

К.-М.О.Минкайлов, Э.К.Минкайлов

Клинические и функционально-фармакологические особенности впервые диагностированной астмы

Дагестанская государственная медицинская академия, ДНЦ РАМН

К.-М.О.Минкайлов, Е.К.Минкайлов

Clinical, functional and pharmacological features of newly diagnosed asthma with atypical course

Summary

We thoroughly assessed clinical signs, lung function, results of pharmacological tests, and allergic examinations of 83 patients with newly diagnosed asthma with atypical manifestations. The most frequent and pathognomic asthma sign is an acute attack of dry cough, especially at night. Fifty per cent of patients have moderate bronchial obstruction. Majority of asthma patients demonstrate a positive bronchodilating test which confirms asthma diagnosis. Normal baseline lung function also requires the bronchodilating test to be performed because a considerable increase in FEV₁ has been noted in some cases. The diagnosis of asthma in patients with atypical manifestations should be reached using a complex approach.

Резюме

Проведена тщательная оценка клинической симптоматики, анализа ФВД, результатов функционально-фармакологических проб, аллергологических исследований 83 больных бронхиальной астмой (БА), выявленной впервые и с исходно атипичным проявлением заболевания. Наиболее частым и патогномичным для больных БА является эпизодический, приступообразный, особенно ночной, кашель. В 50 % случаев наблюдаются преимущественно умеренные нарушения БП. У большинства больных БДП дает существенный прирост показателей, что подтверждает диагноз БА. При нормальных исходных показателях ФВД также целесообразно проведение ингаляционной пробы с бронходилататором, ибо в ряде случаев наблюдается существенный прирост ОФВ₁. Для окончательной диагностики БА при атипичной симптоматике должен быть использован комплексный подход.

Бронхиальная астма (БА) на начальных этапах нередко проявляется нетипичной симптоматикой без ощутимых приступов удушья [1, 2]. По данным ряда авторов, до 86 % больных БА не попадают в поле зрения пульмонологов из-за отсутствия типичных приступов [2]. В ряде случаев болезнь может протекать в виде эпизодических или ночных приступов кашля [3], одышки при физической нагрузке [4], периодически появляющегося свистящего дыхания и дискомфорта в груди [1]. Длительное время такие больные наблюдаются у терапевтов, назначающих по поводу хронического бронхита (ХБ) антибактериальные препараты: среди участковых врачей бытует мнение о том, что если пациент жалуется на кашель с мокротой, то у него бронхит. В зарубежной литературе имеются отдельные описания кашлевого варианта БА [5–7]. В российской печати подобных работ крайне мало, несмотря на то, что неправильная трактовка причин кашлевого синдрома — одна из основных диагностических ошибок у больных с заболеванием органов дыхания [2, 3, 8].

Целью исследования явилось определение диагностической ценности неспецифических респираторных признаков на ранних стадиях БА.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 83 больных БА, от 2 нед. до 6 мес. наблюдавшихся у врачей

общей практики с различными респираторными жалобами. БА у всех пациентов была впервые диагностирована в нашей клинике только после целенаправленных пульмонологических исследований. У большинства больных были разные направительные диагнозы (бронхит, пневмония, простуда, респираторная инфекция), практически все они получали антибиотики, что приводило к ухудшению состояния и прогрессированию заболевания. У 36 (43,3 %) пациентов БА проявлялась мучительными, чаще ночными, приступами кашля, 18 (21,7 %) — предъявляли жалобы на эпизодический "свист" и дискомфорт в груди, 15 (18,1 %) — беспокоила одышка при физической нагрузке, 14 (16,9 %) — короткие ситуационные приступы удушья, исчезающие самостоятельно или после приема разных лекарственных препаратов. За время наблюдения у терапевтов ни одному больному не был оценен аллергологический анамнез, не

Таблица 1
Распределение больных по полу и возрасту

Больные	Возраст, годы					
	< 20	21–30	31–40	41–50	51–60	> 61
Мужчины n = 32	4	3	7	9	7	2
Женщины n = 51	3	13	14	10	10	1
Всего n (%)	7 (8,4)	16 (19,3)	21 (25,3)	19 (22,9)	17 (20,5)	3 (3,6)

выполнены аллергологические пробы, не исследована ФВД.

