

## БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

*А.Ю. Кулиджанов, И.И. Сиротко, Ю.В. Скобелев*

*Кафедра военно-полевой терапии (зав. — заслуж. врач РФ, доц. А.Ю. Кулиджанов) Самарского военно-медицинского института МО РФ*

Несмотря на значительные успехи в разработке основных аспектов этиологии, патогенеза, диагностики и лечения пневмоний, некоторые вопросы остаются недостаточно изученными. Это касается особенностей сохраняющихся у реконвалесцентов функциональных изменений бронхолегочной системы, в частности формирования бронхообструктивного синдрома [5, 7].

Целью работы являлось изучение функции внешнего дыхания (ФВД) у больных с внебольничной пневмонией и состояния реактивности бронхов по показателям муцинового антигена 3EG5 (МА) и эозинофильного катионного белка (ЭКБ) в крови.

У 220 мужчин с пневмонией в возрасте от 18 до 22 лет были оценены основные показатели ФВД, полученные при проведении спирографии (спирограф SPIROSCOPE TM SAF MASTER 88/10): жизненная емкость легких (ЖЕЛ, л), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>, л/сек), максимальная скорость выдоха (МСВ, л/с) и индекс Тиффно (ОФВ/ЖЕЛ).

Показатели ФВД анализировали у больных с легкой (n=85), среднетяжелой (n=131) и тяжелой (n=4) формами пневмонии при поступлении в специализированное пульмонологическое отделение, в процессе лечения и в периоде разрешения воспалительного процесса. Тяжесть и характер течения воспалительного процесса в легких оценивали в соответствии с классификацией Е.В. Гембицкого и соавт. [2] с использованием индексов тяжести [4].

Первичное обследование проводили в первые сутки поступления больного. При легкой степени пневмонии достоверных различий указанных показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе мы не получили. Вместе с тем у данных пациентов прослеживалась тенденция к снижению индекса Тиффно и ОФВ, ( $96,55 \pm 1,89$  и  $4,25 \pm 0,70$  л/с соответственно). Среднетяжелая пневмония в сравнении с легкой формой заболевания характеризовалась статистически значимым снижением показателей, отражающих степень бронхиальной обструкции (ОФВ) —  $3,45 \pm 0,11$  л/с; МСВ —  $3,89 \pm 0,07$  л/с; ОФВ/ЖЕЛ —  $88,50 \pm 2,10$ ;  $P < 0,05$ ). У больных с тяжелой пневмонией констатировано резкое снижение ЖЕЛ и ФЖЕЛ ( $2,82 \pm 0,14$  л и  $3,2 \pm 0,09$  л соответственно) ввиду инфильтрации значительного объема легочной ткани. Направленность динамики ОФВ] и МСВ сохранялась, однако выраженность изменений этих показателей превышала таковую при среднетяжелой пневмонии, достигая статистически значимых значений ( $2,6 \pm 0,16$  л/сек и  $3,45 \pm 0,11$  л/с;  $2,87 \pm 0,14$  л/с против  $3,89 \pm 0,07$  л/с соответственно;  $P < 0,05$ ).

