

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК [616.24=616.233]-036.12-092

*Н. А. Дидковский, Л. И. Дворецкий, Т. Н. Копьева, Т. И. Зайцева,
Г. В. Белова*

ОСОБЕННОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ МУКОЦИЛИАРНОГО ТРАНСПОРТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (модификация радиоизотопного метода)

НИИ физико-химической медицины МЗ Российской Федерации

PECULIARITIES OF MUCOCILIARY TRANSPORT INVESTIGATION IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHO-PULMONARY PATHOLOGY (RADIONUCLIDE METHOD MODIFICATION)

N. A. Didkovsky, L. I. Dvoretzky, T. N. Kopjeva, T. I. Zaitzeva, G. V. Belova.

Summary

In patients with a long history of broncho-pulmonary pathology a non-marked cough often takes place providing nearly normal parameters of mucociliary transport (MCT). The proposed radionuclide method modification using the central antitussive drug «Tusuprex» allows to exclude compensatory cough during the investigation period, thus obtaining significant MCT parameters.

Резюме

У больных с длительно текущей бронхолегочной патологией имеет место субъективно незаметное подкашливание, обеспечивающее показатели мукоцилиарного транспорта (МЦТ) близкие к норме. Предложенная модификация радиоизотопного метода, заключающаяся в применении препарата центрального действия тусупрекса, позволяет исключить компенсаторное подкашливание во время проведения исследования и получить достоверные показатели МЦТ.

Удаление аспирированных с воздухом частиц микробного и немикробного происхождения — трахеобронхиальный клиренс легких (ТБК) является сложной функциональной системой, основными компонентами которой служат: мукоцилиарный транспорт (МЦТ), представляющий собой передвижение в проксимальном направлении бронхиального секрета в результате биения ресничек мерцательного эпителия трахеобронхиального дерева, кашель, а также клиренс, осуществляемый за счет разности скоростей потока воздуха на вдохе и выдохе в различных точках респираторного тракта (табл. 1) [3].

Для диагностики нарушений ТБК в настоящее время разработано большое число методик, позволяющих оценить ТБК в целом, а также состояние отдельных компонентов данной функциональной системы. Наибольшее распространение получили методы оценки МЦТ, основанные на

определении скорости выведения различных предварительно ингалированных индикаторных частиц. С этой целью может быть использована ингаляция аутологичного гемоглобина с последующим определением скорости МЦТ по выведению гемоглобина с мокротой по специальной цветовой шкале [1]. Однако более современным является использование радиоизотопного метода оценки МЦТ. Для этого используют индикаторные частицы, меченные радиоизотопом короткого периода полураспада, диаметром 6—8 мкм, так как более крупные частицы задерживаются в трахее и крупных бронхах, а более мелкие проникают в альвеолы, где действуют другие механизмы очищения.

В наших исследованиях мы применяли микросферы альбумина сыворотки крови человека, меченные ^{99m}Tc (период полураспада 6 час), в виде стандартного препарата ТСК-5. Ингаляцию

Таблица 1

Основные механизмы очищения верхних и нижних дыхательных путей (по W. Warwick)

Механизм очищения	Верхние дыхательные пути	Трахея и крупные бронхи	Мелкие бронхи и бронхиолы	Синусы
Мукоцилиарный транспорт	+++	+++	+++	++++
Различие в величине потока воздуха на входе и выходе	++	++++	++++	0
Кашель	++	++++	+/?	0

проводили с помощью ультразвукового ингалятора УЗИ-2, применяли $15 \mu\text{Ci}$ пертехнетата на флакон препарата. Сцинтиграфию проводили на гамма-камере фирмы «Сименс» (ФРГ) сразу же после ингаляции и через 2 часа, так как данный промежуток времени был определен в результате предварительных исследований как наиболее оптимальный для оценки МЦТ. При первой и повторной сцинтиграфии легочные поля синхронизировались с помощью компьютера, и в дальнейшем производилась компьютерная обработка данных по программе с коррекцией на распад препарата. МЦТ оценивался по изменению радиоактивности над легочными полями в течение 2 часов. Заранее больные были предупреждены о том, что во время исследования они не должны кашлять.

Частота биения ресничек мерцательного эпителия — цилиарная активность (ЦА) в сочетании с реологическими показателями бронхиального секрета является основным критерием, определяющим МЦТ. Измерение ее проводилось в браш-препаратах, полученных при фибробронхоскопии, с помощью электронно-оптической системы, состоящей из фазово-контрастного микроскопа, фотоэлектронного умножителя, усилителя и осциллографа. Данная методика, разработанная M. Dulfano (1978), была внедрена в нашей клинике.

