

На правах рукописи

Аничкина Ольга Александровна

РЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС У
БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ КАШЛЕМ

14.00.43 – пульмонология

03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Волкова

Людмила Ивановна

доктор медицинских наук, профессор

Суходоло

Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Зарипова

Татьяна Николаевна

кандидат медицинских наук

Рослякова

Елена Петровна

Ведущая организация:

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита состоится «__» _____ 2007г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском университете (634050, Томск, ул. Московский тракт, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научно – медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, Томск, пр. Ленина,107)

Автореферат разослан «__» _____ 2006г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Одной из важных проблем современной пульмонологии является хронический кашель, его диагностика и своевременная терапия. Актуальность этой проблемы связана с распространенностью этого симптома во всех возрастных группах во всем мире. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что кашель является одной из самых частых жалоб, с которой больные обращаются к врачу [Колганова Н.А., 2001, Анаев Э.Х., 2002, Дворецкий Л.И., 2003 и др.]. По данным отечественных и зарубежных исследователей, распространенность кашля как хронического симптома составляет 3 - 40%.

Если кашель длительный и неуправляемый, то он теряет своё физиологическое значение. Такой кашель глубоко воздействует на психосоциальную функцию пациентов, снижая при этом их качество жизни. В связи с этим очень важным представляется вопрос диагностики причин хронического кашля.

Наши знания о причинах и механизмах, ответственных за возникновение кашля пока далеко не полные. Поэтому актуальным является поиск современных неинвазивных диагностических тестов. В этом плане перспективным представляется изучение клеточного состава индуцированной мокроты и уровня метаболитов оксида азота в парах конденсата выдыхаемого воздуха как методов оценки воспаления дыхательных путей. Недостаточно изучена реактивность бронхов у больных с хроническим кашлем неустановленной причины. Требуется дальнейшего изучения вопрос о диагностике рефлюкс – эзофагита и его роли в развитии хронического кашля [Gastal O.L., 1999].

Особую значимость приобретает определение в бронхиальном секрете альвеолярных макрофагов, содержащих липиды. Одной из главных функций макрофагов является фагоцитоз поступающих в легкие патологических агентов, в том числе и липидов из гастроэзофагеального рефлюксата [Brain J.D., 1988, Lohmann – Matthes M -L., 1994]. В связи с этим изучение альвеолярных макрофагов на предмет наличия в них гранул липидов может стать диагностическим признаком гастроэзофагеального заброса [Ahrens P., 1999, Knauer-Fischer S., 1999, Kastelik J.A., 2005].

Цель исследования:

Изучить реактивность бронхов, активность маркеров воспаления и частоту рефлюкс - эзофагита у больных с хроническим кашлем.

Задачи исследования

1. Оценить состояние реактивности бронхов у больных с хроническим кашлем неустановленной этиологии
2. Изучить содержание метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха у больных с хроническим кашлем неустановленной этиологии
3. Изучить клеточный состав индуцированной мокроты и содержание липидов в макрофагах мокроты и лаважной жидкости из бронхов у больных с хроническим кашлем неустановленной этиологии
4. Установить частоту наличия рефлюкс - эзофагита у больных с хроническим кашлем неустановленной этиологии.

Научная новизна исследования

Настоящее исследование позволило уточнить и дополнить представления о причинах хронического кашля у некурящих, имеющих нормальную рентгенограмму

органов грудной клетки и не принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента пациентов. Выявлена высокая частота наличия гиперреактивности бронхов и гастроэзофагеального рефлюкса у этих больных. Впервые одновременно изучено содержание липидов в альвеолярных макрофагах индуцированной мокроты и бронхиальных смывов, что позволило подтвердить наличие рефлюкса желудочного содержимого в качестве одной из причин хронического кашля. Оценена роль маркеров воспаления (метаболиты оксида азота в парах дыхательного конденсата и клеточный состав индуцированной мокроты) в диагностике причин хронического кашля.

Практическая значимость работы

В работе представлены результаты целенаправленного поиска причин хронического кашля, что расширяет современные представления об его механизмах и методах диагностики.

Полученные данные позволяют предложить определение нитритов в дыхательном конденсате как способ оценки активности воспаления у больных с хроническим кашлем. Выявлена высокая диагностическая ценность «липидного индекса» макрофагов бронхиального секрета для установления факта аспирации кислого желудочного содержимого. По результатам исследования изданы методические рекомендации «Хронический кашель: рациональный подход к диагностике и лечению».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Гиперреактивность бронхов имеет место у тех больных с хроническим кашлем, у которых одной из его причин является бронхиальная астма. Бронхиальная астма ассоциирована с признаками эозинофильного воспаления в респираторном тракте и высоким содержанием нитритов в парах дыхательного конденсата.

2. У больных с хроническим кашлем наблюдается высокая частота поражения пищевода и/или желудка (72,2%). У 57,4% больных найдены эндоскопические и гистологические признаки рефлюкс – эзофагита. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь присутствует у 3,7% в качестве единственной причины и у 53,7% в сочетании с другими причинами хронического кашля.

3. Высокое содержание липидов в альвеолярных макрофагах бронхиального секрета и высокий «липидный индекс» найдены у всех больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, что позволяет рекомендовать их определение как скрининговый метод для диагностики рефлюкса желудочного содержимого.

4. У больных с хроническим кашлем, не курящих, не принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и не имеющих патологических изменений на рентгенограмме органов грудной клетки, основной причиной кашля является бронхиальная астма (59%): в качестве единственной причины – у 26%, в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью – у 22%, в сочетании с постназальным затеком вследствие хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей - у 11%.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику лечебной деятельности пульмонологического отделения Городской больницы №3 г. Томска. Полученные

данные используются в лекционном материале по внутренним болезням для студентов СибГМУ на кафедре внутренних болезней педиатрического факультета.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на областной конференции, посвященной актуальным вопросам пульмонологии (2005г., г. Томск), на научно – практической конференции «Современные технологии и организация работы многопрофильной больницы» (2005г., Кемерово), представлены на 15 Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (2005г., Москва) и XVI конгрессе Европейского респираторного общества (2006г., Мюнхен).

Публикации

По результатам исследования опубликовано 10 печатных работ, из них 1 статья в центральной и 1 работа в зарубежной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу, 5 рисунков, состоит из введения и следующих глав: обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 64 отечественных и 154 зарубежных источника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал исследования

Обследовано 92 пациента (62 женщины, 30 мужчин в возрасте от 18 до 73 лет), которые были разделены на следующие группы в соответствии с целью и задачами исследования (табл. 1).

I группа (основная) - 54 больных с хроническим кашлем неустановленной причины. Продолжительность кашля у больных основной группы составила от 8 недель до 15 лет, в среднем, $2,5 \pm 0,43$ лет.

Все пациенты основной группы были направлены в пульмонологический стационар городской больницы №3 в связи с наличием кашля для дообследования и установления его причины.

Критерии включения в основную группу:

1. Наличие кашля более 8 недель, причина которого на время включения в исследование не установлена;
2. Отсутствие патологических изменений на рентгенограмме органов грудной клетки;
3. Некурящие;
4. Отсутствие приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

II группа (группа сравнения) - 23 больных с бронхиальной астмой средней степени тяжести в фазе обострения.

Критерии включения во II группу:

1. Наличие ранее установленного диагноза бронхиальной астмы;
2. Наличие типичных клинических симптомов заболевания, подтвержденных оценкой функции легких.