На фоне комплексного лечения легочного воспаления к исходу второй недели всем пациентам проводили контрольную спирографию с целью оценки динамики показателей ФВД. При среднетяжелой пневмонии отмечено достоверное снижение ЖЕЛ в сравнении с легкой формой легочного воспаления ( $4,18 \pm 0,08$  л и  $4,61 \pm 0,09$  л соответственно;  $P < 0,05$ ). Аналогичную направленность носили изменения и ФЖЕЛ. Разница в величине ЖЕЛ и ФЖЕЛ в сравниваемых группах в процессе лечения оказалась более выраженной, чем при поступлении. Последнее обстоятельство мы склонны объяснять различными сроками разрешения воспалительного процесса в легких. Скоростные показатели ФВД (ОФВ], МСВ) при различной тяжести пневмонии достоверно различались. Однако статистически значимого различия в величине индекса Тиффно нами не отмечено, что может быть объяснено снижением ЖЕЛ при среднетяжелом течении пневмонии. Тяжелое течение пневмонии характеризовалось тенденцией к снижению ЖЕЛ ( $4,05 \pm 0,06$  л и  $4,18 \pm 0,08$  л), что, возможно, обусловлено наличием резидуальных изменений в легких при среднетяжелой и тяжелой пневмонии. Тяжелое легочное воспаление характеризовалось более низкими скоростными показателями ФВД (ОФВ] с  $4,01 \pm 0,10$  л/с до  $3,17 \pm 0,13$  л/с; МСВ с  $4,30 \pm 0,06$  л/с до  $3,40 \pm 0,13$  л/с;  $P < 0,05$ ) в сравнении с пневмонией средней степени тяжести, а также снижение индекса Тиффно ( $89,5 \pm 2,90$  против  $91,4 \pm 3,18$ ;  $P < 0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что изменения основных показателей, отражающих состояние ФВД у больных с тяжелой и среднетяжелой пневмонией, сохраняются вплоть до конца второй недели пребывания больного в стационаре.

Перед выпиской всем больным было проведено повторное контрольное спирографическое исследование, что позволяло оценить восстановительную способность бронхолегочного аппарата на стадии нормализации клинико-лабораторных и рентгенологических показателей.

Показатели спирографии при легкой пневмонии по сравнению с контролем достоверно не различались. В то же время среднетяжелая пневмония у 81 больного характеризовалась достоверным снижением скоростных показателей ФВД, однако величины объемных показателей не отличались от таковых при легкой пневмонии (ЖЕЛ —  $4,55 \pm 0,09$  л и ФЖЕЛ —  $4,63 \pm 0,08$  л;  $P > 0,05$ ). Статистически значимыми были и различия индекса Тиффно в сравниваемых группах больных, что свидетельствовало о сохраняющихся вентиляционных нарушениях.

При сравнении результатов спирографического обследования у всех 4 пациентов с тяжелой пневмонией среди объемных показателей констатируется низкая ЖЕЛ (соответственно  $4,30 \pm 0,09$  л и  $4,55 \pm 0,09$  л;  $P < 0,05$ ). Величины всех скоростных показателей ФВД имели тенденцию к снижению, однако индекс Тиффно при среднетяжелом легочном воспалении различался ( $95,15 \pm 0,31$  и  $96,5 \pm 0,28$ ;  $P < 0,05$ ).

Таким образом, несмотря на нормализацию клинико-лабораторных и рентгенологических данных, у 38,6% ( $n=85$ ) больных с тяжелым и среднетяжелым легочным воспалением восстановления объемных спирографических параметров не происходит. Представляется, что в основе формирования бронхообструктивного синдрома лежат выявленные в динамике течения заболевания вентиляционные нарушения. Кроме того, мы оценивали изменения основных показателей ФВД при остротекущем ( $n=146$ ) и затяжном ( $n=74$ ) течении пневмонии. На момент поступления в стационар достоверных различий изученных параметров в этих группах не выявлено. Однако в дальнейшем на фоне проводимого лечения к исходу второй недели показатели спирограммы, особенно скоростные, при затяжной пневмонии оказались достоверно ниже таковых при остром течении заболевания. В меньшей мере изменялись объемные параметры, хотя такая же направленность отклонений сохранялась и у них (ЖЕЛ —  $4,05 \pm 0,09$  л и  $4,19 \pm 0,09$  л; ФЖЕЛ -  $3,81 \pm 0,10$  л и  $4,0 \pm 0,07$  л). Большой темп изменений скоростных параметров ФВД в сравнении с объемными у больных с затяжной пневмонией свидетельствует о преобладании у них бронхиальной обструкции.

