

УДК 616.24-008.4-07:611.018.73/.74

А.Н.Одиреев, В.П.Колосов, Д.Е.Сурнин

ДИАГНОСТИКА МУКОЦИЛИАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ*ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН***РЕЗЮМЕ**

Обследовано 128 больных ХОБЛ, у 90% из них установлено наличие мукоцилиарной недостаточности. Доказано, что в формировании мукоцилиарной недостаточности существенная роль принадлежит снижению эскалаторной функции мерцательного эпителия бронхов и повышению вязко-эластических свойств и физической неоднородности трахеобронхиального секрета. На основании изучения корреляционных взаимосвязей указанных параметров с бронхиальным мукоцилиарным клиренсом предложен способ диагностики мукоцилиарной недостаточности.

SUMMARY

A.N.Odireev, V.P.Kolosov, D.E.Surnin

MUCOCILIARY INSUFFICIENCY DIAGNOSTICS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The study comprised 128 patients, with 90% of the patients having mucociliary insufficiency. It was established that decrease in escalation function of bronchial cilia epithelium, increase in viscous and elastic properties and heterogeneity of trachea-bronchial secretion contribute to mucociliary insufficiency. The study of correlation between the above parameters and bronchial mucociliar clearance enabled us to suggest diagnostic method of mucociliar insufficiency.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших медико-социальных проблем пульмонологии во всем мире и это связано с чрезвычайно высокой распространенностью, прогрессирующим течением заболевания, сокращением продолжительности жизни больных [8, 11]. Одним из ведущих звеньев в патогенезе ХОБЛ является нарушение работы мукоцилиарной системы (МЦС) за счет угнетения ее очистительной и транспортной функций – мукоцилиарного клиренса (МЦК) и мукоцилиарного транспорта трахеобронхиального секрета, что приводит к формированию мукоцилиарной недостаточности (МЦН), и служит одной из причин неэффективного терапевтического контроля ХОБЛ [4, 12]. В качестве основных патофизиологических механизмов возникновения МЦН рассматривается изменение адгезивных и вязкоэластических свойств (ВЭС) трахеобронхиального секрета (ТБС) и нарушение цилиарной активности мерцательного эпителия (МЭ) бронхов на фоне структурных морфофункциональных нарушений в трахеобронхиальной системе [3, 9, 10]. Тем не менее, до настоящего времени не разработаны четкие количественные критерии определе-

ния вклада нарушений цилиарной функции МЭ и реологии ТБС в формирование и прогрессирование МЦН, позволяющие оптимизировать подходы к патогенетической коррекции последней.

Цель исследования: изучить клинко-функциональные особенности работы МЦС у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания и активности воспалительного процесса в бронхах; установить вклад нарушений двигательной активности ресничек МЭ бронхов и реологических свойств ТБС в формирование МЦН у больных ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

Комплексное клинко-функциональное обследование проведено 128 больным ХОБЛ. Соответственно степени тяжести ХОБЛ пациенты были разделены на три группы. В 1-ю группу, состоящую из 25 (19,5%) человек, были включены больные с легким течением заболевания, группа 2-я состояла из 69 (53,9%) больных со средней степенью тяжести ХОБЛ, в 3-й группе находилось 34 (26,6%) пациентов с тяжелым течением болезни.

Среди больных ХОБЛ преобладали мужчины – 82 (64,1%), женщин обследовано 46 (35,9%). Средний возраст пациентов составил $49,1 \pm 3,7$ лет. Средний показатель возраста больных в 1-й группе был $35,8 \pm 2,6$ года и значительно отличался ($p < 0,001$) от возраста обследованных во 2-й и 3-й группах. Существенной разницы в возрасте среди больных 2-й и 3-й групп не выявлялось – $56,8 \pm 2,7$ лет и $60,5 \pm 3,0$ лет соответственно ($p > 0,05$). Распределение пациентов по половой принадлежности было следующим: в 1-й группе – 16 (12,5%) мужчин и 9 (7,0%) женщин; во 2-й группе – 45 (35,2%) мужчин и 24 (18,8%) женщин; и в 3-й группе – 23 (17,9%) мужчин и 11 (8,6%) женщин. Средняя длительность заболевания составила $14,7 \pm 1,6$ лет. У пациентов наблюдалось увеличение продолжительности болезни при переходе от легкого течения к среднему и тяжелому течению ХОБЛ – $9,7 \pm 1,5$; $17,4 \pm 1,9$; $23,8 \pm 2,3$ года, соответственно, что указывало на наличие прямой зависимости между продолжительностью и степенью тяжести заболевания.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев, средний возраст которых составил $35,1 \pm 2,2$ года.

