

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

*Шматок Михаил Иванович*

научный сотрудник

*Шендерук Татьяна Вячеславовна*

научный сотрудник

ФГБУН «Дальневосточный научный центр

физиологии и патологии дыхания»

г. Благовещенск, Амурская область

### МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХИАЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ЛИЦ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

*Аннотация:* хронические воспалительные процессы в легких представляют тяжелое заболевание, длящееся годами и приводящие к нарушениям иммунзащитных и метаболических реакций организма. Одним из проявлений этого типа заболеваний является хроническая внебольничная пневмония средней или тяжелой степени течения. На территории Амурской области очень частым осложнением хронического бронхита в весенний и осенний периоды года является обострение затяжной внебольничной пневмонии. Несвоевременно и недостаточно эффективно проведенное лечение приводит зачастую к переходу этой пневмонии в абсцедирующую форму с тяжелым последствием для организма.

*Ключевые слова:* внебольничная пневмония, бронхи, легкие, хроническое заболевание.

Согласно официальной статистике (Центральный научно-исследовательский институт организации и информации здравоохранения МЗ РФ) в 1999 году, в России, среди лиц в возрасте 18 лет и старше было зарегистрировано немногим более 440000 (3,9%) случаев внебольничных пневмоний. Однако эти показатели не отражают истинной заболеваемости, которая согласно расчетам достигает 14–15%, а общее число больных ежегодно в нашей стране превышает

1500000 человек. Но и эти цифры не окончательны, поскольку у отдельных категорий обследуемых показатель заболеваемости внебольничной пневмонией оказывается значительно выше [10].

Для сравнения в США ежегодно диагностируется 5600000 случаев внебольничной пневмонии 1700000, из которых подлежит госпитализации [14]. Летальность при внебольничной пневмонии оказывается наименьшей у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний (1–3%). У пациентов в возрастной группе 60 лет и старше при наличии сопутствующих заболеваний этот показатель достигает 15-30%, а у отдельных категорий обследуемых – 40–50% [11].

Достоверно доказано, что уровень летальности у больных внебольничной пневмонией в возрастной группе 65 лет и старше прогрессивно увеличивается при задержке начала лечения на 4 часа и более [13].

Некоторые литературные данные свидетельствуют о недостаточной чувствительности традиционного рентгенологического обследования при наличии минимальных воспалительных изменений в легочной ткани [1].

Применение компьютерной томографии, при динамическом наблюдении за больными внебольничной пневмонией, позволяет практически в 20–40% случаев зафиксированной рентгенографической картины «нормы» регистрировать очаговую, а иногда и фокусную инфильтрацию.

В настоящее время основное внимание в лечении внебольничной пневмонии уделяется антибактериальной терапии (АБТ) как фактору, улучшающему прогноз заболевания. По последним данным, проведение эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) в соответствии с современными рекомендациями снижает летальность у больных с внебольничной пневмонией и уменьшает длительность стационарного лечения [12].

При тяжелой внебольничной пневмонии антибактериальными препаратами выбора являются парентерально вводимые ингибиторозащищенные пенициллины или цефалоспорины III-IV поколения в комбинации с макролидами или фторхинолонами для парентерального введения. Указанные комбинации

перекрывают практически весь спектр потенциальных возбудителей внебольничной пневмонии тяжелой степени тяжести [10].

*Цель исследования:* охарактеризовать морфофункциональное состояние бронхиальных путей у лиц с внебольничной пневмонией.

*Материал и методы исследования:* Исследования проводились на базе терапевтического отделения ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания». В группу исследуемых вошли 10 пациентов, находившихся на лечении с диагнозом внебольничная пневмония. 10 неболевших пациентов составили группу контроля.

У всех пациентов проводилась оценка демографических показателей, сбор анамнестических данных, клиническое обследование. Лабораторное исследование включало в себя анализ крови с подсчетом форменных элементов крови, определение СОЭ, газотранспортной функции эритроцитов, биохимическое и иммунологическое исследование крови. Исследованию подвергалась мокрота с целью верификации возможного возбудителя (бакпосев). Все пациенты проходили рентгенологическое обследование органов грудной клетки, ЭКГ.

Исследования проводились с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с учетом человека» с поправками 2000 г. и правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Министерства РФ №266 от 19.06.2003 г.

