

Рецензия

на статью Г. Л. Игнатовой Л. А. Степанищевой Ю.О. Печенкина О.В. Морушак
«Психосоматические «маски» у больных ХОБЛ ранней стадии стабильного течения
и возможности их коррекции»

Аффективные нарушения и их частный случай — тревожные расстройства чрезвычайно распространены в общей популяции и еще чаще (в 3-4 раза) в общемедицинской практике.

Тревожные расстройства представлены как клинически самостоятельно значимым симптомокомплексом, так и вариантами психофизиологических механизмов адаптации и характерологических особенностей личности пациентов.

Соматическое заболевание оказывает влияние на два последних варианта тревожных расстройств, а первый вариант может быть коморбидным соматическому заболеванию.

Современные представления о терапии больных основаны на биопсихосоциальных подходах и, безусловно, должны предусматривать коррекцию аффективных нарушений у пациентов. В этой связи применение анксиолитиков небензодиазепинового ряда (т.е. препаратов в меньшей степени вызывающих зависимость) и анксиолитиков без значимого влияния на дыхательный центр (особенно у больных с хронической обструктивной болезнью легких) представляется весьма интересным.

Применение их оправдано, однако, непродолжительными курсами, как фактор, увеличивающий комплаентность пациентов, и конечно не заменяет дидактическую и психотерапевтическую работу с пациентами.

Рецензируемая статья представляет научный и практический интерес.

Рецензент: к. м. н. Медведский Е. А.

Прогностическое значение мукоцилиарной недостаточности в достижении фармакотерапевтического контроля бронхиальной астмы

А. Н. Оди́реев, В. П. Колосов, М. Т. Луценко, А. Б. Пирогов

Лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких; лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Государственное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН», г. Благовещенск

Prognostic importance of mucociliary insufficiency in achieving pharmacotherapeutic control of bronchial asthma

A. N. Odireev, V. P. Kolosov, M. T. Lutsenko, academician RAMS, A. B. Pirogov

Laboratory of Prophylaxis of Nonspecific Respiratory Diseases; Laboratory of Mechanisms of Ethioptogenesis and Repair Processes of Respiratory System in Nonspecific Respiratory Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS, Blagoveshchensk

Резюме

Цель: изучить зависимость мукоцилиарной недостаточности (МЦН) от тяжести течения бронхиальной астмы (БА) и выраженности структурных и воспалительных изменений в дыхательных путях (ДП), установить роль МЦН в формировании фармакотерапевтической резистентности больных БА к стандартной базисной терапии, разработать способы прогнозирования фармакотерапевтически неконтролируемого течения астмы.

Материал и методы: в течение 48-и недель 92 больных БА получали различные модели базисной терапии, базирующиеся на применении ингаляционных кортикостероидов в сочетании с пролонгированными β_2 -агонистами. Исследовали скорость мукоцилиарного клиренса (МЦК) методом динамической ингаляционной пульмоноскопии, активность воспаления при бронхоскопии, морфометрические параметры биоптатов слизистой оболочки бронхов и частоту биения ресничек мерцательного эпителия (МЭ), вязкоэластические свойства (ВЭС) секрета бронхов.

А. Н. Оди́реев — к. м. н.,

В. П. Колосов — д. м. н., профессор,

М. Т. Луценко — академик РАМН,

А. Б. Пирогов — к. м. н., доцент.

Результаты: у 85% больных выявлена МЦН, степень которой тесно связана с тяжестью заболевания, активностью воспаления, выраженностью ремоделирования ДП, нарушением структуры и функции ресничек МЭ, повышением ВЭС секрета бронхов. У 29% больных БА, получавших базисную терапию в полном объеме в течение 48-и недель, выявлено фармакотерапевтически неконтролируемое течение заболевания. Одной из причин резистентности больных к лечению является стойкая МЦН, которая сохраняется у 59% пациентов с неконтролируемым течением болезни. Недостаточная обратимость МЦК связана с неудовлетворительной динамикой регрессии воспаления бронхов и структурной реституции слизистого покрытия ДП, не полным восстановлением функции ресничек МЭ и отсутствием существенного улучшения ВЭС трахеобронхиального секрета. Предполагаемый уровень фармакотерапевтического контроля астмы можно прогнозировать с вероятностью более 90% по исходным значениям интегрального показателя МЦК, или тесно связанных с ним параметрам активности эндобронхита, частоты биения и длины ресничек МЭ, ВЭС секрета бронхов решением дискриминантных уравнений. Последние могут служить математической моделью прогнозирования недостаточного фармакотерапевтического контроля астмы и явиться основой своевременной коррекции МЦН и оптимизации терапии БА.