Исследования проводили на 3-5 день пребывания в стационаре. Визуальный осмотр трахеобронхиального дерева осуществляли при помощи бронхофиброскопии (БФС), под местной анестезией 2% раствором лидокаина в количестве до 10 мл бронхофиброскопом фирмы «Olympus», модель BF-1T20 (Япония). Выраженность воспалительного процесса

в нижних дыхательных путях изучали с применением качественно-количественного показателя – индекса активности эндобронхита (ИАЭ, в %), учитывающего комплекс эндоскопических признаков воспаления в трахеобронхиальном дереве [6].

Для прижизненного исследования функциональной активности ресничек МЭ биоптат со шпоры среднедолевого бронха помещался в специальную камеру с питательной средой Хенкса. Регистрацию колебательной активности ресничек МЭ проводили с помощью компьютерной системы, включающей микроскоп "Micros MC-10", телевизионную камеру "Sony SK-2134 AIP", телемонитор, прибор регистрации движения биологических объектов и персональный компьютер. Регистрация проводилась при температуре 20–23° С [5].

Изучение реологических свойств образцов содержимого бронхов, взятых во время бронхоскопии при помощи специально разработанного катетера, определяли, измеряя время релаксации (ВР) методом, утончающейся нити при помощи устройства "Реотестер" [1], которое производит компьютерное автоматическое определение упруго-вязких свойств бронхиального секрета. Дополнительной характеристикой поведения вязкоупругой жидкости явилось измерение χ^2 (степени соответствия максвелловской модели поведения идеальной вязкоупругой жидкости, косвенно отражающей ее физическую однородность). Однородными или статистически не отличающимися от поведения идеальной вязкоупругой жидкости мы считали, как это принято, динамические свойства образца, если показатель χ^2 не превышает 3,8. По этому критерию рассчитывалась относительная частота встречаемости физически неоднородных (ФН) образцов (в %) в группах больных.

Исследование МЦК осуществляли радиологическим методом при помощи динамической пульмоносцинтиграфии, в качестве радиофармпрепарата использовали меченые ^{99m}Tc -микрошферы альбумина из стандартного набора ТСК-5 фирмы «Sea-Ice-Sorin» (Франция), активностью 200–250 МБк с исходным размером частиц 19–50 мкм. После прохождения через ультразвуковой ингалятор создавалась дисперсия аэрозоля с диаметром частиц 5–10 мкм, ингаляция РФП проводилась в течение 3–3,5 мин. Распределение ингалированных частиц РФП в легких и их эвакуация из трахеобронхиальной системы анализировались с использованием гамма-камеры MB 9100-9101/A (Венгрия) и комплекса системы обработки данных ПЭВМ IBM 486 DX 2 сразу же после ингаляции и через 1 час [2].

Статистический анализ результатов исследования проводился на мини ЭВМ POP-11/23+ с помощью экспертной системы «Автоматизированная пульмонологическая клиника» [7].

Результаты исследования и их обсуждение

У больных ХОБЛ по мере увеличения длительности болезни и усугубления ее тяжести наблюдалась тенденция к прогрессированию патологического процесса и нарастанию клинико-

функциональных изменений в дыхательной системе. При анализе показателей спирографии установлено прогрессирующее снижение параметров, характеризующих бронхиальную проходимость ($\text{ОФВ}_{1\text{с}}$, МОС_{25} , МОС_{50} , МОС_{75}) у больных с тяжелым и среднетяжелым течением ХОБЛ. Воспалительные изменения в трахеобронхиальном дереве, в основном диффузного распространения, выявлены у 92,0% больных. Наиболее высокие показатели ИАЭ выявлены у больных тяжелой ХОБЛ ($60,2 \pm 4,5\%$), статистически достоверно превышающие средние значения суммарного ИАЭ у пациентов со среднетяжелым ($48,3 \pm 3,8\%$; $p < 0,05$) и легким ($27,5 \pm 4,1\%$; $p < 0,001$) течением болезни. При анализе смывов из бронхов установлен рост смешанной микрофлоры у 87,5% пациентов.

Скорость МЦК у здоровых лиц составляла $46,3 \pm 1,4\%$ за 1 час. У больных ХОБЛ скорость общего МЦК была $28,4 \pm 2,3\%$ ($p < 0,001$ по сравнению с контролем). У пациентов в 3-й группе скорость МЦК составляла $18,3 \pm 1,5\%$ ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), во 2-й группе $28,8 \pm 1,9\%$ ($p < 0,001$ по сравнению с контролем). У больных с легким течением ХОБЛ показатель МЦК составлял $38,2 \pm 3,0\%$ и достоверно не отличался от значений в контрольной группе. Обращает на себя внимание закономерная взаимосвязь между нарастанием активности воспалительного процесса (ИАЭ) и снижением функции МЦК на стадии среднетяжелой ($r = -0,39$; $p < 0,01$) и тяжелой ($r = -0,64$; $p < 0,01$) ХОБЛ. У пациентов с легким течением ХОБЛ достоверной зависимости не обнаружено.