Обследование пациентов проводили в условиях терапевтического отделения клиники ДНЦ ФПД в период обострения заболевания, при снижении интенсивности клинических симптомов. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике учреждения. Критерием отбора пациентов служили отсутствие общих противопоказаний для проведения функциональных и эндоскопических исследований, тяжелой сопутствующей патологии других органов и систем, а также полное согласие больного и осознание цели обследования. Все пациенты подписывали протокол информированного согласия. В контрольную группу были включены 10 практически здоровых добровольцев. При

отборе лиц для контрольной группы пользовались следующими критериями: отсутствие жалоб со стороны легочной и сердечно-сосудистой систем, отсутствие легочных заболеваний в анамнезе, отсутствие физикальных данных, подтверждающих легочную или сердечно-сосудистую патологию, нормальные показатели спирографии, отсутствие изменений в легких по данным крупнокадровой флюорографии грудной клетки.

Исследование функции внешнего дыхания проводили на аппарате Ultrascreen (Erich Jaeger, Германия). Вентиляционную функцию легких оценивали по данным кривой «поток-объем» форсированного выдоха. Использовались следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), максимальные объемные скорости на уровне 25, 50 и 75% выдыхаемой ЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>). Все параметры выражались в процентном отношении к должным величинам.

Визуальный осмотр трахеобронхиального дерева проводили при помощи бронхоскопии, которая выполнялась под местной анестезией. Забор биопсийного материала со слизистой оболочки среднедолевого бронха и сегментарных бронхов базальной пирамиды нижней доли правого легкого осуществлялся через инструментальный канал бронхоскопа [5]. Биопсийный материал изучался как на полутонких срезах (фиксация глутаральдегидом с последующей заливкой), так и после фиксации в спирт-формалине с последующей заливкой в парафин. Срезы исследовали после окраски альциановым голубым по Сидмену [2]. Клетки в состоянии апоптоза выявляли иммуногистохимическим методом ISEL. Определение кислотно-щелочного состояния и газов крови осуществляли на портативном анализаторе IRMA TruPoint (США). Содержание 2,3-дифосфоглицерата (ДФГ) и АТФ определяли по прописи И.С. Лугановой, М.Н. Блинова [3]. Уровень оксигемоглобина оценивали по прописи Эвелина и Мэллой [9]. Активность сукцинатдегидрогеназы определяли по методу Шелтон-Шнейдера [2]. Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0» (StatSoft Inc., США). Для определения

достоверности различий использовали непарный параметрический критерий Стьюдента. Для определения достоверности различий в случае негауссовых распределений – непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Критический уровень значимости был принят за 5% (0,05). Данные представлены как среднее арифметическое (M) ± стандартная ошибка среднего арифметического (m).

*Результаты.* У всех пациентов внебольничная пневмония возникла после переохлаждения. Начало заболевания было острым. Отмечались боли в грудной клетке при кашле, сердцебиения, слабость, потливость, кашель приступообразный сухой или с отделением скудного количества слизисто-гноной мокроты. Температура тела достигала 38,5–39,50.

Рентгенологически полное разрешение внебольничной пневмонии у 70,0% пациентов наступило на 10 сутки контрольного обследования, что составили пациенты со среднетяжелым течением пневмонии. У 20,0% пациентов полное разрешение рентгенологической картины наступило на 20 сутки (среднетяжелое течение) и у 10,0% – на 30 сутки (тяжелое течение) при комбинированной антибактериальной терапии. При поступлении в клинику у больных с пневмонией наблюдались выраженные сдвиги показателей внешнего дыхания, иммунных и газотранспортных функций (табл. 1).

Таблица 1

*Динамика основных клинико-лабораторных показателей*

<i>Спирографические показатели</i>		
	до лечения	после лечения
ОФВ <sub>1</sub>	81,20±6,64	94,89±6,64 p>0,05
ФЖЕЛ	94,45±3,27	98,92±1,87 p>0,05
ЖЕЛ	93,40±4,31	99,78±2,98 p>0,05
МОС <sub>25</sub>	78,56±4,25	81,26±5,31 p>0,05
МОС <sub>50</sub>	67,92±5,67	73,91±3,68 p>0,05
МОС <sub>75</sub>	44,23±2,58	59,98±4,75 p>0,05
ПОС	73,80±3,02	100,56±0,56 p>0,05
<i>Иммунологический анализ крови</i>		
	до лечения	после лечения
Лейкоциты	10,7±0,26	6,4±0,54 p<0,05