III группа (группа сравнения): 15 больных с ГЭРБ.

Критерии включения в III группу:

1. Наличие соответствующего ГЭРБ анамнеза, клинической картины, данных эндоскопического исследования эзофагогастральной зоны;

2. Отсутствие заболеваний бронхолегочной системы и ЛОР - органов.

У всех обследуемых больных выясняли наличие симптома кашля.

Выраженность кашля оценивали в баллах по 6-бальной шкале (от 0 до 5 баллов). Она была основана на количестве и выраженности кашлевых толчков в дневное и ночное время и их влиянии на активность и сон. Кроме этого, оценивали длительность кашля, характер – непродуктивный или продуктивный, при наличии мокроты – характер последней, а также наличие симптомов, сопровождающих кашель, таких, как одышка или удушье, свистящее дыхание, выделения из носа, изжога, отрыжка.

Выраженность дневного кашля в I группе, в среднем, составила, $1,8 \pm 0,83$ баллов, ночного – $1,0 \pm 0,93$ баллов (табл. 2). Отмечались достоверно более высокие значения балльных оценок кашля у больных основной группы (I) в сравнении с больными II и III групп (табл. 2). Возможно, это связано с тем, что основную группу составили больные с различными нозологиями, лежащими в основе хронического кашля, и каждая из них вносила свой вклад в выраженность симптома кашля.

Что касается сравнительного анализа балльных оценок кашля II и III групп, то у больных бронхиальной астмой показатели оказались достоверно выше, чем у больных с ГЭРБ.

Контрольную группу (IV) составили 10 практически здоровых добровольцев.

Дизайн исследования: нерандомизированное, одномоментное, с анализом связи изучаемых параметров.

Распределение включенных в исследование лиц по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных групп по полу и возрасту (M ± SD)

Группа	Количество больных	Пол	Возраст
I - больные с кашлем неустановленной причины	54	37 жен.; 17 муж.	$44,81 \pm 14,94$ (19 - 73)
II - больные бронхиальной астмой	23	18 жен.; 5 муж.	$48,83 \pm 13,44$ (18 - 66)
III - больные ГЭРБ	15	7 жен.; 8 муж.	$36,81 \pm 13,31$ (20 - 67)
IV - здоровые	10	5 жен.; 5 муж.	$24,30 \pm 1,76$ (24 - 28)

Примечание: в скобках указаны минимальная и максимальная величина показателя.

Таблица 2

Балльная оценка кашля (M ± SD)

Группы обследованных	Основная группа (I)	Группа сравнения (II)	Группа сравнения (III)	p
	1	2	3	
Дневной кашель, баллы	$1,8 \pm 0,83$	$1,3 \pm 0,63$	$0,29 \pm 0,58$	$P_{1-2} = 0,01$ $P_{1-3} = 0,000000$ $P_{2-3} = 0,000009$
Ночной кашель, баллы	$1,0 \pm 0,93$	$0,39 \pm 0,58$	$0,05 \pm 0,24$	$P_{1-2} = 0,004$ $P_{1-3} = 0,0001$ $P_{2-3} = 0,033$

Методы исследования

В работе использованы следующие методы исследования:

1. Клиническое исследование больных, включающее оценку гемограммы, биохимических показателей активности воспалительного процесса (СРБ, серомукоиды), ЭКГ.
2. Исследование функции внешнего дыхания с проведением функциональных проб (проба на обратимость бронхообструкции с сальбутамолом, бронхопровокационный тест с метахолином), пикфлоуметрия (ПФ);
3. Бронхофиброскопия (БФС) и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ);
4. Эзофагагастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией слизистой оболочки нижней трети пищевода и морфологическим исследованием биоптатов;
5. Передняя и задняя риноскопия, фарингоскопия, проводимые ЛОР – врачом;
6. Подсчет цитогрaмм индуцированной мокроты (ИМ) и бронхиальных смывов;
7. Определение нитритов в парах дыхательного конденсата.

Оценку функции внешнего дыхания проводили путем анализа кривой поток – объем на компьютерном спирографе «Master Screen» фирмы JAEGER. Бронходилатационный тест проводили ингаляцией сальбутамола в дозе 400 мкг. Обратимость обструкции изучали по приросту FEV₁ к полученным у больного величинам (Δ FEV₁). Бронхиальную обструкцию считали обратимой при Δ FEV₁ > 12%. Тест на гиперреактивность проводился с метахолином. Он считался положительным при PC₂₀ ≤ 8 мг/мл.

С целью оценки воспалительного процесса в бронхиальном дереве у больных I и II групп оценивали клеточный состав ИМ и бронхиальных смывов. Для подтверждения аспирации желудочного содержимого у больных I, II и III групп определяли в бронхиальном секрете альвеолярные макрофаги, нагруженные липидами. Материалом для исследования явилось отделяемое бронхов, полученное с помощью метода индуцирования мокроты и бронхоальвеолярный смыв, полученный в ходе проведения бронхофиброскопии.

В основе метода индуцированного мокротоотделения лежит ингаляция больным 3 - 5% раствора хлорида натрия через ультразвуковой небулайзер.

Фибробронхоскопия (фибробронхоскоп «Olympus BF- P20») проводилась по общепринятой методике. Для цитологического исследования лаважную жидкость центрифугировали при комнатной температуре в течение 10 мин. со скоростью 1500 об/мин, после чего подсчитывали в камере Горяева количество клеточных элементов в расчете на 1 мл. Из осадка готовились 4 цитологических препарата (2 окрашивали азур II эозином и 2 суданом - III).

Мазки мокроты и лаважной жидкости фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и окрашивали два из них азур II эозином, а два суданом-III. Клеточный состав индуцированной мокроты и бронхоальвеолярного смыва определяли при микроскопическом исследовании с использованием иммерсионного объектива. Цитологическое исследование окрашенных препаратов проводилось при увеличении 900 на светооптическом бинокулярном микроскопе Biolam.

При микроскопии окрашенных азур II эозином мазков мокроты подсчитывалось не менее 300 - 400 неэпителиальных клеток и определялось процентное содержание следующих типов клеток: альвеолярные макрофаги (АМ), лимфоциты (ЛФ), нейтрофилы (НФ), эозинофилы (ЭФ).

Для определения липидов в альвеолярных макрофагах использовали окраску препаратов раствором судана-III. Подсчитывали 100 последовательно попавших в поле зрения макрофагов; оценка результатов производилась в соответствии с 5 - бальной шкалой, рекомендованной Gorwin и Irvin.

«Липидный индекс» (ЛИ) - это сумма бальных оценок нагруженных липидами 100 последовательно встретившихся альвеолярных макрофагов. Его вычисляли по следующей формуле: «Липидный индекс» = $(1 \times N_1) + (2 \times N_2) + (3 \times N_3) + (4 \times N_4)$, где цифры – степени нагруженности АМ липидами, $N_{1,2,3,4}$ – число альвеолярных макрофагов 1-ой, 2-ой, 3-й, 4-ой степени нагруженности гранулами липидов.

Исследование пищевода и желудка проводилось при помощи эзофагогастроскопии по общепринятой методике панэндоскопом фирмы «Olympus». Степень тяжести эзофагита оценивали, используя эндоскопическую классификацию Savary – Miller (1978) в модификации Carrison et al. (1996).