Ключевые слова: прогнозирование, мукоцилиарный клиренс, мукоцилиарная недостаточность, фармакотерапия, бронхиальная астма.

Resume

Objective: to study dependence of mucociliary insufficiency (MCI) on the severity of bronchial asthma (BA) and intensity of structural and inflammatory changes in the respiratory tract (RT), to identify the role of MCI in forming pharmacotherapeutic resistance of patients with BA to standard base therapy, to work out prognostication methods of pharmacotherapeutic non-controlling asthma.

Methods and material: during 48 weeks 92 BA patients had different models of base therapy with the use of inhalation corticosteroids in combination with prolonged β_2 -agonists. The speed of mucociliary clearance (MCC) by dynamic ventilation pulmonary scintigraphy method, the activity of inflammation at bronchoscopy, morphometric parameters of bronchi mucosa structure biopsy material and ciliated epithelium cilia beat frequency, viscous elastic properties of bronchi secretion were studied.

Results: 85% of patients had MCI, the degree of which was closely connected with the severity of the disease, inflammation activity, intensity of RT remodeling, disturbance of structure and functions of ciliated epithelium cilia, the increase of viscous elastic properties of bronchi secretion. 29% of BA patients who got full base therapy during 48 weeks had pharmacotherapeutic non-controlling disease. One of the reasons of patients' resistance to the treatment was stable MCI which 59% with non-controlling disease had. Insufficient MCI reversibility is connected with unsatisfactory dynamics of bronchi inflammation and structural restoration of RT mucosa regression, not full reconstruction of ciliated epithelium cilia functions and the absence of significant improvement of viscous elastic properties of tracheobronchitis secretion. The supposed level of pharmacotherapeutic control of asthma can be prognosticated with the probability more than 90% by the initial data of integral MCC parameter or by closely connected parameters of endobronchitis activity, the beat frequency and length of ciliated epithelium cilia, viscous elastic properties of bronchi secretion with discriminant equations solving. The equations can serve as a mathematical model of prognostication of insufficient pharmacotherapeutic control of asthma and be the foundation of a timely MCI correction and BA therapy optimization.

Key words: prognostication, mucociliary clearance, mucociliary insufficiency, pharmacotherapy, bronchial asthma.

Введение

Несмотря на прогресс в лечении и профилактике бронхиальной астмы (БА), лишь у немногих больных удается достичь полного контроля над симптомами болезни даже при использовании современных моделей базисной терапии. В реальной клинической практике, назначение максимально высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) обеспечивает полный фармакотерапевтический контроль только у 20% пациентов, а применение фиксированных комбинаций ИГКС и пролонгированных бронхолитиков — лишь у 9–14% больных [1].

Недостаточная эффективность базисной терапии в условиях регулярного лечения может быть ассоциирована как с кортикостероидной резистентностью [2], так и с тяжестью ремоделирования (РМ) дыхательных путей (ДП) [3]. Взаимосвязь структурных и воспалительных изменений в ДП отражается и на функции бронхиального мукоцилиарного клиренса (МЦК), реагирующего на любое проявление «неблагополучия» в трахеобронхиальной системе. Угнетение МЦК и формирование му-

коцилиарной недостаточности (МЦН) тесно связаны с тяжестью РМ эпителиального покрова слизистой оболочки и всех морфологических структур ДП [4]. Особую значимость эти процессы приобретают при тяжелом течении астмы, когда отсутствует полная обратимость симптомов заболевания под действием терапии, что обосновывает необходимость дифференцированного подхода к лечению таких пациентов. Однако, в клинической практике изучение деятельности мукоцилиарной системы (МЦС) в качестве функционального маркера эффективности терапии у больных БА не находит широкого применения по различным причинам.

Цель исследования: изучить характер зависимости МЦН от тяжести течения БА и выраженности структурных и воспалительных изменений в ДП, установить роль МЦН в формировании фармакотерапевтической резистентности больных БА к стандартной базисной терапии, разработать способы прогнозирования фармакотерапевтически неконтролируемого течения астмы.

Материал и методы

В 48-и недельном исследовании участвовали 92 больных смешанной формой БА (атопической, инфекционно-аллергической), в том числе 35 мужчин и 57 женщин. Средний возраст пациентов составлял $40,5 \pm 1,9$ года, длительность болезни — $14,2 \pm 2,7$ лет. Легкое персистирующее течение БА было установлено у 24 больных, астма средней тяжести — у 48 пациентов, тяжелое течение — у 20 больных. У всех пациентов на момент начала наблюдения терапия носила неадекватный или нерегулярный характер по различным причинам.