Ткл%	68,43±0,05	70,23±0,02 p<0,05
Тх%	69,98±3,34	58,89±0,97 p<0,05
То%	3,56±2,05	3,77±1,62 p>0,05
В%	11,47±5,21	10,72±3,22 p<0,05
IgA	3,45±1,05	1,34±0,77 p<0,05
IgM	2,68±0,35	1,63±0,11 p<0,05
IgG	34,7±0,51	16,73±0,25 p<0,01
Фагоцитарная активность нейтрофилов	92,51±4,35	72,32±2,73 p<0,001
<i>Газотранспортная функция эритроцитов</i>		
	до лечения	после лечения
Оксигемоглобин	97,3±0,27	98,10±0,19 p<0,05
Общий АТФ	0,57±0,03	0,61±0,02 p<0,05
Общий 2,3ДФГ	6,57±0,16	6,43±0,12 p<0,1

Тяжесть течения внебольничной пневмонии усугубляется выраженными нарушениями морфофункционального состояния бронхиальных путей. В эпителиальных клетках слизистой оболочки появляется большое количество биогенноактивных веществ – гистамина (рис. 1). Это приводит к повреждению эпителия. Многие клетки слизистой приходят в состояние апоптоза (рис. 2), мерцательные клетки начинают терять реснички и слущиваются в просвет бронхов, что отчетливо наблюдается при изучении состава лаважной жидкости (рис. 3, 4).

В лаважной жидкости увеличивается содержание гликоаминогликанов (ГАГ) с высоким молекулярным весом: хондроитин-4-сульфатов и хондроитин-6-сульфатов, что приводит к увеличению времени релаксации секрета до 0,048 сек. (контроль – 0,014 сек). После проведенного лечения эти показатели снижаются до 0,025 сек. (табл. 2).

Таблица 2

Содержание ГАГ в лаважной жидкости у больных внебольничной пневмонией до поступления в клинику и после проведенного лечения (в %)

Контроль	гепарин	Гепарин-сульфат	Гиалуроновая кислота	Хондроитин-4-сульфат	Хондроитин-6-сульфат	Время релаксации в сек.
Контроль	25,0±1,2	24,0±2,1	16,0±0,9	19,0±0,8	16,0±1,1	0,014 сек
При поступлении	16,0±1,4	14,0±1,09	6,0±0,8	36,0±1,9	28,0±2,3	0,048 сек

При выписке из клиники	20,0±1,9 p<0,05	17,0±1,85 p<0,05	13,0±0,6 p<0,01	27,0±0,9 p<0,05	23,0±0,85 p<0,05	0,025 сек p<0,01
------------------------	--------------------	---------------------	--------------------	--------------------	---------------------	---------------------

*Примечание: p – при выписке по отношению к показателям до поступления.*

В сложившихся условиях отмечается перестройка эпителиального покрова слизистой оболочки.

Однослойный респираторный эпителий перестраивается в многослойный (рис. 5), теряя основную функцию – двигательную активность ресничек мерцательных клеток, что создает нарушение мукоцилиарного клиренса бронхиальных путей. К 20 дню госпитализации отмечались положительные сдвиги: снижалось общее содержание лейкоцитов, увеличивалось содержание общего АТФ и оксигемоглобина, снижались показатели 2,3ДФГ.

*Обсуждение.* Хронический бронхит при неблагоприятных условиях окружающей среды [4; 6] особенно в регионах с низкой среднегодовой температурой атмосферного воздуха нередко переходит в хроническую пневмонию [1; 11], которая характеризуется частыми обострениями. У лиц, несвоевременно госпитализированных для поведения противовоспалительных процессов, обнаруживаются тяжелые морфофункциональные изменения в бронхиальных путях дыхательных органов.

Затяжные формы пневмоний резко снижают иммуннозащитную систему организма. У лиц с обострением хронической пневмонией в период обострения снижается в периферической крови содержание Т-хелперов и В-лимфоцитов, а также фагоцитарная активность нейтрофилов [11; 12].

При поступлении в стационар у таких больных отмечают выраженные морфологические изменения в бронхиальных путях. Лаважная жидкость содержит большое количество мерцательных клеток, лишенных ресничек. Это происходит вследствие перестройки эпителиальной выстилки слизистой оболочки. Однослойный многорядный респираторный эпителий слущивается и в силу метаплазии перестраивается в многослойный, лишая тем самым выработки в просвет бронхов жидкого секрета в виду резкого снижения количества бокаловидных клеток. Выработка секрета переходит к железам, расположенным в подслизистой

оболочке, концевые отделы которых содержат больше клеток, вырабатывающих слизистый секрет, богатый хондроитинсульфатами. На оставшихся участках бронхиального дерева реснички мерцательного эпителия при таком составе секрета резко снижают свою двигательную активность [7; 8]. Время релаксации секрета по сравнению с контролем снижается почти вдвое. У больных с хронической пневмонией развивается мукоцилиарная недостаточность.