Для оценки морфологического состояния слизистой оболочки пищевода проводилась прицельная биопсия из нижней трети пищевода с последующим морфологическим исследованием биоптатов. Структурно-функциональное исследование биоптатов пищевода проводилось с использованием гистологических методов. Гистологические препараты оценивались по следующим параметрам: наличие и степень выраженности воспаления. Состояние слизистой желудка оценивалось визуально.

Дыхательный конденсат собирали, используя метод, при котором пациент последовательно выдыхал через рот в отсутствии носового дыхания (на нос одевались назальные клипсы) в У - образную полипропиленовую трубку с внутренним диаметром 5 мм, помещенную в силиконированную пробирку, опущенную в стакан со льдом. Данный способ позволяет получать необходимые для анализа 100 мкл дыхательного конденсата в течение 5 минут. Концентрацию нитритов в дыхательном конденсате определяли в течение 40 - 60 минут после сбора спектрофотометрическим методом. Он основан на измерении интенсивности окраски азосоединения розово - малинового цвета, образующегося при реакции нитритов с реактивом Грисса в водных растворах.

Статистическая обработка полученных данных проведена путем создания электронной базы данных с использованием пакета Microsoft Excel XP и последующей обработкой на IBM совместимом компьютере с применением пакета программ STATISTICA 6.0 for Windows, SPSS 11.5 (SPSS Inc., США). Определялись среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Для оценки значимости различия показателей в группах применялся непараметрический критерий Манна – Уитни, так как исследуемые выборки не соответствовали закону нормального распределения.

Для определения взаимосвязи изучаемых показателей проводился корреляционный анализ Спирмана. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения вклада изучаемых показателей в диагностику причин хронического кашля использовался метод пошаговой логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Реактивность бронхов у больных с хроническим кашлем

Реактивность бронхов у больных основной группы оценивали по результатам провокационного теста с метахолином, который проведен у 43 больных (80%). У 11

пациентов метахолиновый тест не проводился по разным причинам: у 6 пациентов (11%) были противопоказания (у 5 - тяжелая степень обструкции дыхательных путей - $FEV_1 < 50\%$ от должных значений; у 1 - ларингоспазм); 4 пациентам (7,4%) тест на БГР не проводился по причине достоверного прироста FEV_1 по результатам теста на обратимость с β_2 -агонистом короткого действия (ΔFEV_1 32 – 53%); 1 больная от проведения бронхопровокационного теста отказалась.

Проба с метахолином выявила наличие БГР у 25 пациентов (58%) и её отсутствие – у 18 (42%). Результаты теста представлены на рисунке 1.

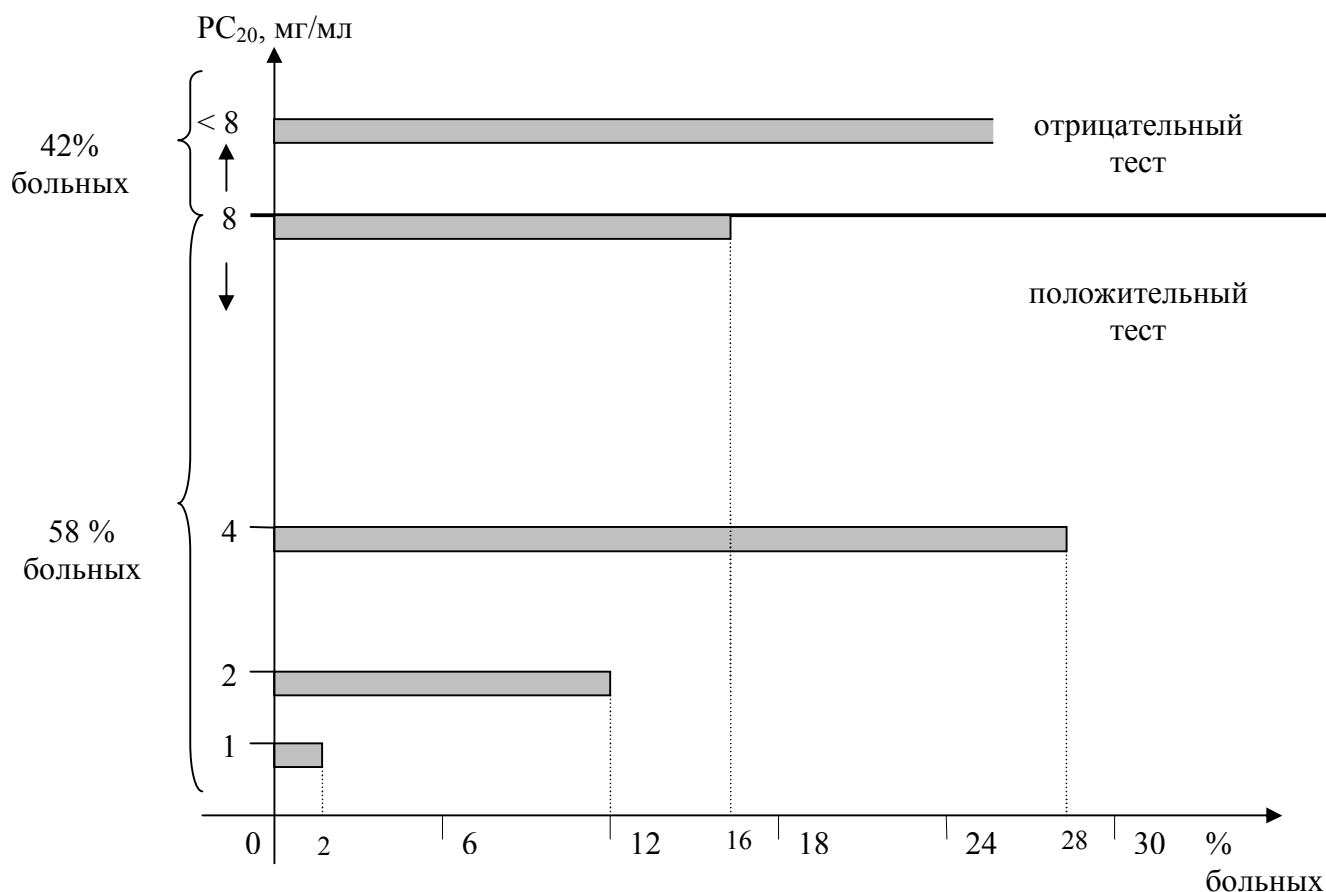


Рис. 1 Результаты провокационного теста на БГР с метахолином

Сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания в зависимости от наличия (Ia группа) либо отсутствия бронхиальной гиперреактивности (Iб группа) показал следующее (табл. 3).

Таблица 3

Показатели функции внешнего дыхания у больных с хроническим кашлем ($M \pm SD$)

Показатели (%)	Больные с БГР n = 25 (Ia)	Больные с нормальной реактивностью n = 18 (Iб)
a	b	c
FVC	116,73 ± 27,99	120,65 ± 15,42
FEV ₁	106,19 ± 59,94	113,12 ± 17,20
FVC/FEV ₁	90,85 ± 12,32	93,81 ± 9,60

a	b	c
FEF ₂₅	90,21 ± 36,57	100,66 ± 22,92
FEF ₅₀	66,97 ± 30,11	81,00 ± 22,74
FEF ₇₅	57,42 ± 34,79	60,79 ± 21,88
ΔFEV ₁	11,47 ± 10,87*	1,54 ± 4,36

Примечание: *- знак достоверности отличия при сравнении показателей больных с БГР и больных с нормальной реактивностью; p = 0,0007

У больных с наличием БГР и больных с нормальной реактивностью, статистически значимая разница выявлена только по ΔFEV₁ на β₂-симпатомиметик короткого действия.

