

*В.И.Нечаев***ЭМФИЗЕМА ЛЕГКИХ: СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ**

Медицинская академия, Тверь

EMPHYSEMA: SYSTEMIC MANIFESTATIONS*V.I.Nechaev***Summary**

The peculiarities of nutritious status, respiratory tract physiology and the prevalence of genetics sighs of connective tissue systemic dysplasia have been studied in emphysema patients. It was shown that significant disorders of patients' nutritious status and subsequent development of complex anatomical and functional changes which characterize systemic sighs of connective tissue dysplasia in the respiratory tract and in the whole organism take place in emphisema patients under prolonged exposure of risk factors particularly of tobacco use. It was supposed that emphysema is an independent disease with certain stages of course and with clinical sings appropriate to a systemic process.

Резюме

Изучены особенности нутритивного статуса, физиологических свойств органов дыхания и распространенность генетических признаков системной дисплазии соединительной ткани у больных эмфиземой легких. Показано, что при длительном воздействии факторов риска, в частности курения, при эмфиземе легких происходят заметные нарушения состояния питания больных с развитием сложных анатомо-функциональных изменений, характеризующих системные проявления дисплазии соединительной ткани респираторного отдела легких, дыхательных путей и организма в целом. Высказывается мнение, что эмфизема легких представляет собой самостоятельное заболевание с определенной этапностью течения и клиническими признаками, характерными для системного процесса.

Современные представления о патогенезе эмфиземы легких (ЭЛ) свидетельствуют, что сложные взаимодействия между комплексом экзогенных и эндогенных повреждающих факторов и системой клеточной и гуморальной защиты органов дыхания в конечном итоге приводят к истощению последней. Результатом таких неравных взаимоотношений является деградация структурных белков стромы легкого и повышенная экскреция их метаболитов. При этом продукты деградации стромальных структур легкого сами являются хемотаксинами для притока новых порций клеток, обладающих эластолитической активностью. Существование таких механизмов доказано экспериментальными и клиническими исследованиями [7,10,15, 16,25].

При этом становится очевидным, что при ЭЛ, сопровождающейся повышенным расходом структурных белков стромы легкого, в определенном временном промежутке патологические изменения приобретают системный характер. Прежде всего в такие процессы вовлекаются дыхательные пути, где происходит повреждение эластического каркаса бронхов с нарушением их функции. Клинической манифестацией таких изменений является трахеобронхиальная дискинезия (ТБД), возникающая вследствие симультанного повреждения эластических структур бронхов и легких [2,20,28].

Подтверждением системности поражения дыхательных путей и легких при ЭЛ служит и частое ее сочетание с дизонтогенетическими заболеваниями органов дыхания [1,19,26].

Дефицит массы тела (ДМТ) при ЭЛ сопровождается выраженными нарушениями белково-электролитного и других видов гомеостаза, в значительной мере определяет состояние защитных сил организма и его физической работоспособности, является проявлением дальнейшего прогрессирования деструкции легочной ткани и прогностически неблагоприятным фактором [3]. В клиническом плане ДМТ приводит к значительному снижению работоспособности больных и истощению у них дыхательной мускулатуры с развитием респираторных расстройств [18,22—24].

Изучение генетических маркеров дисплазии соединительной ткани при ЭЛ представляет клинический интерес из-за частого ее сочетания с наследственно детерминированными системными заболеваниями соединительной ткани (генерализованная фибродисплазия Элерса-Данло, синдром Марфана, прогерия), имеющими различную этиологию, но сходные патогенетические механизмы, приводящие в конечном итоге к деградации эластических структур соединительной ткани, в том числе и органов дыхания [8,17,21 и др.].