Полученные данные свидетельствуют, что больные с внебольничной пневмонией очень часто страдают этим заболеванием длительно и им требуется активная высокоспециализированная патогенетическая помощь. Эти лица должны находиться на диспансерном учете с целью систематического наблюдения за динамикой морфофункционального состояния бронхиальных путей и получать профилактическое лечение во внеклинический период.

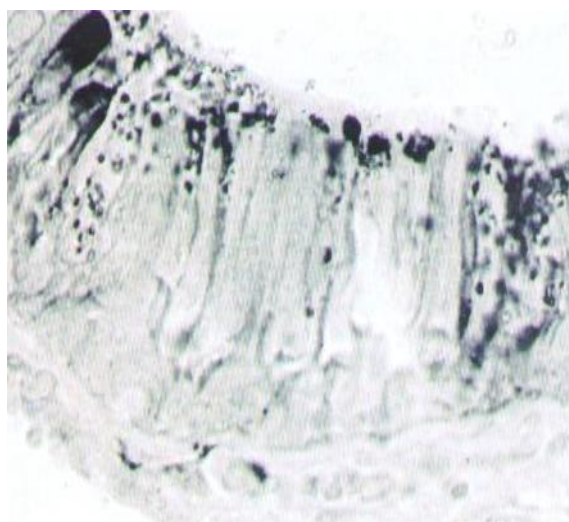


Рис. 1. Слизистая оболочка бронха.

Внебольничная пневмония при поступлении на клиническое лечение. В эпителиальных клетках слизистой накопление большого количества гистамина. Реакция на гистамин по Шампи.

Увеличение 10x100

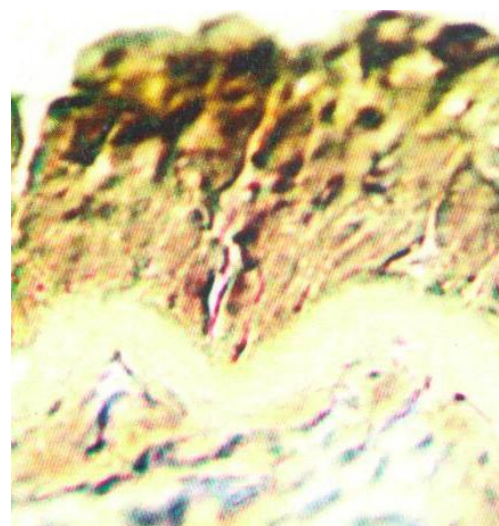


Рис. 2. Слизистая оболочка бронха

у больного длительно не поступавшего на клиническое лечение после перенесенной пневмонии. Многие эпителиальные клетки находятся в состоянии апоптоза. Иммуногистохимическая реакция по методу ISEL. Увеличение 10x100



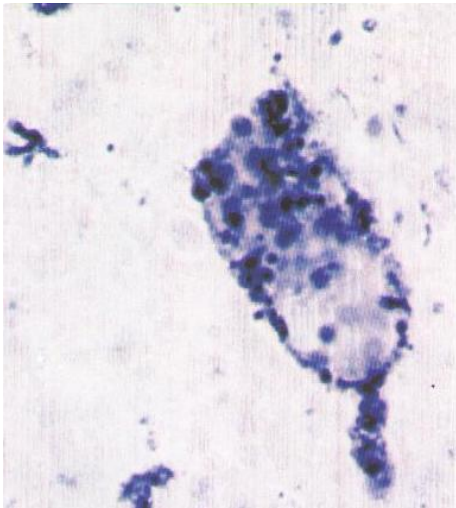


Рис. 3

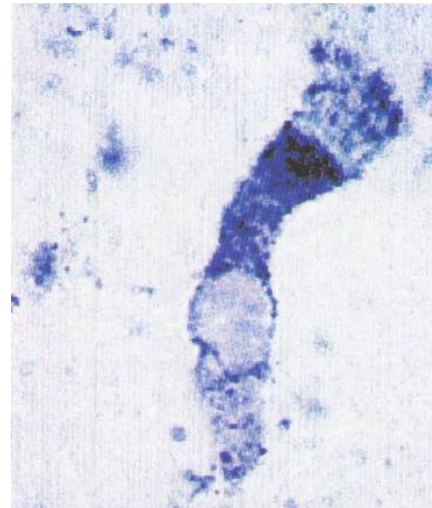


Рис. 4

Лаважная жидкость больного, перенесшего внебольничную пневмонию. При поступлении в лаважной жидкости большое количество мерцательных клеток, потерявших реснички (рис. 3). У здоровых лиц мерцательные клетки снабжены на апикальном полюсе многочисленными ресничками (рис. 4).

