой сопутствующей патологией в число обследуемых не включались

Из факторов, спровоцировавших обострение ХОБЛ, большинство больных отмечало переохлаждение (80%) , ОРВИ (8,3%), у 11,7% больных резкие колебания климато-погодных факторов

Таблица 1

Характер и частота жалоб у больных ХОБЛ

Жалобы	Больные ХОБЛ	
	Абс	%
КАШЕЛЬ	51	85%
-сухой	4	6,7%
-со слизистой мокротой	39	65%
-с гнойной	7	11,7%

Продолжение таблицы 1

-кровохарканье	-	-
ОДЫШКА	44	73,3%
-инспираторная	3	5%
-экспираторная	37	61,6%
-смешанная	4	6,7%
-при физической нагрузке	40	67,8%
-в покое	5	8,3%
БОЛИ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ	1	1,7%
ПОВЫШЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ	11	18,3%
-субфебрильная	9	15%
-фебрильная	2	3,3%
СЛАБОСТЬ, ПОТЛИВОСТЬ	21	35%

Всем больным ХОБЛ и здоровым проводили исследование ФВД методом спирографии, пикфлоуметрии. Исследование ФВД осуществлялось на спироанализаторе «Spirosift-500» фирмы «Fucuda» (Япония) с регистрацией петли поток-объем и компьютерной обработкой результатов на микропроцессоре, где фактические величины сравнивались с должными, которые рассчитывались автоматически с учетом антропометрических данных, возраста и пола обследуемых. Определяли следующие параметры ЖЕЛ, ОФВ₁. Оценка ФВД проводилась натощак, или не ранее, чем через 1,5 часа после приема пищи, с отменой проводимой терапии в соответствии с фармакокинетическими свойствами принимаемых препаратов в одно и то же время суток (с 8 до 10 часов утра). Для исследования обратимости обструкции проводился бронходилатационный тест с одной ингаляцией

тиотропиума бромида (Спирива) 18 мкг/сут или ипратропиума бромида (Атровент) 40 мкг, с оценкой их влияния на ОФВ₁, ПСВ и показатели метода КД через 40 минут. Всем больным почти в каждое поступление проводились бронхоскопии. При бронхоскопиях выявлялась картина атрофии слизистой, ремоделирования и сужения просветов бронхов, но все в рамках эндоскопических изменений при ХОБЛ. Всем больным ХОБЛ проводилось сканирование ушных раковин методом КД при первом поступлении в клинику и затем в течение 12 месяцев неоднократно на фоне применения ТБ и ИБ.

Такие показатели фиброобразования, как уровень оксипролина в моче и активность гена COL1A1, проводили совместно с д.м.н. Кочетковой Е.А. в лаборатории неинфекционного иммунитета ТИБОХ (руководитель лаборатории – д.х.н. П.А. Лукьянов).

Изучение уровня оксипролина в моче проводили по методу Гапузова В.В. (Гапузов В.В., 1990). Принцип метода заключается в окислении оксипролина хлорамином В в пирольное соединение, который при взаимодействии с п-диметиламинобензальдегидом дает хромоген с максимумом поглощения при длине волны 540 нм. Использование хлорамина В позволяет проводить реакцию в слабокислой среде, что устраняет тормозящее окисление влияния аммиака. Фотометрирование проводили на микропланшетном спектрофотометре μ -Quant (США).

Исследование полиморфизма гена COL1A1 проводили следующим образом. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови стандартным методом фенолхлороформной экстракции с использованием протеиназы К, последующей фенольной экстракцией и осаждением этанолом. Концентрацию ДНК определяли спектрофотометрически при 260 нм. Полимеразную цепную реакцию проводили с помощью двухфлуоресцентно-меченых аллель-специфических и одного общего обратного праймеров Sp1 (COL1A1). Для ампликации использовали

термоциклер «Mastercycler gradient» фирмы «Eppendorf» (Германия) и «GeneAmp PCR System 2400» фирмы «Perkin Elmer» (США)

