

УДК 616.233-002-036.12-039.76:613.84

А.Н.Одиреев, А.Б.Пирогов, И.Н.Лукьянов

**ФОРМИРОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МУКОЦИЛИАРНОГО  
ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО КЛИРЕНСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕОБСТРУКТИВНЫМ  
БРОНХИТОМ НА ФОНЕ ТАБАКОКУРЕНИЯ***ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН***РЕЗЮМЕ**

Проведен анализ показателей мукоцилиарного трахеобронхального клиренса у 62 курящих больных хроническим необструктивным бронхитом. У 82,3% из них установлено наличие мукоцилиарной недостаточности на фоне скрыто протекающих нарушений функции внешнего дыхания. Доказано, что степень выраженности мукоцилиарной недостаточности и характер реагирования мукоцилиарного клиренса на стандартную терапию тесно связаны с длительностью и интенсивностью табакокурения.

*Ключевые слова:* бронхи, курение, мукоцилиарный клиренс.

**SUMMARY**

A.N.Odireev, A.B.Pirogov, I.N.Lukianov

**THE FORMATION OF CHANGES OF  
FUNCTIONING OF MUCOCILIARY  
TRACHEOBRONCHIAL CLEARANCE IN  
PATIENTS WITH CHRONIC NON-  
OBSTRUCTIVE BRONCHITIS AGAINST  
THE BACKGROUND OF SMOKING**

The analysis of mucociliary tracheobronchial clearance characteristics was carried out in 62 smoking patients with chronic non-obstructive bronchitis. It was found out that 82.3% patients had mucociliary insufficiency against the background of latent disturbances of the lung function. It was proved that the degree of intensity of mucociliary insufficiency and the character of reaction of mucociliary clearance to the standard therapy were closely connected with the frequency of smoking.

Мукоцилиарная недостаточность (МЦН), наблюдаемая при многих заболеваниях органов дыхания, включая многофакторные и моногенные, играет важную и часто даже главную роль в их патогенезе [4, 7, 9]. Известно, что у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) длительное течение воспалительного процесса приводит к ремоделированию морфологических структур стенки бронха, нарушению цилиарной активности ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов, стимуляции бронхиальных желез, изменению вязкоэластических свойств секрета бронхов, МЦН и мукостазу [3, 10, 12]. Как правило, «плацдармом» для развития бронхообструктивных нарушений является хронический необструктивный бронхит (ХНБ), а курение табака служит главным этиологическим фактором в более чем 80% случаев возникновения ХОБЛ. Многочисленные исследования свидетельствуют о

том, что у курящих пациентов заболевание протекает более тяжело и с частыми осложнениями [2, 6, 8, 11]. Доказано, что если человек в течение длительного времени выкуривает в день 15 и более сигарет, то двигательная активность ресничек прекращается, что способствует колонизации бактериальной флоры. Вследствие этого можно предположить, что табакокурение является одним из основных факторов, оказывающих негативное влияние на функцию мукоцилиарного клиренса (МЦК) на ранней стадии болезни. Вместе с тем, несмотря на то, что нарушения МЦК тесно связаны с заболеваемостью ХОБЛ и смертностью от нее, проблема МЦН, особенно на ранних стадиях развития заболевания, изучена явно недостаточно и не привлекает должного внимания исследователей и клиницистов. В доступной нам литературе мы не обнаружили сведений, характеризующих предиктивный вклад табакокурения в формирование МЦН у больных ХНБ, отсутствуют и данные о степени выраженности восстановления функции МЦК под действием стандартной терапии у курящих больных ХНБ.

Цель исследования: изучить особенности функционирования МЦК у больных ХНБ в зависимости от длительности и интенсивности курения; установить степень выраженности обратимости измененного МЦК под влиянием стандартной терапии.

**Материалы и методы исследования**

Комплексное клинико-функциональное обследование проведено 62 больным ХНБ. В зависимости от длительности курения пациенты были разделены на три группы. В 1-ю группу, состоящую из 16 (25,8%) человек, были включены больные с длительностью курения от 1 года до 3 лет; группа 2-я состояла из 22 (35,5%) пациентов, курящих на протяжении от 3 до 5 лет; в 3-й группе находилось 24 (38,7%) больных с длительностью курения от 5 до 10 лет. Среди пациентов преобладали мужчины – 40 (64,5%), женщин обследовано 22 (35,5%). В том числе, в 1-й группе находилось 10 мужчин и 6 женщин ( $\chi^2=2,0$ ;  $p>0,05$ ), во 2-й группе – 14 мужчин и 8 женщин ( $\chi^2=3,27$ ;  $p>0,05$ ), в 3-й группе – 16 мужчин и 8 женщин ( $\chi^2=5,33$ ;  $p<0,05$ ). Все пациенты находились в возрасте до 30 лет – средний возраст больных составил  $25,1\pm 2,3$  лет. Средний показатель возраста в 1-й группе был  $22,8\pm 2,4$  года, во 2-й группе –  $23,5\pm 2,6$  года, в 3-й группе –  $27,2\pm 1,9$  лет, достоверно не отличаясь в группах ( $p>0,05$ ). Средняя длительность заболевания составила  $7,1\pm 1,5$  лет, в том числе в 1-й группе она была  $3,9\pm 1,4$  года, во 2-й группе –  $5,8\pm 2,3$  года, в 3-й группе –  $8,2\pm 2,1$  года, достоверно не отличаясь в группах ( $p>0,05$ ).