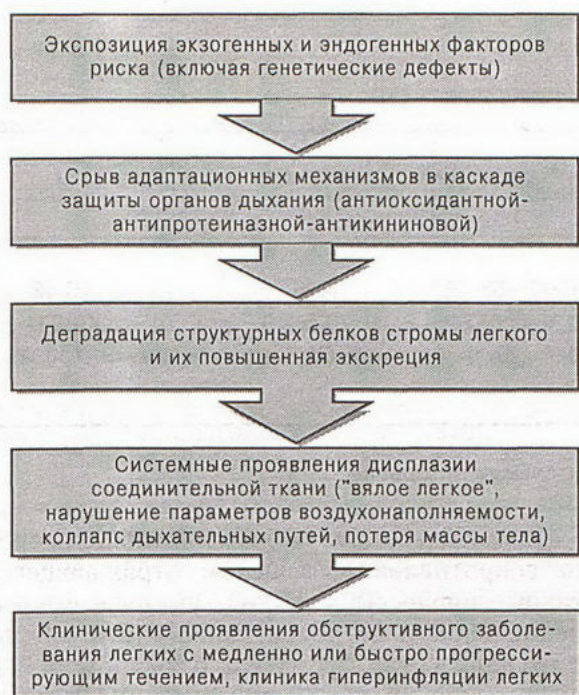


Рис. 1. Схема развития ЭЛ как системного процесса дисплазии соединительной ткани.

По-видимому, следует согласиться с мнением *J. Travis et al.* [27], считающими, что ЭЛ представляет собой неконтролируемый протеолиз белков соединительной ткани, вызванный протеиназами клеток, стимулированных прежде всего компонентами табачного дыма.

В целом, оценивая ЭЛ как системный процесс первичной или вторичной дисплазии соединительной ткани с преимущественным поражением респираторного отдела легких, дыхательных путей и других органов следует выделить, на наш взгляд, основные этапы ее развития (рис. 1).

С этих позиций трактовки ЭЛ изучены клинические проявления системной дисплазии соединительной ткани у 58 больных ЭЛ (48 мужчин, 10 женщин; средний возраст соответственно $48,7 \pm 4,5$ и $51,3 \pm 6,4$ года), выявленных при эпидемиологическом обследовании среди 1324 лиц (678 мужчин, 646 женщин; средний возраст соответственно $38,4 \pm 6,9$ и $34,5 \pm 7,0$ года) организованной популяции работников промышленных предприятий и агропромышленного комплекса и прошедших углубленное клинико-функциональное, рентгенофункциональное, эндоскопическое и лабораторное исследования, включая верификацию диагноза методом компьютерной томографии. Окончательный диагноз ЭЛ устанавливали на основании комплекса клинико-функциональных и рентгенологических признаков гиперинфляции легких при отсутствии или слабо выраженных симптомах хронического бронхита.

Распространенность ЭЛ в исследуемой популяции составила в целом 4,4 на 100 обследованных (95% ДИ 3,4—5,7), в том числе среди мужчин — 7,1 (95% ДИ 5,2—9,3), женщин — 1,5 (95% ДИ 0,7—2,8). Распространенность ЭЛ среди мужчин была в 4,7 раза большей по отношению к женщинам. Первичная ЭЛ, обусловленная дефицитом α -ИП (PiZZ-фенотип), ди-



Рис. 2. Дозо-зависимый эффект экспозиции курения на риск развития ЭЛ.

По оси абсцисс — экспозиция курения по Brinkman's Index (количество сигарет в день $\times$ количество лет курения), по оси ординат — относительный риск (ОР).

агностирована у 1 обследованного мужчины, что составило 0,07 на 100 обследованных обоего пола (95% ДИ 0,002—0,4) и 0,15 на 100 обследованных мужской популяции (95% ДИ 0,004—0,8). В остальных случаях имела место вторичная ЭЛ, связанная с бронхиальной обструкцией.

Комплексная оценка факторов риска показала большую распространенность курения среди обследованных, которая составила 45,4 на 100 обследованных обоего пола (95% ДИ 41,8—50,0), в том числе среди мужчин 80,5 (95% ДИ 73,6—87,7), женщин — 8,3 (95% ДИ 6,5—11,1). При этом экспозиция курения оказывала отчетливый дозозависимый эффект на риск развития ЭЛ у мужчин (рис. 2). У женщин фактор курения не являлся риском ЭЛ.