В результате анализа полученных индивидуальных значений МЦК были выделены три степени МЦН. На основании рекомендаций Н.Н. Канаева (1980) с учетом величины среднеквадратичного отклонения (σ) показателя от среднего норматива нами статистически обоснованы границы нормы и градации отклонения от нее для МЦК. Для показателя, изменения которого носят, как в нашем случае, одностороннюю направленность за диапазон нормы были взяты изменения, находящиеся в пределах $M \pm 1,65\sigma$. При отклонении параметра на величину, превышающую установленную границу, диагностировали МЦН.

Из 128 больных ХОБЛ с учетом разработанных критериев МЦН выявлена у 117 (91,4%) пациентов, в том числе I степени (умеренная) – в 24 (20,5%), II степени (значительная) – в 38 (32,5%) и III степени (выраженная) – в 55 (47,0%) случаях.

Выявлена зависимость выраженности МЦН от степени тяжести ХОБЛ. Для 88,2% больных тяжелой ХОБЛ была характерна МЦН III степени, у 11,8% пациентов выявлена II степень МЦН ($\chi^2 = 39,76$; $p < 0,001$). У пациентов с ХОБЛ средней тяжести в одинаковой мере ($\chi^2 = 1,46$; $p > 0,05$) встречалась МЦН III степени (в 36,2%) и II степени (в 46,3%), и только у 17,6% больных зафиксирована I степень МЦН ($\chi^2 = 51,22$; $p < 0,001$). Вместе с тем, в

группе больных легкой ХОБЛ в большинстве случаев МЦН или отсутствовала (в 44,0%), или определялись ее минимальные признаки в виде значений I степени (в 48,0%). Только у 8,0% больных с легким течением ХОБЛ была зафиксирована МЦН II степени.

Обнаружена зависимость МЦН от активности воспаления в бронхах. Из 22-х пациентов с МЦН III степени у 36,4% больных воспаление характеризовалось как резко выраженное (ИАЭ=77-99%), а у 63,6% пациентов ($\chi^2=3,27$; $p>0,05$) – как выраженное (ИАЭ=44-66%). У больных со II степенью МЦН лишь в 23,5% ($\chi^2=19,05$; $p<0,001$) воспаление было умеренной интенсивности (ИАЭ=11-33%), вместе с тем среди остальных пациентов со II степенью МЦН у 64,7% была выраженная и у 11,8% резко выраженная активность эндобронхита. Из 21-го больного с МЦН I степени только у 19,0% ($\chi^2=16,09$; $p<0,001$) были обнаружены выраженные изменения в эндоскопической картине, в то время как у 76,2% и 4,8% пациентов воспаление было умеренным или вообще отсутствовало. У 9-и больных мы не обнаружили признаков МЦН, из них у 6-и воспалительных изменений в бронхах зафиксировано не было, у остальных 3-х больных изменения характеризовались как умеренные ($\chi^2=2,0$; $p>0,05$).

Установлены различия функционального состояния цилиарного аппарата МЭ бронхов у обследованных пациентов. Средняя частота биения ресничек МЭ у 9-и здоровых добровольцев колебалась от 8 до 10 Гц и составила $9,03\pm 0,85$ Гц. У больных ХОБЛ, в отличие от здоровых лиц, в среднем частота колебания ресничек составляла только $4,17\pm 0,41$ Гц ($p<0,001$). Наиболее высокая частота колебания ресничек зарегистрирована у больных 1-й группы – $5,60\pm 0,62$ Гц, но этот показатель был далек от параметров биения ресничек МЭ у здоровых лиц ($p<0,01$). Более низкая средняя частота колебания ресничек установлена у больных 2-й группы – $3,54\pm 0,65$ Гц ($p<0,05$ по отношению к больным 1-й группы; $p<0,001$ по сравнению со здоровыми), и 3-й группы ($2,48\pm 0,21$ Гц; $p<0,001$ по отношению к пациентам 1-й группы и здоровым лицам).

Дисфункция реснитчатого аппарата явилась одной из причин снижения функционирования МЦК. Высокая взаимосвязь между этими параметрами установлена у больных тяжелой ($r=-0,75$; $p<0,01$) и среднетяжелой ($r=-0,36$; $p<0,05$) ХОБЛ. У пациентов с легким течением ХОБЛ достоверной зависимости этих показателей мы не нашли ($r=-0,38$; $p>0,05$).