Флуоресцентно-меченые продукты ПЦР анализировали с помощью капиллярного электрофореза на автоматическом анализаторе ДНК «Мультиген» Разделение ПЦР-продуктов осуществляли в трис-боратном буфере (20 мМ Трис-борат (рН 8,3), 1 мМ ЭДТА) Использовали капилляры длиной 50 см ПЦР - продукты вводились в капилляр с помощью электрокинетической инъекции при напряжении 5 кВ в течение 40 сек Перед нанесением ПЦР - продукты осаждали с помощью этанола и растворяли в 80%-ном формамиде, после чего к ним добавляли маркеры длины в количестве 1пмоль каждого Перед каждой инъекцией обновляли полимер, вводя его в капилляр под давлением Разделение проводилось при комнатной температуре при напряжении 8 кВ

Статистическая обработка материала. Полученные результаты обрабатывались на персональном компьютере IBM PC, работающем по Windows-XP с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 6 0) (Реброва О Ю, 2003), с вычислением средней арифметической (M), ее ошибки (m), ошибки относительной величины ($m\%$), Анализ характера распределения выбранных параметров выполняли с использованием критерия Шапиро-Уилка Сравнение двух независимых групп с нормальным распределением количественных признаков производили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых признаков Для статистического анализа данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерий Манн-Уитни Исследование взаимосвязи нормально распределенных количественных признаков проводилось с использованием параметрического корреляционного анализа Пирсона Для изучения взаимосвязи ненормально распределенных признаков применяли непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена Статистически значимыми считались показатели с $p < 0,05$

Результаты исследований и их обсуждение. Разработаны критерии показателей КД по функции F5-3 метода КД у практически здоровых лиц (45 чел).

- 1) R – ветвь направлена вверх относительно L – ветви, ее числовое значение находится в «физиологическом коридоре» от 0,3 до 1,6 усл ед в сегментах C₅–C₈ Th₁–Th₂ (в среднем 0,65±0,027 усл ед),
- 2) L – ветвь направлена вниз относительно – R ветви ее числовое значение находится в «физиологическом коридоре» от 0,5 до 1,7 усл ед в сегментах C₅–C₈ Th₁–Th₂ (в среднем 1,13±0,05 усл ед),
- 3) размах между R и L – ветвями составляет от 0,1 до 1,06 усл ед (в среднем 0,49±0,04 усл ед)

Таблица 2

Показатели функции F5-3 у больных

ХОБЛ до и после пробы с ТБ в первую неделю госпитализации

Характеристика признаков	до/после пробы	Группа I (L > R) (n=48)	Группа II (R > L) (n=32)	Контроль (n=45)
1 Положение ветвей R и L	до	L выше R	R выше L	R выше L
	после	L выше R	R выше L	
2 Числовое значение R – ветви в усл ед	до	1,05±0,099*	0,79±0,07**	0,65±0,027
	после	0,76±0,07**'□	0,71±0,08**	
3 Числовое значение L – ветви в усл ед	до	0,72±0,07*	0,92±0,07**	1,13±0,05
	после	0,78±0,08*	0,76±0,07*'□	

Продолжение таблицы 2

4 Размах между	до	0,34±0,08**	0,13±0,02*	0,49±0,04
R и L – ветвями в усл ед	после	0,14±0,03*' \square	0,08±0,01*' \square	

Примечание * – значения статистически значимо отличаются по сравнению с контролем при $p < 0,001$ ** – значения статистически значимо отличаются по сравнению с контролем при $p < 0,05$ \square – значения статистически значимо отличаются по сравнению с исходными показателями (до пробы с ТБ) при $p < 0,05$

Как видно из таблицы № 2, по первому показателю БО по функции F5-3 имеются отличия от практически здоровых лиц. Для БО характерно изменение положения ветвей R и L – R ветвь должна быть ниже ветви L. Но это было выявлено лишь у части больных (группа I). В то время как у значительной части (группа II) ветвь R, как и у здоровых, была выше ветви L. Таким образом, изменение положения ветвей по функции F5-3 не обязательно. Числовое значение ветви R было статистически значимо ниже, чем у здоровых в группах I и II. А ветвь L выше, чем у практически здоровых лиц. Размах между ветвями R и L статистически значимо отличались в сторону уменьшения значений в ответ на пробу с ТБ.