Учитывая возможное влияние курения на состояние питания обследованных, проведены исследования массоростового индекса (МРИ) среди курящих и некурящих лиц. При этом оказалось, что величины МРИ среди некурящих мужчин составили $26,7 \pm 0,6$ кг/м², у курящих — $24,0 \pm 0,4$ кг/м² ($t=3,6$; $p<0,01$). Среди некурящих и курящих женщин величины МРИ составили соответственно $25,8 \pm 5,1$ кг/м² и $27,1 \pm 3,8$ кг/м²

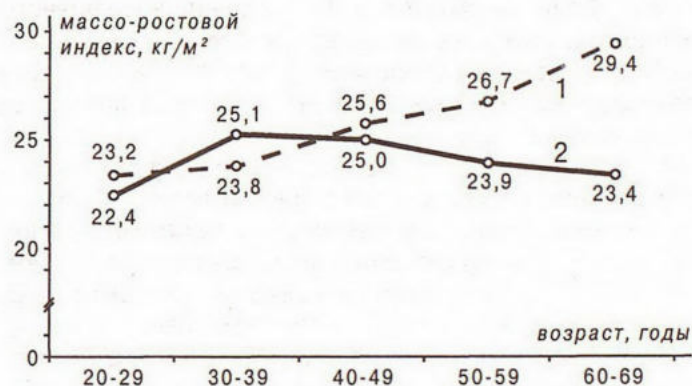


Рис. 3. Изменения массо-ростового индекса (МРИ) у некурящих (1) и курящих (2) мужчин в различных возрастных группах. По оси абсцисс — возраст в годах, по оси ординат — величины МРИ.

Массо-ростовые индексы у практически здоровых курящих мужчин и больных ЭЛ

МРИ, кг/м ²	Количество случаев, %		ОР (95% ДИ)	χ^2	p
	Практически здоровые курильщики	Больные ЭЛ			
30—25	111 (21,7)	2 (4,2)	0,1 (0,02—5)	8,6	<0,02
24—20	328 (61,2)	14 (29,2)	0,3 (0,1—0,6)	14,9	<0,001
19—15	72 (14,1)	32 (66,6)	10,8 (5,7—20,3)	54,7	<0,0001
Итого:	511 (110,0)	48 (100,0)			

Примечание. ОР — относительный риск, 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

($t=1,1$; $p>0,05$). Иными словами, у курящих мужчин отмечалось достоверное снижение МРИ по отношению к некурящим, что дает основание полагать отрицательную роль влияния курения на нутритивный статус среди этой группы обследованных. Это подтверждается также данными величин МРИ в различных возрастных диапазонах (рис.3), где наблюдалось отчетливое снижение МТ в старших возрастах, что, по-видимому, связано с длительной экспозицией курения. Данные о величинах МРИ у практически здоровых курильщиков и больных ЭЛ представлены в табл.1.

Результаты, представленные в табл.1, показывают отчетливое увеличение риска ЭЛ у курящих мужчин по мере нарастания у них ДМТ. Это в первую очередь касалось обследованных с величинами МРИ менее 20 кг/м². Таким образом, следует полагать, с одной стороны, что выраженный ДМТ является достоверным фактором риска ЭЛ среди курящих мужчин, с другой — является маркером системной дисплазии соединительной ткани при этом заболевании. Последнее положение подтверждается исследованием компонентов МТ, рассчитанных по специальным формулам [5], а также лабораторными данными. Так, содержание общего жира в организме у больных ЭЛ составило $6,6\pm 0,9$ кг, или 63,9% идеальной МТ (ИМТ), тощая масса тела составила $59,3\pm 1,1$ кг (87,4% ИМТ), содержание воды в организме — $40,8\pm 0,7$ кг (88,1 $\pm$ 1,6% ИМТ). По данным лабораторных исследований у 14 (24,1%) больных ЭЛ отмечено снижение абсолютного количества лимфоцитов крови (менее 1800 мм³), у 5 (8,6%) — гипоальбуминемия, у 12 (20,7%) — генерализованная гипоаминоацидемия и уменьшение показателя креатинин-рост.

На наш взгляд, такие нарушения нутритивного статуса, определяющего энергетические и метаболические резервы организма, следует, по-видимому, расценивать как своеобразные проявления синдрома хронического (в отличие от критических состояний) гиперметаболизма, являющегося ключевым звеном, запускающим процессы развития полиорганной недостаточности, в ответ на системное повреждение вне зависимости от исходного этиологического фактора [6,9,13,14].