Характеристика больных представлена в табл. 1.

Моложе 50 лет было 75,9 % больных. Женщин оказалось в 1,6 раза больше, чем мужчин (61,5 % против 38,5 %). Особенности профессиональной predisposition к заболеванию БА в целом выявлено не было, но 14 (27,5 %) женщин работали в сфере торговли и пищевой промышленности, 7 (13,7 %) — в медицинских учреждениях, 6 (11,8 %) были экономистами и бухгалтерами. В большинстве случаев появление первых признаков болезни было связано с контактом с внешними раздражителями различного происхождения и химического состава.

У всех больных был тщательно изучен аллергологический анамнез, проведены кожные скарификационные пробы, исследованы показатели ФВД как исходные, так и после бронходилатационной пробы (БДП). При необходимости подтверждения БА использовались ингаляционные бронхоспастические средства (метахолин, обзидан), проводился пикофлоуметрический мониторинг (ПФМ). Оценивали абсолютное количество эозинофилов в периферической крови и мокроте (при ее наличии).

Группа контроля состояла из 33 добровольцев.

Полученные данные были обработаны статистически с помощью пакета компьютерных программ *Biostat*.

Результаты исследования и обсуждение

При тщательной оценке анамнестических данных и объективного исследования нами были получены данные, которые могли бы помочь терапевтам заподозрить БА у всех пациентов (табл. 2). Это предшествующие аллергические заболевания у 71,1 % больных, ХБ, не связанный с курением — у 25,3 %, БА и другие аллергические заболевания у близких родственников в 32,5 % и 16,9 % случаев, соответственно.

Таблица 2
Особенности анамнеза у больных с впервые диагностированной БА, n (%)

Показатель	Мужчины n = 32	Женщины n = 51	Всего n = 83
Курение	18 (56,2)	14 (27,4)*	32 (38,5)
Аллергозы в анамнезе	20 (62,5)	39 (76,5)	59 (71,1)
Крапивница, отек Квинке	4 (12,5)	15 (29,4)	19 (22,9)
Аллергический ринит	11 (34,3)	17 (33,3)	28 (33,7)
Аллергический дерматит	5 (15,6)	13 (25,5)	18 (21,7)
ХБ	5 (15,6)	16 (31,4)	21 (25,3)
Пневмонии	5 (15,6)	8 (15,7)	13 (15,7)
БА у родственников	11 (34,3)	16 (31,4)	27 (32,5)
Пищевая аллергия	1 (3,2)	1 (2)	2 (2,4)
Лекарственная аллергия	3 (9,4)	3 (5,9)	6 (7,2)
Аллергия у родственников	5 (15,6)	9 (17,6)	14 (16,9)

Примечание: * — все женщины — пассивные курильщики.

Аллергические заболевания, так же как и БА, заметно чаще диагностировались у женщин, чем у мужчин (76,5 % против 62,5 %). Женщины значительно чаще мужчин страдали крапивницей и отеком Квинке (29,4 % против 12,5 %) и атопическим дерматитом (25,5 % против 15,6 %).

Среди мужчин курили 56,2 %. Активно не курила ни одна из женщин, но 27,4 % из них оказались пассивными курильщиками.

ХБ чаще диагностировали у женщин (31,4 % против 15,6 %), что, как мы предполагаем, объясняется гипердиагностикой. Мы убеждены, что у этой категории больных, особенно женщин, еще на ранних этапах БА проявлялась малыми симптомами. Частично мужчин диагностировали ХБ также необоснованно, что в дальнейшем было подтверждено функционально-фармакологическими пробами.

После тщательной оценки респираторной симптоматики можно было убедиться в том, что кашель, отделение мокроты и периодическая одышка, воспринимаемые участковыми врачами как симптомы ХБ, были начальными признаками БА (табл. 3).