При сравнении показателей кривой «поток – объем» у больных с наличием БГР (Ia), с нормальной реактивностью бронхов (Iб) и больных БА (II группа) мы получили следующее. Все показатели ФВД у больных БА были достоверно ниже, чем у больных Ia и Iб групп. Возможно, это связано с тем, что II группу сравнения, в основном, составили больные со средней степенью тяжести болезни.

У 24 больных (96%) с положительным тестом на гиперреактивность бронхов (БГР) в ходе обследования в качестве единственной причины хронического кашля либо одной из причин выставлен диагноз впервые выявленной бронхиальной астмы, причем у 14 из них (56%) – кашлевой ее вариант, а у 10 (40) - бронхиальная астма средней степени тяжести. У 1 больного с БГР причиной хронического кашля явилось сочетание PNDS +ГЭРБ.

У больных с нормальной реактивностью (Iб) причинами хронического кашля были: хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, либо их сочетание, а также сочетание PNDS +ГЭРБ. Ни у одного больного с нормальной реактивностью бронхов не выставлен в качестве причины хронического кашля диагноз бронхиальной астмы.

2. Нитриты в парах дыхательного конденсата у больных с хроническим кашлем неустановленной причины

Исследование показало, что в группе больных хроническим кашлем имело место достоверно более высокое содержание нитритов в парах дыхательного конденсата по сравнению со здоровыми (рис. 2).

При сравнении концентрации метаболитов оксида азота в парах дыхательного конденсата у больных основной группы (I) и больных бронхиальной астмой (II группа) получено следующее. У больных I группы были достоверно более низкие средние показатели концентрации метаболитов оксида азота в парах конденсата выдыхаемого воздуха (табл. 4). Концентрация метаболитов NO в парах конденсата выдыхаемого воздуха отражает характер и степень выраженности воспаления в бронхах. Поскольку NO продуцируется целым рядом клеток – участников воспаления, у больных БА эозинофильное воспаление приводит к активации iNOS и усилению ее экспрессии в эпителии дыхательных путей и клетках - участниках воспаления. Это сопровождается значительным повышением концентрации NO в дыхательных путях и в парах конденсата выдыхаемого воздуха у этих больных. Основная группа же больных состояла, как уже было указано, не только из больных с диагнозом БА, но также включала больных без воспалительных изменений в

бронхиальном дереве, что и объясняет более низкие показатели концентрации метаболитов NO в этой группе по сравнению со II группой.

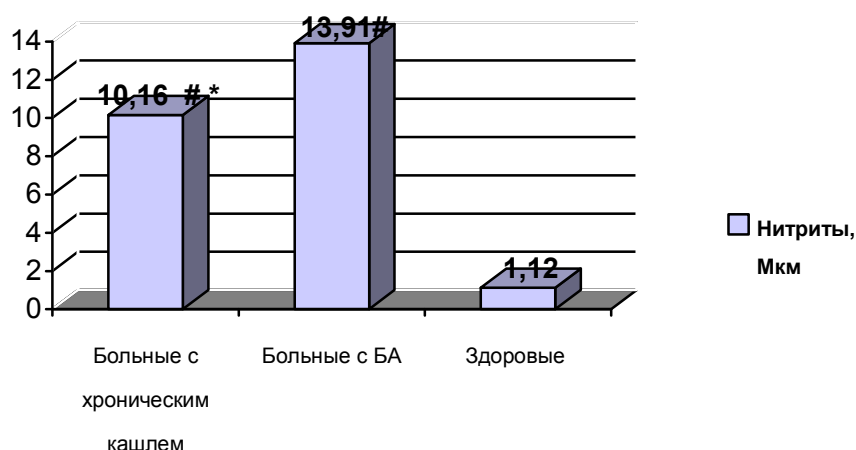


Рис. 2 Содержание нитритов в парах дыхательного конденсата у больных с хроническим кашлем (I группа) и бронхиальной астмой (II группа)

Примечание: # - различия достоверны в сравнении со здоровыми ($P < 0,05$),

* - различия достоверны в сравнении с больными БА ($P < 0,01$)

Анализ концентрации метаболитов оксида азота в парах дыхательного конденсата в основной группе в зависимости от наличия либо отсутствия бронхиальной гиперреактивности и во II группе показал следующее (табл. 4). Самое высокое содержание нитритов было обнаружено в подгруппе с положительным тестом на БГР и у больных БА, причем в этих группах показатели оказались практически одинаковыми (табл. 4). У больных с нормальной реактивностью значения нитритов в парах дыхательного конденсата также достоверно выше, чем у здоровых. При сравнении этого показателя у больных основной группы с положительным и отрицательным тестом на БГР выявлено достоверно более высокое содержание нитритов у пациентов с БГР. Вероятно, это связано с тем, что практически у всех больных этой подгруппы (Ia) выявлена бронхиальная астма.

Таблица 4

Содержание нитритов парах дыхательного конденсата у больных с БГР (Ia) и с нормальной реактивностью (Iб) и больных БА ($M \pm SD$)

Показатель	Больные с БГР (Ia) n = 25	Больные с нормальной реактивностью (Iб) n = 18	Больные БА (II) n = 23	Здоровые n = 10	p
	1	2	3	4	
Нитриты, мкМ	$13,00 \pm 6,10$	$4,31 \pm 1,94$	$13,91 \pm 5,36$	$1,12 \pm 0,37$	$P_{1-2} = 0,000001$ $P_{1-4} = 0,000001$ $P_{2-4} = 0,000025$ $P_{2-3} = 0,000000$ $P_{3-4} = 0,000000$

3. Характеристика клеточного состава индуцированной мокроты у больных хроническим кашлем неустановленной причины

Результаты сравнительного анализа клеточного состава индуцированной мокроты больных I, II групп и здоровых представлены на рис. 3. Лишь по цитозу не выявлено достоверных отличий ИМ больных и здоровых. В обеих группах больных достоверно снижено среднее содержание макрофагов, увеличено количество эозинофилов и нейтрофилов, а во II группе также было снижено среднее содержание и лимфоцитов по сравнению с контролем. Цитограммы мокроты I и II групп достоверно не различались между собой.

При анализе клеточного состава индуцированной мокроты у больных основной группы в зависимости от наличия либо отсутствия БГР и больных БА (II группа) обнаружено следующее. У больных с БГР (подгруппа Ia) только показатели цитоза достоверно не отличались от значений группы контроля. Процентное содержание макрофагов и лимфоцитов было достоверно ниже, а процент эозинофилов и нейтрофилов достоверно выше, чем в контроле (табл. 5). Особенно заметно существенное увеличение количества эозинофилов ($15,88 \pm 10,03\%$), в сравнении со здоровыми ($0,2 \pm 0,42\%$).

В подгруппе Ib количество эозинофилов и лимфоцитов достоверно не отличалось от значений группы здоровых. Достоверно было снижено содержание макрофагов в сравнении с группой здоровых, увеличено представительство нейтрофилов, в 2,3 раза превышающее контрольные значения, выше цитоз (табл. 5). Вероятно, это связано с тем, что в этой подгруппе были больные с ХБ и ХОБЛ, что выявлено в ходе дальнейшего обследования.

Сравнительный анализ цитограмм подгрупп Ia и Ib показал, что в мокроте больных с нормальной реактивностью бронхов был достоверно выше цитоз и процентное содержание лимфоцитов и нейтрофилов, а количество эозинофилов ниже этих значений Ia группы.