Лечение больных проводили с соблюдением принципов, изложенных в международных руководствах по лечению и профилактике БА [5]. Основу составляли различные фармакотерапевтические модели, базирующиеся на применении ИГКС (флутиказона пропионат, будесонид), и их свободных или фиксированных комбинаций с длительно действующими β_2 -агонистами (сальметерол, формотерол) в адекватных тяжести астмы дозах. Часть пациентов принимала системные глюкокортикостероиды (СГКС). Для купирования приступов больные применяли комбинированный бронходилататор (фенотерол/ипратропия бромид). В качестве критериев фармакотерапевтического контроля астмы использовали три уровня: контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА.

Клинико-функциональное обследование пациентов осуществляли исходно (в стадии обострения заболевания при условии достижения частичного контроля над симптомами астмы), а затем через 12 и 48 недель наблюдения. Исследование функции внешнего дыхания проводили на компьютерном спироанализаторе «Ultrascreen» (Erich Jaeger, Германия), вентиляционную функцию легких оценивали по данным кривой «поток-объем форсированного выдоха».

Скорость МЦК (в % за 1 час) определяли при помощи динамической ингаляционной пульмоносцинтиграфии с мечеными ^{99m}Tc -микросферами альбумина из набора «ТСК-5» (Sea-Ire-Sorin, Франция). Распределение ингалированных частиц в ДП и их эвакуацию анализировали с использованием гамма-камеры «MB 9100-9101/A» (Венгрия) и компьютерной системы, сразу же после ингаляции и через 1 час [6]. При бронхофиброскопии выраженность воспаления оценивали по системе баллов [7] путем расчета индекса активности эндобронхита в % от максимального значения (ИАЭ, в % от макс.). Катетером, введенным через канал бронхофиброскопа «BF-1T20» (Olympus, Япония) в среднедолевой бронх, выполняли забор секрета. Вязкоэластические свойства

(ВЭС) образцов секрета бронхов определяли методом утончающейся нити [8] путем измерения времени релаксации (ВР, с) секрета прибором «Реотестер» (Россия). Для изучения функциональной активности ресничек мерцательного эпителия (МЭ) биоптат со шпоры среднедолевого бронха помещали в питательную среду Хенкса, частоту биения ресничек МЭ (Гц) фиксировали с помощью микроскопа «Micros MC-10» (Австрия), телевизионной камеры «SK-2134 AIP» (Sony, Япония), монитора, прибора регистрации движения биологических объектов и компьютера [9]. Биоптаты для морфологического исследования фиксировали в жидкости Карнуа, после обезжизивания заливали в парафин. Срезы толщиной 4–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Полутонкие срезы толщиной до 1 мкм готовили на ультрамикротоме «ЛКВ-8800» (Швеция), окрашивали толуидиновым синим. Компьютерную морфометрическую оценку изображений биоптатов в виде микрофотографий выполняли в графическом редакторе «Adobe Photo-Shop 5.0» [10]. Измеряли высоту ресниччатой каймы и эпителиального пласта, толщину базальной мембраны (мкм).

Статистический анализ полученного материала проводили с помощью экспертной системы [11] на основе стандартных методов вариационной статистики, с оценкой достоверности различий по t критерию Стьюдента, критерию χ^2 К. Пирсона и использованием корреляционного и дискриминантного анализа.

Результаты

На момент начала наблюдения, показатели скорости общего МЦК легких у больных БА оказались более низкими по сравнению с параметрами у здоровых лиц ($25,7 \pm 2,4$ и $43,3 \pm 0,9\%$ за 1 час, соответственно, $p < 0,001$), установленных нами в выполненных ранее исследованиях [12]. В результате анализа индивидуальных значений скорости МЦК у здоровых лиц и больных БА, с учетом величины среднеквадратичного отклонения (s) от среднего значения (M), нами были статистически обоснованы границы «нормы» и градации отклонения от нее для показателя МЦК. За диапазон «нормы» были взяты изменения, находящиеся в пределах $M \pm 1,65s$ (МЦК более 36,9% за 1 час). Отклонения в интервале $1,65-3\sigma$ от среднего значения были отнесены к умеренной (1-й) степени МЦН (МЦК в пределах от 36,9 до 29,7% за 1 час), $3-5\sigma$ — к значительной (2-й) степени МЦН (МЦК в интервале от 29,6 до 19,0% за 1 час), свыше 5σ — к выраженной (3-й) степени МЦН (МЦК менее 19,0% за 1 час).

