

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. Duljano 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 elasto-viscous fluid. The in vitro process of sputum destruction due to different mucolytic agents has been studied. The monitoring was assessed using elasto-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 microsporidic 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

жидкости — время релаксации. Прослежена эффективность действия муколитических средств при различных формах неспецифических заболеваний легких. Экспериментально оценена протеолитическая активность микрофлоры. Предложенный метод перспективен для оптимизации муколитической терапии.

Актуальность исследований реологии мокроты связана с ее определяющим влиянием на процесс эвакуации мокроты из легких при различных заболеваниях бронхолегочной системы. Известно [5], что при определенной консистенции (слишком «густая» или слишком «жидкая») выведение мокроты из организма естественным путем становится невозможным. Поэтому роль муколитической терапии сводится в конечном счете к приданию мокроте реологических свойств, оптимальных для ее транспорта из бронхиального дерева.

Контроль реологических характеристик мокроты до сих пор осуществлялся при помощи измерения вязкости. Вместе с тем вискозиметрический метод обладает рядом недостатков. Во-первых, он требует значительного количества мокроты, достаточно трудоемок и должен быть обеспечен соответствующей аппаратурой. Указанные факторы делают его малодоступным для широкого использования. Во-вторых, и что более важно, вязкость не может служить адекватной реологической характеристикой мокроты. Дело в том, что мокрота относится к классу так называемых неньютоновских жидкостей, для которых вязкость зависит от условий эксперимента. В результате вязкость одной и той же пробы мокроты, измеренная на различных типах вискозиметров, может отличаться в сотни раз [3]. Это обстоятельство делает невозможным сопоставление данных разных авторов и затрудняет количественный анализ процессов транспорта мокроты.

С другой стороны, как показано в работе В. А. Добрых и соавт. [4], реологическое поведение мокроты более адекватно описывается моделью упруговязкой жидкости максвелловского типа. Важнейшей реологической характеристикой такой жидкости является величина времени релаксации [2].

В Институте проблем механики РАН разработан метод исследования реологии консистентных жидкостей по динамике утончения капиллярной нити. Суть метода заключается в контроле

утончения капиллярной нити, образовавшейся в результате растяжения малой пробы испытуемой жидкости (рис. 1). Эволюция нити определяется балансом капиллярных и внутренних реологических сил, следовательно, влияние последних может быть прослежено. Теоретический анализ и соответствующие экспериментальные исследования показали, что для нити вязкой (ньютоновской) жидкости уменьшение диаметра ее линейно во времени с характерным временем утончения, пропорциональным вязкости; тогда как нить упруговязкой (максвелловской) жидкости утончается по экспоненциальному закону с характерным временем, равным утроенному времени релаксации. Таким образом, если зарегистрировать зависимость уменьшения диаметра нити от времени, то путем соответствующего математического анализа можно установить реологическую модель жидкости (ньютоновская вязкая, максвелловская упруговязкая или какая-либо другая), а затем в рамках выбранной модели определить соответствующие реологические константы (вязкость для ньютоновской, время релаксации для максвелловской жидкости и т. д.) [6]. Впервые предложенный метод (в первоначальном варианте [1]) для исследования реологии мокроты был использован в работе В. А. Добрых и соавт. [4].

Приборное оформление методики осуществлено в виде устройства РЕОТЕСТЕР, проводящего описанную выше процедуру автоматически. Устройство включает в себя измерительный модуль, который подключается к персональному компью-

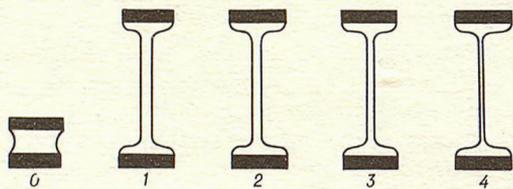


Рис. 1. Процесс утончения капиллярной нити.

1—4 последовательные состояния жидкой нити после того, как исходная капля (0) была подвергнута растяжению.

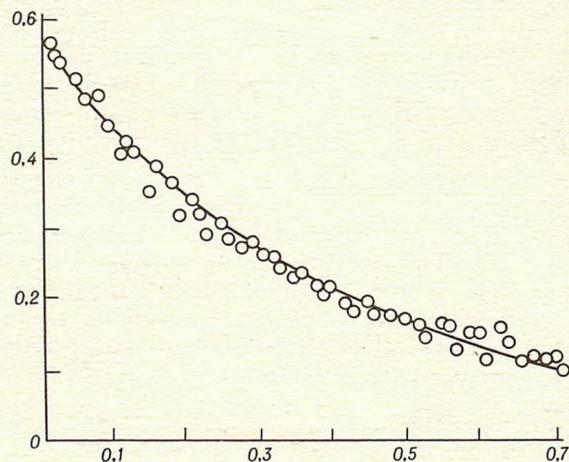


Рис. 2. Типичная зависимость утончения нити мокроты во времени.