Выявлена зависимость МЦН от функции МЭ бронхов. Из 24-х пациентов с МЦН III степени у 62,5% больных нарушения двигательной активности ресничек МЭ характеризовались как выраженные (в пределах от 2,9 до 0 Гц), а у 37,5% пациентов ($\chi^2=3,0$; $p>0,05$) – как значительные (4,9-3,0 Гц). Из 30-и больных со II степенью МЦН только в 6,7% случаев ($\chi^2=45,06$; $p<0,001$) снижение частоты колебания ресничек было умеренным (7,9-5,0 Гц). У ос-

тальных 28-и пациентов в 73,3% случаев отмечалась значительная, и в 20,0% – выраженная степень снижения частоты колебания ресничек МЭ. Из 16-и больных с МЦН I степени в 68,8% преобладала умеренная степень снижения частоты биения ресничек МЭ ($\chi^2=4,50$; $p<0,05$), в 18,8% обнаружена значительная степень цилиарной дисфункции, и у 12,5% значения биения ресничек МЭ были в пределах «нормы» (8,0-10,0 Гц). Из 5-и больных с МЦН 0 степени у 2-х пациентов мы не обнаружили снижения частоты колебания ресничек, а у 3-х изменения были умеренными.

Результаты исследований показали значительные различия физических характеристик ТБС в исследуемых группах. У больных ХОБЛ суммарные значения ВР секрета находились в пределах $0,062\pm 0,008$ с, достоверно превышая ($p<0,001$) показатели здоровых лиц ($0,025\pm 0,003$ с). У больных 1-й группы средние значения ВР составили $0,042\pm 0,005$ с ($p>0,05$ по сравнению со здоровыми лицами). Наиболее высокие показатели ВР зарегистрированы у пациентов с тяжелой ($0,079\pm 0,011$ с) и среднетяжелой ($0,065\pm 0,008$ с) ХОБЛ, которые достоверно отличались от значений в группе больных с легким течением заболевания ($p<0,001$). Анализ параметров кривых показал, что частота отклонений от «идеальных» значений была наибольшей в группах больных тяжелой и среднетяжелой ХОБЛ. Относительная частота встречаемости ФН образцов секрета бронхов у здоровых составила $15,5\pm 2,0\%$, но уже у пациентов 1-й группы отмечался рост физической «аномальности» ($25,3\pm 3,1\%$; $p<0,05$ по сравнению со здоровыми лицами). У больных 2-й и 3-й группы данный показатель еще более возрос, и составил $34,9\pm 2,8\%$; $p<0,001$ и $46,7\pm 3,4\%$; $p<0,001$, соответственно.

При изучении наличия корреляционных взаимосвязей между интегральным показателем МЦК и ВЭС секрета бронхов была установлена высокая обратная зависимость снижения общего МЦК от возрастания ВР секрета у больных тяжелой ($r=-0,66$; $p<0,01$) и среднетяжелой ($r=-0,43$; $p<0,01$) ХОБЛ. В достаточной мере прослеживается и обратная зависимость снижения МЦК от увеличения показателей ФН у больных тяжелой ($r=-0,70$; $p<0,01$) и среднетяжелой ($r=-0,41$; $p<0,01$) ХОБЛ. Достоверной взаимосвязи между изучаемыми показателями у пациентов с легким течением ХОБЛ не обнаружено ($p>0,05$).

Установлена зависимость МЦН от ВЭС секрета бронхов. Нами обнаружено, что из 21-го пациента с МЦН III степени у 38,1% больных нарушения ВЭС секрета бронхов характеризовались как выраженные ($ВР>0,070$ с), а у 61,9% пациентов ($\chi^2=2,38$; $p>0,05$) – как значительные ($ВР=0,051-0,070$). Из 32-х больных со II степенью МЦН только в 14,5% случаев ($\chi^2=38,81$; $p<0,001$) степень нарушения ВЭС секрета была умеренной ($ВР=0,031-0,050$), а у остальных пациентов в 75,0% случаев отмечалось значитель-

ное, и в 14,5% – выраженное повышение ВР нити секрета. Из 19-и больных с МЦН I степени в 73,7% преобладала умеренная степень нарушения ВЭС секрета ($\chi^2=8,52$; $p<0,01$), в 15,8% обнаружена значительная степень и у 10,5% значения ВР были в «нормальных» интервалах ($ВР=0,015-0,030$). Из 9-и больных с отсутствием МЦН у 5-и пациентов значения ВР секрета не были изменены, а у 4-х изменения характеризовались как умеренные.