Среди 92 больных астмой МЦН выявлена у 78 (85%) пациентов, в том числе 1-я степень —

Таблица 1. Сравнительная характеристика средних значений показателей скорости МЦК, частоты биения ресничек МЭ, ВР секрета бронхов и активности эндобронхита в выборках больных БА с различной выраженностью МЦН

Показатели	МЦН отсутствует, (n=14)	МЦН 1-й степени, (n=20)	МЦН 2-й степени, (n=38)	МЦН 3-й степени, (n=20)
МЦК, % за 1 час	40,7±1,4	35,3±1,9*	29,7±2,5***	17,5±3,8***
Частота биения ресничек МЭ, Гц	7,19±0,25	5,31±0,74*	4,46±0,60**	2,33±0,21***
ВР секрета, с	0,027±0,008	0,039±0,008	0,058±0,009*	0,077±0,015**
ИАЭ, % от макс.	13,3±1,6	23,8±4,7*	44,2±6,4***	58,6±3,4***

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — достоверность различий с больными в выборке с отсутствием МЦН.

Таблица 2. Сравнительная характеристика средних значений некоторых морфометрических показателей бронхобиоптатов в выборках больных БА с различной выраженностью МЦН

Показатели	МЦН отсутствует, (n=14)	МЦН 1-й степени, (n=20)	МЦН 2-й степени, (n=38)	МЦН 3-й степени, (n=20)
Длина ресничек МЭ, мкм	6,15±0,52	4,97±0,23*	4,06±0,36**	0,69±0,28***
Высота эпителия, мкм	42,5±2,0	40,2±6,4	60,3±8,3*	58,9±10,5
Толщина базальной мембраны, мкм	5,5±0,35	8,3±1,42	8,9±1,63*	10,1±2,2*

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — достоверность различий с больными в выборке с отсутствием МЦН.

у 20 (22%) больных, 2-я степень — у 38 (41%) пациентов и 3-я степень — в 20 (22%) случаях. У 14 (15%) больных показатели скорости МЦК находились в пределах «нормальных» значений.

Снижение интегрального показателя скорости МЦК носило прогрессирующий характер в зависимости от тяжести течения астмы. Так, крайне низкие средние значения скорости МЦК у больных тяжелой БА достоверно отличались в сравнении с показателями как у пациентов с легким течением астмы (17,6±3,8 и 37,2±2,9% за 1 час, соответственно, $p < 0,001$) так и у больных с БА средней тяжести (30,4±1,6% за 1 час, $p < 0,001$). При тяжелой астме для 14 (70%) пациентов была характерна МЦН 3-й степени, лишь у 5 (25%) больных выявлена 2-я степень МЦН ($\chi^2 = 8,52$; $p < 0,01$), и всего у 1 (5%) пациента установлена МЦН 1-й степени. Среди больных среднетяжелой БА 3-я степень МЦН наблюдалась только у 6 (12%) пациентов, у 31 (65%) зарегистрирована МЦН 2-й степени ($\chi^2 = 33,78$; $p < 0,001$), а 1-я степень МЦН была установлена у 11 (23%) больных. При легком течении болезни 3-я степень МЦН не была выявлена, МЦН 2-й степени определялась лишь у 2 (8%) пациентов, в то время как в 8 (33%) случаях была зарегистрирована МЦН 1-й степени, а у 11 (59%) обследованных МЦН отсутствовала.

Нарастание тяжести МЦН у больных БА было обусловлено снижением функциональной способности ресничек МЭ наряду с избыточной вязкостью секрета бронхов, при этом у пациентов с выраженным угнетением скорости МЦК

установлены максимальные проявления такого дисбаланса (табл. 1).

При морфологическом исследовании бронхобиоптатов воспалительные изменения в слизистой оболочке были выявлены у 85 (92%) больных БА. Влияние на выраженность МЦН оказывала активность воспаления. Гиперемия, отечность слизистой оболочки и гиперсекреция (ИАЭ более 55,0% от макс.) преобладали в эндоскопической картине у 18 (90%) больных с МЦН 3-й степени и у 25 (65%) пациентов с МЦН 2-й степени. У больных с МЦН 1-й степени выраженное воспаление обнаружено только у 4 (20%) обследованных, у 14 (70%) пациентов воспаление было умеренным (ИАЭ в пределах 22,0-44,0% от макс.), а у 2 (10%) больных отсутствовало. У 10 (70%) пациентов с отсутствием МЦН воспаления не было выявлено, у 4 (30%) установлена его умеренная интенсивность.

Корреляционный анализ в общей выборке 78 больных с МЦН продемонстрировал наличие достоверной зависимости снижения скорости МЦК от активности воспалительного процесса в бронхах ($r = -0,38$; $p < 0,01$), выраженности цилиарной дискинезии ($r = 0,33$; $p < 0,01$) и повышения ВЭС секрета ($r = -0,24$; $p < 0,05$).

Выраженность МЦН зависела от тяжести структурных морфологических изменений в слизистой оболочке бронхов (табл. 2).