К моменту разрешения воспалительного процесса в легких у лиц с остротекущей пневмонией нормализовались как объемные, так и скоростные параметры ФВД, а у лиц с затяжной пневмонией — лишь объемные показатели. При этом скоростные показатели ФВД при затяжной пневмонии даже снижались, достоверно отличаясь от таковых на 10—14-е сутки. Так, МСВ с  $3,72 \pm 0,11$  л/с снизилась до  $3,57 \pm 0,10$  л/с, а индекс Тиффно - с  $106,65 \pm 1,94$  до  $98,75 \pm 1,65$  ( $P < 0,05$ ).

Оценка представленных данных свидетельствует о том, что у больных с затяжной пневмонией уже к исходу второй недели с момента госпитализации происходит формирование бронхообструктивного синдрома, сохраняющегося и к моменту клинико-рентгенологического разрешения воспалительного процесса в легких.

Полученные в ходе исследования данные, свидетельствующие о формировании у больных пневмонией синдрома бронхиальной обструкции, в том числе скрытой, явились основанием для изучения в динамике биохимических маркеров, отражающих состояние реактивности бронхов. Указанные исследования были выполнены в иммунологической лаборатории Научно-исследовательского института пульмонологии (Москва) у 37 больных пневмонией, из которых у 28 лиц диагностирована остротекущая и у 9 — затяжная пневмония. При этом в обследование были включены больные, не имевшие в анамнезе указаний на аллергологическую реактивность. Мы исходили из того, что гиперреактивность бронхов является следствием временной сенсибилизации слизистой оболочки возбудителями пневмонии, а также деструкции и десквамации бронхиального эпителия [1, 8].

При легком ( $15,22 \pm 1,8$  мкг/л) и среднетяжелом ( $18,43 \pm 3,86$  мкг/л) легочном воспалении при поступлении в стационар уровень ЭКБ оказался выше в сравнении с контролем ( $7,8 \pm 0,57$  мкг/л), особенно у больных со среднетяжелой пневмонией ( $P < 0,05$ ). Дальнейшая динамика содержания ЭКБ в обеих группах имела одинаковую направленность. Она характеризовалась тем, что на 10—14-е сутки уровень ЭКБ в сыворотке крови достигал максимальных значений ( $63,96 \pm 2,09$  мкг/л и  $71,74 \pm 6,24$  мкг/л соответственно), что вполне согласуется с литературными данными о замедлении дегрануляции эозинофилов при бронхолегочной патологии [4, 9]. В последующем, в периоде разрешения воспалительного процесса в легких, уровень белка хотя и снижался в обеих группах, но оставался достоверно выше, чем у здоровых лиц.

Представляло интерес изучение уровня ЭКБ в сыворотке крови в зависимости от характера течения заболевания. Оказалось, что у больных с затяжным течением пневмонии уровень ЭКБ при поступлении был значительно выше, чем у больных с остротекущей пневмонией (соответственно  $84,43 \pm 3,86$  мкг/л и  $15,22 \pm 1,80$  мкг/л;  $P < 0,05$ ). Эта закономерность прослеживалась и в последующем, но если на 10—14-е сутки различия были несколько менее выраженными (соответственно  $87,74 \pm 6,24$  мкг/л и  $43,96 \pm 2,09$  мкг/л;  $P < 0,05$ ), то в периоде реконвалесценции это соотношение вновь увеличивалось. Обращало на себя внимание и то обстоятельство, что в обеих группах уровень ЭКБ перед выпиской из стационара оставался более высоким, чем при поступлении и достоверно превышал контрольный уровень. Содержание ЭКБ в сыворотке крови при затяжном течении пневмонии на протяжении всей болезни было существенно выше и характеризовалось практически монотонной динамикой. В то же время при остром течении заболевания отмечались максимальное повышение уровня ЭКБ на 10—14-е сутки и более отчетливое снижение к моменту выписки, не достигавшее, однако, контрольного уровня.

Таким образом, выявленные закономерные изменения уровня ЭКБ, особенно в периоде реконвалесценции, свидетельствуют о сохраняющихся воспалительных изменениях в слизистой оболочке бронхов. На наш взгляд, данный показатель следует рассматривать как более тонкий индикатор активности сохраняющегося воспалительного процесса в бронхах у больных пневмонией. Повышение содержания ЭКБ к 10—14-м суткам заболевания и быстрое его снижение в последующем могут быть использованы как один из прогностических критериев редукции воспалительного процесса в легких.