В итоге мы установили, что формирование МЦН у больных ХОБЛ тесно сопряжено со степенью тяжести, нарастанием активности воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов, нарушением деятельности реснитчатого аппарата и изменением физических свойств ТБС. На основании выявленных корреляций предлагается способ диагностики МЦН у больных ХОБЛ. Способ позволяет осуществлять диагностику МЦН без применения трудоемкого и дорогостоящего радиоаэрозольного метода определения МЦК.

Диагностика МЦН осуществляется с помощью решения дискриминантного уравнения:

$Д=0,122 \times ИАЭ (\%) - 222,44 \times ВР (с) + 1,583 \times МЭ (Гц)$, где Д – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет 2,47. При $Д \geq 2,47$ диагностируют отсутствие МЦН с вероятностью правильного прогноза 95%; при $Д < 2,47$ диагностируют наличие МЦН с вероятностью правильного прогноза 81%.

Так как данным способом определяется только наличие или отсутствие МЦН у больного ХОБЛ, дополнительно предлагается способ расчета предполагаемой конкретной величины МЦК с применением регрессионного уравнения:

$МЦК (\% \text{ за } 1 \text{ час}) = 5,9 + 4,1 \times МЭ (Гц) + 7,6 \times ВР (с)$.

Выводы

1. У абсолютного большинства больных ХОБЛ (в 90% случаев) формируется МЦН, степень выраженности которой коррелирует с тяжестью заболевания и активностью воспалительного процесса в бронхах.

2. Нарушение двигательной активности ресничек МЭ бронхов вместе с повышением вязкости и физической неоднородности ТБС оказывает отрицательное влияние на МЦК и степень бронхиальной обструкции.

3. Наличие статистически значимых коррелятивных взаимосвязей между двигательной активностью МЭ бронхов, ВЭС трахеобронхиального секрета и МЦК определяется степенью тяжести ХОБЛ.

4. Формирование МЦН у больных ХОБЛ тесно сопряжено с активностью воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов, нарушением деятельности реснитчатого аппарата и изменением физических свойств ТБС, интегральная оценка которых позволяет ее диагностировать с помощью дискриминантного уравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Компьютерный анализ физических свойств секрета бронхов при сравнительном изучении эффективности мукоактивных лекарственных веществ [Текст]/Добрых В.А. [и др.]/Бюл. физиол. и патол. дыхания.-2002.-Вып.12.-С.20-22.

2. Особенности исследования мукоцилиарного транспорта у больных с хронической бронхолегочной патологией (модификация радиоизотопного метода) [Текст]/Дидковский Н.А. [и др.]/Пульмонология.-1992.-№4.-С.14-17.

3. Состояние мукоцилиарной системы у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких [Текст]/Б.И.Козлов//Проблемы клинической медицины.-2005.-№4.-С.88-91.

4. Коррекция мукоцилиарной недостаточности: возможности и перспективы [Текст]/В.И.Кобылянский, Е.Ю.Окунева//Тер. архив.-2006.-№3.-С.74-84.

5. Мукоцилиарная активность реснитчатого эпителия бронхов у больных бронхиальной астмой до и после лазеротерапии [Текст]/Луценко М.Т. [и др.]/Бюл. физиол. и патол. дыхания.-1999.-Вып.4.-С.49-53.

6. Факторы риска и пути предотвращения ранних неблагоприятных исходов бронхиальной астмы [Текст]/С.И.Овчаренко, М.В.Шеянов, В.И.Маколкин//Тер. архив.-1998.-Т.70, №3.-С.18-22.

7. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека [Текст]/Н.В.Ульянычев.-Новосибирск: ВО «Наука», 1993.-246 с.

8. Улучшение качества жизни и предотвращение обострений – реально достижимые цели терапии ХОБЛ (результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ) [Текст]/Чучалин А.Г. [и др.]/Атмосфера. Пульмонология и аллергология.-2006.-№2 (21).-С.48-51.

9. Бронхообструктивный синдром – универсальное патологическое состояние в пульмонологии [Текст]/Е.И.Шмелев//Атмосфера. Пульмонология и аллергология.-2006.-№1 (20).-С.3-8.

10. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS-position paper and committee members [Text]/B.R.Celli, W.MacNee//Eur. Respir. J.-2004.-Vol.23 (6).-P.932-94.

11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; Update of the Management Sections, GOLD, 2003.-http://www.goldcopd.com.

12. Chronic obstructive pulmonary disease [Text]/J.M.Madison, R.S.Irwin//Lancet.-1998.-Vol.352.-P.467-473.