Так, более или менее «нормальный» план строения слизистой оболочки имела у 11 (79%) пациентов с отсутствием МЦН и у 10 (50%) больных с МЦН 1-й степени: эпителий места-

ми приобретал переходный характер, содержал много бокаловидных клеток, базальная мембрана была утолщена, встречались участки с многослойным эпителием. У 12 (86%) больных с отсутствием МЦН реснитчатая кайма сохранялась полностью, а у 2 (14%) пациентов обнаружены участки ее разрежения. Среди больных с МЦН 1-й степени наличие разреженной каймы наблюдалось у 17 (85%) обследованных, у остальных 3 (15%) пациентов отмечалось полное отсутствие МЭ на фоне плоскоклеточной метаплазии. Последняя была характерна для 20 (53%) больных с МЦН 2-й степени, при этом участки метаплазии чередовались с зонами полной десквамации эпителия или областями с относительно «нормальным» его строением. У 11 (29%) пациентов с наличием МЦН 2-й степени наблюдалась полная десквамация эпителия. Только у 7 (18%) больных в указанной выборке эпителий находился в стадии «гиперсекреции» при практически сохраненном плане строения. У пациентов с МЦН 3-й степени в 3 (15%) случаях наблюдалась полная десквамация эпителия, у 12 (60%) больных эпителий был метаплазирован, реснитчатая кайма отсутствовала. В стадии метаплазии реснички МЭ сохранялись в единичных случаях, на фоне полного разрежения реснитчатой каймы. У 5 (25%) больных с МЦН 3-й степени были обнаружены участки с сохранившимся МЭ. Несмотря на такую разнобразную морфологическую картину, в общей выборке больных с наличием МЦН выявлена достоверная взаимосвязь между скоростью МЦК и длиной ресничек МЭ ($r=0,29$; $p<0,05$).

В результате 48-и недельного мониторинга, у больных БА были определены значительные различия ответа на стандартную базисную терапию по параметрам количества дневных и ночных симптомов астмы, потребности в

препаратах для купирования приступов, показателю ОФВ₁. Так, у 65 (71%) участников исследования установлена фармакотерапевтически контролируемая или частично контролируемая астма (1-я группа), у 27 (29%) больных течение болезни расценено как неконтролируемое (2-я группа). Полный или частичный контроль над симптомами астмы был получен у 21 (88%) из 24 пациентов с исходно установленным легким течением БА, у 35 (73%) из 48 больных среднетяжелой астмой и только у 9 (45%) из 20 больных тяжелой БА. Методом ретроспективного анализа у больных в указанных группах были зафиксированы статистически значимые отличия параметров исходных клинико-функциональных и эндоскопических симптомов и зарегистрирована их динамика изменения в течение 48-и недель терапии (табл. 3).

Установлено, что у больных 1-й группы в течение всего периода наблюдения сохранялась клиническая ремиссия БА, показаний к госпитализации не возникало, коррекция лечения осуществлялась в амбулаторных условиях. Принципиально иной была картина течения заболевания у больных во 2-й группе. Клинические проявления БА у них отличались частыми и тяжелыми рецидивами, необходимостью увеличения дозы ИГКС и подключения СГКС. У 7 (26%) больных этой группы оставалась потребность в постоянном приеме СГКС (средняя доза преднизолона по истечении 48-и недель составила $5,2 \pm 0,3$ мг/сут, начальная — $12,4 \pm 1,2$ мг/сут), а у 14 (52%) пациентов возникла необходимость в назначении коротких (7-14 дней) курсов СГКС в дозе, не превышающей 15 мг/сут преднизолона.

У больных в 1-й группе к 12-й неделе наблюдения параметры ОФВ₁ значительно увеличились в сравнении с исходными значениями, и на протяжении всего

Таблица 3. Сравнительная характеристика средних значений клинико-функциональных и эндоскопических показателей в группах больных БА в процессе 12-и и 48-и недель мониторинга

Показатели	Исходные		Через 12 недель		Через 48 недель	
	1-я группа (n=65)	2-я группа (n=27)	1-я группа (n=65)	2-я группа (n=27)	1-я группа (n=65)	2-я группа (n=27)
Дневные симптомы, число/сут	3,82±0,79	7,21±1,20*	0,85±0,14	4,91±1,33**	0,11±0,09	3,15±1,02**
Ночные симптомы, число/сут	0,80±0,11	1,42±0,27*	0,28±0,10	1,12±0,39*	0,03±0,01	0,49±0,14**
Препараты для купирования приступов, ингаляций/сут	3,39±0,14	5,72±0,91*	1,01±0,22	3,93±0,85**	0,10±0,03	2,04±0,68**
ОФВ ₁ , % от должн	71,2±3,1	63,0±2,4*	85,2±3,3	68,2±3,9**	89,1±4,2	69,6±5,0**
ИАЭ, % от макс	40,0±3,6	55,4±4,2**	14,8±2,2	25,0±2,6**	15,1±2,9	25,0±3,4*

Примечание. * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$ — уровни значимости различий показателей между 1-й и 2-й группами на различных этапах наблюдения.