Кружочки — экспериментальные данные, сплошная линия — аппроксимирующая экспоненциальная зависимость. Мокрота больного ХБ-3 после 150-минутного культивирования бактерий и 10-минутного воздействия раствора ацетилцистеина (1:1).

Влияние муколитических агентов на реологические свойства мокроты больных

Мокрота+муколитический агент	Время действия, мин	Время релаксации, с
ОБ (слизистая)+ацетилцистеин (1:1)	10	
	20	<0,01
ХБ-1 (слизистая с прожилками гноя, комочки)+ацетилцистеин (1:1)	3	0,36±0,12
	5	0,32±0,07
	10	0,15±0,08
	25	<0,01
	7	0,08±0,02
Та же мокрота+мукозольвин (1:1)	9	0,09±0,03
	12	0,054±0,005
	15	0,064±0,01
	30	0,91±0,17
ХБ-2 (слизисто-гнойная, комочки)+ацетилцистеин (1:3)	60	0,285±0,090
	90	0,105±0,015
	120	0,049±0,008
	150	0,019±0,010
	15	0,068±0,014
	60	<0,01
	120	0,288±0,043
ХБ-3 (слизисто-гнойная)+ацетилцистеин (1:1)	180	0,284±0,053
	240	0,226±0,061
	1440	0,041±0,005
	150	
Та же мокрота+ 10 ⁸ /мл КОЕ <i>S. pneumoniae</i>	(бактерии), 10	0,15±0,03
	(ацетилцистеин) 10	<0,01
БА (слизисто-гнойная)+ацетилцистеин (1:1)	120	0,35±0,10
	180	0,125±0,025
Та же мокрота+ 10 ⁸ /мл КОЕ <i>Ps. aeruginosa</i>	240	0,024±0,003
	120	
	(бактерии), 10	<0,01
То же самое+ацетилцистеин (1:1)	(ацетилцистеин) 10	

теру с соответствующим программным обеспечением. Для проведения исследования требуется одна капля жидкости, а измерение осуществляется за несколько секунд. Простота и оперативность измерений в сочетании с малым объемом жидкой пробы делают данное устройство удобным и перспективным для медико-биологических исследований.

Исследование реологических свойств мокроты с использованием устройства РЕОТЕСТЕР проведено в НИИ пульмонологии РАМН.

Для исследования были взяты пробы мокроты от трех больных хроническим бронхитом (далее используются обозначения ХБ-1, ХБ-2, ХБ-3), одного больного острым бронхитом (ОБ) и одного больного бронхиальной астмой (БА). Мокрота была довольно гетерогенной: слизистой (ОБ), слизистой с прожилками гноя и комочками (ХБ) и слизисто-гнойной (БА). Было проведено исследование *in vitro* двух факторов воздействия на реологические свойства мокроты, которые могут быть и в организме пациента: 1) действие муколитиков и 2) действие микроор-

ганизмов, обладающих протеолитической активностью (М. Е. Фаустова). В качестве муколитиков использовались 5 % раствор ацетилцистеина и 5 % раствор мукозольвина, которые смешивались с мокротой в указанных в таблице соотношениях, а затем через разные временные промежутки проводилось исследование проб материала на РЕОТЕСТЕРЕ. Часть проб мокроты заражали 10⁸/мл КОЕ *S. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *St. aureus* и спустя несколько часов культивирования этих проб в термостате при 37 °С изучали реологические свойства.

Проведенные исследования показали, что в большинстве случаев формирования нити из проб мокроты, только что взятых у больных, наблюдалось «зависание» нити, когда нить утончалась до определенного диаметра, а затем формирование нити прекращалось и она могла находиться в таком состоянии сколь угодно долго. Наблюдаемому поведению материала соответствует бесконечно большое время релаксации ($\Theta = \infty$). При добавлении в мокроту муколитических агентов динамика утончения нити отвечала упру-

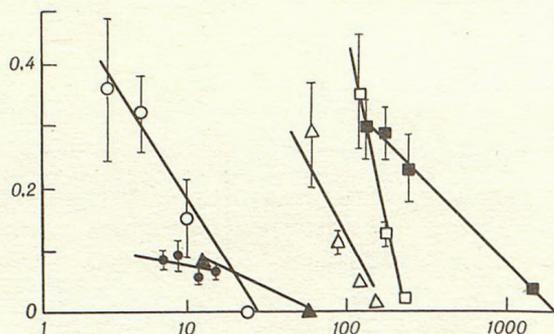


Рис. 3. Кинетика разрушения мокроты под воздействием муколитических агентов.