Однако у ряда больных с длительно текущей бронхолегочной патологией при резко нарушенном МЦТ имеет место постоянное субъективно незаметное подкашливание, являющееся мощным компенсаторным механизмом и обеспечивающее показатели ТБК, близкие к норме.

В нашей клинике наблюдалась больная В. Л., 27 лет, с клиническим диагнозом синдром Зиверта—Картагенера. При поступлении предъявляла жалобы на кашель с отделением гнойной мокроты, одышку при ходьбе, слабость, потливость, потерю в весе (за последние 5 лет похудела на 13 кг). Из анамнеза известно, что с момента рождения у больной было выявлено полное обратное расположение внутренних органов, с 9-месячного возраста отмечались пневмонии 1—2 раза в год. В школьном возрасте больная получала ежегодно стационарное и санаторно-

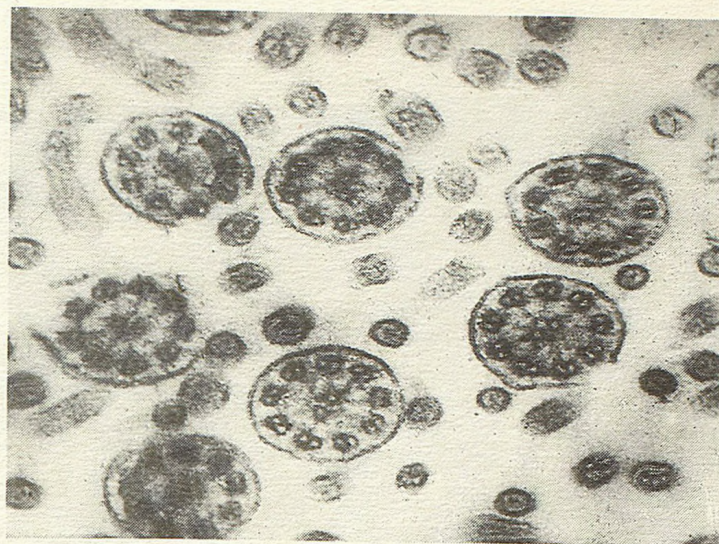


Рис. 1. Ультраструктура ресничек мерцательного эпителия на поперечном срезе при электронной микроскопии (отсутствуют динеиновые ручки)

курортное лечение и тем не менее за эти годы трижды перенесла пневмонию. С 7 лет у больной диагностировали пансинусит с частыми обострениями, обоняние и дыхание через нос отсутствуют. В 1987 г. перенесла радикальную операцию на левой гайморовой пазухе по поводу полипоза, операция улучшения не принесла. При аускультации у больной было выявлено большое количество сухих хрипов; при исследовании ФВД — обструкция на уровне бронхов всех калибров (ОФВ₁ 30,9 % от должн.), проба Тиффно 42 %, П₂₅ 11,6 % от должн., П₅₀ 5,3 % от должн., П₇₅ 6,3 % от должн.); рентгенологически — обратное расположение органов грудной клетки, усиление легочного рисунка за счет бронхиального компонента; в клиническом анализе крови — лейкоцитоз ($10,1 \cdot 10^9/\text{л}$) и лимфопения (16 %), при исследовании крови было выявлено повышение концентрации IgA (480 мг%), при исследовании на фагоцитоз — снижение показателей НСТ-теста (НСТ_{спонт.} 1 %, НСТ_{акт.} 15 %); при фибробронхоскопии обнаружен двусторонний диффузный эндобронхит II степени интенсивности воспаления, в просвете трахей и бронхов отмечалось скопление большого количества гнойного вязкого секрета, при гистологическом исследовании биоптатов слизистой бронхов мерцательный эпителий сохранен, однако при исследовании ультраструктуры ресничек мерцательного эпителия с помощью электронной микроскопии было выявлено отсутствие динеиновых ручек (рис. 1). При исследовании ЦА — движения ресничек не было. При исследовании состояния МЦТ радиоизотопным методом по обычной методике показатели были близки к норме: 41,7 % для правого и 40,3 % для левого легкого (при норме $47,3 \pm 4,7$ %). Это

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей МЦТ в контрольной группе больных при различных методиках

Методика	МЦТ, %	ЦА, Гц
Без тусупрекса	$45,2 \pm 3,7$	$10,1 \pm 2,3$
С тусупрексом	$43,4 \pm 4,2$	$9,7 \pm 2,7$
	$p < 0,02$	$p < 0,05$