Показатели клеточного состава ИМ Ia подгруппы оказались схожими с таковыми у больных II группы, исключая процентное содержание эозинофилов, которое в мокроте больных Ia подгруппы оказалось самым высоким. Что касается сравнительного анализа клеточного состава мокроты больных Ib и II группы, то у больных с нормальной реактивностью бронхов оказался достоверно выше процент лимфоцитов и ниже процент эозинофилов.

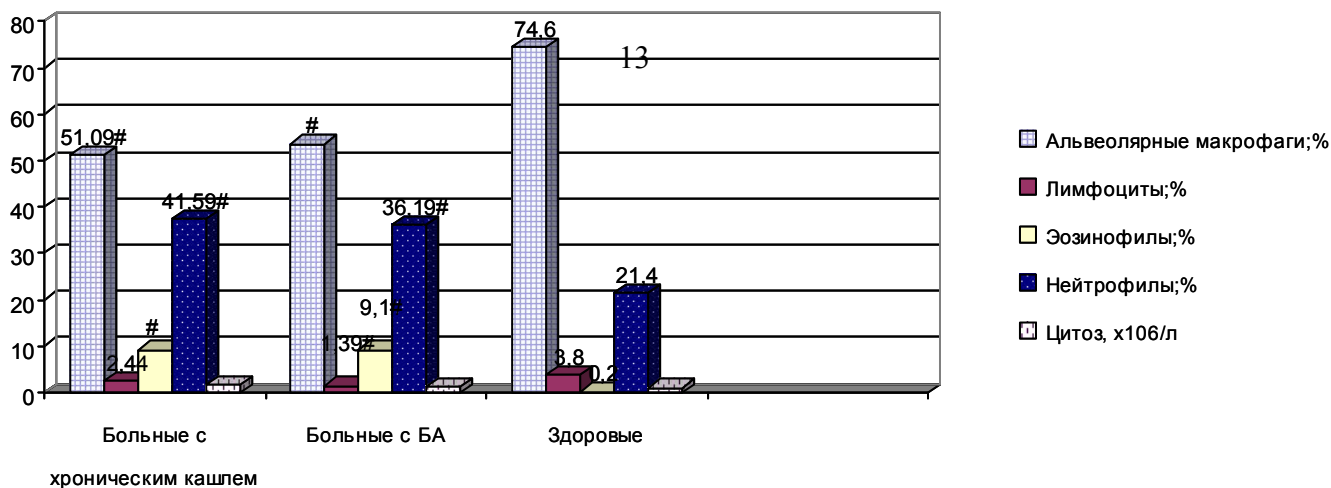


Рис 3. Относительное содержание клеток в индуцированной мокроте у больных с хроническим кашлем

Примечание: # - различия достоверны в сравнении со здоровыми ($P < 0,05$),

Таблица 5

Клеточный состав индуцированной мокроты у больных с хроническим кашлем в зависимости от уровня реактивности бронхов и больных БА ($M \pm SD$)

Показатели	Больные с БГР (Ia) n = 25	Больные с нормальной реактивностью (Iб) n = 18	Больные БА (II) n = 21	Здоровые n = 10	p
	1	2	3	4	
Цитоз, $\times 10^6/\text{л}$	$1,15 \pm 0,31$	$2,19 \pm 1,28$	$1,26 \pm 0,34$	$1,04 \pm 0,19$	$P_{1-2} = 0,000001$ $P_{2-4} = 0,000005$ $P_{2-3} = 0,001$
Макрофаги, %	$52,9 \pm 12,98$	$48,23 \pm 23,18$	$53,66 \pm 15,06$	$74,60 \pm 8,13$	$P_{1-4} = 0,015$ $P_{2-4} = 0,003$
Лимфоциты, %	$1,66 \pm 1,44$	$3,62 \pm 3,84$	$1,39 \pm 1,21$	$3,8 \pm 3,01$	$P_{1-2} = 0,047$ $P_{1-4} = 0,02$ $P_{3-4} = 0,0026$ $P_{2-3} = 0,014$
Эозинофилы, %	$15,88 \pm 10,03$	$1,0 \pm 1,7$	$9,10 \pm 4,60$	$0,2 \pm 0,42$	$P_{1-2} = 0,00001$ $P_{1-4} = 0,00000$ $P_{3-4} = 0,00001$ $P_{1-3} = 0,006$ $P_{2-3} = 0,00000$
Нейтрофилы, %	$30,23 \pm 10,75$	$47,16 \pm 21,76$	$36,19 \pm 16,19$	$21,40 \pm 10,21$	$P_{1-2} = 0,004$ $P_{1-4} = 0,02$ $P_{2-4} = 0,001$ $P_{3-4} = 0,00089$

Анализ клеточного состава ИМ у больных основной группы в зависимости от выставленного при дальнейшем обследовании диагноза показал, что самое высокое количество эозинофилов обнаружено у больных, где одной из причин хронического кашля была бронхиальная астма в виде единственной причины либо в сочетании с другими заболеваниями. Оно составило $14,96 \pm 8,98\%$, и было достоверно выше этих значений не только в подгруппе больных, у которых не было бронхиальной

астмы, но и выше средних значений этой величины у больных II группы (табл. 6). Более высокие показатели эозинофилии в подгруппе больных основной группы, имеющих в качестве одной из причин хронического кашля бронхиальную астму, вероятно, связаны с тем, что эти больные на момент включения в исследование не получали лечения и имели более высокую степень активности воспалительного процесса, чем больные II группы, которые на момент исследования уже получали базисную противовоспалительную терапию.

Таблица 6

Клеточный состав индуцированной мокроты у больных основной группы в зависимости от выставленного при дальнейшем обследовании диагноза и больных БА (M ± SD)

Показатели	Основная группа		Больные БА n = 21	p
	Больные с диагнозом БА n = 32	Больные без БА n = 22		
	1	2	3	
Цитоз, $\times 10^6/\text{л}$	1,19 ± 0,35	2,26 ± 1,20	1,26 ± 0,34	$P_{1-2} = 0,000029$
Макрофаги, %	54,12 ± 14,82	48,30 ± 22,30	53,66 ± 15,06	$P > 0,05$
Лимфоциты, %	1,72 ± 1,41	5,57 ± 3,28	1,39 ± 1,21	$P > 0,05$
Эозинофилы, %	14,96 ± 8,98	0,83 ± 1,6	9,10 ± 4,60	$P_{1-2} = 0,00000$ $P_{1-3} = 0,008$ $P_{2-3} = 0,00000$
Нейтрофилы, %	29,20 ± 9,84	45,29 ± 20,49	36,19 ± 16,19	$P_{1-2} = 0,004$

4. Взаимосвязи показателей функции внешнего дыхания с концентрацией нитритов в парах дыхательного конденсата и цитологическим составом индуцированной мокроты у больных хроническим кашлем

Найдена тесная прямая корреляционная связь между уровнем метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха и эозинофилами индуцированной мокроты у больных хроническим кашлем ($r = 0,80$; $p = 0,00000$). Учитывая, что повышение эозинофилов в мокроте отражает наличие аллергического воспаления бронхов, этот факт может свидетельствовать о том, что концентрация метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха косвенно отражает степень выраженности аллергического воспаления в дыхательных путях.