Обследование больных проводили в период обо-

стрения заболевания на 3-5 день пребывания в стационаре. Учитывали количество выкуриваемых сигарет в сутки и индекс курящего человека (ИК) – количество сигарет, выкуриваемых в течение дня, умноженное на число месяцев в году, в течение которых человек курит.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось на аппарате «Ultrascreen» фирмы «Erich Jaeger» (Германия), вентиляционная функция легких оценивалась по данным кривой «поток-объем» форсированного выдоха. При анализе использовали показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю сек. (ОФВ<sub>1</sub>). Помимо абсолютных значений все параметры выражались в процентном отношении к должным величинам.

Исследование МЦК осуществляли радиологическим методом при помощи динамической пульмоносцинтиграфии, в качестве радиофармпрепарата (РФП) использовали меченые <sup>99m</sup>Tc-микрошеры альбумина из стандартного набора ТСК-5 фирмы «Seae-Ire-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 МВ 9100-9101/А (Венгрия) и комплекса системы обработки данных ПЭВМ IBM 486 DX 2 сразу же после ингаляции и через 1 час [1]. Степень МЦН диагностировали на основании анализа полученных индивидуальных значений МЦК с учетом величины среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ) показателя от среднего норматива [5].

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

#### Результаты исследования и их обсуждение

Ведущими клиническими симптомами у больных во всех группах являлись кашель и выделение мокроты. При оценке средних параметров, характеризую-

щих объемы легких, у больных ХНБ не установлено статистически достоверных различий показателей ЖЕЛ и ФЖЕЛ как в сравнении с показателями у здоровых лиц, так и между изучаемыми группами. Установлена статистически недостоверная тенденция к снижению значений параметров бронхиальной проходимости у больных ХНБ в сравнении с показателями у здоровых лиц, что выражалось в умеренном снижении параметров индикатора обструкции дыхательных путей – ОФВ<sub>1</sub>. Так, средние значения ОФВ<sub>1</sub> у здоровых лиц находились в пределах  $92,7 \pm 2,4\%$  от должных величин, а у больных ХНБ –  $86,8 \pm 2,6\%$  ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем, было установлено, что у здоровых пациентов и больных ХНБ имелись значительные отличия скорости элиминации РФП: скорость МЦК у здоровых лиц составляла  $46,3 \pm 1,4\%$  за 1 час, у больных ХНБ –  $38,0 \pm 3,3\%$  ( $p < 0,05$ ). Из 62 больных ХНБ с учетом разработанных критериев МЦН выявлена у 51 (82,3%) пациентов, в том числе I степени (умеренная) – в 34 (54,8%), II степени (значительная) – в 11 (17,7%) и III степени (выраженная) – в 6 (9,7%) случаях. Снижение функции МЦК у больных ХНБ проявлялось по мере увеличения длительности и интенсивности курения (табл. 1).

Следует отметить, что у 7 (43,8%) больных 1-й группы средний показатель МЦК достоверно не отличался от значений в группе здоровых лиц, а у 5 (31,3%) пациентов имел явную тенденцию к повышению. Поскольку эффективность очищения трахеобронхиального дерева от ингалированных чужеродных частиц зависит от скоординированности действия ресничек мерцательного эпителия, а также качественных и количественных характеристик бронхиального секрета, вполне логично, что регистрируемое повышение активности мукоцилиарного аппарата обусловлено активацией его отдельных структурно-функциональных компонентов и носит компенсаторно-приспособительный характер. С увеличением длительности курения до 3-5 лет и количества выкуриваемых сигарет наблюдается совершенно иная картина. Так, у пациентов во 2-й группе скорость общего МЦК была статистически достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателем в 1-й группе и, более того, у 18 (81,8%) больных имелись проявления МЦН. Еще более выраженное снижение МЦК выявлено у пациентов в 3-й группе ( $p < 0,01$  по сравнению с пока-

Таблица 1

**Показатели индекса курящего человека (ИК), скорости мукоцилиарного клиренса (МЦК) и выраженности мукоцилиарной недостаточности (МЦН) у больных ХНБ**