Таким образом, впервые были установлены цифровые значения показателей БО по функции F5-3 при ХОБЛ и отличия их от практически здоровых лиц.

Анализ изменений показателей БО по функции F5-3 до и после применения ТБ

Ветвь R функции F5-3 отражает холинэргическую активность рецепторов мышечных волокон бронхов и таким образом по ней можно судить (в C5-C8, Th1-Th2 сегментах) об одном из главных компонентов бронхообструкции – спазме гладкомышечной мускулатуры бронхов. Это было подтверждено в исследовании динамики изменения показателей компьютерной дермографии до, и после пробы с ТБ, у I группы пациентов.

Если первоначальное среднее значение ветви R функции F5-3 составляло $1,05 \pm 0,099$ усл. ед. то после пробы с ТБ показатель статистически значимо ($p < 0,05$) снизился и составил $0,76 \pm 0,07$ усл. ед., то есть ветвь R поднялась вверх, бронхоспазм уменьшился. Закономерно уменьшился размах между ветвями R и L до, и после пробы с ТБ, в основном за счет подвижности R ветви. Таким образом, ведущей причиной БОС у больных I группы, являлся бронхоспазм гладкой мускулатуры бронхов.

При анализе показателей графиков КД из II группы больных наблюдается исходно расположение ветвей соответствующее нормальному, R выше L. Ветвь L функции F5-3 отвечает за секреторную функцию железистого эпителия бронхов, и по ней мы косвенно можем судить об одном из компонентов бронхообструкции – отеке и дискринии. Это можно проследить по динамике ветви L во II группе. После пробы с ТБ показатель ветви L значительно снизился, то есть ветвь L поднялась вверх. Это отражает уменьшение отека и соотносится с клинической картиной у этой группы больных. Следующим закономерным признаком М-холинолитического действия ТБ было уменьшение размаха между ветвями R и L (рис 1, 2). И если средние значения ветви R, характеризующей в основном спазм гладкой мускулатуры бронхов, статистически не различались до и после пробы, то статистически значимые различия показателей ветви L до и после пробы с ТБ, позволяют говорить о сближении ветвей R и L преимущественно за счет подвижности ветви L, то есть уменьшении БО за счет снижения отека и гиперсекреции, а не бронхоспазма. По этому важно было проследить, соотносятся ли эти данные с показателями разрабатываемого нами метода КД, и есть ли возможность прогнозирования эффективности длительного лечения ТБ этим методом.

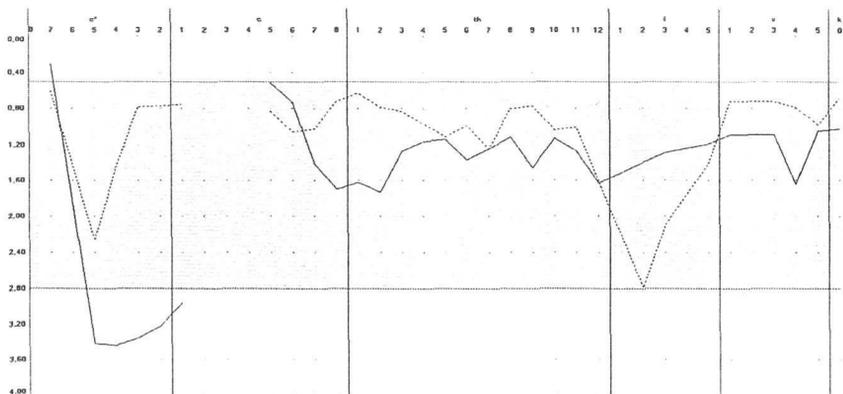


Рис. 1. График функции F5-3 у больного П., 70 лет, до пробы с ТБ с диагнозом ХОБЛ, II стадии, фаза обострения. ДН II степени. На этом и всех последующих графиках R – ветвь – сплошная линия, L – ветвь – прерывистая. Значение R и L в Th2 1,75 и 0,8 усл.ед. соответственно. Размах между ветвями R и L 0,95 усл.ед.