Ночной приступообразный кашель наблюдался в 43,4 % случаев. Только одышка при физической нагрузке была отмечена у 30,1 % больных, в 31,3 % случаев болезнь на начальных этапах проявлялась свистящим дыханием и дискомфортом в грудной клетке. Мокрота у этих больных чаще выделялась в небольшом количестве и трудно отходила. У 4 (4,8 %) больных был диагностирован полипоз носа и у 4 — непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов.

Статистически достоверных отличий по частоте встречаемости респираторных симптомов у мужчин и женщин обнаружено не было, $p > 0,05$.

Различные нарушения бронхиальной проходимости (БП) были выявлены у половины пациентов. При индивидуальной оценке показателей ФВД, нормальные их величины зафиксированы у 37 (50 %) из 74 больных. Умеренные нарушения БП были отмечены в 25 (33,7 %) случаях, а в 12 (16,3 %) — выраженные и грубые.

Показатели БП у всех больных были умеренно снижены или оставались на нижней границе нормы

Таблица 3
Респираторная симптоматика у больных с впервые диагностированной БА, n (%)

Симптомы	Мужчины n = 32	Женщины n = 51	Всего n = 83
Кашель	26 (81,3)	39 (76,5)	65 (78,3 %)
Кашель ночной приступообразный	10 (31,2)	26 (50,9)	36 (43,4)
Одышка	9 (28,1)	16 (31,4)	25 (30,1)
Свистящие хрипы и дискомфорт в груди	13 (40,6)	13 (25,5)	26 (31,3)
Удушье	7 (21,8)	7 (13,7)	14 (16,9)
Мокрота	22 (68,7)	30 (58,8)	52 (62,6)
Сухие хрипы	20 (62,5)	26 (50,9)	46 (55,4)

Таблица 4
Параметры БП у больных с впервые выявленной БА и в контроле, %_{б.о.ж.}, $M \pm m$

Показатель	Больные, $n = 83$	Контроль, $n = 33$	P
ЖЕЛ	$83,6 \pm 2,5$	$89,9 \pm 1,5$	$> 0,05$
ФЖЕЛ	$76,7 \pm 3,4$	$92,0 \pm 1,6$	$< 0,05$
ОФВ ₁	$70,1 \pm 3,4$	$92,7 \pm 1,9$	$< 0,05$
ОФВ ₁ / ЖЕЛ	$70,8 \pm 3,0$	$99,2 \pm 1,7$	$< 0,05$
ПОС	$65,6 \pm 3,6$	$95,3 \pm 2,2$	$< 0,05$
МОС ₂₅	$55,1 \pm 3,8$	$100,0 \pm 1,6$	$< 0,05$
МОС ₅₀	$52,4 \pm 4,1$	$94,6 \pm 3,2$	$< 0,05$
МОС ₇₅	$52,9 \pm 4,6$	$92,6 \pm 4,0$	$< 0,05$
СОС	$54,5 \pm 4,8$	$93,8 \pm 3,5$	$< 0,05$
ПФМ	$70,8 \pm 3,0$	$97,0 \pm 2,5$	$< 0,05$

(табл. 4). Более заметно были снижены показатели максимальной скорости выдоха (МОС) на всех уровнях бронхов и, особенно, в (62,5 % случаев), на уровне средних бронхов — МОС₅₀.

Основные показатели ФВД, характеризующие БП, оказались достоверно ниже у больных БА по сравнению с контрольной группой, однако снижение оказалось умеренным.

Для уточнения диагноза БА и подтверждения обратимости обструкции 74 больным была выполнена БДП с сальбутамолом, результаты которой представлены в табл. 5.