Таблица 4. Сравнительная характеристика средних значений показателей деятельности МЦС в группах больных БА с различным ответом на 48-недельную терапию

Показатели	Исходные		Через 48 недель		P ₁ , P ₂
	1-я группа (n=65)	2-я группа (n=27)	1-я группа (n=65)	2-я группа (n=27)	
Частота биения ресничек МЭ, Гц	4,30±0,41	2,75±0,12***	6,15±0,24	3,97±0,89*	p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Длина ресничек МЭ, мкм	4,82±0,29	2,56±0,36***	5,24±0,75	2,83±0,50**	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ВР секрета, с	0,042±0,012	0,074±0,006*	0,035±0,005	0,053±0,007*	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
МЦК, % за 1 час	31,8±2,1	20,2±2,5**	39,3±1,4	28,2±2,9**	p ₁ <0,01 p ₂ <0,05

Примечание. * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001 — уровни значимости различий показателей между 1-й и 2-й группами на различных этапах наблюдения;

p₁ — уровень значимости различий исходных показателей и через 48 недель терапии в 1-й группе;

p₂ — уровень значимости различий исходных показателей и через 48 недель терапии во 2-й группе.

Таблица 5. Характер обратимости МЦН в группах больных БА с различным ответом на 48-недельную терапию (количество больных в абсолютных значениях и %)

Показатели	Исходные		Через 48 недель	
	1-я группа (n=65)	2-я группа (n=27)	1-я группа (n=65)	2-я группа (n=27)
МЦН отсутствует	13 (20,0)	1 (3,7)*	22 (33,8)	3 (11,1)*
1-я степень МЦН	18 (27,7)	2 (7,4)*	25 (38,5)	8 (29,6)
2-я степень МЦН	27 (41,5)	11 (40,7)	15 (23,1)	6 (22,2)
3-я степень МЦН	7 (10,8)	13 (48,1)**	3 (4,6)	10 (37,0)**

Примечание. * — p<0,05; ** — p<0,001 — уровни значимости различий показателей между 1-й и 2-й группами на различных этапах наблюдения.

периода исследования были достоверно выше, чем у пациентов во 2-й группе. Кроме того, к завершению мониторинга у 30 (46%) больных 1-й группы была достигнута полная ликвидация признаков обострения эндобронхита, у 28 (43%) пациентов отмечалась существенная положительная динамика с сохранением остаточных явлений обострения воспалительного процесса, и только у 7 (11%) больных не получено изменений в эндоскопической картине. В то же время, у 8 (30%) пациентов 2-й группы выявлялись признаки обострения воспаления, частичная регрессия воспалительного процесса отмечена у 17 (63%) больных, а у 2 (7%) пациентов наблюдалось усиление активности эндобронхита. При всем этом клинические признаки МЦН (хрипы при аускультации, непродуктивный кашель, выделение вязкой мокроты) сохранялись у 19 (70%) больных 2-й группы и только у 15 (23%) пациентов 1-й группы (χ²=18,31; p<0,001).

К завершению наблюдения, между больными в изучаемых группах сохранялись достоверно значимые различия практически по всем показателям (табл. 4).

У пациентов в 1-й группе с высокой степенью достоверности по отношению к исходным

показателям повысилась скорость МЦК и частота биения ресничек МЭ. У больных во 2-й группе, наряду с отсутствием значимой динамики морфологических изменений, сохранялись выраженные нарушения цилиарной активности МЭ и оставались высокими показатели ВЭС секрета бронхов. Скорость МЦК у них, хотя и достоверно повысилась в сравнении с исходными показателями, была существенно ниже, чем у больных в 1-й группе, что указывало на недостаточную обратимость МЦК под действием лечения (табл. 5).

Действительно, если в 1-й группе к завершению наблюдения МЦН 3-й и 2-й степени сохранялась только у 18 (28%) больных, то во 2-й группе уже у 16 (59%) пациентов (χ²=8,15; p<0,01). Таким образом, МЦН 3-й и 2-й степени оказывала существенное влияние на исходы лечения. В результате дискриминантного анализа было установлено, что данные группы пациентов, изначально, с достоверностью 99% различались по интегральному показателю скорости МЦК. На основании установленных закономерностей разработан способ прогнозирования фармакотерапевтического контроля за течением БА с использованием дискриминантного уравнения:

$$d = -0,651 \times \text{МЦК (\% за 1 час)},$$

где d — дискриминантная функция, граничное значение которой составляет $-17,52$. При d менее или равном $-17,52$ прогнозируют фармакотерапевтически контролируемое или частично контролируемое течение БА, при d более $-17,52$ прогнозируют фармакотерапевтически неконтролируемое течение астмы с вероятностью правильного прогноза $92,5\%$.