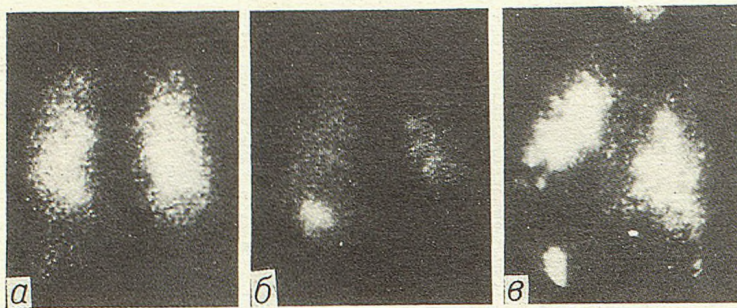


Рис. 2. Радиоизотопное исследование мукоцилиарного транспорта легких у больной В. Л.

а — сцинтиграмма легких сразу же после ингаляции радиофармпрепарата; б — сцинтиграмма легких через 2 часа при проведении радиоизотопного исследования по обычной методике; в — сцинтиграмма легких через 2 часа при проведении радиоизотопного исследования по модифицированной методике.

объясняется длительным, в течение всей жизни, сроком заболевания и развитием компенсаторных механизмов в виде постоянного подкашливания, по-видимому, субъективно незаметного для больной, так как больная была предупреждена заранее, что в течение 2 часов проведения исследования она не должна кашлять. Таким образом, при проведении исследования по обычной методике были получены показатели ТБК, компенсированного за счет постоянного подкашливания, а не МЦТ. В дальнейшем методика проведения исследования была изменена, и с целью подавления кашля за 1 час до исследования был применен препарат центрального действия тусупрекс в дозе 20 мг. При повторном исследовании по модифицированной методике были получены результаты, резко отличающиеся от данных первичного исследования: 1,5 % для правого и 1,3 % для левого легкого (рис. 2).

В дальнейшем проводилось изучение влияния тусупрекса на показатели МЦТ.

Контрольную группу составили 6 больных: 3 мужчины и 3 женщины в возрасте 32—48 лет. Больные находились в стационаре по поводу лихорадки неясного генеза и проходили полный курс обследования.

Исследование проводилось по следующей программе:

1. Проведение радиоизотопного исследования МЦТ по обычной методике.
2. Проведение повторного радиоизотопного исследования МЦТ по модифицированной методике.
3. Проведение первичной фибробронхоскопии с исследованием ЦА в биопсийном материале.
4. Проведение повторной фибробронхоскопии также с исследованием ЦА в биопсийном материале после приема тусупрекса.

При проведении обеих методик препарат центрального действия тусупрекс назначался за 1 час до начала исследования в дозе 20 мг. Продолжительность действия препарата равна 3 часам, начало действия приходится на 40 мин с момента приема, а максимальный эффект от применения препарата — на 1,5 часа. Таким образом, было выбрано оптимальное время приема препарата. Полученные результаты представлены в табл. 2.

У больных контрольной группы (при полном отсутствии кашля) показатели МЦТ при проведении исследований по обычной методике и с применением тусупрекса практически идентичны. Это позволяет сделать вывод о том, что, являясь препаратом центрального действия, тусупрекс практически не влияет на показатели МЦТ и, в частности, на его основной компонент — ЦА. Этот факт позволяет с полным основанием использовать тусупрекс при исследовании МЦТ у больных хронической бронхолегочной патологией.

В исследуемую группу входили 5 больных: 3 женщины и 2 мужчины в возрасте 16—50 лет. Из них 2 больных с синдромом Зиверта—Картагенера и 3 больных с хроническим обструктивным бронхитом длительного течения.

Критериями отбора больных были: длительный анамнез заболевания, частые (2—3 раза в год) обострения, в период обострения наличие кашля с трудноотделяемой вязкой гнойной мокротой, рентгенологически — признаки хронического бронхита, бронхоскопически — наличие двустороннего диффузного эндобронхита III степени интенсивности воспаления, при гистологическом исследовании биопсийного материала — наличие диффузной метаплазии или дисплазии II—III степени, при исследовании ЦА — крайне низкие показатели частоты биения $1,6 \pm 1,4$ Гц. Данной группе больных было также проведено исследование МЦТ легких по обычной и модифицированной методике.