Показатели		Группы больных ХНБ		
		1-я (n=16)	2-я (n=22)	3-я (n=24)
Индекс курящего человека (ИК)		$116,5 \pm 26,3$	$165,7 \pm 38,5$	$210,3 \pm 30,2^*$
МЦК, в % за 1 час		$45,4 \pm 2,2$	$38,0 \pm 2,7^*$	$34,7 \pm 2,9^{**}$
Степень МЦН	0	7 (43,8)	4 (18,2)	0
	I	9 (56,2)	14 (63,6)	11 (45,8)
	II	0	3 (13,6)	8 (33,3)**
	III	0	1 (4,5)	5 (20,8)*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  – степень достоверности отличия показателей по отношению к больным 1-й группы. Значения в скобках – в % к общему количеству больных в исследуемой группе.

Таблица 2

## Характеристика динамики изменения выраженности МЦН в группах больных ХНБ в процессе терапии

Степень МЦН	Группы больных ХНБ (n=62)		
	1-я (n=16)	2-я (n=22)	3-я (n=24)
0	7 (43,8) 14 (87,5)**	4 (18,2) 7 (31,8)	0 2 (8,3)
I	9 (56,7) 2 (12,5)**	14 (63,6) 14 (63,6)	11 (45,8) 15 (62,5)
II	0	3 (13,6) 1 (4,5)	8 (33,3) 5 (20,8)
III	0	1 (4,5) 0	5 (20,8) 2 (8,3)

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  – степень достоверности отличия показателей до и после лечения. Значения в скобках – в % к общему количеству больных в исследуемой группе.

зателем в 1-й группе), где в 100% случаев установлены проявления МЦН.

Обращает на себя внимание высокая закономерная обратная взаимосвязь между увеличением длительности курения до 5-10 лет и количества выкуриваемых сигарет, с одной стороны, и снижением функции МЦК – с другой ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,01$ ). У пациентов во 2-й группе выявлена умеренная обратная корреляционная зависимость между указанными параметрами ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ). В 1-й группе достоверной зависимости не обнаружено ( $r = -0,10$ ;  $p > 0,05$ ). Таким образом, в результате длительного воздействия на слизистую оболочку бронхов табачного дыма и развития хронического воспаления, у больных ХНБ формируется нарушение функции отдельных звеньев мукоцилиарной системы, проявляющееся МЦН, характер и выраженность которой тесно связаны с длительностью курения и количеством выкуриваемых сигарет.

Все пациенты обследованы в динамике лечения в среднем через три недели терапии. Лечение больных осуществлялось с соблюдением основных принципов общепринятой терапии обострения хронического бронхита. Эффект от лечения пациенты в исследуемых группах отмечали уже на 5-7 день от начала терапии. В общем для всех больных он проявлялся улучшением самочувствия, уменьшением кашля и количества отделяемой мокроты, повышением физической активности. Через три недели лечения выраженные положительные изменения клинических симптомов произошли у всех пациентов. Вместе с тем, ответ на предложенную терапию со стороны измененного МЦК у больных в исследуемых группах был различным. Существенные сдвиги функционирования МЦК в сторону улучшения были установлены у большей части обследованных пациентов (табл. 2).

Показатели МЦК в целом в исследуемых группах после проведенной терапии статистически достоверно повысились с  $38,0 \pm 3,3\%$  до  $44,2 \pm 1,8\%$  за 1 час ( $p < 0,05$ ), достигнув значений у здоровых лиц. Признаки МЦН, установленные ранее у 51 (82,3%) пациента, оставались у лишь 39 (62,9%) больных ( $\chi^2 = 6,82$ ;  $p < 0,01$ ). Более значительные статистически достоверные ( $p < 0,01$ ) изменения в сторону уменьшения выраженности МЦН произошли у больных 1-й груп-

пы, где у 87,5% пациентов показатели МЦК пришли к «норме». Достаточно высокая обратимость измененного МЦК была зарегистрирована у пациентов во 2-й группе, где положительная динамика снижения проявлений МЦН была не так выражена, как у больных в 1-й группе, но имелась значительная тенденция к восстановлению функции МЦК. У больных во 2-й группе признаки МЦН после лечения отсутствовали в 31,8% случаев ( $\chi^2 = 11,6$ ;  $p < 0,001$  по сравнению с показателем в 1-й группе). В наибольшей мере отставание в эффективности нормализации выведения РФП среди рассмотренных пациентов прослеживалось у больных 3-й группы, где перераспределение показателей в сторону уменьшения проявлений МЦН было самым низким. В этой группе до лечения МЦН II и III степени определялась у 13 пациентов, после проведенной терапии – у 7 больных ( $\chi^2 = 3,08$ ;  $p > 0,05$ ), а после лечения функция МЦК полностью восстановилась только у 8,3% пациентов.