В 48,7 % случаев БДП оказалась резко положительной (прирост ОФВ₁ превысил 20 %), отрицательной — у 32 (43,2 %) больных, некоторое снижение показателей сразу после пробы было отмечено у 6 (8,1 %) пациентов. У 7 (9,5 %) больных с исходно нарушенной БП проба оказалась отрицательной. У 10 (27 %) из 37 больных с исходно нормальными показателями проба была положительной, что указывало на наличие у них скрытой обструкции и подтверждало диагноз БА. В 4 (10,8 %) случаях из 37 ОФВ₁ после пробы уменьшился на 5–12 %, что подтверждало высокую реактивность бронхов (парадоксальная реакция). Результаты проведенных проб подтверждают необходимость как проведения БДП при нормальных исходных показателях ФВД, так и индивидуальной их оценки, несмотря на то, что компьютерная обработка данных подтверждает отсутствие патологии.

Бронходилатация после ингаляции сальбутамола зависела от степени исходной обструкции. Чем более была выражена исходная обструкция, тем чаще проба была положительной. Во всех 3 случаях резкого изменения БП проба оказывалась положительной, свидетельствуя, во-первых, о наличии у больных БА, а не ХБ, а во-вторых, — указывая на обратимость обструктивного синдрома. Только у 2 из 9 больных со значительными нарушениями БП проба оказалась отрицательной, но и у них дальнейший ПФМ, проведенный на фоне эффективного антиастматического лечения, подтвердил диагноз БА.

Как видно из представленных в табл. 6 данных, на фоне БДП с сальбутамолом улучшение основных

Таблица 5
Результаты БДП у больных с впервые выявленной БА, в зависимости от исходного состояния БП

Исходные параметры ФВД	Результаты БДП, абс. значения (%)		
	отрицательная	положительная	парадоксальная
Нормальные, $n = 37$	23 (62,2)	10 (27)	4 (10,8)
Умеренно изменены, $n = 25$	7 (28)	16 (64)	2 (8)
Значительно изменены, $n = 9$	2 (22,2)	7 (77,8)	—
Резко изменены, $n = 3$	—	3 (100)	—
Всего	32 (43,2)	36 (48,7)	6 (8,1)

показателей БП оказалось существенным: ФЖЕЛ увеличилась на $14,6 \pm 1,5$ %, ОФВ₁ — на $15,2 \pm 1,9$ %, показатели МОС — на 26–28 %. По современным диагностическим критериям, улучшение одного из показателей на 12 % и более является доказательным признаком БА [1, 9]. Даже ПФМ, несмотря на его меньшую информативность, у исследованной группы больных подтвердил улучшение на $15,5 \pm 1,9$ %. В результатах БДП статистически значимой разницы в зависимости от пола обследованных обнаружено не было.

При проведении сальбутамоловой пробы у 23 больных с заведомо нормальными показателями БП, у 6 (26 %) результаты оказались достоверно положительными, у 10 (43,5 %) проба, по степени улучшения ОФВ₁, была сомнительной или условно положительной, а по увеличению МОС_{25–75} — положительной. У 4 (17,4 %) больных в течение 15–20 мин после ингаляции показатели снизились (парадоксальный результат), а в дальнейшем, через 40–60 мин, все исследуемые параметры улучшились, и проба оказалась положительной.

У 36 (43,4 %) больных был подтвержден кашлевой вариант БА. Исходные показатели БП были нормальными у 19 (52,7 %) из них, а в 17 (47,3 %) случаях были выявлены различные обструктивные нарушения: у 13 (36,1 %) больных умеренные и у 4 (11,2 %) — значительные.

У 12 (63,1 %) из 19 больных с кашлевым вариантом БА и исходно нормальными показателями ФВД

Таблица 6
Улучшение показателей БП после БДП в зависимости от пола (%_{б.о.ж.}, $M \pm m$)