Корреляционный анализ также продемонстрировал, что у больных хроническим кашлем чем выше уровень метаболитов NO в парах дыхательного конденсата, тем меньше FEV₁ ($r = - 0,57$; $p = 0,003$), FEF25 ($r = - 0,35$; $p = 0,01$), FEF50 ($r = - 0,30$; $p = 0,027$), FEF75 ($r = - 0,37$; $p = 0,028$).

Помимо этого, обнаружена прямая, средней силы, корреляционная зависимость между уровнем метаболитов NO в парах дыхательного конденсата и уровнем прироста FEV₁ на β_2 симпатомиметик короткого действия ($r = 0,57$; $p = 0,002$).

Обнаружена прямая корреляционная связь между числом лимфоцитов в ИМ и показателями FEV₁ ($r = 0,39$; $p = 0,04$), FVC / FEV₁ ($r = 0,32$; $p = 0,03$) FEF50 ($r = 0,41$; $p = 0,03$), FEF75 ($r = 0,36$; $p = 0,01$) отрицательная связь с уровнем прироста FEV₁ на β_2 - симпатомиметик короткого действия ($r = - 0,49$; $p = 0,002$). Положительная, средней силы, корреляционная связь обнаружена между количеством эозинофилов и уровнем прироста FEV₁ на β_2 - симпатомиметик короткого действия ($r = 0,46$; $p = 0,01$).

У больных с хроническим кашлем и гиперреактивностью бронхов (Ia группа) имеет место тесная положительная корреляция между уровнем метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха и эозинофилами индуцированной мокроты ($r = 0,82$; $p = 0,02$). Поскольку в ходе дальнейшего обследования у 96% больных с БГР выявлена БА в качестве единственной причины либо одной из причин хронического кашля, можно считать, что определение уровня метаболитов NO действительно может быть косвенным методом для оценки наличия и степени выраженности аллергического воспаления бронхов. Известно, что выделение NO увеличивается при обострении астмы, в позднюю фазу ответа на аллерген, когда провоспалительные цитокины вызывают экспрессию индуцибельной NOS.

Установлено наличие прямой корреляционной связи между PC₂₀ метахолина и наличием кашля по ночам ($r = 0,45$; $p = 0,02$).

При анализе взаимосвязей данных спирографии и метаболитов NO обнаружена слабая обратная корреляция между уровнем метаболитов NO в дыхательном конденсате и FEV₁ ($r = - 0,33$; $p = 0,02$) и положительная, средней силы, корреляционная зависимость между уровнем метаболитов NO в парах дыхательного конденсата и уровнем прироста FEV₁ на β_2 симпатомиметик короткого действия ($r = 0,64$; $p = 0,04$). Как и при корреляционном анализе всей I группы, сохраняется прямая связь средней силы между Δ FEV₁ на β_2 симпатомиметик короткого действия и количеством эозинофилов в индуцированной мокроте ($r = 0,57$; $p = 0,02$).

В подгруппе больных с нормальной реактивностью бронхов только найдена обратная корреляционная зависимость между цитозом и FEV₁ ($r = - 0,49$; $p = 0,037$), FVC ($r = - 0,48$; $p = 0,01$) и FEV75 ($r = - 0,52$; $p = 0,03$), которой не было при корреляционном анализе всей I группы. Кроме этого, обнаружена средней силы прямая корреляционная связь между уровнем прироста FEV₁ на β_2 - симпатомиметик короткого действия и цитозом ($r = 0,50$; $p = 0,01$).

В этой подгруппе не выявлено взаимосвязи уровня метаболитов NO в парах дыхательного конденсата с клеточным составом индуцированной мокроты, длительностью кашля и показателями функции внешнего дыхания.

5. Характеристика эндоскопической картины пищевода и желудка и морфологическая картина биоптатов пищевода у больных хроническим кашлем

У всех пациентов основной группы мы провели ЭГДС для диагностики рефлюкс – эзофагита и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, которые являются диагностическими критериями ГЭРБ, и гистологическое исследование биоптатов слизистой пищевода, взятых из нижней трети.

По эндоскопическим данным, у 31 (57,4%) больного диагностированы изменения пищевода, причем у 26 из них не было жалоб, типичных для эзофагита. У 2 пациентов не было видимых эндоскопических изменений пищевода, несмотря на

яркую клиническую симптоматику эзофагита. У 28 пациентов эндоскопическая картина соответствовала рефлюкс – эзофагиту I степени тяжести.

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой пищевода выявлено хроническое воспаление слабой степени активности у 13 больных, умеренной активности – у 15 больных.

У 1 больного эндоскопическая картина характеризовалась наличием сливных эрозий, занимающих 50% окружности дистального отдела пищевода, а гистологическая - перестройкой эпителия на желудочный, отеком стромы и лимфоплазмочитарной инфильтрацией в ней, что расценено как наличие рефлюкс – эзофагита IV степени тяжести.

У 2 исследуемых, у которых при эндоскопическом исследовании не было визуальных признаков эзофагита, гистологическая картина соответствовала рефлюкс – эзофагиту I степени тяжести.

Состояние слизистой желудка оценивалось только визуально. Гиперемия слизистой желудка определялась у 39 (72,2%) больных основной группы, причем она наблюдалась у всех больных с поражением пищевода. Чаще выявлялась очаговая гиперемия слизистой желудка, лишь у 3 больных гиперемия распространялась на все отделы желудка. Гиперемия всех отделов слизистой желудка наблюдалась у тех больных, которым в ходе обследования в качестве причины хронического кашля выставлен диагноз впервые выявленной бронхиальной астмы средней степени тяжести в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

У 1 больного с поражением пищевода, которое соответствовало картине рефлюкс – эзофагита I степени тяжести, обнаружены эрозии желудка. Это тоже был больной с бронхиальной астмой средней степени тяжести в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Эрозивные повреждения были представлены единичными поверхностными дефектами слизистой оболочки желудка и локализовались в антральном отделе.

6. Содержание липидов в макрофагах мокроты и бронхиальных смывах у больных с хроническим кашлем неустановленной этиологии

Проведенное цитохимическое исследование альвеолярных макрофагов ИМ с подсчетом в них гранул липидов показало следующее. В группе здоровых людей, в среднем, найдено $8,2 \pm 0,86\%$ альвеолярных макрофагов, нагруженных липидами. Все они были со степенью нагруженности в 1 балл, то есть в цитоплазме макрофагов обнаруживалось не более 5 липидных гранул, и «липидный индекс» у здоровых, в среднем, составил $8,2 \pm 0,86$ баллов.

В группе пациентов с хроническим кашлем неустановленной этиологии репрезентативными оказались мазки ИМ только у 47 больных. У всех больных в ней имелись альвеолярные макрофаги с положительной реакцией на липиды, и их количество превышало контрольные показатели, в среднем, в 3,5 раза ($28,67 \pm 23,40\%$ и $8,2 \pm 0,86\%$ соответственно) (табл.7). Количество альвеолярных макрофагов со степенью нагруженности липидами в 1 балл составило, в среднем, $21,45 \pm 16,06\%$, число клеток со степенью нагруженности в 2 балла – $6,23 \pm 5,09\%$. У больных основной группы присутствовали также клетки со степенью нагруженности в 3 балла, где вся цитоплазма была заполнена гранулами липидов, и альвеолярные макрофаги, в которых гранулы липидов располагались даже

на ядре (нагруженность липидами в 4 балла), количество таких клеток составило, в среднем, $0,89 \pm 0,86\%$ и $0,102 \pm 0,38\%$ соответственно. «Липидный индекс» у больных с хроническим кашлем неустановленной этиологии составил $27,28 \pm 16,09$ баллов, что превышало контрольные значения в 3,3 раза (табл. 7). Как известно из литературных данных, макрофаги с наличием в них липидных гранул, содержащиеся в бронхиальном секрете, могут свидетельствовать о наличии гастроэзофагеального заброса и микроаспирации желудочного содержимого.