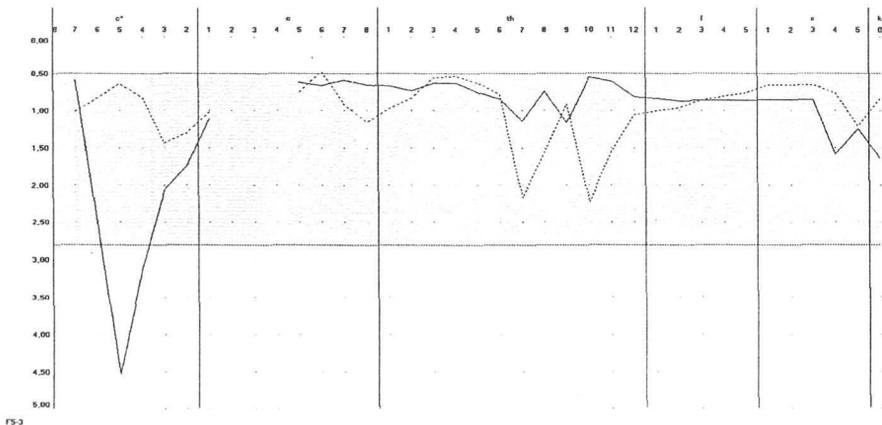


Рис. 2. График функции F5-3 у того же больного, через 40 минут после пробы с ТБ. Значение ветвей R и L в Th2 составляет 0,7 и 0,82 усл.ед. соответственно. Размах между ветвями R и L 0,12 усл.ед.

Для решения поставленных задач анализировались графики КД по функции F5-3, ОФВ₁, ПСВ как до так и после приема ТБ через 12 месяцев от начала лечения. Данные представлены в таблицах 3 и 4

Таблица 3

Показатели функции F5-3 у больных
ХОБЛ до и после пробы с ТБ через 12 месяцев лечения

Характеристика признаков	до/после пробы	Группа I (L > R) (n=48)	Группа II (R > L) (n=32)	Контроль (n=45)
1 Положение ветвей R и L	до	L выше R	R выше L	R выше L
	после	L выше R	R выше L	R выше L
2 Числовое значение R – ветви в усл ед	до	0,91±0,09*	0,79±0,09*	0,65±0,02
	после	0,8±0,09*	0,82±0,1*	
3 Числовое значение L – ветви в усл ед	до	0,89±0,1**	0,88±0,1**	1,13±0,05
	после	0,98±0,1**	0,81±0,1**	
4 Размах между R и L – ветвями в усл ед	до	0,29±0,06*	0,28±0,06*	0,49±0,04
	после	0,19±0,08*,□	0,12±0,05*,□	

Примечание * – значения статистически значимо отличаются по сравнению с контролем при $p < 0,001$ ** – значения статистически значимо отличаются по сравнению с контролем при $p < 0,05$ □ – значения статистически значимо отличаются по сравнению с исходными показателями (до пробы с тиотропий бромидом) при $p < 0,05$

При анализе данных КД через 12 месяцев после лечения ТБ отмечается следующее в I и II группах остается прежнее положение ветвей R и L. В числовом значении R и L ветвей после 12 месяцев приема ТБ отмечается стабильность, отражающая максимум эффекта ТБ. По этому в утренней пробе с ТБ нет существенных различий от показателей, полученных в первую неделю госпитализации (табл. 3). Однако главным критерием действия ТБ является размах между ветвями R и L. И через год после приема ТБ эта реакция имеется, так как имеются статистически значимые различия до, и после пробы, на обратимость БО. Это может говорить о целесообразности дальнейшего приема ТБ. Степень сближения ветвей R и L во второй группе через 12 месяцев лечения больше, чем в начале лечения (см табл. 3, 4), что указывает на эффективность применения ТБ на такой компонент обструкции как отек и дискриния, менее выраженное действие ТБ на бронхоспазм у больных I группы.