Целесообразность исследования МА обусловлена тем, что повышение его уровня в крови напрямую связано с раздражением бактериальной флорой железистого эпителия трахеи и бронхов, приводящим к

гиперсекреции, увеличению вязкости мокроты, что, в свою очередь, усиливает бронхоспазм [6]. Общая направленность изменения уровня МА была примерно такой же, как и для ЭКБ. При поступлении в стационар его содержание в сыворотке крови как при легкой, так и при среднетяжелой пневмонии превышало контрольные значения ( $P < 0,05$ ), при этом статистически значимых различий между самими группами не отмечено. Динамика уровня МА в обеих группах характеризовалась его умеренным нарастанием к 10—14-м суткам заболевания и постепенным снижением к моменту выписки. При этом к моменту выписки из стационара содержание МА оказалось близким к исходному, хотя достоверно превышало контрольные величины.

При поступлении в стационар у всех больных пневмонией отмечено достоверное повышение содержания МА в сравнении с таковым в контрольной группе. При этом нами были зарегистрированы статистически значимые различия у больных с остротекущим легочным воспалением ( $60,48 \pm 1,34$  ЕД/л против  $83,62 \pm 2,13$  ЕД/л при затяжной пневмонии;  $P < 0,05$ ). Достоверные различия между этими группами пациентов сохранялись и в динамике воспалительного процесса в легких. Степень повышения содержания МА в сыворотке крови у лиц с затяжным течением пневмонии была значительно выше, чем у лиц с остротекущей пневмонией. Особенно отчетливо эти различия проявлялись к 10—14-му дню заболевания ( $66,81 \pm 1,71$  ЕД/л при остротекущей пневмонии против  $90,18 \pm 2,24$  ЕД/л при затяжной пневмонии;  $P < 0,05$ ). К моменту выписки из стационара у больных с остротекущей пневмонией содержание МА почти достигало нормы. Напротив, у лиц с затяжным течением заболевания нормализация данного показателя не наступала, и к моменту выписки он достоверно превышал как контрольные значения, так и аналогичный показатель у больных с остротекущим процессом. ЭКБ и МА являются биохимическими маркерами двух разных механизмов бронхиальной обструкции — гиперреактивности и гиперсекреции бронхов. Поэтому мы провели корреляционный анализ между этими двумя показателями и показателями ФВД, отражающими состояние бронхиальной проходимости. Учитывалось и то обстоятельство, что, по нашим данным, такие показатели ФВД, как ОФВ<sub>1</sub> и индекс Тиффно, отчетливо снижались к 10—14-м суткам заболевания. Оценка взаимосвязи указанных параметров проводилась методом парной корреляции с использованием пакета программ “Statistica” (1995). Нами установлено, что при остротекущем процессе в легких взаимовлияние ЭКБ и скоростных показателей спирограммы характеризовалось прямой корреляцией ОФВ<sub>1</sub> ( $r = 0,64$ ), ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ ( $r = 0,74$ ), то есть выраженному бронхообструктивному синдрому соответствовал максимальный уровень ЭКБ в сыворотке крови. Совершенно иная взаимосвязь отмечена между содержанием МА и спирографическими показателями (ОФВ<sub>1</sub> и индекс Тиффно). Коэффициент корреляции составил  $-0,71$  для обоих скоростных параметров. По нашему мнению, это демонстрирует защитную реакцию слизистой оболочки бронхиального дерева на массивное, но кратковременное воздействие патогенной микрофлоры при остротекущем процессе в легких. Кроме того, прямая корреляция между изучаемыми биохимическими показателями свидетельствовала о параллельно текущих патологических и компенсаторных процессах, которые уравновешивали друг друга.