### Выводы

1. У абсолютного большинства курящих больных ХНБ (в 82,3% случаев) на фоне скрыто протекающих нарушений функции внешнего дыхания формируется МЦН.
2. Степень выраженности МЦН у курящих больных ХНБ четко коррелирует с длительностью и интенсивностью табакокурения.
3. Обратимость измененного МЦК под влиянием стандартной терапии в основном проявляется у больных с МЦН I-II степени и находится в обратной зависимости от длительности и интенсивности табакокурения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: аналитический очерк [Текст]/А.Н.Кокосов//Тер. архив.-2000.-№3.-С.75-77.
3. Состояние мукоцилиарной системы у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких [Текст]/Б.И.Козлов//Проблемы клинической медици-

ны.-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. Диагностика мукоцилиарной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст]/А.Н.Одиреев, В.П.Колосов, Д.Е.Сурнин//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-2006.-Вып.23 (Приложение).-С.47-50.

6. Современный взгляд на ХОБЛ [Текст]/А.Г.Чучалин, С.И.Овчаренко//Врач.-2004.-№5.-С.4-9.

7. Изучение функции реснитчатого эпителия у больных муковисцидозом и хронической обструктивной болезнью легких [Текст]/Черменский А.Г. [и др.]//Пульмонология.-2001.-№3.-С.53-56.

8. Risk factors for COPD [Text]/A.S.Buist//Eur. Respir. Rev.-1996.-Vol.6.-P.253-258.

9. Pulmonary and Critical Care Updates. Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2005 [Text]/Fabbri L.M. [et al.]//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2006.-Vol.173.-P.1056-1065.

10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Electronic resource]/NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; Update of the Management Sections, GOLD, 2003.-<http://www.goldcopd.com> [100 p].

11. Smoking characteristic differences in attitudes and dependence between healthy smokers and with COPD/Jimenez C.A. [et al.]//Chest.-2001.-Vol.119, №5.-P.1365-1370.

12. Pathogenesis of COPD [Text]/J.R.Spurzem, S.I.Rennard//Semin. Respir. Crit. Care Med.-2005.-Vol.26, №2.-P.142-153.

Поступила 25.01.2008

УДК 616.248:616.233-007.17:611-018.25

М.Т.Луценко, Е.В.Надточий, Л.М.Колесникова

## ХАРАКТЕР ОБМЕНА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В СЛИЗИСТОЙ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ЕЁ ДИСПЛАЗИИ

ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН

### РЕЗЮМЕ

Среди больных с бронхиальной астмой отмечается два типа пациентов по содержанию в слизистой оболочке бронхов волокнистых структур и гликозаминогликанов в лаважной жидкости и в плазме периферической крови. Эти различия зависят от различной степени дисплазии соединительной ткани у различных групп больных.

*Ключевые слова:* соединительная ткань, бронхи, гликозаминогликаны.

### SUMMARY

M.T.Lutsenko, E.V.Nadtochy, L.M.Kolesnikova

## THE CHARACTER OF CONJUNCTIVE TISSUE METABOLISM IN BRONCHUS MUCOSA IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA DEPENDING ON THE DEGREE OF ITS DYSPLASIA

Two types of patients (those who have fibrous elements in their bronchus mucosa and those who have glycosaminoglycan in lavage liquid and in the peripheral blood plasma) were distinguished among the patients with bronchial asthma. These distinctions depend on different degrees of conjunctive tissue dysplasia in various groups of patients.

В конце прошлого века R.Beighton предложили обозначить врожденную патологию соединительной

ткани, проявляющуюся аномалией тканевой структуры с уменьшением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения, терминном дисплазия соединительной ткани [3].

В развитии дисплазии соединительной ткани ведущее место занимает мутация генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, ответственных за формирование компонентов матрикса, а также ферментов, принимающих участие в процессах фибрилlogenеза [2, 3]. Бронхолегочные поражения при дисплазии соединительной ткани характеризуются как генетически обусловленные нарушения архитектоники легочной ткани, ведущие к формированию буллезной эмфиземы, поликистоза легких, спонтанного пневмоторакса, бронхоэктазов, гипоплазии легких.

У детей с признаками врожденной дисплазии соединительной ткани показано более тяжелое течение бронхиальной астмы (БА) с ранним формированием рецидивирующей формы и развитием обструктивного синдрома [1]. Безусловно, в формировании дисплазии соединительной ткани участвуют одновременно как её волокнистая часть, так и межклеточное вещество, поскольку они имеют единый морфологический источник их генеза – фибробласты. При бронхиальной астме признаки дисплазии соединительной ткани удобно изучать на уровне слизистой оболочки бронхов. В нашем исследовании был затронут вопрос выработки в слизистой оболочке бронхов составных элементов соединительной ткани: коллагеновых волокон и гликозаминогликанов