В клинической картине у большинства пациентов, получающих длительную терапию ТБ, на фоне лечения также отмечалось значительная положительная динамика течения заболевания: улучшение общего самочувствия, уменьшение одышки, кашля, выделения мокроты, увеличение толерантности к физическим нагрузкам.

В период наблюдения выявлены не только положительные изменения по данным КД функции F5-3, но и по другим показателям БО (табл. 4).

Показатели ОФВ₁, ПСВ, сатурации кислорода в группах I и II в первую неделю госпитализации и через 12 месяцев

до и после приема ТБ

Характеристика признаков	до/после пробы с ТБ	Группа I (L > R) n=48	Группа II (R > L) n=32
1 ОФВ ₁ , л/сек	до	1,06±0,08	0,87±0,05
	после	1,17±0,08	1,04±0,07
	через 12 месяцев лечения		
	до	1,2±0,1*	1,06±0,08*
	после	1,27±0,1	1,1±0,08
2 ПСВ, л/мин	до	291±26	280±21
	после	320±20	315±22
	через 12 месяцев лечения		
	до	345±15*	326±10*
	после	346±10	328±10
3 Сатурация кислорода, %	до	90,5±0,1	91±0,2
	Через 12 месяцев лечения		
	после	94±0,3*	94±0,4*

Примечание * - значения статистически достоверно различаются по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$)

Как видно из таблицы № 4, в обеих группах через 12 месяцев лечения ТБ произошли статистически значимые приросты исходных показателей ОФВ₁, ПСВ и сатурации кислорода крови в обеих группах больных

В результате корреляционного анализа у больных ХОБЛ I группы после пробы с ТБ установлена обратная сильная связь с высокой степенью достоверности между ОФВ₁, ПСВ и числовым значением R – ветви F5-3 ($r=-0,83$ и $r=-0,91$ соответственно, $p<0,001$), числовым значением размаха между R и L – ветвями F5-3 ($r=-0,79$ и $r=-0,89$ соответственно, $p<0,001$) У больных во II группе выявлена обратная средняя корреляционная связь с высокой степенью достоверности между ОФВ₁, ПСВ и числовым значением L – ветви F5-3 ($r=0,65$ и $r=0,67$ соответственно, $p<0,05$) и сильная обратная связь с высокой степенью достоверности с числовым значением размаха между R и L – ветвями F5-3 ($r=-0,79$ и $r=-0,89$ соответственно, $p<0,001$)

Таким образом, представленные данные КД по F5-3 относительно бронхообструкции по ее компонентам следует считать достоверными

При анализе значений КД по функции F5-3 отмечено, что не у всех больных наблюдалось сближение ветвей R и L в острой пробе, характеризующее M-холинолитическое действие препарата У части пациентов 7 - и из I группы и 4 - х из II группы наблюдалось расхождение ветвей R и L Такие больные характеризовались нами как пациенты с извращенной реакцией на ТБ или больные с отрицательным КД-ответом на M-холинолитик Через 12 месяцев лечения в исходных показателях графиков КД у этих пациентов также наблюдалось расхождение ветвей R и L по функции F5-3 У всех этих больных ХОБЛ в течение болезни отмечалось ухудшение не только в клиническом проявлении заболевания, но и по данным спирографии, пикфлоуметрии, снизилась насыщаемость кислородом крови Двое больных из этой группы умерли от легочно-сердечной недостаточности спустя 14 месяцев от начала наблюдения