Больной Т. И., 49 лет, поступил в клинику с жалобами на кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой, слабость, потливость, повышение температуры до 39°C . Из анамнеза: болен с 1972 г., когда после перенесенного бронхита стал отмечать частые, 2—3 раза в год, обострения. Рентгенологически было выявлено усиление легочного рисунка за счет бронхиального компонента, корни легких расширены, малоструктурны; при исследовании ФВД — обструкция на уровне бронхов среднего и мелкого калибра; эндоскопически — двусторонний диффузный эндобронхит III степени интенсивности воспаления, в просвете трахеи и бронхов отмечается скопление большого количества гнойного вязкого секрета, образующего сгустки в области устьев сегментарных бронхов; в биопсийном материале гистологически — дисплазия II—III степени, ЦА 1,2 Гц. Больному

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей МЦТ в контрольной и исследуемой группах больных

Методика	Показатели МЦТ (%) в	
	исследуемой группе	контрольной группе
Без тусупрекса	$28,3 \pm 4,7$	$45,2 \pm 3,7$
С тусупрексом	$2,6 \pm 1,2$	$43,4 \pm 4,2$
	$p < 0,01$	$p < 0,02$

было проведено исследование МЦТ радиоизотопным методом по обычной методике и получены следующие результаты: 39,2 % для правого и 40,7 % для левого легкого (больной был предупрежден о том, что в период исследования он не должен кашлять). В дальнейшем было проведено исследование МЦТ по модифицированной методике и получены результаты, резко отличающиеся от первоначальных: 6,9 % для правого и 5,8 % для левого легкого.

Описание данного случая подтверждает необходимость проведения исследования МЦТ по модифицированной методике не только у больных с врожденной, но и с приобретенной хронической бронхолегочной патологией.

Средние показатели исследования МЦТ по обычной и модифицированной методиках в обеих группах представлены в табл. 3.

У больных исследуемой группы при применении модифицированной методики исследования МЦТ были получены результаты более низкие, чем при проведении исследования по обычной методике. Этот факт объясняется полным исключением во время проведения исследования постоянного субъективно незаметного подкашливания, характерного для данной группы больных.

Таким образом, модифицированная методика исследования МЦТ позволяет выявить скрытые первичные и вторичные нарушения последнего у больных с врожденной и длительно текущей приобретенной бронхолегочной патологией, что дает возможность идентифицировать диагноз в сомнительных случаях и индивидуализировать корригирующую терапию, включив в нее мероприятия, направленные на улучшение дренажной функции бронхов, в частности, бронхиальные санации и лаважи, отхаркивающие сборы, дыхательную гимнастику и массаж.

ЛИТЕРАТУРА

1. Солопов В. Н. Мукоцилиарный транспорт у больных обструктивными заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987.
2. Dulfano M. J., Yager J. // Chest. — 1987. — Vol. 73, N 5. — P. 627—633.
3. Warwick W. // Eur. J. Respir. Dis. — 1983. — Suppl. 127. — P. 162—167.

Поступила 09.07.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24-036.12-085.27

А. В. Базилевский, А. Н. Рожков, М. Е. Фаустова

РЕОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ МУКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Институт проблем механики РАН, Москва; Научный центр МЕНАТЕХНИК, Москва;
НИИ пульмонологии РАМН, Санкт-Петербург

RHEOLOGICAL CONTROL OF MUCOLYTIC THERAPY IN PATIENTS WITH COPD.

A. V. Bazylevsky, A. N. Rozhkov, M. E. Faustova.

Summary

The technique and hardware for the express-test of rheological properties of small amounts of sputum in patients with COPD have been elaborated. The method is based on the computer analysis of the thinning process of sputum capillary thread. It has been shown that rheological properties of sputum can be described by Maxwell's model for the elastico-viscous fluid. The in vitro process of sputum destruction due to different mucolytic agents has been studied. The monitoring was assessed using elastico-viscous characteristics of fluid — the relaxation time. The efficacy of various mucolytic agents in different forms of COPD has been observed. The proteolytic activity of microsporic flora has been assessed in experiment. The above mentioned method is of perspective for making mucolytic therapy more optimistic.

Резюме

Разработан метод и приборное обеспечение для экспресс-исследования реологических свойств малых проб мокроты больных неспецифическими заболеваниями легких путем компьютерного анализа процесса утончения капиллярной нити мокроты. Показано, что реологическое поведение мокроты описывается моделью максвелловской упруговязкой жидкости. Проведено изучение in vitro процесса деструкции мокроты под действием различных муколитических агентов. Контролируемым параметром являлась упруговязкая характеристика