Изучение функции внешнего дыхания с помощью общей плетизмографии (табл.2) показало, что у больных

ЭЛ на фоне умеренного увеличения общего бронхиального сопротивления, в целом отражающего obstructивные процессы в легких, имелось умеренное увеличение ОЕЛ и ее перестройка в сторону роста ООЛ и его доли в структуре ОЕЛ, в среднем на 11,2%. При этом необходимо отметить, что ООЛ является одним из наиболее чувствительных и высокоинформативных признаков бронхиальной обструкции, увеличение которого при ЭЛ характеризует процесс редукции эластических волокон легочной ткани [4]. Существование подобных механизмов у обследованных больных подтверждается и снижением показателей ЖЕЛ, Евд и РОвд, отражающих состояние эластической тяги легких и изменение ее направленности в сторону респирации, а также увеличение количества неventилируемых зон легких [4,11]. В отношении нарушения диффузионной способности легких следует отметить, что соотношение ДЛСОзд/ДЛСОус у обследованных больных ЭЛ составило 1,2 (норма 1,4 по Р.Ф.Клементу, 1989), что свидетельствует о преимущественных нарушениях мембранного компонента диффузии легких, которые приобретают решающее значение по мере прогрессирования ЭЛ и являются следствием дистрофических изменений и деструкции респираторных

Таблица 2

Показатели общей плетизмографии и диффузионной способности легких у больных ЭЛ

Параметры	$M\pm m$	% должной
Rtot, kPa/s ⁻¹	0,46 $\pm$ 0,09	153,3 $\pm$ 30,6
ITGV, l	6,01 $\pm$ 0,2	171,2 $\pm$ 12,6
RV, l	3,99 $\pm$ 0,4	158,0 $\pm$ 15,3
TLC, l	7,78 $\pm$ 0,6	119,7 $\pm$ 23,9
RV/TLC, %	56,1 $\pm$ 5,4	126,2 $\pm$ 11,3
ITGV/TLC, %	72,3 $\pm$ 6,1	134,4 $\pm$ 10,7
VC in, l	2,75 $\pm$ 0,5	62,1 $\pm$ 12,9
ERV, l	0,61 $\pm$ 0,2	62,0 $\pm$ 9,4
IC, l	2,14 $\pm$ 0,4	76,7 $\pm$ 14,6
DLCOsb mMol/min ⁻¹ /kPa ⁻¹	3,84 $\pm$ 0,7	42,3 $\pm$ 7,5
DLCO ss mMol/min ⁻¹ /kPa ⁻¹	3,20 $\pm$ 0,4	71,1 $\pm$ 8,5

Таблица 3

Распространенность и степень трахеобронхиальной дискинезии у больных ЭЛ

Больные ЭЛ	Количество случаев	Степень трахеобронхиальной дискинезии*		
		I	II	III
Мужчины	48	5 (10,4)	29 (60,4)	14 (29,2)
Женщины	10	5 (50,0)	3 (30,0)	2 (20,0)

Примечание. В скобках — показатель в процентах.

* — Критерии М.И.Перельмана и соавт. (1976).

отделов [12]. Таким образом, результаты функционального исследования дают основание предполагать наличие у обследованных больных ЭЛ симультанных процессов в воздухопроводящих путях и респираторных отделах легких, которые отражают сложные анатомо-функциональные сдвиги, характеризующие поражение органов дыхания в целом. Это позволяет судить о системном характере таких изменений.

При исследовании функциональных нарушений трахеобронхиального дерева, проведенном с применением рентгенофункциональных (интенсифицированное просвечивание, серийная УРИфлюорография, серийная УРИ-флюоробронхография) и эндоскопических методов, ТБД была диагностирована у всех больных ЭЛ, однако выраженность ее была неодинаковой. Данные о распространенности и степени выраженности ТБД у обследованных больных ЭЛ представлены в табл.3, из которых видно, что у мужчин преобладали выраженные функциональные изменения со стороны дыхательных путей. Так, II и III степени патологической подвижности трахеи и бронхов выявлялись у этой

группы обследованных соответственно в 5,8 и 2,8 раза чаще, чем I степень ТБД. У женщин более часто встречалась I степень ТБД, которая была отмечена в половине случаев, тогда как II и III степень диагностировались заметно реже. Повидимому, выраженные функциональные нарушения трахеи и бронхов у больных ЭЛ как одни из клинических проявлений системной дисплазии соединительной ткани следует рассматривать в единстве с нарушениями нутритивного статуса, отмеченного у курящих мужчин.