Показатели ОФВ₁, пикфлоуметрии, сатурации кислорода крови 80 больных ХОБЛ, получавших ТБ, сравнивались с аналогичными показателями у 40 больных ХОБЛ, получавших в лечении ИБ В группе пациентов, получающих ТБ, после приема препарата в течение 12 месяцев отмечалось статистически значимое улучшение показателей бронхиальной проходимости по сравнению с исходным ($p < 0,05$) При этом средний прирост ОФВ₁ в группе составил 190 мл, достоверно улучшились и показатели ПСВ и сатурации кислорода Тогда как в группе больных получающих ИБ бромид при общей тенденции к улучшению (средний прирост 40 мл за год) разница всех изучаемых показателей не была статистически значимой

При исследовании показателей фиброобразования (оксипролин мочи и распределение частот аллелей Sp1 полиморфизма и генотипов по гену COL1A1) у больных ХОБЛ выявлены следующие результаты

В группе больных, принимавших ТБ ($n=29$) и ИБ ($n=31$), исходный уровень оксипролина мочи был достоверно повышен ($p < 0,001$) по сравнению с контролем ($38,9 \pm 2,71$ мг/сут) и составил $72,1 \pm 11,12$ и $75 \pm 10,21$ (мг/сут) соответственно Через 12 месяцев лечения в группе пациентов, получавших ТБ, статистически значимого прироста уровня оксипролина мочи по сравнению с исходным не произошло $73,1 \pm 10,13$, тогда как в группе больных, получающих ИБ уровень оксипролина мочи, через 12 месяцев статистически значимо повысился ($p < 0,05$) и составил $87 \pm 8,41$ (мг/сут)

С помощью молекулярно-генетических методов исследован Sp1- полиморфизм в гене коллагена 1 типа (COL1A1) Анализировали частоту нормальных (s) и функционально неполноценных аллелей COL1A1 (генотипы SS, Ss, ss), в зависимости от полиморфизма длины рестрикционных фрагментов У всех 60 обследованных больных ХОБЛ с тяжелым течением распределение аллелей было патологическим, у 42- генотип Ss, а у 18 человек с крайне тяжелым течением - генотип (SS), соответственно у 70% и 30% больных Но, не смотря на остающуюся

активность процессов фиброобразования, можно говорить о сдерживающем эффекте комплексной терапии ХОБЛ

ВЫВОДЫ

- 1 Метод компьютерной дермографии информативен в диагностике бронхообструктивного синдрома при хронической обструктивной болезни легких по функции F5-3, в сегментах C5-C8, Th1-Th2
- 2 Критериями функции внешнего дыхания по функции F5-3 метода компьютерной дермографии в норме и при бронхообструкции являются следующие показатели положение ветвей R и L, значения их и степень размаха в условных единицах
- 3 Изменение показателей компьютерной дермографии по функции F5-3 достоверно характеризует различные компоненты бронхообструкции. Изменение ветви R в основном связано со спазмом гладкой мускулатуры бронхов, а изменение ветви L с гиперпродукцией слизи, отеком слизистой
- 4 Показателями бронхообструкции по функции F5-3 являются изменение положения ветвей R и L, увеличение числового значения ветвей R и L в условных единицах, размах между ветвями R и L более, чем у здоровых
- 5 Уменьшение выраженности бронхообструкции сопровождается уменьшением числового значения ветвей R и L и размаха между ними вплоть до слипания
- 6 У части больных с III и IV стадией хронической обструктивной болезнью легких по функции F5-3 в ответ на прием тиотропия бромидом отмечалась извращенная реакция в виде расхождения ветвей R и L, как в первую неделю, так и остающаяся в течение года лечения
- 7 Длительная терапия тиотропия бромидом у большинства больных эффективна по клиническим данным и по изменениям компьютерной

дермографии Показатели функции F5-3 метода компьютерной дермографии могут быть использованы в прогнозировании эффективности лечения тиотропия бромидом

8 У пациентов хронической обструктивной болезнью легких выявлена активность гена COL1A1 и повышение экскреции оксипролина мочи На фоне лечения тиотропия бромидом увеличения данных показателей не наблюдалось, что можно характеризовать как сдерживающий эффект процессов фиброобразования при комплексной терапии