При дискриминантном анализе между указанными группами были установлены не менее значимые различия по исходными значениями параметров, взаимосвязанных с интегральным показателем МЦК. Для прогнозирования фармакотерапевтического контроля за течением БА предлагается применять дискриминантное уравнение:

$$d = -0,468 \times \text{ИАЭ (в \% от максимального значения)} - 180,08 \times \text{ВР секрета (с)} + 0,513 \times \text{Длина ресничек МЭ (мкм)} + 0,210 \times \text{Двигательная активность ресничек МЭ (Гц)},$$

где d — дискриминантная функция, граничное значение которой составляет $-20,34$. При d более или равном $-20,34$ прогнозируют фармакотерапевтически контролируемое или частично контролируемое течение БА, при d менее $-20,34$ прогнозируют фармакотерапевтически неконтролируемое течение астмы с вероятностью правильного прогноза $94,1\%$.

Обсуждение

У больных БА тяжесть МЦН связана с выраженностью проявлений воспаления и РМ в ДП, и может являться дополнительным фактором, определяющим характер течения болезни [13]. Указанное суждение находит свое подтверждение в выявленном нами прогрессирующем снижении скорости МЦК преимущественно у больных тяжелой и среднетяжелой астмой, а установленные корреляционные взаимосвязи между степенью МЦН, выраженностью эндобронхита и морфологическими изменениями в бронхобиоптатах в полной мере отражают характер взаимоотношений состояния функции МЦК и тяжести воспалительных и перестроечных процессов в ДП. Действительно, результаты исследований J.V. Fahy et al. [14] свидетельствуют о том, что десквамация эпителия, его инфильтрация воспалительными клетками, увеличение количества депозитов коллагена в субэпителиальной зоне играют главную роль в формировании степени тяжести астмы и бронхиальной гиперреактивности. Концепция РМ бронхов у больных БА связывает персистирующую и необратимую обструкцию со структурными изменениями ДП.

В работе Н. Nagai [15] подчеркивается, что у больных БА развитие процесса РМ сопровождается гипертрофией/гиперплазией гладкомышечных элементов, ростом и формированием новых сосудов, десквамацией эпителия, гиперплазией бокаловидных клеток, накоплением коллагена в зонах, расположенных ниже базальной мембраны. Такие изменения приводят к дисфункции МЭ и модификации ВЭС секрета бронхов, в совокупности рассматривающихся в качестве основных механизмов развития МЦН с последующим формированием мукостаза и персистирующей обструкции бронхов, не полностью обратимой под влиянием терапии. В исследовании Б.И. Козлова [16], нарушения функции МЦК в период обострения болезни выявлялись у 100% больных БА, в том числе у 70% была установлена МЦН 2-й и 3-й степени. В фазу ремиссии у 48% больных функция МЦК оставалась сниженной. Автор подчеркивает связь нарушения ВЭС секрета бронхов и МЦК, что способствовало нарастанию бронхиальной обструкции.

Результаты проведенного нами исследования указывают на то, что несмотря на проводимую длительную патогенетическую терапию, проявления МЦН у больных БА потенцируют лежащий в основе клинических проявлений астмы воспалительный процесс в ДП, усугубляя картину течения болезни. Другими словами, у больных с неконтролируемым течением БА доказанное наличие стойкой МЦН, вероятно, является одной из причин невозможности достижения контроля над симптомами астмы. Поэтому, низкие исходные показатели МЦК у больных БА и отсутствие картины восстановления активности МЦС на фоне стандартной базисной терапии являются факторами риска неблагоприятного исхода астмы, формирования вторичных фармакотерапевтически резистентных форм болезни. На наш взгляд, такое утверждение имеет право на существование наряду с другими модифицируемыми (курение, неадекватная терапия) и немодифицируемыми (связанными с тяжестью течения БА) причинами развития неконтролируемой астмы, выявленными в исследованиях SMART [17] и GOAL [18]. Как считает L. Vjerner [19], у больных БА воспаление в мелких ДП, к формированию которого МЦН имеет непосредственное отношение, утяжеляет течение болезни, поэтому в лечении важно использовать препараты, достигающие дистальных бронхов. По его мнению, ИГКС недостаточно эффективно воздействуют на воспаление в мелких ДП, что приводит к их фиброзным изменениям и прогрессированию болезни. Альтернативой могут являться антагонисты лейкотриеновых рецепторов, которые, как показано на

моделях астмы у животных, предотвращают РМ бронхов.