Распространенность генетических маркеров дисплазии соединительной ткани среди исследуемой популяции в целом составила 2,9 на 100 обследованных обоего пола (95% ДИ 1,9—4,0). При этом следует отметить, что у больных ЭЛ распространенность системных диспластических изменений составила 19,5 (95% ДИ 8,9—37,0) против 2,2 (95% ДИ 1,4—3,3) среди практически здоровых лиц. Частота встречаемости генетических маркеров дисплазии соединительной ткани при ЭЛ колебалась в пределах от 2,3 до 51,2% и была выше в 8,9 раза по сравнению с практически здоровыми обследованными обоего пола. Это, в свою очередь, предопределило достоверный ОР ЭЛ у носителей практически всех генетических маркеров дисплазии соединительной ткани (табл.4).

Таким образом, результаты проведенных исследований дают основание полагать, что ЭЛ имеет черты вторичного системного поражения соединительной ткани как результат длительной экспозиции факторов риска, в частности курения, на состояние питания больных с развитием у них в определенном временном промежутке синдрома хронического гиперметаболизма в виде сложных анатомо-функциональных сдвигов, характеризующих несостоятельность соединительнотканых структур респираторного отдела легких, дыхательных путей и всего организма в целом.

Таблица 4

Распространенность генетических маркеров дисплазии соединительной ткани у практически здоровых лиц и больных ЭЛ (оба пола)

Генетические маркеры	Количество случаев (%)		ОР (95% ДИ)	χ^2	p
	Практически здоровые (n=1007)	Больные ЭЛ (n=58)			
Гиперэластоз кожи	27 (2,7)	7 (12,1)	7,2 (3,1—16,9)	20,7	<0,01
Гипермобильность суставов	31 (3,1)	10 (17,2)	9,7 (4,9—19,2)	40,5	<0,001
Наличие подкожных узелков на голених	11 (1,1)	7 (12,1)	17,9 (7,4—40,1)	48,8	<0,001
Аномалии уздечки языка	3 (0,3)	1 (1,7)	8,1 (0,07—965,6)	0,74	>0,05
Умение сворачивать язык в трубочку	12 (1,2)	22 (37,9)	88,5 (54,4—146,0)	318,9	<0,0001
"Готическое" или арковидное небо	4 (0,4)	3 (5,2)	19,1 (5,2—76,7)	18,3	<0,02
Аномальное прорезывание зубов	6 (0,6)	3 (5,2)	12,7 (3,2—49,4)	13,2	<0,02
Аномальная ладонная складка	1 (0,1)	2 (3,4)	50,0 (7,4—340,0)	16,5	<0,02
Паховые, пупочные, бедренные грыжи	54 (5,4)	12 (20,7)	6,7 (3,6—130,3)	32,7	<0,01
Варикозные расширения вен конечностей	99 (9,9)	12	3,6 (1,8—7,1)	12,9	<0,02