Таблица 7

Цитохимическая характеристика альвеолярных макрофагов индуцированной мокроты у больных с хроническим кашлем неустановленной этиологии ($M \pm SD$)

Показатели	Больные с хроническим кашлем неустановленной этиологии n = 47	Здоровые n = 10	p
	1	2	
Содержание АМ с положительной реакцией на липиды, %	$28,67 \pm 23,40$	$8,2 \pm 0,86$	$P_{1-2} = 0,0001$
Содержание АМ со степенью нагруженности липидами в 1 балл, %	$21,45 \pm 16,06$	$8,2 \pm 0,86$	$P_{1-2} = 0,0005$
Содержание АМ со степенью нагруженности липидами в 2 балла, %	$6,23 \pm 5,09$	0	$P_{1-2} = 0,016$
Содержание АМ со степенью нагруженности липидами в 3 балла, %	$0,89 \pm 0,86$	0	$P_{1-2} > 0,05$
Содержание АМ со степенью нагруженности липидами в 4 балла, %	$0,102 \pm 0,38$	0	$P_{1-2} > 0,05$
Липидный индекс (баллы)	$27,28 \pm 16,09$	$8,2 \pm 0,86$	$P_{1-2} = 0,0003$

Для изучения вопроса о роли макрофагов, содержащих липиды, в индуцированной мокроте в диагностике гастроэзофагеального рефлюкса был проведен анализ их количества у больных БА – 27 человек (1 группа), больных, больных БА в сочетании с ГЭРБ - 22 человека (2 группа) ГЭРБ – 15 человек (3 группа) и здоровых (4 группа).

Он показал увеличение количества клеток с положительной реакцией на липиды во всех этих группах по сравнению со здоровыми.

При БА без рефлюкс - эзофагита (1 группа) содержание макрофагов, нагруженных липидами было повышено в 1,9 раза, по сравнению с группой здоровых, и составило, в среднем, $15,54 \pm 5,48\%$. Также достоверно было увеличено количество клеток со степенью нагруженности липидами в 1 балл, в среднем, до $14,96 \pm 3,93\%$, и в 2 балла до $0,54 \pm 0,27\%$. Число клеток со степенью нагруженности липидами в 3 балла было минимальным и достоверно не отличалось от значений группы здоровых, а клетки с нагруженностью липидами в

4 балла отсутствовали, как и в контроле. «Липидный индекс» в этой группе увеличен в 2 раза по сравнению с контролем.

При БА в сочетании с рефлюкс - эзофагитом (2 группа) содержание клеток с положительной реакцией на липиды было большим (в среднем, $25,95 \pm 7,64\%$), и достоверно выше этого показателя у больных БА без рефлюкс – эзофагита и здоровых. Количество альвеолярных макрофагов со степенью нагруженности липидами в 1 балл было повышено до $21,84 \pm 5,99 \%$, выявлялись клетки со степенью нагруженности липидами в 2 и 3 балла, их количество в относительных величинах составило $3,90 \pm 1,58\%$ и $0,16 \pm 0,05\%$ соответственно. Не было разницы по содержанию альвеолярных макрофагов со степенью нагруженности липидами в 3 и в 4 балла, по сравнению со здоровыми. «Липидный индекс» в этой группе составил $29,37 \pm 11,95$ баллов, и достоверно отличался от его значений у здоровых.

Наибольшее число клеток с положительной реакцией на липиды выявлено в группе пациентов с рефлюкс – эзофагитом (3 группа), оно превышало показатели здоровых в 4,5 раза. Количество альвеолярных макрофагов со степенью нагруженности в 1 балл составило $25,13 \pm 9,29\%$, число клеток со степенью нагруженности в 2 балла – $6,64 \pm 4,33\%$. У больных этой группы было самое высокое количество клеток со степенью нагруженности липидами в 3 и в 4 балла.

Таким образом, наибольшее количество альвеолярных макрофагов, нагруженных липидами, и самый высокий «липидный индекс», по сравнению с контролем, оказался у больных с рефлюкс – эзофагитом.

Для решения вопроса о возможности использования ИМ, как неинвазивного метода получения бронхиального секрета вместо бронхиальных смывов, полученных при БФС, и возможности использования ее для диагностики ГЭР мы сравнили количество макрофагов, нагруженных липидами и «липидный индекс», в ИМ и в БАЛ у одних и тех же больных основной группы (табл. 8). Результаты исследования ИМ и БАЛ оказались сопоставимыми, и достоверных отличий в значениях показателей мы не выявили. Это обстоятельство представляется очень важным для практики, поскольку метод исследования ИМ является неинвазивным и не сопряжен с трудностями получения бронхиальных смывов.

Таблица 8

Сравнительная цитохимическая характеристика альвеолярных макрофагов ИМ и БАЛ у больных с хроническим кашлем неустановленной этиологии ($M \pm SD$)

Показатели	ИМ n = 19	БАЛ n = 19	p
а	б	с	д
Содержание АМ с положительной реакцией на липиды, %	$22,21 \pm 8,09$	$20,43 \pm 8,34$	$P > 0,05$
Содержание АМ со степенью нагруженности липидами в 1 балл, %	$17,07 \pm 6,43$	$16,73 \pm 6,18$	$P > 0,05$
Содержание АМ со степенью нагруженности липидами в 2 балла, %	$3,5 \pm 1,07$	$2,96 \pm 1,8$	$P > 0,05$
Содержание АМ со степенью нагруженности липидами в 3 балла, %	$1,64 \pm 0,59$	$0,74 \pm 0,36$	$P > 0,05$

a	b	c	d
Содержание АМ со степенью нагруженности липидами в 4 балла, %	0	0	P > 0,05
Липидный индекс (баллы)	29,14 ± 14,93	24,84 ± 13,56	P > 0,05

7. Причины хронического кашля

Проведенный комплекс обследования позволил установить у всех больных основной группы заболевания, которые можно рассматривать в качестве причины хронического кашля.

Диагноз БА верифицировался согласно критериям проекта GINA, с учетом данных функциональных методов обследования (проба на обратимость с вентолином, бронхопровокационный тест с метахолином), данных анализа ИМ, содержания нитритов в парах дыхательного конденсата. Диагноз ХОБЛ в результате дообследования был верифицирован в соответствии с рекомендациями GOLD, с учетом наличия соответствующей клинической картины, данных спирографии, пикфлоуметрии, бронхофиброскопии, анализа ИМ.

Диагноз хронического бронхита основан на наличии клинической картины, подтвержден данными эндоскопического осмотра бронхиального дерева, спирографии, пикфлоуметрии, анализа ИМ.

При диагностике PNDS учитывали жалобы на «ощущение стекания в горло», потребность в частой «прочистке горла» (откашливании), скоплении слизи в полости носа, которая стекает по задней стенке глотки, раздражая при этом гортанно – глоточные рецепторы. Особое внимание обращалось на область носа и глотки с обязательным проведением передней и задней риноскопии и фарингоскопии, а, при необходимости, и рентгенографии придаточных пазух носа.