Аналогичную взаимосвязь между изученными параметрами мы проследили и при затяжном течении заболевания. При этом получена прямая корреляция показателей спирограммы с уровнем как ЭКБ, так и МА с равным значением коэффициента попарной корреляции  $0,72$ . Важно отметить, что в наших исследованиях затяжной процесс в легких характеризовался максимальной взаимосвязью ЭКБ и МА ( $r = 0,77$ ). Логично предположить, что длительное повышение уровня МА приобретает патологическое значение, ухудшая дренажную функцию бронхов, что в конечном итоге может привести к персистированию возбудителя и формированию своеобразного порочного круга. Следует учитывать, что указанный процесс протекает на фоне измененной реактивности бронхов, что является причиной преходящего, а зачастую стойкого бронхоспазма.

## ВЫВОДЫ

1. Нарушение ФВД по смешанному типу у 38,6% больных внебольничной пневмонией проявлялась снижением как объемных, так и скоростных показателей. Восстановление этих показателей при остром течении заболевания происходило параллельно. Затяжное течение пневмонии характеризуется запаздыванием нормализации скоростных показателей по отношению к объемным, что в итоге обуславливает трансформацию смешанного типа нарушений в обструктивный.
2. У большинства лиц молодого возраста, больных внебольничной пневмонией, развивается гиперреактивность бронхов. Это проявляется значительным повышением содержания в сыворотке крови ЭКБ и МА.
3. Значительное повышение уровня ЭКБ является высокоинформативным и чувствительным индикатором увеличения реактивности бронхов. Более выраженное и длительное возрастание его содержания характерно для затяжного течения пневмонии.

4. Рост уровня МА в сыворотке крови при остroteкущем воспалительном процессе в легких отражает защитную реакцию бронхов на воздействие возбудителя. Для затяжного течения пневмонии характерно более выраженное и длительное повышение уровня МА, что приводит к гиперсекреции слизи, ухудшению дренажной функции бронхов и усилению бронхиальной обструкции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Абросимов В. Н.* Бронхиальная астма / Под ред. А. Г. Чучалина - Т. 2. - М., 1997.
2. *Гембицкий Е. В., Алексеев В. Г., Яковлев В. Н.* // Клин. мед. - 1988. - № 9. - С. 125-133.
3. *Марчук Г. И., Бербенцова Э. П.* // Тер. арх. - 1986. - № 3, - С. 63-70.
4. *Медников Б. Л., Мокина Н. А. и др.* Сб. резюме VIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. - М., 1998. - Раздел III. 15. - С. 118
5. *Синопальников А. И., Дмитриев Ю. К., Дуганов В. К.* // Воен.-мед. журн. - 1999. - № 9. - С. 51—56.
6. *Федосеев Г. Б., Емельянов А. В. и др.* // Тер. арх. - 1995. - № 3. - С. 32-34.
7. *Чучалин А. Г., Иоников В. Е.* // Клин. мед. — 1991. - № 1. - Т. 69. - С. 71-74.
8. *Raeburn N. P., Webber S. E.* // Eur. Resp. J. - 1994. - Vol. 7. - P. 2226-2233.
9. *Zimmerman B.* // Clin. Exp. Aller. — 1993. — Vol. 23. - P. 564-570.

Поступила 12.01.01.

#### BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME IN PATIENTS WITH OUTPATIENT PNEUMONIA

*A. Yu. Kulidzhanov, I. I. Sirotko, Yu. V. Skobelev*

#### Summary

The respiratory function test and biochemical blood indices — mucinous 3EG5 antigene and eosinophil cation protein showing the bronchi reactivity state are studied in patients with outpatient pneumonia. It is established that the pneumonia course is characterized by delay of normalization of velocity indices in relation to volume finally resulting in transformation of disorders of the mixed type into obstructive. The significant increase of the level of the eosinophil cation protein is highly informative and sensitive indicator of the increase of bronchi reactivity. More pronounced and prolonged increase of the level of mucinous antigen reflecting mucous hypersecretion, aggravation of bronchi drainage function and strengthening bronchial obstruction are characteristic for lingering course of pneumonia