Такой подход, на наш взгляд, позволяет с новых позиций трактовать ЭЛ как самостоятельную нозологическую форму, имеющую довольно отчетливые диагностические критерии системного заболевания, улучшить ее клиническую диагностику, особенно на ранних стадиях, а также разрабатывать рациональные профилактические и лечебные мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борохов А.И., Палеев Н.Р. Бронхоэктатическая болезнь // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н.Р.Палеева. — М.: Медицина, 1990. — Т. 3. — С.227—244.
2. Двораковская И.В., Лисочкин Б.Г., Варламов В.В. Морфологическое изучение деловой и полисегментарной эмфиземы у взрослых // Пульмонология. — 1992. — № 4, приложение. — С.262.
3. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1989. — 512 С.
4. Клемент Р.Ф. Исследование функции внешнего дыхания // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н.Р.Палеева. — М.: Медицина, 1989. — Т.1. — С.302—329.
5. Кузин М.И., Сологуб В.К., Тарасов А.В. и др. Эффективность зондового питания у больных с ожоговой травмой // Клин. мед. — 1986. — № 2. — С.44—54.
6. Лейдерман И.Н., Руднов В.А., Клейн А.В., Николаев Э.К. Синдром гиперметаболизма — универсальное звено патогенеза критических состояний // Вестн. интенсив.тер. — 1997. № 3. — С.17—23.
7. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. — М.: Медицина, 1991. — 272 С.
8. Путов Н.В., Гембицкая Т.Е. Поражения легких при наследственных заболеваниях // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н.Р.Палеева. — М.: Медицина, 1990. — Т.4 — С.188—212.
9. Салтанов А.И., Обухова О.А., Кадырова Э.Г. Оценка питательного статуса в анестезиологии и интенсивной терапии: Часть I // Вестн. интенсив. тер. — 1996. — № 4. — С.42—48.
10. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. — Л.: Медицина, 1987. — 168 С.
11. Уэст Дж. Физиология дыхания. Основы: Пер. с англ. — М.: Мир, 1988. — 200 С.
12. Юренев Г.Л. Оценка диффузионной способности легких при лечении хронического бронхита: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1992. — 23 С.
13. Bonde J., Waldau T., Antonsen K. Recent advances in blood gas measurement, analysis and interpretation // Int. J. Intens. Care. — 1994. — Vol.1. — P.80—88.
14. Bone R. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis // J. Am. Med. Assoc. — 1992. — Vol.18. — P.1503—1510.
15. Frette C., Chao Ming Wei, Neukirch F. et al. Relation of serum elastin peptide concentration to age, FEV1, smoking habits, alcohol consumption, and protease inhibitor phenotype: an epidemiological study in working men // Thorax. — 1992. — Vol.47, № 11. — P.937—942.
16. Frette C., Jacob M., Defouilloy C. et al. Lack of relationship of elastin peptide level to emphysema assessed by CT scans // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1996. — Vol.153, № 5. — P.1544—1547.
17. Godfrey M. From fluorescence to the gene: the skin in the Marfan syndrome // J. Invest. Dermatol. — 1994. — Vol.103, № 5. — Suppl. — P.S58—S62.
18. Hofford J., Milakofsky L., Vogel W. et al. The nutritional status in advances emphysema associated with chronic bronchitis // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol.141, № 4. — P.902—908.
19. King M., Stone J., Diaz P. et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT // Radiology. — 1996. — Vol.199, № 1. — P.137—141.
20. Lemle D., Bethlem N., Cordoso P. et al. Correlacion anatomofuncional en la enfermedad pulmonar obstructiva cronica // Rev. argent. Tuberc. — 1986. — Vol.47, № 1. — P.7—31.
21. Milewicz D. Identification of defects in the fibrillin gene and protein in individuals with Marfan syndrome and related disorders // Tex. Heart Inst. J. — 1994. — Vol.21, № 1. — P.22—29.
22. Morrison W., Gibson J., Scrimgeour C., Rennie M. Muscle wasting in emphysema // Clin. Sci. — 1988. — Vol.75, № 4. — P.415—520.
23. Schols A., Mostert R., Soeters P., Wouters E. Body compositions and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. — 1992. — Vol.46, № 10. — P.695—699.
24. Schols A., Soeters P., Dingemans A. et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation // Am. Rev. Respir. Dis. — 1993. — Vol.147, № 5. — P.1151—1156.
25. Stone P., Bryan-Rhadji J., Lucey E. et al. Measurement of urinary desmosine by isotope dilution and high performance liquid chromatography: Correlation between elastase-induced air-space enlargement in the hamster and evaluation of urinary desmosine // Ibid. — 1991. — Vol.144, № 2. — P.284—290.
26. Suzuki T., Kitami A., Hori G. Tracheobronchomegaly accompanied by bilateral giant pulmonary bullae and left spontaneous pneumothorax. Case report // Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1994. — Vol.28, № 3—4. — P.153—155.
27. Travis J., Pike R., Imamura T., Potempa J. The role of proteolytic enzymes in the development of pulmonary emphysema and periodontal disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1994. — Vol.150, № 6. — Part 2, Suppl. — P.B1.143—S.146.
28. Wright R., Stuart C. Chronic bronchitis with emphysema: a pathological study of the bronchi // Med. Thorac. — 1965. — Vol.22, № 2. — P.210—218.

Поступила 16.09.98.