Светлые кружочки — ХБ-1 + ацетилцистеин (1:1); темные кружочки — ХБ-1 + мукозольвин (1:1); светлые треугольники — ХБ-2 + ацетилцистеин (1:1); темные треугольники — ХБ-3 + ацетилцистеин (1:1); светлые квадратики — БА + бактерии; темные квадратики — ХБ-3 + бактерии.

говязкому поведению с экспоненциальным законом утончения нити (рис. 2), время релаксации при этом принимало конечное значение.

Результаты исследований представлены в таблице. Кинетика разрушения мокроты под воздействием муколитических агентов иллюстрируется графиками на рис. 3.

Полученные данные свидетельствуют о разном характере воздействия муколитических агентов на свойства мокроты. Так, в частности, наиболее быстрое «разжижение» мокроты под воздействием ацетилцистеина наблюдалось у больных ОБ и БА, в то время как в случае ХБ-2 для «разжижения» мокроты за обозримое время (2,5 часа) потребовалась 3-кратная доза раствора ацетилцистеина. По-видимому, такое различие в эффективности муколитической терапии связано со спецификой заболевания и с индивидуальностью больного (ср. данные для ХБ-1, ХБ-2, ХБ-3). Необходимо также отметить различный характер воздействия на свойства одной и той же пробы мокроты (ХБ-1) ацетилцистеина и мукозольвина. Вместе с тем общей тенденцией во всех указанных вариантах является резкое снижение времени релаксации мокроты.

Подобная картина наблюдается и при разрушении мокроты, искусственно зараженной микробами. В процессе культивирования микроорганизмов упруговязкие свойства мокроты меняются и по истечении нескольких часов мокрота «разжижается», причем характер воздействия одной и той же микробной культуры на пробы мокроты больных ХБ-3 и БА оказался разным. В случае ХБ-3 происходит некоторая стабилизация упруговязких свойств в течение значительного

промежутка времени, тогда как для БА процесс разрушения мокроты идет более интенсивно, хотя медленнее, чем при добавлении муколитиков. Добавление муколитика в ранее зараженную мокроту резко ускоряет процесс разрушения.

Значительная случайная ошибка при определении величины времени релаксации мокроты связана с физической неоднородностью данного субстрата. Попытки гомогенизировать мокроту с помощью размельчителя тканей РТ-2 и ультразвуком 35 кГц в течение 30 секунд привели в обоих случаях к разрушению мокроты ($\Theta < 0,01$ сек), что свидетельствует о необходимости проявлять осторожность при интерпретации данных экспериментов, в которых мокрота была подвергнута значительным механическим деформациям. В первую очередь это относится к вискозиметрическим исследованиям.

Суммируя все вышесказанное, можно заключить, что применение устройства РЕОТЕСТЕР перспективно для клинического реологического анализа упруговязкого патологического материала (мокроты). Исследования *in vitro* позволяют прогнозировать ход лечения различными муколитическими препаратами с учетом специфики больных. В результате повышается достоверность в оценке необходимости назначения муколитических средств пациентам, открывается возможность контролировать в динамике изменения свойств мокроты под действием муколитиков и, по мере надобности, проводить коррекцию лечения. Одним из выводов, сделанных в процессе работы, является то, что при назначении муколитиков больным необходимо проводить микробиологическое исследование мокроты, чтобы исключить либо учесть протеолитическое действие микрофлоры.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. с. 1318845 СССР. Способ определения времени релаксации упруговязких жидкостей / Базилевский А. В., Ентов В. М., Рожков А. Н. // Открытия.— 1987.— № 23.— С. 144.
2. Базилевский А. В., Ентов В. М., Карпов А. В. и др. // Препринт ИПМ АН СССР.— 1991.— № 485.— С. 1—44.
3. Бримкулов Н. Н. // Содержимое бронхов при хроническом бронхите.— Л., 1981.— С. 46—52.
4. Добрых В. А., Базилевский А. В., Рожков А. Н. // Лаб. дело.— 1988.— № 7.— С. 26—27.
5. Сыромятникова Н. В., Страшина О. А. // Содержимое бронхов при хроническом бронхите.— Л., 1981.— С. 36—46.
6. Basilevsky A. V., Enton V. M., Rozhkov A. N. // European Pheology Conference, 3-rd: Proceedings.— Edinburgh, 1990.— P. 41—43.