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1 Простота проведения обследования, требующего небольших затрат времени, надежность, доступность и низкая стоимость аппаратуры, высокая точность полученных результатов и наличие их автоматизированной обработки дает возможность использовать метод компьютерной дермографии не только в условиях стационара, но и на базе поликлиник и других лечебно-профилактических учреждений для диагностики БОС у больных ХОБЛ
- 2 Функция F5-3 метода КД, отражающая активность М-холинорецепторов, дополняет диагностические возможности при диагностике БОС Рекомендуется использовать критерии функции F5-3 и их отличия от здоровых по показателям положения ветвей, цифровое значение ветви R, цифровое значения ветви L, размах между R и L
- 3 Целесообразно исследовать показатели функции F5-3 метода КД в динамике для оценки эффективности лечения М-холинолитиками
- 4 Метод КД применяется в дополнении к существующим методам диагностики БО

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1 Дружин, А С Оценка активности холинэргических рецепторов у больных хронической обструктивной болезнью легких методом компьютерной дермографии / А С Дружин, Г И Суханова, Г А Шабанов, М Ф Киняйкин // Тихоокеанский мед журн (Владивосток) – 2006 – № 2 – С 38-40
- 2 Дружин, А С Эффективность холинолитиков у больных ХОБЛ с хроническим легочным сердцем / А С Дружин, О А Крохина, Т А Дыдыка, О В Кураспедиани, Ю Р Жалнина и др // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины – Владивосток , 2005 – С 51-52
- 3 Киняйкин, М Ф Эффективность препарата комбинированных препаратов в лечении ХОБЛ и пневмонии / М Ф Киняйкин, Е Д Буякова, А С Дружин и др // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН – Владивосток , 2005 – № 4 – С 75
- 4 Петраковская, В А Диагностическая значимость метода компьютерной дермографии в определении скрытой бронхиальной обструкции у курильщиков / В А Петраковская, А С Дружин, И В Новикова, Е А Цыпкина // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины – Владивосток , 2005 – С 60-61
- 5 Суханова, Г И Возможности метода компьютерной дермографии в диагностике бронхообструктивного синдрома и прогнозировании результатов лечения больных хронической обструктивной болезнью легких / Г И Суханова, А С Дружин, Е А Кочеткова , М Ф Киняйкин, Г А Шабанов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания (Благовещенск) – 2006 – Вып 23. – С 42-46

- 6 Суханова, Г И Эффективность тиотропиума бромида в комбинированной терапии при тяжелых формах ХОБЛ / Г И Суханова, М Ф Киняйкин, М П Дементьева, А С Дружин, Машкова и др // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН – 2005 – № 4 – С 100
- 7 Суханова, Г.И Эффективность сочетания Серетиды и Спиривы при лечении тяжелых форм хронической обструктивной болезни легких / Г И Суханова, М Ф Киняйкин, М П Дементьева, А С. Дружин и др // 15 Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 29 ноября - 2 декабря 2005) – М, 2005 – С 235
- 8 Киняйкин, М Ф The efficiency of the Armanor in treatment of the chronic respiratory failure in patients with COPD / М F Киняйкин, А S Druzhin, V A Petrakovskaya , A.V Mashkova , Bujakova E D // China-Russia international conference on pharmacology – Harbin, 2005 – P 23
- 9 Киняйкин, М Ф The efficiency of tiotropium bromide in treatment of the patients with COPD / М F Киняйкин, G I Cukhanova, A S Druzhin, М P. Dementieva // China-Russia international conference on pharmacology – Harbin, 2005 – P 25

**Диагностика бронхообструктивного синдрома
при хронической обструктивной болезни лёгких
методом компьютерной дермографии и мониторинг
эффективности применения тиотропия бромида**

Дружин Александр Сергеевич

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Подписано в печать 08 октября 2007 г. Формат 60x84/16 Тираж 100 экз

Усл печ л 1 0. Заказ № 14692

Отпечатано в Типографии «Краски»

690048, г Владивосток, пр-т 100-летия, 43, тел 36-26-16, 55-95-31 www.krasku.com