Диагноз ГЭРБ базировался на анамнестических, клинических данных, данных эндоскопического осмотра эзофагогастральной зоны и морфологического исследования биоптатов слизистой нижней трети пищевода.

Перечень диагнозов и их относительная частота представлены в табл. 9. Как видно из нее, мы определили наличие только одной причины кашля у 21 больного (38,9%), 2 причин - у 27 больных (50%), сочетание 3 причин - у 5 пациентов (9,3%).

Наиболее частой причиной хронического кашля была бронхиальная астма как единственная причина (26%), либо ее сочетание с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (22%) и постназальным затеком вследствие хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (11%).

Таблица 9

Причины хронического кашля

1 причина	Кол-во больных	% случаев
a	b	c
Бронхиальная астма, кашлевой вариант	9	16,7
Бронхиальная астма средней степени тяжести	5	9,3
Хронический бронхит	4	7,4
Хроническая обструктивная болезнь легких	1	1,8
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	2	3,7

a	b	c
Всего:	21	38,9
2 причины:		
Бронхиальная астма, кашлевой вариант + ГЭРБ	5	9,3
Бронхиальная астма средней степени тяжести + ГЭРБ	7	13
Бронхиальная астма, кашлевой вариант + PNDS	2	3,7
Бронхиальная астма средней степени тяжести + PNDS	1	1,8
Хронический бронхит + ГЭРБ	6	11,1
Хроническая обструктивная болезнь легких + ГЭРБ	1	1,8
PNDS + хронический бронхит	1	1,8
PNDS + ГЭРБ	5	9,3
Всего:	28	51,8
3 причины:		
Бронхиальная астма, кашлевой вариант + PNDS + ГЭРБ	1	1,8
Бронхиальная астма средней степени тяжести + PNDS + ГЭРБ	2	3,7
PNDS + хронический бронхит + ГЭРБ	1	1,8
Хроническая обструктивная болезнь легких + PNDS + ГЭРБ	1	1,8
Всего:	5	9,3

ВЫВОДЫ:

1. У больных с хроническим кашлем частота гиперреактивности бронхов по результатам метахолинового теста составила 58%. У 96% больных, имеющих бронхиальную гиперреактивность, диагностирована бронхиальная астма в качестве одной из причин хронического кашля.

2. В группе больных с хроническим кашлем, в среднем, имеет место повышенное содержание нитритов в парах дыхательного конденсата, при этом самая высокая их концентрация выявлена у больных с положительным тестом на бронхиальную гиперреактивность.

3. Клеточный состав индуцированной мокроты у больных с хроническим кашлем характеризуется более высоким содержанием эозинофилов и нейтрофилов и более низким содержанием альвеолярных макрофагов, чем у здоровых. У больных с бронхиальной гиперреактивностью содержание эозинофилов в индуцированной мокроте достоверно выше, чем у больных с нормальной реактивностью бронхов.

4. Наиболее частой причиной хронического кашля у пациентов, не имеющих патологических изменений со стороны рентгенограммы органов грудной клетки, не курящих и не принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, была бронхиальная астма как единственная причина (26%), либо ее сочетание с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (22%) и постназальным затеком вследствие хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (11%).

5. У больных с хроническим кашлем, в ходе обследования которых выявлена гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в качестве одной из причин кашля, в индуцированной мокроте и бронхиальных смывах найдено максимальное

количество альвеолярных макрофагов, содержащих липиды, и высокий «липидный индекс».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики БА как одной из причин хронического кашля следует рекомендовать анализ клеточного состава индуцированной мокроты и определение метаболитов оксида азота в парах дыхательного конденсата как маркеров аллергического воспаления в дыхательных путях.

2. При неуточненной этиологии хронического кашля, даже при отсутствии диспепсических жалоб, следует иметь ввиду возможность наличия у этих больных гастроэзофагеального рефлюкса, что служит обоснованием для дополнительного обследования с целью его диагностики. Наличие не менее 16% нагруженных липидами альвеолярных макрофагов в ИМ может быть скринингом для дообследования на наличие у больного гастроэзофагеального рефлюкса.

3. У больных с хроническим кашлем для установления его причины рекомендовано проведение теста на бронхиальную гиперреактивность, осмотр ЛОР – врача с проведением передней и задней риноскопии, фарингоскопии, эзофагогастроскопию с биопсией слизистой оболочки нижней трети пищевода и морфологическим исследованием биоптатов.

Список печатных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Значение исследования индуцированной мокроты в клинической практике // 15 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Материалы. – М., 2005. – С. 78. – соавт.: Волкова Л.И., Боярко В.В., Капитанова Д.В., Смирнова С.В., Филонова Н.Н.

2. Причины хронического кашля // 15 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Материалы. – М., 2005. – С. 157. - соавт.: Волкова Л.И., Богомятков В.С., Давыдов А.В., Киселева Ю.В.

3. Хронический кашель: рациональный подход к диагностике и лечению // Методические рекомендации. - Томск, 2005. - соавт.: Волкова Л.И., Букреева Е.Б.

4. Частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с хроническим кашлем // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2005. - №19. – С. 18-19. - соавт.: Волкова Л.И.

5. Хронический кашель: рациональный подход к диагностике и лечению // Медицина в Кузбассе. Современные технологии и организация работы многопрофильной больницы. – 2005. - №7. – С. 87. - соавт.: Волкова Л.И., Богомятков В.С., Давыдов А.В., Киселева Ю.В.

6. Markers of the inflammation in patients with chronic cough // European Respiratory Journal. Abstracts 15 th Annual Congress. – Munich. – 2006. – P.517. – co-authors: Volkova L.I.

7. Альвеолярные макрофаги, нагруженные липидами, в индуцированной мокроте у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Бюллетень Сибирской медицины. – 2006. - №4. – С. 136-139. - соавт.: Волкова Л.И., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Богомятков В.С.

8. Роль альвеолярных макрофагов, нагруженных липидами, в индуцированной мокроте в диагностике причин хронического кашля // 16 Национальный конгресс по

болезням органов дыхания. Материалы. – С-Петербург, 2006. – С. 104. - соавт.: Волкова Л.И., Суходоло И.В., Плешко Р.И.

9. Реактивность бронхов у больных хроническим кашлем неустановленной причины // 16 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Материалы. – С-Петербург, 2006. – С. 55. - соавт.: Волкова Л.И.

10. Неинвазивные методы оценки воспаления при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких // 16 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Материалы. – С-Петербург, 2006. – С. 13. - соавт.: Волкова Л.И., Боярко В.В., Капитанова Д.В.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМ – альвеолярные макрофаги

БА – бронхиальная астма

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

БГР – бронхиальная гиперреактивность

БФС - бронхофиброскопия

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ИМ – индуцированная мокрота

КВА – кашлевой вариант астмы

ЛИ – «липидный индекс»

ЛФ – лимфоциты

НФ – нейтрофилы

РЭ – рефлюкс – эзофагит

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЭФ – эозинофилы

FEV₁ - объем форсированного выдоха за первую секунду

ΔFEV₁ – прирост FEV₁ по отношению к должным величинам

FEF₂₅₋₇₅ – форсированный среднеэспираторный поток

FVC/ FEV₁ – индекс Тиффно

NO – оксид азота

NO-C – NO- синтаза

PC₂₀ – провокационная концентрация метахолина, приводящая к 20% снижению FEV₁

PNDS – постназальный дрип синдром (постназальный затек)