Показатель	Мужчины, $n = 26$	Женщины, $n = 48$	Всего, $n = 74$
ЖЕЛ	$7,6 \pm 1,9$	$8,7 \pm 1,6$	$8,4 \pm 1,2$
ФЖЕЛ	$13,8 \pm 2,6$	$15,2 \pm 2,4$	$14,6 \pm 1,5$
ОФВ ₁	$14,9 \pm 3,4$	$15,5 \pm 1,8$	$15,2 \pm 1,9$
ОФВ ₁ / ЖЕЛ	$7,69 \pm 2,3$	$6,7 \pm 1,8$	$7,2 \pm 1,3$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	$8,6 \pm 2,3$	$4,5 \pm 1,5$	$6,6 \pm 1,2$
МОС ₂₅	$28,3 \pm 7,2$	$25,3 \pm 4,3$	$26,8 \pm 2,5$
МОС ₅₀	$28,7 \pm 7,2$	$26,0 \pm 4,6$	$27,4 \pm 3,6$
МОС ₇₅	$21,4 \pm 5,6$	$35,0 \pm 5,9$	$28,2 \pm 3,8$
ПФМ	$14,6 \pm 3,6$	$16,4 \pm 2,7$	$15,5 \pm 1,9$

БДП была положительной: показатели улучшились более чем на 15 %. В 2 (10,5 %) случаях — сомнительной и в 5 (26,3 %) — отрицательной. У этих 5 больных исследования повторили после провокационной ингаляционной пробы с метахолином и обзиданом. Результаты оказались положительными у 4. У 1 пациента провокационная проба была отрицательной, и на основании только функционально-фармакологических проб не удалось подтвердить диагноз БА.

Однако у всех больных с кашлевым вариантом БА без исходных признаков обструкции бронхов диагноз был подтвержден лабораторными данными (эозинофилия в мокроте, повышение содержания IgE в сыворотке крови) и ПФМ в течение 3–12 мес. на фоне эффективного антиастматического лечения.

При оценке показателей периферической крови было выявлено статистически значимое увеличение абсолютного количества эозинофилов у пациентов с БА по сравнению как с контрольной группой ($0,380 \pm 0,027 \times 10^9 / \text{л}$ против $0,180 \pm 0,03 \times 10^9 / \text{л}$; $p < 0,05$), так и с больными ХБ ($p < 0,05$). В мокроте эозинофилы также существенно чаще обнаруживали при БА, чем при ХБ ($p < 0,05$).

Эпизодический, преимущественно ночной, приступообразный кашель более характерен для БА, чем для ХБ. Непременным условием диагностики БА в таких случаях является обследование больного с применением ингаляционных функционально-фармакологических проб. Следует помнить, что пневмония может сочетаться с респираторным аллергозом, провоцируя бронхоспазм. Необоснованная одышка при физической нагрузке, периоды свистящего дыхания и дискомфорт в грудной клетке являются основанием для проведения обследования, необходимого для исключения или подтверждения БА.

Выводы

1. БА на ранних этапах может проявляться малыми признаками — эпизодическим, преимущественно

ночным кашлем, свистящим дыханием, одышкой при физической нагрузке.

2. В программу обязательного обследования больных с различными респираторными симптомами должны быть включены функционально-фармакологические пробы как с бронхорасширяющими, так и с бронхосуживающими препаратами.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Национальные институты здоровья США. Пересмотр 2002 г.
2. Голецова З.Ш., Багешева Н.В., Овсянников И.В. Диагностическая ценность и информативность клинических и фенотипических признаков в ранней диагностике бронхиальной астмы. Пульмонология 2005; 1: 48–52.
3. Гуцин И.С. Бронхоконстрикция, вызванная физической нагрузкой. В кн.: Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит. М.: Атмосфера; 2002. 169–176.
4. Чучалин А.Г. Абросимов В.Н. Кашель. Рязань; 2000.
5. Чучалин А.Г. Диагностика и дифференциальная диагностика бронхиальной астмы. В кн.: Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит. М.: Атмосфера; 2002; 43–79.
6. Ярцев С.С. Графический анализ информативности ОФВ₁ при оценке бронходилатационного ответа больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2005; 1: 42–48.
7. Gibson P.G., Dolovich J., Denburg J. et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. Lancet 1989; 1: 640–647.
8. Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141: 240–241.
9. Mimi A., Matsumoto H., Minakuchi M. et al. Airway remodeling in cough-variant asthma. Lancet 2000; 356: 564–565.

Поступила 15.06.05
© Минкайлов К.-М.О., Минкайлов Э.К., 2006
УДК 616.248-07