К сожалению, в повседневной клинической практике ограниченные сведения о характере функционирования МЦС у больных БА не позволяют в полной мере проводить целенаправленную коррекцию нарушений МЦК, что не может не влиять на результаты лечения пациентов и эффективность профилактических мероприятий. Предложенные нами дискриминантные уравнения могут служить математической моделью прогнозирования недостаточного фармакотерапевтического контроля астмы и явиться основой дифференцированного вмешательства с целью своевременной коррекции МЦН и оптимизации патогенетической терапии БА.

Заключение

Таким образом, у 85% больных БА выявляется снижение скорости МЦК и формируется МЦН, степень которой зависит от тяжести заболевания, активности воспаления и выраженности РМ бронхов. Развитие МЦН тесно сопряжено с нарушением структуры и функции реснитчатого аппарата МЭ и повышением ВЭС секрета бронхов. У больных БА, получающих стандартную базисную терапию в полном объеме в течение 48-и недель, в 29% случаев выявлено фармакотерапевтически неконтролируемое течение заболевания, характерное для тяжелой и среднетяжелой астмы.

Одной из причин резистентности БА к стандартной базисной терапии является стойкая МЦН, которая сохраняется у 59% пациентов с неконтролируемым течением болезни. Недостаточная обратимость изначально измененного МЦК связана с низкой динамикой регрессии воспаления бронхов и структурной реституции слизистого покрытия ДП, не полным восстановлением функциональной способности ресничек МЭ и отсутствием существенного улучшения ВЭС трахеобронхиального секрета. Предполагаемый уровень фармакотерапевтического контроля БА можно прогнозировать с вероятностью более 90% по величине исходных значений интегрального показателя МЦК, или тесно связанным с ним параметрам ИАЭ, частоты биения и длины ресничек МЭ, ВР секрета бронхов решением дискриминантных уравнений.

Литература

1. Архипов В. В., Цой А. Н., Гавришина Е. В. Клинико-экономическая модель базисной терапии бронхиальной астмы. *Клин. мед.* 2007; 2: 63-7.
2. Difficult/therapy-resistant asthma. ERS Task Force on difficult/therapy-resistant asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1198.
3. Vignola A. M., Mirabella F., Costanzo G. et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003; 123 (Suppl 3): 417-22.
4. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11 (1): 1-6.
5. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. М.: Атмосфера, 2007.
6. Дидковский Н. А., Дворецкий Л. И., Копьева Т. Н. и соавт. Особенности исследования мукоцилиарного транспорта у больных с хронической бронхолегочной патологией (модификация радиоизотопного метода). *Пульмонология* 1992; 4: 14-7.
7. Овчаренко С. И., Шеянов М. В., Маколкин В. И. Факторы риска и пути предотвращения ранних неблагоприятных исходов бронхиальной астмы. *Тер. архив* 1998; 3: 18-22.
8. Добрых В. А., Базилевский А. В., Рожков А. Н. Изучение вязкоупругих свойств содержимого дыхательных путей методом утончающейся нити. *Лаб. дело* 1988; 7: 26-7.
9. Приходько В. Б. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки бронхов у больных хроническим бронхитом после лазерных бронхосанаций и применения препарата изотиарбамин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 1996.
10. Волкова Л. И., Будкова А. А., Будков С. Р., Богомяков В. С. Морфологическая оценка слизистой бронхов при разных формах бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2002; 5: 68-72.
11. Ульяновцев Н. В. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека. Новосибирск: Наука, 1993.
12. Одириев А. Н., Андриевская И. А., Луценко М. Т. Вклад изменений в системе медиаторов воспаления в формирование мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой. *Бюл. физиол. и патол. дыхания* 2008; 29: 18-21.
13. Ten Hacken N. H. T., Postma D. S., Timens W. Airway remodeling and long-term decline in lung function in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003; 9: 9-14.
14. Fahy J. V., Corry D. B., Boushey H. A. Airway inflammation and remodeling in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6 (1): 15-20.
15. Nagai H. Immunopharmacological approach to elucidating the mechanism of allergic inflammation. *Allerg. Inter.* 2005; 54: 251-61.
16. Козлов Б. И. Состояние мукоцилиарной системы у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Пробл. клин. мед.* 2005; 4: 88-91.
17. Bousquet J., Boulet L., Peters M.J. et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir. Med.* 2007; 101: 2437-46.
18. Bateman E. D., Boushey H. A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836-44.
19. Bjermer L. Time for a paradigm shift in asthma treatment: from relieving bronchospasm to controlling systemic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120 (6): 1269-75.