Гистохимическая реакция на сукцинатдегидрогеназу по Шелтон-Шнейдеру. Увеличение 15x100

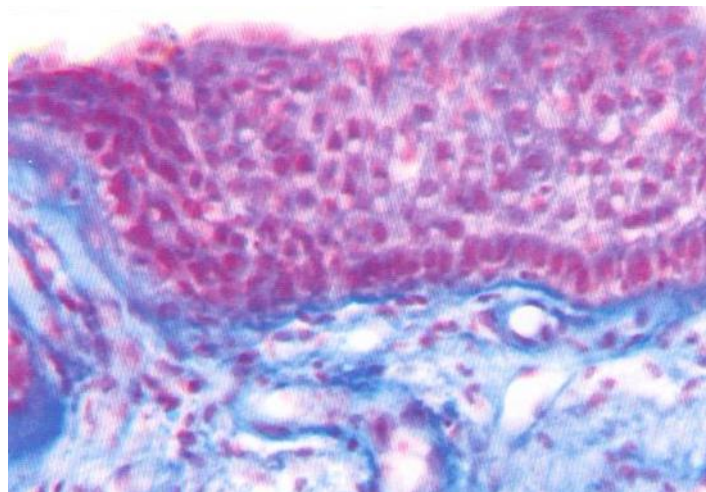


Рис. 5. Хроническая пневмония. Слизистая оболочка бронха. Эпителиальный слой слизистой перестраивается в многослойный.

Окраска на ГАГ по Сидмену. Увеличение 15x100

### ***Список литературы***

1. Крылов А.А. Острые пневмонии на фоне хронических неспецифических заболеваний легких // Тер. архив. – 1994. – №3. – С. 54–57.
2. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия: пер. с англ. – М.: Мир, 1969. – 645 с.
3. Луганова И.С. Определение 2,3-ДФГ неэнзиматическим методом и содержания 2,3-дифосфоглицерата и АТФ в эритроцитах больных хроническим лимфолейкозом / И.С. Луганова, М.Н. Блинова // Лабораторное дело. – 1975. – №11. – С. 625–654.
4. Луценко М.Т. Состояние здоровья населения Дальневосточного региона и факторы, его определяющие // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 1998. – №1. – С. 1–14.
5. Луценко М.Т. Мукоцилиарная активность реснитчатого эпителия бронхов у больных бронхиальной астмой до и после лазеротерапии / М.Т. Луценко [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 1999. – №4. – С. 49–53.
6. Луценко М.Т. Основные направления и перспективы развития научно-исследовательской работы в институте физиологии и патологии дыхания СО РАМН / М.Т. Луценко, В.П. Самсонов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 1998. – №2. – С. 1–9.
7. Одиреев А.Н. Новый подход к диагностике мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой / А.Н. Одиреев, В.П. Колосов, М.Т. Луценко // Сибирский научный медицинский журнал. – 2009. – Т. 29. – №2. – С. 75–80.
8. Пирогов А.Б. Мукоцилиарный клиренс как маркер эффективности контроля базисной терапии больных бронхиальной астмой / А.Б. Пирогов [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2002. – №12. – С. 28–32.
9. Покровский А.А. Биохимические методы исследования: справочник. – М., 1969. – 337 с.
10. Синопальников А.И. Ведение больных внебольничной пневмонией в условиях стационара // Интенсивная терапия. – 2001. – №1. – С. 760–768.

---

11. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых // Пособие для врачей. – 2004. – С. 22.

12. Bartlett J.G. Practice guidelines for the management of community – acquired pneumonia in adults // Clin. Infect. Dis. – 2000. – V. 31. – P. 347–382.

13. Houck P.M. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare hospitalized patients with community – acquired pneumonia // Arch. Intern. Med. – 2004. – V. 164. – P. 637–644.

14. Niederman M.S. The cost of treating community – acquired pneumonia // Clin. Therapeut. – 1998. – V. 20. – P. 820, 37.